



T.C.

BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**UROLİTİAZİS'Lİ KEDİLERDE BÖBREK HASARININ
ARAŞTIRILMASI**

Veteriner Hekimi

Habibe ÖZDEMİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Halil İbrahim GÖKCE

BURDUR-2025

T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**UROLİTİAZİS'Lİ KEDİLERDE BÖBREK HASARININ
ARAŞTIRILMASI**

Veteriner Hekim

Habibe ÖZDEMİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Halil İbrahim GÖKCE

Bu araştırma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 0994-YL-24 proje numarası ile desteklenmiştir.

BURDUR-2025

KABUL ve ONAY

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Habibe ÖZDEMİR tarafından *Prof. Dr. Halil İbrahim GÖKCE* yönetiminde hazırlanan “*Ürolitiazis’li Kedilerde Böbrek Hasarının Araştırılması*” başlıklı tez çalışması jüri üyeleri olarak tarafımızdan okunmuş; kapsamı ve niteliği açısından Veterinerlik İç Hastalıkları Anabilim Dalında *Yüksek Lisans Tezi* olarak oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Sınavı Tarihi

..../..../.....

Prof. Dr. Mustafa KABU
Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Başkan

Prof. Dr. H. İbrahim GÖKCE
Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Jüri

Prof. Dr. Ramazan YILDIZ
Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Jüri

ONAY

Bu tez, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu ... / ... / Tarih vesayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Unvanı, Adı Soyadı
Müdür
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Mesleki anlamda gelişmemde yardımlarını esirgemeyen başta danışman hocam Prof. Dr. Halil İbrahim GÖKCE olmak üzere, mesleki hayatım boyunca arkamda duran aileme, arkadaşlarıma ve yol arkadaşım Kadir AKSOY'a teşekkürlerimi sunarım.



ETİK BEYAN

“Ürolitiazis’li Kedilerde Böbrek Hasarının Araştırılması” başlıklı tez çalışmamdaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. H. İbrahim GÖKCE danışmanlığında Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

Habibe ÖZDEMİR

20/01/2025

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	i
KABUL VE ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN SAYFASI	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER	vi
TABLolar	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TÜRKÇE ÖZET	xiv
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Böbrek Hastalıkları	3
2.2.Ürolitiazis	3
2.2.1. Kalsiyum Okzalat ve Struvit Kristalleri	5
2.2.1.1.Etiyoloji	6
2.2.1.2.Patogenez	7
2.2.1.3.Klinik Belirtiler ve Laboratuvar Bilgileri	11
2.2.1.4.Tanı	13
2.2.1.5.Tedavi	16
2.3.Böbrek Hasarı Biyomarkırları	19
2.3.1. Akut Böbrek Hasarını Gösteren Biyobelirteçler	19
2.3.2. Glomeruler Hasar ile İlgili Biyobelirteçler	20
2.3.3. Tubülointerstisyel Hasar ile İlgili Biyobelirteçler	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM	42
3.1. Hayvan Materyali	42
3.2. Klinik Muayeneler	42
3.3. Kan Örneklerinin Alınması	42
3.4. İdrar Örneklerinin Alınması	43
3.5. Biyokimyasal Analizler	43
3.6. Röntgen ve Ultrason Uygulamaları	44
3.7. İstatiksel Analizler	44
4. BULGULAR	45
4.1. Biyokimyasal Analizler	47
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	67
KAYNAKLAR	69
ÖZGEÇMİŞ	89

ŞEKİLLER

Şekil 4.1. Kedide böbrekte ürolith (kırmızı ok).	46
Şekil 4.2. Kedide idrar kesesinde ürolith (mavi ok).	47
Şekil 4.3. Kedide üretrada ürolith (kırmızı ok).	47
Şekil 4.4. Kedilerin sSDMA, sKIM-1 ve ROC Curve grafiği.	52
Şekil 4.5. Kedilerin iSDMA, iKIM-1 ve iNGAL ROC Curve grafiği	52



TABLOLAR

Tablo 4.1.	Ürolitiasizli kedilerin bazı biyokimyasal değerleri (Ort±SD).	48
Tablo 4.2.	Kontrol Grubu ve urolitiasizli kedilerin SDMA, KIM-1 ve NGAL değerleri (Ort±SD).	49
Tablo 4.3.	Kontrol Grubu, sCr<2 ve sCr>2 grubu kedilerin serum ve idrar SDMA, KIM-1 ve NGAL değerleri (Ort±SD).	50
Tablo 4.4.	ROC analizi sonucu elde edilen SDMA, KIM-1 ve NGAL cut-off (kesim noktası) değerleri.	51
Tablo 4.5.	Tablo 4. 5. Tablo Kesim noktasına göre SDMA, KIM-1 ve NGAL değerlerine artış gösteren kedi sayısı (%).	53
Tablo 4.6.	Ürolitiasizli kedilerin SDMA, KIM-1, NGAL, sCr ve BUN parametreleri arasındaki korelasyon değerlendirmesi, değerler korelasyon katsayısı (r) olarak verilmiştir.	55
Tablo 4.7.	Ürolitiasizli sCr >2 grubunda yer alan kedilerin SDMA, KIM-1, NGAL, sCr ve BUN parametreleri arasındaki korelasyon değerlendirmesi, değerler korelasyon katsayısı (r) olarak verilmiştir.	56
Tablo 4.8.	Ürolitiasizli sCr <2 grubunda yer alan kedilerin SDMA, KIM-1, NGAL, sCr ve BUN parametreleri arasındaki korelasyon değerlendirmesi, değerler korelasyon katsayısı (r) olarak verilmiştir.	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
ABH	Akut Böbrek Hasarı
ABY	Akut Böbrek Yetmezliği
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ADMA	Asimetrik Dimetilarginin
ALB	Albümin
ALP	Alkelin fosfataz
ALT	Alanin Aminotransferaz
ANP	Atriyel Natriüretik Peptit
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BUN	Kan Üre Nitrojen
Ca	Kalsiyum
CaOx	Kalsiyum Okzalat
Cl ⁻	Klor
sCr	Serum kreatinin
EG	Etilen Glikol
EPO	Eritropoetin
ESWL	Ekstrakorporeal Şok Dalgası Sitotripsisi
FABP	Yağ Asidi Bağlayıcı Protein
FGF	Fibroblast Growth Factors
FLUTD	Feline Lower Urinary Tract Disease
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GGT	Gamma Gutamiltransferaz
GLOB	Globülin
GLU	Glukoz
H ⁺	Hidrojen
HB	Hidrostatik Basınç
HCO ₃ ⁻	Bikarbonat
IgG	İmmunoglobulin G
IHC	İmmünohistokimya
IL-1	İnterleukin-1
IL	İnterleukin
IRIS	Uluslararası Renal İlgili Topluluğu
K ⁺	Potasyum
KBH	Kronik böbrek hasarı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KET	Keton
Kg	Kilogram
KIM-1	Kidney Injury Molecule-1
KOB	Kolloidal Ozmotik Basınç
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
KY	Kalp Yetmezliği
LEU	Lökosit
LFA	İnflamasyon
LRS	Laparoskopik Radikal Sistektomi

MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin
MCV	Mean Corpuscular Volume
MI	Myokard Infarktüsü
ml	Mililitre
mmHg	Milimetre Cıva
MMP	Matriks Metalloproteinazlar
Na⁺	Sodyum
Na⁺K⁺ATPaz	Sodyum Potasyum Adenozin Trifosfataz
NAG	N-Asetil-β-D Glukozaminidaz
NGAL	Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin
NH₃	Amonyak
NH₄⁺	Amonyum
NO	Nitrit
NK-1	Neurokinin - 1
NO	Nitrik Oksit
NPN	Azotlu Bileşikler
NSAID	Non Steroidal Antienflamatuar İlaçlar
OD	Optik Dansite
P	Fosfor
PCX	Podokaliksin
PE	Pulmoner Emboli
PH	Hidrojen Kuvveti
PNL	Perkütan Nefrolitotomi
PO	Per Oral
PPAR	Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör
PRO	Protein
PTH	Paratiroid Hormon
RAAS	Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
RBF	Rezidual Böbrek Fonksiyonu
RCC	Renal Hücre Karsinomu
REF	Referans
RRT	Renal Replasman Tedaviler
SAP	Strüvit Aktivite Ürünü
SC	Subkutan
SCr	Serum Kreatinin
SDMA	Simetrik Dimetilarjinin
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SMC	Düz Kas Hücreleri
TBİL	Total Bilirubin
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör
TP	Total Protein
TSAT	Transferrin Satürasyonu
UO	Ürotral Obstrüksiyon
UPC	İdrar Proteinini Keatinin Oranı
URO	Urobilinojen
URS	Üreteroskopi
USG	Ultrasonografi
uSG	İdrar Özgül Ağırlığı

ÖZET

Urolitiazis' li Kedilerde Böbrek Hasarının Araştırılması

Hazırlanan bu yüksek lisans tez projesinde ürolitiazisli veya kristalüri olan kedilerde olası böbrek hasarı ve böbrek fonksiyon kaybı araştırılmıştır. Kedilerde böbrek hastalıkları oldukça sık görülmekte olup özellikle yüksek protein içeren mamalarla evde beslenen kedilerde bu oran daha da artmaktadır. Bu kedilerde özellikle üriner sistem enfeksiyonları ile birlikte üriner sistem taşları da sık görülmektedir. Erken teşhis ve tedavi edilmeyen üriner sistem taşları böbreklerde başlangıçta akut böbrek hasarı (ABH), ilerlediğinde de geri dönüşümsüz kronik böbrek hasarına (KBH) neden olmaktadır. Hayvanlarda böbrek yetmezliğinin belirlenmesinde yoğun olarak kan üre nitrojen (BUN), kreatinin, glomerular filtrasyon hızı (GFH) ve proteinüri gibi kriterler kullanılmaktadır. Ancak bu parametrelerin referans değerler üstüne çıktığı durumlarda nefronların %70'den fazlası devre dışı kalmış olmakta yani olgu kronikleşmiş ve geç kalınmış olmaktadır. Akut böbrek hasarı geri dönüşümlü olup bu nedenle erken teşhis ve tedavi çok önemlidir. Kedilerde Bu çalışmada urolitiazisli kedilerde tubuler hasarı ve GFH'ındaki düşüşü daha erken teşhis eden biyomarkırlar kullanılarak böbrek hasarı araştırılmıştır. Çalışmada, urolitiazisli 20 ve klinik olarak sağlıklı 10 kedi kullanıldı. Çalışmada yer alan kediler farklı yaş, cinsiyet ve ırktan oluşturuldu. Bu kedilerden serum ve idrar örnekleri alınarak bu örneklerde biyokimyasal analizler yapıldı. Analiz sonuçlarına göre urolitiazisli kedilerden serum kreatinin (sCr) değerinin 2mg/dL'den küçük (sCr<2) ve büyük (sCr>2) olmak üzere iki eşit grup oluşturuldu. Bu hayvanlardan alınan serum (s) ve idrar (i) örneklerinde symmetric dimethylarginine (SDMA), kidney injury molecule 1 (KIM-1) ve idrarlarında neutrophil gelatinase associated-lipocalin (NGAL) ölçümleri kedi spesifik ELISA kitleri kullanılarak yapıldı. Sonuç olarak ürolitiazis kaynaklı üriner obstrüksiyon olan kedilerde sSDMA, sKIM-1 ve iSDMA, iKIM-1 ve iNGAL değerlerindeki anlamlı artışlar belirlenmiş. KIM-1 ve idrar NGAL değerlerindeki artışlar ürolitiazisli kedilerde %55-70 oranında akut tubuler hasarın geliştiğini göstermektedir. SDMA değerindeki artışlar ise ürolitiazisli kedilerin %50-55'inin GFH'nın negatif yönde etkilendiğini ve kedilerin bir kısmının KBH'nın erken devresinde (IRIS evre I-II) olduğu göstermektedir. Çalışmada kreatinin artmadan (Grup sCr<2mg/dL) KIM-1, NGAL ve SDMA düzeyindeki artışlar bu markırların ürolitiazisli kedilerde akut tubuler hasarın ve erken KBH'nın belirlemede kreatininden daha duyarlı olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Biyokimya, Kedi, Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1), Neutrophil Gelatinase Associated-Lipocalin (NGAL), Symmetric Dimethylarginine (SDMA), Ürolitiazis.

ABSTRACT

Investigations of Kidney Damage in Cats with Urolithiasis

In this master's thesis project, possible kidney damage and loss of kidney function in cats with urolithiasis or crystalluria were investigated. Kidney diseases are quite common in cats, and this rate increases especially in cats fed at home with high protein foods. Urinary tract infections and urinary tract stones are common in these cats. Urinary system stones that are not diagnosed and treated early cause acute kidney damage (AKI) in the kidneys initially and irreversible chronic kidney damage (CKD) as it progresses. Criteria such as blood urea nitrogen (BUN), creatinine, glomerular filtration rate (GFR) and proteinuria are widely used to determine renal failure in animals. However, in cases where these parameters exceed the reference values, more than 70% of the nephrons become disabled, meaning the case becomes chronic and late. Acute kidney injury is reversible and therefore early diagnosis and treatment is of great importance. Therefore, in this study, kidney damage in cats was investigated using biomarkers that detect tubular damage and decrease in GFR earlier in cats with urolithiasis. In the study, 20 cats with urolithiasis and 10 clinically healthy cats were used. The cats included in the study were consisted of different ages, genders and breeds. Serum (s) and urine (u) samples were taken from these cats and biochemical analyzes were performed on these samples. According to the analysis results, 20 cats with urolithiasis were equally divided into two groups: serum creatinine (sCr) values less than 2mg/dL ($sCr < 2$) and greater ($sCr > 2$). Cat-specific ELISA kits were used to measure symmetric dimethylarginine (SDMA), kidney injury molecule 1 (KIM-1), and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in serum and urine samples. As a result, significant increases in sSDMA, sKIM-1 and iSDMA, iKIM-1 and iNGAL values were determined in cats with urinary obstruction caused by urolithiasis. Increases in KIM-1 and NGAL values indicate that acute tubular damage develops in 55-70% of cats with urolithiasis. Increases in SDMA values show that GFR is negatively affected in 50-55% of cats with urolithiasis and that some of the cats are in the early stage of CKD (IRIS stage I-II). In the study, increases in KIM-1, NGAL and SDMA levels without increasing creatinine (Group $sCr < 2\text{mg/dL}$) reveal that these markers are more sensitive than creatinine in detecting acute tubular damage and early CKD in cats with urolithiasis.

Key Word: Biochemistry, Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1), Neutrophil Gelatinase Associated-Lipocalin (NGAL), Symmetric Dimethylarginine (SDMA), Urolithiasis.

1. GİRİŞ

Böbrek yetmezliği kedilerde en sık görülen, kedilerin sağlığını ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir bozukluktur. Böbrek yetmezliği böbreklerin kandaki atık maddeleri ve fazla sıvıyı filtreleme yeteneğini kaybetmesidir. Şiddetli böbrek hastalığı böbrek yetersizliğine yol açar; yetersizlik akut ve kronik olmak üzere iki forma ayrılır. Akut böbrek yetmezliği sıklıkla geri dönüşümlü özelliktedir. Kronik böbrek yetmezliğinde ise nefronlarda irreverzibl bozukluklar oluşur ve bu nedenle geri dönüşümsüzdür (Hazıroğlu ve Milli, 2001; Grauer, 2005). Böbrek yetmezliğinin etiyolojisinde toksik, iskemik, obstrüktif, neoplastik ve enfeksiyöz nedenler yer almaktadır (Ross, 2011).

Obstrüktif üriner sistem bozuklukları ürolitiazis, üretral plaklar, üretral daralma, pıhtılaşmış kan ve tümörlere bağlı olarak gelişmektedir. Özellikle ürolitiazis olguları tıkanmaların en yaygın sebebidir. Tıkanmaya bağlı idrar akışı engellendiğinde glomerüler filtrasyonda ani bir azalma, enfeksiyon ve ödem gelişir. Bu devam ettiğinde nefronlarda patolojik değişiklikler, tübüler atrofi, fibröz ve apoptoz gelişir. Tek böbreği ya da her ikisini birlikte etkileyebilir. Bu nedenle organizmadan atılması gereken metabolitler ve diğer zararlı maddeler kanda ve vücutta birikir. Bu zararlı maddelerin birikimi sonucunda üremik sendrom meydana gelir. Üremi ile ilgili bulguların uzun süreli olmasıyla karakterize olan yetersizlik daima geri dönüşümsüzdür. Dolayısı ile böbrek hastalıklarında erken tanı ve tedavisi son derece önemlidir (Monaghan ve ark., 2012).

Ürolitler, renal tübüler sıvıda ya da bu bileşenlere göre aşırı doymuş renal interstisyel sıvıda oluşur. Genel olarak, ürolit oluşumunu etkileyen faktörler arasında idrar pH' ı, renal mineral atılımı, promotörlerin varlığı, inhibitörlerin yokluğu ve enfeksiyon veya inflamasyonun varlığı yer alır. Struvit (magnezyum-amonyum-fosfat) ve kalsiyum okzalat (CaOx) kedilerde en sık görülen ürolitlerdir (Forrester ve ark., 2007).

Akut böbrek hasarı (ABH) ve kronik böbrek hasarının (KBH) teşhisinde kan üre nitrojen (BUN), kreatinin, dansite, glomerular filtrasyon hızı (GFH) gibi birçok biyokimyasal parametrelerle birlikte röntgen ve ultrason (USG) gibi görüntüleme teknikleri kullanılmaktadır (Hall ve ark., 2016). Yapılan çalışmalarda serum üre ve kreatinin gibi parametrelerdeki artışlar ancak nefronların %70'i fonksiyon göremez olduğu durumlarda ortaya çıkmaktadır (Hall ve ark., 2014; Hall ve ark., 2016). Bu durum böbreklerdeki hasarın geri dönüşümsüz olduğunu göstermekte olup aynı zamanda yapılan tanı ve tedavinin başarılı olması için geç kalınmış anlamına gelmektedir. Bu nedenle üre ve kreatinin gibi biyokimyasal parametreler böbrek hasarının erken teşhisinde yetersiz kalmaktadır. Röntgen ve ultrason gibi görüntüleme yöntemleri ise saha çalışmalarında uygulanabilirliği, yorumlanmasında uzmanlık gerektirmesi ve maliyeti nedeniyle bazı dezavantajlara sahiptir (Bonventre, 2007).

İnsanlarda ve farklı hayvan türlerinde yapılan çalışmalar Simetrik dimetilarginin (SDMA; Dahlem ve ark., 2017; Jepson ve ark., 2008), Sistatin C (Herget-Rosenthal, 2005), Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1; Nowak ve ark., 2016; Sabbisetti ve ark., 2013; Zhang ve ark., 2008) ve Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) (Hu ve ark., 2020) gibi böbrek biyomarkırlarının nefronların %25'i hasar gördüğünde bile tanı için kullanılabildiğini ve böbrek hasarının erken tanısı için uygun olduğunu göstermektedir (Hall ve ark., 2014; Hall ve ark., 2016).

Yapılan bu yüksek lisans tez çalışmasında üriner sistemde ürolit veya idrarda kristalüri belirlenen kedilerde böbrek hasarının gelişip gelişmediğinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca klasik olarak böbrek yetmezliğinin belirlenmesinde kullanılan BUN ve kreatinin gibi parametrelerle serum ve idrar SDMA, KIM-1 ve idrar NGAL gibi böbrek biyomarkırları karşılaştırılarak bu markırların erken tanıdaki yeterlilikleri ortaya konulacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbrek Hastalıkları

Böbrek hastalıkları veteriner hekimlikte sağaltımının zorluğu ve uzun zaman alması nedeniyle büyük önem arz etmektedir. Evde beslenen kedilere protein oranı yüksek gıdaların verilmesi nedeniyle böbrek hastalıklarına bu kedilerde daha sık rastlanmaktadır. İleri yaştaki kedilerde, kronik böbrek yetmezliğine yol açan ilerleyici böbrek fonksiyon kaybı ön plandadır ve on yaşından büyük kedilerin %50'sine yakın bir bölümünde bu tür böbrek hastalıkları görülmektedir (Chen ve ark., 2020; Gardner, 1988).

Böbrek hastalığı çoğunlukla subklinik olup normal böbrek yapısındaki ve fonksiyonundaki herhangi bir sapmayı ifade eder. Hastalığın şiddetine bağlı olarak çeşitli derecelerde böbrek yetersizliği gelişir ve klinik olarak akut ve kronik şekilde seyreder. Akut böbrek yetmezliği çoğu zaman iskemik ya da toksik nedenlerden dolayı oluşur ve böbreğin tübüler bölümünü etkileyip; aniden gelişen oligüri ya da anüri ve azotemi ile karakterize olur. Bu durum akut glomerüler ya da interstisyel zedelenmeden ya da akut tübülus nekrozundan ileri gelir. Akut böbrek yetmezliği sıklıkla geri dönüşlü özelliktedir. Kronik böbrek yetmezliği birçok kronik böbrek hastalığı ya da düzensizlikler sonucu oluşur ve böbreğin herhangi bir bölümünü etkileyebilir. Üremi ile ilgili bulguların uzun süreli olmasıyla karakterize olan yetersizlik daima geri dönüşümsüzdür (Hazıroğlu ve Milli, 2001; Grauer, 2005). Akut böbrek hasarını önlemek ve geri dönüşümsüz olan kronik böbrek yetmezliğini engelleyebilmek için erken teşhis ve tedavi son derece önemlidir (Grauer, 2005).

2.2. Ürolitiasis

Ürolitiasis, idrar yollarının herhangi bir yerindeki taşların nedenlerini ve etkilerini ifade eden genel bir terimdir. Ürolitiasis kavramsal olarak tek bir nedeni olan tek bir hastalık olarak değil, daha ziyade altta yatan birden fazla anormalliğin işareti olarak görülmelidir. Bu nedenle, ürolitiasis sendromu, kombinasyon halinde idrardaki boşaltım metabolitlerinin taş oluşturma riskini aşamalı olarak artıran genetik, doğumsal ve edinsel patofizyolojik faktörlerin ortaya çıkması olarak tanımlanabilir.

Optimal olmayan koşullar altında, bazı atıklar, özellikle de mineraller kristaller oluşturmak üzere çökerler. Bu kristalize mineraller üriner sistemde tutulursa, büyüyebilir ve taş oluşturmak üzere toplanabilirler (Lulich ve ark., 2013).

Makroskopik bir ürolit esas olarak bir veya daha fazla kristalize biyojenik mineral ile nispeten az miktarda organik matriksten oluşur. Genellikle bir mineral baskın olsa da, birçok ürolitin bileşimi karışıktır. Mineral kombinasyonları ürolit boyunca düzensiz bir şekilde karışmış olabilir veya katmanlar (laminasyonlar) halinde birikmiş olabilir. Her ürolit bir nidus, taş, kabuk ve yüzey kristalleri içerebilir. Bir ürolitin nidusu veya çekirdeği ürolit büyümesinin belirgin bir şekilde başladığı alan olarak tanımlanmaktadır. Taş terimi ürolitin ana gövdesini ifade eder. Kabuk terimi, taşın gövdesini tamamen çevreleyen önceden sputize olmuş materyal tabakasını belirtir. Yüzey kristalleri terimi, ürolitin en dış yüzeyinin tam olmayan bir şekilde kaplanmasını tanımlamak için kullanılır. Bir mineral türünün %70 veya daha fazlasını içeren, farklı bileşimde bir nidus veya kabuk içermeyen bir ürolit, bu mineral ile tanımlanmaktadır. Bir mineralin %70'inden daha azını içeren bir ürolit “karışık” ürolit olarak tanımlanır. Bir nidus bileşimine sahip bir ürolit ile nidustan farklı mineral bileşimine sahip bir veya daha fazla çevre katmanına sahip bir ürolit “bileşik” ürolit olarak adlandırılır (Osborne ve Lulich, 2009).

Kedilerin idrarı, CaOx ve magnezyum amonyum fosfat gibi tuzların aşırı doygunluk koşulları altında çözelti içinde kalabildiği karmaşık bir çözeltilidir. Bununla birlikte bu idrar, çökeltme için potansiyel bir enerjiye veya çözünmüş tuzlardan kristaller oluşturma eğilimine sahiptir. Kristaller toplanır ve idrar yapılmadan önce taşa dönüşürse ürolitler oluşur. Kedi ürolitleri en yaygın olarak idrar kesesi ve üretrada bulunurlar ancak böbrekler ve üreterlerde de yer alabilirler. Ürolitiazis, alt idrar yolu hastalığı olan kedilerin %25 kadarını etkileyebilir (Forrester ve ark., 2010). Struvit (magnezyum-amonyum-fosfat) ve CaOx kedilerde en sık görülen mesane taşlarıdır. Ayrıca ürat, kalsiyum fosfat, silikat, sistin, ksantin ve karışık taşlar kedilerde görülen diğer idrar yolu taşlarıdır (Kopečný ve ark., 2021).

Ürotral obstruksiyonlu (UO) kedilerin çoğu sağlıklıdır; ancak alt üriner bulguları olan kedilerin az bir kısmında ürolitiazis ve enfeksiyon görülür (sırasıyla

%10-22 ve %2-15). Ürotral obstrüksiyon, nefron tübüler basıncında ani bir artışa neden olarak GFH'de azalma ve post-renal azotemiye neden olur. Üriner obstrüksiyonun giderilmesi tipik olarak BUN ve kreatinin değerlerinde düşüşle sonuçlanır; bu da obstrüksiyon sırasındaki azoteminin büyüklüğünün altta yatan böbrek fonksiyonunun göstergesi olmadığını düşündürmektedir (Cooper, 2015; Kruger ve ark., 1991; Lekcharoensuk ve ark., 2001).

2.2.1. Kalsiyum Okzalit ve Struvit Kristalleri

1980'lerin ortalarından itibaren, kedilerde CaOx ürolitlerinin sıklığında gözle görülür bir artış meydana gelirken, struvit ürolitlerinin sıklığında bir azalma meydana gelmiştir. 2002 yılında Minnesota Ürolit Merkezi'ne gönderilen 95.000 kedi ürolitinin yaklaşık %55'i kalsiyum oksalattan oluştuğu rapor edilmiştir. Daha sonraları diyetlerin oksalat kristalürisi için risk faktörlerini azaltmak için yeniden düzenlenmesi ile birlikte bu oran %41'e düşmüştür (Osborne ve ark., 2009).

CaOx ürolitleri orta ve ileri yaştaki kedilerde gelişme eğilimindedir. CaOx ürolitiazis riskinin artmasıyla ilişkili faktörler; idrar asitleştirici diyetlerle beslenmek, tek bir marka kedi mamasıyla beslenmek, sadece kapalı alanda tutulmak ve kedinin İran ırkından olmasıdır. CaOx ürolit oluşumunun, idrar kalsiyum ve oksalat ile aşırı doygun olduğunda meydana geldiği bildirilmiştir, ancak tüm sağlıklı kediler kalsiyum ve oksalat ile aşırı doygun idrara sahiptir. Bir çalışmada, asitleştirici diyetle beslenen sağlıklı kedilerde idrarın CaOx ile doygunluğunun yüksek olduğu ve bunun idrar pH'sı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bununla birlikte idrarla kalsiyum, oksalat veya sitratın atılımında önemli bir fark olmadığı bu nedenle, belki de diyet, genetik veya kendine özgü diğer risk faktörlerinin de idrar yolu taşı oluşumunda etkili olabileceği vurgulanmıştır (Hall ve ark., 2017b).

CaOx ürolitleri, struvit ürolitlerinden farklı olarak kolayca çözülemezler (DeFarges ve ark., 2013; Lulich ve ark., 2013). CaOx ürolitleri ile böbrek hastalığı arasında bilinen bir bağlantı vardır (O'Kell ve ark., 2017). CaOx taşı olan bazı kedilerde görülen artan böbrek fonksiyonu kaybının, idrar tıkanmasından kaynaklanan hasardan kaynaklanması muhtemeldir. Bunun nedeni, enfeksiyon insidansının artması

veya diğerk ilişkili hasarlar olabilir. CaOx üroliti olan kedilerde SDMA, kreatinin ve idrar özgül ağırlığının (uSG) arttığı ve diğerk tüm kedilere kıyasla yaşam süresinin kısaldığı bildirilmiştir (Hall ve ark., 2017b).

Struvit ürolit vakaların yaklaşık %95'i kısırlaştırılmış kedilerden oluşmaktadır. Kedilerde strüvit ürolitlerinin oluşumu idrar konsantrasyonu, pH ve taşojenik minerallerin aşırı tüketimi veya atılımı gibi metabolik faktörlerden etkilenmektedir (Hostutler ve ark., 2005). Strüvit ve CaOx ürolitiyazisi için diyet risk faktörlerini değerlendiren epidemiyolojik bir çalışmada, ürolitiyazisi olmayan kontrol hayvanlarına kıyasla mevcut ürolitiyazisi olan kedilerde artan magnezyum, fosfor, kalsiyum, klorür ve lif konsantrasyonlarının strüvit oluşumunu desteklediği saptanmıştır. Diyetteki yağ içeriği arttıkça struvit ürolit oluşumu azalmıştır. Bununla birlikte, vücuttaki minerallerin etkileşimleri strüvit ürolit oluşumunu değiştirmede bireysel faktörlerden daha önemli olduğu bildirilmiştir (Lekcharoensuk ve ark., 2001). Diyetteki protein kaynağının azotlu atık üretimini, idrar asidifikasyonunu ve strüvit oluşumunu değiştirebileceği öne sürülmüştür. Ek olarak, protein taş oluşumu için bir nidus görevi görebilecek organik materyal sağlayabilir (Funaba ve ark., 2001). Sitrat gibi doğal inhibitörler, CaOx oluşumunu azaltmak için önerilen mekanizmaya benzer şekilde, struvit ile göreceli idrar aşırı doyunluğunu azaltabilmektedir (Yu ve Gross, 2007).

2.2.1.1. Etiyoloji

Genel olarak, taş oluşumunu etkileyen faktörler arasında idrar pH'sı, renal mineral atılımı, promotörlerin varlığı, inhibitörlerin yokluğu ve enfeksiyon veya inflamasyonun varlığı yer alır. Strüvit ürolitiyaziste, strüvit aktivite ürünü (SAP) olarak adlandırılan ve bir çözeltideki diğerk çözünen maddelerle reaksiyona girmekte serbest olan strüvit kristallerinin konsantrasyonu da taş oluşumunu etkiler. SAP, idrarın aşırı doymuş hale geldiği noktaya kadar arttığında, kristaller toplanarak ürolitleri oluşturur. SAP' ın daha da artmasıyla spontan kristalleşme meydana gelebilir (Westropp ve Buffington, 2005).

Diyet nem içeriğinin CaOx ürolit oluşumunu ve kedi idiyopatik sistit insidansını etkilediği bildirilmiştir. Artan nem, sırasıyla kristallojenik substratların

aşırı doyumluğunu ve idrar konsantrasyonunu azaltabilir. Bununla birlikte diyetdeki nem içeriğinin kedilerde strüvit taşı oluşumunu etkilediği kesin olarak gösterilememiştir (Lekcharoensuk ve ark., 2001).

Sütrivit taş oluşumunda net bir cinsiyet yatkınlığı bildirilmemiş olmakla birlikte (Houston, 2003), Ragdoll, Chartreux, Oriental Shorthair, Domestic Shorthair ve Himalayan dahil olmak üzere bazı ırkların strüvit taşı oluşumunda daha yüksek risk taşıdıkları ifade edilmektedir (oran: >2). Riskin azaldığı belirtilen ırklar arasında ise Rex, Abyssinian, Burmese, Russian blue, Birman ve Siamese'nin yanı sıra karışık ırk kediler de bulunmaktadır (olasılık oranı: <0,5) (Thumchai, 1996).

Her yaştan kedide strüvit ürolitiyazis oluşmakta olup kedilerin medyan yaşı bir çalışmada 5,75 yıl olarak bulunmuştur ve bu yaş CaOx taşı olan kedilerden önemli ölçüde daha düşüktür. Dört yaşından büyük kedilerde strüvit taşı görülme olasılığı, dört yaşından küçük kedilere kıyasla 2,5 kat daha fazladır. En yüksek insidans 4 ila 7 yaş arasındaki kedilerde görülmüş olup, 1 ila 2 yaş arasındaki kedilere kıyasla risk 10 kat daha fazladır. Enfeksiyon kaynaklı taşlar en sık 1 yaşından küçük veya 10 yaşından büyük kedilerde görülmüştür (Thumchai, 1996).

2.2.1.2. Patogenezi

Üriner taş oluşumu farklı mekanizmaların bir sonucudur. Ürik asit veya sistin taşlarının nedeni aşırı doyumluk iken, enfeksiyon taşları ise bakteriyel metabolizmadan kaynaklanır (Moe, 2006). En yaygın fraksiyon olan kalsiyum içeren taşların oluşumu daha karmaşıktır ve şaşırtıcı bir şekilde henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Son kanıtlar hem serbest hem de sabit taş oluşumunun mümkün olduğunu göstermektedir (Wendt-Nordahl ve ark., 2008).

İnhibitörlerin ve promotörlerin eşit olmayan oranı, böbreklerde taş oluşumunun veya ürolitiyazisin karmaşık sürecinden sorumludur (Sathish ve ark., 2010). İdrarın kalsiyum ve oksalat tuzları ile aşırı doyum hale gelmesi ve ardından kristal partikül oluşumu, böbrek taşı oluşumunun arkasındaki ana nedendir ve aşırı doyumluk itici güçtür (Aggarwal ve ark., 2013). Taş oluşumu sürecine dahil olan

mekanizma, kristal fraksiyonlarının çekirdeklenmesini, bu kristallerin bazı böbrek içi yapılar ile etkileşime girebilecekleri bir boyuta kadar büyümesini veya toplanmasını, bu kristallerin böbrek veya böbrek toplama sistemi içinde hapsedilmesini ve ardından daha fazla agregasyon veya ikincil çekirdeklenmeyi ve nihayetinde klinik taşı oluşturmayı içerir (Ratkalkar ve ark., 2011).

Kristaller ya renal tübüler sıvıda ya da bu bileşenlere göre aşırı doymuş renal interstisyel sıvıda oluşur; bu da idrar hacminin azalması, idrar pH'sında değişiklik, hiperkalsiüri, hiperürikozüri, hipositratüri, hiperoksalüri gibi taş oluşturan bileşenlerin salgılanmasının artmasına neden olan mekanizmalar veya bu faktörlerin bir kombinasyonunun bir sonucu olabilir (Sakhaee ve ark., 2012). Taş oluşturunucuların idrarı ve muhtemelen tübüler sıvısı, normal sağlıklı yetişkinlere göre genellikle daha yüksek oranda aşırı doymuştur ve bu da kristallerin çekirdeklenmesini ve büyümesini destekler (Ratkalkar ve ark., 2011).

Daha önce de açıklandığı üzere, kalsiyum veya oksalatın tek başına veya birlikte aşırı atılımı ve düşük idrar hacmi, CaOx süpersatürasyonunun artmasına neden olmaktadır. Genetik yatkınlık ve çevresel faktörler arasındaki farklı oranlardaki karşılıklı etkiler hem hiperkalsiüriyi hem de hiperoksalüriyi teşvik eder. Nadir bir otozomal resesif bozukluk olan birkaç genetik bozukluk, daha fazla oksalat alımı ve düşük kalsiyum alımını içeren diyet rutini, hem bağırsak hem de böbrekte bulunan anyon taşıyıcılarının potansiyel anormallikleri, mal absorptif hastalıklar (enterik hiperoksalüri) dışında bağırsaklarda oksalat emiliminin artması, bağırsağın normal florasındaki değişiklikler ve böylece kolonda oksalatın parçalanmasının azalması, primer hiperoksalüri tip 1 ve 2 olarak adlandırılan bir hiperoksalüri formuna neden olabilir (Coe ve ark., 2005).

CaOx taşlarının oluşumunu artıran faktörler arasında yüksek oksalat, sodyum, kalsiyum, ürat, düşük üriyon pH'sı ve düşük idrar hacmi yer alırken, inhibitörler arasında nefrokalsin ve idrar protrombin fragmanı-1, osteopontin gibi organik maddeler ve sitrat, magnezyum gibi çeşitli inorganik maddeler bulunmaktadır (Aggarwal ve ark., 2013).

Yüksek D vitamini dozları, oksalattan zengin diyet, çeşitli metabolik bozukluklar ve bağırsak bypass ameliyatı gibi bir dizi diyet bileşeni idrarda oksalat ve kalsiyum konsantrasyonlarının artmasına neden olur. CaOx ve kalsiyum fosfat taşları beyaz, gri veya siyah renkli olup radyo-opak bir görünüm sergilerler, kabaca 1 cm çapındadırlar ve radyografilerde yoğun ve keskin sınırlı yapılar olarak görünürler (Tiwari ve ark., 2012). Renal tübüler asidoz ve hiperparatiroidizm gibi tıbbi durumlar kalsiyum fosfat taşları ile birliktelik göstermektedir (Mirian ve ark., 2010).

Kalıcı asidüri, hidrojen iyonlarını tamponlamak için karbonat ve fosforun kemik mobilizasyonunu teşvik eden düşük dereceli metabolik asidoz ile ilişkili olabilir. Kalsiyumun eş zamanlı mobilizasyonu, kalsiyumun renal tübüler geri emiliminin inhibisyonu ile birleştiğinde, idrarla kalsiyum atılımının artmasına (hiperkalsiüri) neden olur. İdrar pH değeri 5,99 ile 6,15 arasında olacak şekilde formüle edilmiş diyetlerle beslenen kedilerde CaOx üroliti oluşma olasılığı 3 kat daha fazladır (Lekcharoensuk ve ark., 2001a). Hiperkalsemi ve CaOx üroliti olan 5 kedide, asitleştirici diyetlerin veya idrar asitleştiricilerin kesilmesi serum kalsiyum konsantrasyonunun normalleşmesiyle ilişkilendirilmiştir (McClain ve ark., 1999). Bununla birlikte, birçok kedi asitleştirici diyetlerle beslenmekte ve yine de çok azında hiperkalsemi, metabolik asidoz ve CaOx ürolitiyazis geliştiği görülmektedir. Bu nedenle, gastrointestinal hiper emilim veya kalsiyum ve/veya oksalatın artmış renal atılımı gibi ek faktörler duyarlı kedilerde önemli olabilir. Diyetle alınan kalsiyum fazlalığı, D vitamini fazlalığı veya hipofosfatemi nedeniyle bağırsaktan kalsiyum emiliminde artış meydana gelebilir. Renal tübüler geri emilimin azalması (furosemid ve kortikosteroidler) veya vücut depolarından kalsiyum mobilizasyonunun artması (asidoz, hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, aşırı vitamin D) ile kalsiyumun renal atılımında artış meydana gelebilir (Ling ve ark., 1990).

Bir vaka kontrol çalışmasında, düşük nem ve düşük protein içeren diyetlerle beslenen kedilerde CaOx ürolitiyazis riskinin arttığı bildirilmiştir. Yüksek proteinli diyetler tüketen kedilerde su tüketimi, idrar hacmi ve idrarla fosfor atılımının arttığı, kalsiyum atılımının ise artmadığı bildirilmiştir. İntravasküler hacim azalması ve idrar hacmi konsantrasyonu, idrarın kalsiyum ve oksalat ile süper doygunluk riskini artırır. Nem içeriği yüksek diyetlerle beslenen kedilerde, nem içeriği düşük diyetlerle

beslenen kedilere kıyasla CaOx üroliti gelişme olasılığı yaklaşık üçte birdir (Lekcharoensuk vd., 2001a).

Piridoksin (B6 vitamini), oksalik asitin önemli bir öncüsü olan glioksilatın glisine transaminasyonunu artırır. Bu nedenle, piridoksin eksikliği endojen üretimi ve ardından oksalat atılımını artırır. Bu sendromun doğal olarak ortaya çıkan bir formu henüz bildirilmemiştir. Ayrıca, B6 vitamini takviyesi, yeterli düzeyde B6 vitamini içeren bir diyetle karşılaştırıldığında idrarla oksalik asit atılımını azaltmamaktadır (Wrigglesworth ve ark., 1999).

Hem diyetle magnezyum kısıtlaması hem de magnezyum takviyesi kedilerde CaOx ürolitiyazis riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir; sonuç olarak, CaOx ürolitiyazisi en aza indirmek için diyetler ne ciddi şekilde kısıtlanmalı ne de magnezyum ile desteklenmelidir (Lekcharoensuk ve ark., 2001a). Sodyum klorür takviyesinin insanlarda idrarla kalsiyum atılımını artırdığı uzun zamandır öne sürülmektedir. Ancak, Lekcharoensuk ve ark. (2001b) tarafından yapılan bir epidemiyolojik çalışmada bu hipotezi desteklememiş ve diyetle alınan sodyumun artırılmasının kedilerde CaOx üroliti riskini azalttığını belirlenmiştir (Lekcharoensuk ve ark., 2001b).

Üriner pH, SAP' ın belirlenmesinde en önemli faktördür. İdrarın asidifikasyonu fosfatların deprotonasyonuna neden olur ve üç değerlikli anyonlar halinde bulunan idrar fosfatının toplam oranını artırarak SAP' ı azaltır (Buffington ve ark., 1990). İdrar pH'sı ve SAP, hem diyet modifikasyonu hem de idrar asitleştiricilerinin uygulanmasıyla azaltılmıştır (Funaba ve ark., 2001). Strüvitin çözünürlüğü, idrar pH'sı <6,4 olduğunda en üst düzeye çıkar (Yu ve Gross, 2007).

Strüvit ürolitiyazise başka faktörler de katkıda bulunabilir. Kedi idrarındaki çözünebilir proteinlerin SAP' tan bağımsız olarak strüvit kristalleşmesinin destekleyicileri olarak hareket ettiği gösterilmiştir. Bazen enfeksiyon, üreaz üretimi yoluyla her ikisi de strüvit ürolitiyazise katkıda bulunabilecek idrar amonyum konsantrasyonunu ve pH'ını artırabilir. Üreaz, üreyi amonyağa (NH₃) dönüştürür ve bu da hidrojen iyonlarının tamponlanması yoluyla amonyum (NH₄⁺) oluşumuna

neden olabilir. Amonyum, strüvit oluşumuna doğrudan katkıda bulunur ve lokal üroendotelyal hasar yoluyla dolaylı olarak nidus oluşumunu kolaylaştırır (Matsumoto ve Funobo, 2008).

2.2.1.3. Klinik Belirtiler ve Laboratuvar Bulguları

Hematüri, pollaküri, strangüri ve dizüri alt üriner sistem hastalığının yaygın klinik belirtileridir ve kistik taş için spesifik değildir. Alt idrar yolu rahatsızlığı olan 1 ila 10 yaş arası kedilerin çoğunda idiyopatik sistit vardır (%55 ila %64). Erkek kedilerde üretra tıkanır ve buna bağlı olarak idrar akımının miktarında veya kalitesinde azalma, idrar akımının olmaması ve idrar kesesinde şişkinlik gibi belirtiler ortaya çıkar. Eğer idrar yolu herhangi bir noktada yırtılırsa, çevre bölgelere idrar sızıntısına dair belirtiler tespit edilebilir (Drobatz, 2009).

Hastanın biyokimyasal profili ve tam kan sayımı normal olabilir. Bazı durumlarda, anormallikler belirli bir ürolit tipine işaret edebilir, örneğin hiperkalsemi CaOx veya kalsiyum fosfat ürolitleriyle birlikteliği görülebilir. Azotemi, üst ya da alt üriner sistem obstrüksiyonu ile birlikte görülebilir (Ross ve ark. (2007). Obstrüktif olmayan nefrolitlerin varlığının kronik böbrek hastalığı olan kedilerde böbrek yetmezliğine yol açıp açmadığı henüz belirsizdir. Hem üst hem de alt idrar yollarındaki ürolitler sekonder enfeksiyona neden olabilir (Ross ve ark., 2007).

Lökositöz bazı vakalarda piyelonefrit ile birlikte görülebilir ancak basit sistit ile ilişkili değildir (Bartges, 2004). İdrar tahlili, tüm üriner hastalıklar için tanısal değerlendirmenin önemli bir parçasıdır. Kristal çözünürlüğü idrar pH'sından etkilenir. Strüvit ürolitlerinin alkali idrarda; kalsiyum fosfatın alkali ila nötr idrarda; CaOx ve silikanın nötr ila asidik idrarda ve ürat, ksantin, sistinin asidik idrarda oluşma olasılığı daha yüksektir (Adams ve Syme, 2005). İdrar yolu hastalığı olmayan hastalarda, CaOx ve strüvit kristalleri, toplandıktan sonra 4 ila 6 saatten fazla soğutulmuş veya analiz edilmiş idrar örneklerinde oluşabilir, ancak üroliti olan hastalarda, taze idrar örneğindeki (<60 dakika) kristalüri, ürolit bileşimi hakkında ipuçları sağlayabilir. Alkali idrar strüvit aktivite ürününü artırır ve strüvit ürolitiazis ile birlikte yaygın olarak bulunur. Taş oluşumu olmaksızın görülen kristallüri patolojik değildir ve

sağlıklı hayvanlarda bulunabilir. İn vitro kristal oluşumu uzun süreli depolama, soğutma ve alkalileştirme sonucunda meydana gelebilir (Albasan ve ark., 2003). Kristalüri, taze idrar örneklerinin değerlendirilmesiyle doğrulanabilir. Piyüri, eş zamanlı enfeksiyondan kaynaklanabilir. Bakteriyel enfeksiyonu tespit etmek için sistosentez yoluyla idrar kültürü yapılması önerilmektedir (Hostutler ve ark., 2005).

İdrar sedimenti incelemesinde piyüri veya bakteriüri görülebilir. İdrar kültürü tüm ürolitiazis vakalarında endikedir. İdrar, mesane mukozası biyopsisi ve ürolit kültürü sonuçları birleştirildiğinde kistik taşlı köpeklerin %75'inde enfeksiyon belgelenmiştir. Belirli ürolit tipleri için özel testler önerilebilir (örneğin, CaOx üroliti olan hastalarda hiperadrenokortisizm testleri) (Gatoria ve ark., 2006).

Üriner sistem taşlarının palpasyonu, özellikle aşırı kilolu veya gergin hastalarda zor olabilir. Mesane boşsa ve birden fazla taş varsa, mesane palpasyonunda krepitan bir his fark edilebilir. Üretral taşlar bazen rektal olarak veya perine veya penil üretranın palpasyonu yoluyla palpe edilebilir. Büyük ve sert bir mesane üretral obstrüksiyonu düşündürülebilir. Bununla birlikte, üroabdomen durumunda, mesane boş olabilir (palpe edilemez) ve hastanın gergin ve ağrılı bir karnı olabilir. (Defarges ve ark., 2020).

Hasta subklinik olabilir. Köpek ve kedilerde üreter obstrüksiyonu ile ilişkili hidronefroza büyümüş bir böbrek palpe edilebilir; ancak çoğu kedinin obstrüksiyonda bile kronik olarak küçük böbrekleri vardır. Tek taraflı renal veya üreteral obstrüksiyon, kontralateral böbrek hastalığı olmadığı sürece üremi ile ilgili klinik belirtilere neden olmayabilir. Böbrek parankiminin işlevselliğine ve enfeksiyon varlığına bağlı olarak üremi ile ilişkili ateş, kilo kaybı veya dehidrasyon gibi sistemik hastalık belirtileri mevcut olabilir. Üreteral obstrüksiyon veya enfeksiyon ile birlikte ağrısı olabilir (Defarges ve ark., 2020).

CaOx nefroliti olan kedilerde azotemi, renomegali, hematüri ve abdominal ağrı gibi böbreklerle ilgili klinik belirtiler olabilir. Bununla birlikte, birçok nefrolit klinik olarak sessizdir. Üreter taşı olan kediler anoreksi, kusma, uyuşukluk ve kilo kaybı gibi

spesifik olmayan klinik belirtilerle ortaya çıkabilir. Üreter taşı sıklıkla üreter tıkanıklığına neden olur ve kronik böbrek hastalığı ile ilişkilidir (Kyles ve ark., 2005).

2.2.1.4. Tanı

Kronik böbrek hastalığı olan kedilerde nefrolitiazis ve üreterolitiazis giderek daha fazla belirlendiğinden, kronik böbrek hastalığı teşhisi konulan tüm kedilere radyografi önerilmektedir (Ross ve ark., 2007). Radyografi, radyopak olan strüvit taşlarının saptanması için hassas bir testtir. Taşlar küçükse (<3 mm), ultasonografi veya çift kontrastlı sistografi tespit için radyografiden daha üstündür (Hostutler ve ark., 2005).

Üroliti olan kedilerde idrar tahlilinin yanı sıra tam kan sayımı ve serum biyokimya profili de yapılmalıdır. CaOx üroliti olduğundan şüphelenilen veya bilinen kedilerde eş zamanlı hastalıkların ekarte edilmesi ve hiperkalseminin değerlendirilmesi önemlidir. Nedeni bilinmemekle birlikte, CaOx üroliti olan kedilerin yaklaşık 1/3'ünde hiperkalsemi saptanmıştır. Hiperkalseminin değerlendirilmesi total serum kalsiyum, iyonize kalsiyum ve paratiroid hormon (PTH)'yi içerir. Hiperkalsemi genellikle idiyopatik olduğundan, total serum kalsiyum ve iyonize kalsiyum artar ancak PTH konsantrasyonu normal veya düşüktür. (Osborne ve ark., 1996; McClain ve ark., 1999).

İdrar tahlili, CaOx üroliti olan kedilerde tipik olarak asidik bir pH gösterir. Bu ürolitler tipik olarak enfeksiyonla ilişkili değildir, ancak bazı hastalarda özellikle E. coli ile ikincil bakteriyel enfeksiyonlar mevcut olabilir. İdrar tahlilinde CaOx kristalleri görülebilse de, bunlar ürolitlerin mevcut olup olmadığının veya ürolit bileşiminin güvenilir bir göstergesi değildir. Üroliti olan bazı kedilerde kristalüri yoktur ve nadiren, üroliti olanlarda taştaki türden farklı idrar kristalleri olabilir. (Bartges ve ark., 2004; Buffington ve Chew, 1997).

Alkali idrar SAP' ı artırır ve genellikle struvit ürolitiazis ile birlikte bulunur. Taş oluşumu olmaksızın kristalüri patolojik değildir ve sağlıklı hayvanlarda bulunabilir. İn vitro kristal oluşumu uzun süreli saklama, soğutma ve alkalinizasyonun

bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Kristalüri, taze idrar örneklerinin değerlendirilmesiyle doğrulanabilir. Piyüri, eş zamanlı enfeksiyondan kaynaklanabilir. Bakteriyel enfeksiyonu değerlendirmek için sistosentez yoluyla idrar kültürü yapılması önerilir (Albasan ve ark., 2003; Huston, 2002).

Radyografi: Tetkik radyografilerinde idrar kesesinde görülen opasitelerin çoğu taşlardır. Diğer olasılıklar arasında mineralize neoplazi ve mukozal duvar mineralizasyonu yer almaktadır (Park ve Wrigley, 2007). CaOx ve struvit ürolitleri genellikle radyoopaktır; ancak bu ürolitlerin %1,7 ile %5,2'si inceleme radyografilerinde görülmez ve tespit edilemeyen bu ürolitler genellikle küçüktür (<1 mm). Ürat, sistin ve kalsiyum fosfat taşları değişken şekilde radyoopaktır ve araştırma radyografilerinin yaklaşık %25'i bu ürolitler için negatif olarak yorumlanır. Survey radyografi ile yanlış negatif sonuç insidansı tüm ürolit tipleri için %13'tür. Üretral taşlar, özellikle de tüm üretra görüntüye dahil edilmemişse, kolayca gözden kaçabilir. Erkek köpeklerde pelvik organlarla karışıklığı önlemek için, üretranın engelsiz bir görüntüsünü elde etmek amacıyla pelvik organlar öne doğru çekmek faydalı olabilir (Weichselbaum ve ark., 1999).

Böbreklerdeki mineral opasitesi böbrek taşı, böbrek parankiminin kalsifikasyonu (nefrokalsinoz), kalsifiye tümörler veya mineralize kistlerden kaynaklanabilir. Üreter bölgesindeki mineral opasitelerin çoğu taşları temsil eder. Derin sirkumfleks iliak arterin uçtan görünümü distal üreter lezyonu sanılabilir (Feeney ve Johnston, 2007). Meme uçları ve diğer yapılar da ürolitlerle karıştırılabilir. Lateral ve dorsoventral radyografik görünümeler karşılaştırılmalıdır. Küçük üreter taşları veya kolonik içeriğin üzerinde bulunanlar gözden kaçabilir; kedilerde üreterolitleri tespit etmek için survey radyografinin duyarlılığı %81'dir (Kyles ve ark., 2005).

Kontrast Radyografi; Pnömosistografi (negatif kontrastlı sistografi) taş tespitinde survey radyografiden daha duyarlıdır ve yanlış negatif oranı %6,5'tir. Mesanenin gazla şişirildiği ve kontrast maddenin damlatıldığı (bir kedi veya küçük köpek için yaklaşık 1 ila 3 mL ve büyük bir köpek için 3 ila 5 mL) çift kontrastlı radyografi, ürolit tespiti için tanısal doğruluğu daha da artırır ve yanlış negatif oranı

%4,5'tir (Weichselbaum ve ark., 1999). Taş tespiti için, 5 mm derinlikte (yaklaşık 1 ila 5 mL) 200 mg/mL kontrast madde havuzu (bir kısım kontrasta bir kısım salin), taşın varlığını veya yokluğunu belirlemek için en iyi doğruluğu sağlar (Feeney ve ark., 1999).

Çift kontrastlı radyografi taş sayımında en hassas yöntem olmasına rağmen, vakaların yalnızca %53'ünde doğru bir sayım elde edilmektedir (Weichselbaum ve ark., 1999). İntravenöz piyelografi olarak da adlandırılan boşaltım ürografisi, üst üriner sistem taşlarının teşhisine yardımcı olur (Feeney & Johnston, 2007). Distal kontrastlanma eksikliği ve renal pelvis ve üreterde dilatasyon ile birlikte üreterler içinde kontrastın aniden kesilmesi obstrüktif hastalığa işaret eder. Bununla birlikte, böbrek parankimi veya toplayıcı sistem içindeki dolum defektleri (kontrast eksikliği) kistler, neoplazi, granülomlar, apseler ve hematomlarda da görülebilir. Antegrad piyelografi, dilate renal pelvise doğrudan kontrast madde enjekte etmek için ultrasonografik veya floroskopik rehberliği içerir. Antegrad piyelografi, böbrek toplayıcı sistemi ve üreterlerin boşaltım ürografisine kıyasla daha üstün bir görüntüsünü sağlayabilir (Adin ve ark., 2003). Kontrast madde idrar kültürü sonuçlarıyla etkileşime girebilir ve protein konsantrasyonunu ve idrar özgül ağırlığını yapay olarak artırabilir. Kontrast ürografiden sonraki 24 saat içinde idrar tahlili yapılmamalıdır (Feeney ve ark., 1980).

Abdominal Ultrason: Ultrasonografi ile genellikle hem radyoopak hem de radyoopak olmayan kistik taşlar görülür. İdrar ve taş arasındaki arayüz yoğun hiperekoiktir (parlak beyaz) ve taşın altında akustik gölgeler (koyu alanlar) bulunur. Üretral taşların, mesane boynuna yakın yerleşmedikleri sürece ultrason ile görüntülenmesi zordur. Ultrasonografi ürolitleri saptamada survey radyografiden daha iyi olmasına rağmen, %3,5'lik yanlış negatif oranı çift kontrastlı radyografiye benzerdir. Böbrek taşı genellikle güçlü akustik gölgelenmeye sahip yoğun hiperekoik odaklar olarak görülebilir. Bununla birlikte, görüntüleme üstteki bağırsak gazı tarafından engellenebilir ve böbrek taşı böbrek parankim kalsifikasyonu veya toplayıcı sistemin normal gölgelenmesi ile karıştırılabilir. Pelvik veya üreteral dilatasyon, taşın tespit edilmesini kolaylaştırır (Nyland ve ark., 2002).

Üreter taşı tespitinde ultrasonografinin duyarlılığı %77'dir ve bu oran ultrasonografi ve survey radyografi kombinasyonu kullanılarak %90'a çıkarılabilir (Kyles ve ark., 2005).

Üç yaşındaki bir kedinin idrar kesesinde 7 yaşındaki bir kedininkine kıyasla ürolit bulunması, hem genç hem de yetişkin kedilerin ürolitiyazise yakalanabileceğini düşündürülebilir. Tion (2015) daha önce 6-15 yaş aralığındaki kedilerin 0-5 yaş aralığındaki kedilere göre ürolit oluşumuna daha yatkın olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, kedilerde ürolitiyazis prevalansının %6 olduğunu ve kedileri ürolitiyazise yatkın hale getiren en büyük faktörün beslenme olduğunu, bunu yaşı takip ettiğini bildirmişlerdir (Tion, 2015).

Bilgisayarlı Tomografi: Ürolitler, bilgisayarlı tomografi kullanılarak çevredeki yumuşak dokudan kolayca ayırt edilebilir. Yakın zamanda yapılan bir insan çalışması, kontrastsız bilgisayarlı tomografinin, Hounsfield birimlerinde ölçülen radyodensite farklılıklarına dayanarak ürolitlerin bileşimini tahmin etmek için kullanılabileceğini göstermiştir. Köpeklerden çıkarılan ürolitler üzerinde yapılan bir in vitro çalışma, mineral içeriğinin tahmin edilmesinin saf ürolitler için %75 ile %88 oranında doğru olduğunu, ancak karışık ürolitlerin doğru bir şekilde değerlendirilemediğini göstermiştir (Pressler ve ark., 2004).

2.2.1.5. Tedavi

Tedavi, taşı çözündürme ve taşı çıkarma olarak ikiye ayrılabilir. Dissolüsyon terapisi büyük ameliyatlardan, perioperatif komplikasyonlardan ve genel anesteziye kaçınmanın avantajlarına sahiptir. Dezavantajları arasında tedavi başarısızlığı, hasta sahibine ve hasta uyumuna bağımlılık ve etkinliğin izlenmesiyle ilgili maliyetler yer almaktadır. Taş küçüldükçe üretral obstrüksiyon potansiyeli mevcuttur; ancak şu anda hiçbir literatürde obstrüksiyon için bir risk faktörü olarak çözünme desteklenmemektedir (Defarges ve ark., 2020).

Çözünme tedavisi, steril kedi strüvit taşlarının tedavisinde etkilidir. Çözünme diyetlerinin temel hedefleri arasında idrar pH'nın $\leq 6,3$ 'e düşürülmesi ve diyetle alınan

magnezyumun azaltılması yer almaktadır (Osborne ve ark., 1996). Çözünme diyetleri büyümekte olan kediler veya asidemik, hamile veya hipervolemik kediler için önerilmez çünkü bu diyetler protein kısıtlı ve asitleştiricidir ve artan sodyum konsantrasyonundan hacim genişlemesine neden olabilir. Ek olarak, erkek kediler üretral obstrüksiyon olasılığı nedeniyle çözünme tedavisi için ideal adaylar olmayabilir (Osborne ve ark., 1996).

Seçilen tedavi türü, ürolitin özelliklerine (bileşim, boyut, kontur ve konum), ürolitin hasta üzerindeki etkilerine ve veteriner hekimin mevcut prosedürlere aşinalığına göre değişecektir. Tarihsel olarak, üreteral obstrüksiyonlar için seçenekler medikal tedavi veya üreterotomi, üreter rezeksiyonu ve anastomoz veya üreteronefrektomi yoluyla cerrahi düzeltme idi. Bir üreterin iç çapı yalnızca 0,4 mm olduğundan, cerrahi girişim sorunlu olabilir ve üreteronefrektomi bilateral olarak etkilenen hastalar için bir seçenek değildir (Fernee, 2016).

En yaygın cerrahi komplikasyonlar arasında cerrahi bölgedeki sızıntıdan kaynaklanan üroabdomen, kalıcı veya tekrarlayan üreter obstrüksiyonu (nefrolit migrasyonu, tüm obstrüktif taşların çıkarılamaması veya cerrahi ödem nedeniyle) ve cerrahi sonrası striktür oluşumu yer alır. Tıbbi tedavinin noninvaziv olmasına rağmen başarılı olma ihtimali düşüktür. Horowitz ve ark. (2013) vakaların sadece %8-17'sinin medikal tedavi ile düzeldiğini bildirmiştir. Anürik olmayan ve 24-48 saat boyunca normokalemik olan hastalarda düşünülebilir ve intravenöz sıvı tedavisi ve prazosin içerir. İlerleme, azotemi derecesindeki azalmaya ve ayrıca etkilenen renal pelvisin ve üreteral dilatasyonun ultrason izleme yoluyla iyileşmesine veya çözülmesine bağlı olarak izlenmelidir (Hattersley, 2015).

Cerrahi müdahale genellikle böbrek fonksiyonlarının geri dönüşünü en üst düzeye çıkarmak için güvenli olduğu anda yapılmalıdır. Anüri, metabolik asidoz ve hiperkalemi, hızlı müdahalenin gerekli olduğunu gösteren işaretlerdir. Bu hastaların önemli bir kısmında kalp hastalığı gibi eşzamanlı rahatsızlıklar bulunacağından, anestezi protokolü seçilirken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır (Fernee, 2016).

Kesin tedaviden sonra idrar tahlili ve abdominal radyografi kullanılarak rutin izleme yapılması önerilir. Nüksün erken tespiti, cerrahi olmayan tedavilerin kullanılmasına olanak sağlayabilir. İdrar yolu enfeksiyonu için risk faktörleri olan kedilerde (örn. kronik böbrek hastalığı, poliüri, diyabetes mellitus, hipertiroidizm, perineal ürostomi) idrar örnekleri her 3 ila 6 ayda bir kültürlenmelidir (Mayer- Roenne ve ark., 2007). Diyetin uygunluğunu ve etkinliğini değerlendirmek için idrar pH'sının izlenmesi önerilir. 6,0 ila 6,5 arasındaki değerler CaOx ve struvit kristal oluşumu insidansını azaltabilir. Su tüketimini değerlendirmek için idrar özgül ağırlığının izlenmesi önerilmektedir. İdrar özgül ağırlığının <1,030 olması hedef olarak önerilmektedir (Westropp ve Buffington, 2005).

Son 20 yılda ekstrakorporeal şok dalga litotripsi (ESWL) ve uteroskopi (URS) ve perkütan nefrolitotomi (PNL) gibi endo-mantıksal cerrahideki ilerlemelerle birlikte, açık taş cerrahisi endikasyonları belirgin şekilde azalmıştır (Preminger ve ark., 2007). Renal sistem taşlarının cerrahi tedavisinde ekipman, uzmanlık ve deneyime sahip merkezler, vakaların %1-5,4'ünde açık cerrahiye ihtiyaç duyulduğunu bildirmiştir (Wolf, 2007).

Kalkolitik diyet kontrendike ise (örn. gebelik, immatürite) veya obstrüksiyon mevcutsa, cerrahi veya cerrahi olmayan tekniklerle taşların fiziksel olarak çıkarılması önerilir. Ayrıca, enfeksiyon mevcutsa, antibiyotik tedavisi olmadan çözünme tedavisi etkisizdir. Tedavi sırasında bakteriler taştan salınabileceğinden veya üroendotelyumda kalıcı olarak kolonize olup nüksetmeye neden olabileceğinden, antibiyotiklerin radyografik çözünmeden 1 ay sonra da devam ettirilmesi önerilir (Osborne ve ark., 1996). Enfeksiyona bağlı strüvit ürolitlerin çözünmesi genellikle steril strüvit ürolitlerden daha uzun sürer. Kedilerde nefrolitler ve üreterolitler nadiren strüvitten ve çoğunlukla kalsiyum oksalattan oluşur. Bununla birlikte, ağırlıklı olarak steril olan kedi strüvit sistolitlerinin aksine, kedi strüvit nefrolitlerinin çoğu (%80) üreaz üreten organizmalar için pozitif idrar kültürü sonuçları ile ilişkilidir (Kyles ve ark., 2005; Ling ve ark., 1998).

2.3. Böbrek Hasarı Biyomarkırları

Akut böbrek hasarı 4 aşamada gerçekleşmektedir. İlk faz, yani başlangıç fazı, böbreklerde patolojik hasar başladığında ve böbreklere verilen hasar sırasında ve hemen sonrasında meydana gelir. İkinci aşama, iskemi, hipoksi, enflamasyon ve hücrel hasarın devam ederek hücrel apoptoz, nekroz veya her ikisine birden yol açtığı yayılma aşamasıdır. İlk 2 aşamada klinik ve laboratuvar bulguları belirgin olmayabilir. Üçüncü aşama, azotemi, üremi veya her ikisi ile karakterizedir ve günler ile haftalarca sürebilir. İdrar üretimi oldukça değişken olmasına rağmen, oligüri (saatte kg vücut ağırlığı başına $<0,5$ mL idrar) veya anüri bu aşamada meydana gelebilir. Dördüncü aşama iyileşmedir, bu süre zarfında azotemi düzelir ve renal tübüller onarılır. Renal tübüler fonksiyonun kısmi restorasyonu ve birikmiş solütlerin ozmotik diürezinin bir sonucu olarak bu aşamada belirgin poliüri meydana gelebilir. Böbrek fonksiyonu normale dönebilir veya hayvanda rezidüel böbrek fonksiyon bozukluğu kalabilir. Akut böbrek hasarının poliürik iyileşme fazında görülenlere benzer anormallikler ile karakterize edilen non-azotemik böbrek yetmezliği ortaya çıkabilir. Prognoz, büyük ölçüde hastalığın nedenine bağlı olduğu görüldüğünden, akut böbrek yetmezliğinin yönetiminde nedeni mümkün olduğunca erken belirlemek gerekmektedir (Ross, 2009).

2.3.1. Akut Böbrek Hasarını Gösteren Biyobelirteçler

Kanda, vücut sıvılarında veya dokularda bulunan, normal/anormal bir durumun veya hastalığın göstergesi ve biyolojik bir molekül olan biyobelirteçlerin; rutin analizleri, belirli dokularda, vücut sıvılarında yapılabilmektedir. Bu nedenle bu dokular/vücut sıvıları, bilinen ya da varsayılan hedef dokuları temsil eden örnekler olarak kabul edilmektedir. İdrar üriner sistem epitelyumu ile temasta olması bakımından böbrek, idrar kesesi, prostat gibi organlara ait patolojik bozuklukların veya bu organların fonksiyonlarının biyobelirteçlerini bünyesinde barındırmaktadır. İdrardaki proteinler ve enzimler, en sık kullanılan biyobelirteçlerdir (Bonventre, 2007).

Böbreklerinde lezyonu olan köpek ve kedilerde, renal yetmezlik belirtileri, ancak böbrekte ciddi bir hasar (%70 renal hasar) geliştikten sonra ortaya çıkmaktadır. Örneğin; görünüşte sağlıklı olan, rastgele seçilmiş yetişkin ve yaşlı kedilerde mikroskopik renal lezyonların (özellikle glomeruler değişiklikler) yaygınlığının %40-80 arasında olduğunu gösteren çeşitli çalışmaların bulunduğu, sağlıklı görülen kedilerdeki renal lezyonların sınırlı (fokal), hafif veya odaksal büyüklükte olduğu bildirilmektedir (Arata ve ark., 2005; Han ve ark., 2008; Lees ve ark., 2005; Trof ve ark., 2006). Renal hastalığın erken teşhisi, renal yetmezlik gelişmeden önlem alınmasını sağlar ve etkin tedavi uygulamalarının yapılabilmesine olanak verir. Bu bağlamda biyobelirteçler, renal hastalığın erken teşhisinde yararlı parametreler olarak değerlendirilmektedir. Böylece ilerleyici nitelikteki renal hastalığı olan hayvanlarda, renal hastalığın erken belirlenmesi potansiyel olarak faydalıdır (Elliott, 2009; Lees ve ark., 2005; Maden ve Aslan, 1999). Böbrek hastalıkları nedenlerinin başını glomerüler hastalıklar çekmektedir. Bunların glomerüler ağ içinde bulunan üç tip hücrenin [mezenşiyal, viseral epitelyal (podositler) ve endotelyal hücreler] birincil olarak hasarı sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Sadece hasarın formu değil, aynı zamanda hasara bağlı gelişen spesifik hücresel cevap da glomerüler hastalıkların histolojik ve klinik belirtilerinin oluşumuna katkıda bulunur. Glomerüler hücrelerdeki hasar, idrardaki proteomlarda farklı değişikliklere neden olmaktadır (Bonventre, 2007).

2.3.2. Glomeruler Yaralanma ile İlgili Biyobelirteçler

Glomerüler hasar, glomerüllerde böbrek fonksiyonlarının azalmasına neden olan yapısal hasardır. Orta ve şiddetli proteinüri ile karakterize edilen glomerüler hasar böbrek hastalığına önemli bir katkıda bulunmaktadır. Erken glomerüler hasar podosit kaybı ve proteinüri gelişimi ile ilişkilendirilmiştir ve nefronlarda ilerleyici hasar yoluyla akut böbrek hasarına da katkıda bulunabilir. Tekrarlanan glomerüler hasar ve nefron fonksiyon kaybı, renal perfüzyon ve hiperfiltrasyonun değişmesine yol açarak kalan nefronları daha fazla hasar riski altında bırakır (Schnaper, 2014; Makris ve Spanou, 2016).

Hücrelerin ve proteinlerin idrara sızması glomerüler hasar için klinik bir gösterge olarak kullanılır. Tek başına veya kombinasyon halinde glomerüler hasarın

teşhisi ve izlenmesi için kullanılan iyi yapılandırılmış dendrin, nefrin, podosin, podoksliksin ve immunoglobulin G gibi birkaç biyobelirteç vardır (Cavanaugh ve Okusa, 2021).

Dendrin; Dendrin, sadece böbreklerde bulunur ve glomerüler kapiller halkalarla birlikte podositlerde lineer olarak eksprese edilir. Dendrin, diyafram kompleksinin ayrılmaz bir parçası olup podosit fonksiyonunun düzenlenmesine katkıda bulunur ve bu şekilde glomerüler filtrasyon sürecinde yer alır. Glomerüler hasara ve artan transforming growth factor- β (TGF- β)' ye yanıt olarak dendrin zardan çekirdeğe yer değiştirir ve böylece apoptoz durumuna teşvik eder (Mizdrak ve ark., 2018). Nükleer dendrin, cluster of differentiation 2 (CD2) ile ilişkili proteini proteolize eden sitozolik enzim katepsin-L' nin transkripsiyonel bir faktörü olarak görev yapar ve böylece pro-apoptotik TGF- β 'ye apoptotik duyarlılığı artırır. Bu nedenle, glomerüler hastalıklarda dendrinin nükleer yer değiştirmesi bir hastalık belirtici olarak kabul edilmektedir (Kodama ve ark., 2013).

Nefrin; 180 KD transmembran proteini olan nefrin, glomerüler podositlerin ayrılmaz bir yapısal bileşenidir. Hücre adezyon reseptörlerinin immünoglobulin süper ailesine aittir ve glomerüler podositlerde eksprese edilir (Zhai ve ark., 2016). Preeklampsi (PE) ve glomerüler nefritin öngörülmesi için glomerüler hasarın bir göstergesi olarak idrar nefrinin kullanılabileceği belirtilmektedir (Kandasamy ve ark., 2014).

Nefrin, ilk olarak Fin tipi konjenital nefrotik sendromlu çocuklarda tanımlanmıştır. Hasarlı podositlerdeki erken olaylar, yarık diyaframın değişiklikleri, filtrasyon yarıklarının füzyonu ve apikal yer değiştirme ile proses yapısının yeniden düzenlenmesi ve son olarak glomerüler bazal membrandan ayrılma gibi görevleri bulunmaktadır. Bu değişiklikler, minimal değişiklik hastalığı, membranöz glomerülopati, kresentik glomerülonefrit, çöken glomerülopati, fokal segmental glomerüloskleroz, diyabetik nefropati ve lupus nefriti gibi farklı glomerüler hastalıklarda mevcut olan ciddi ve ilerleyici glomerüler yaralanmalara yol açabilir. Tüm bu podositopatiler, idrarda nefrin saptanmasına sebep olur. Elde edilen verilere

göre, diyabetik nefropatinin erken tespitinde üriner nefrin, albüminüri ve proteinüriye göre daha duyarlı bir biyobelirteç olduğu belirtilmiştir (Kandasamy ve ark., 2014).

Podosin; Podosin, glomerüler yarık diyaframın çok önemli bir bileşeni olan 43 kDa membranla ilişkili bir proteindir. Nefrin aracılı hücrel sinyalleşmede önemli bir rol oynayarak podosit yapısını ve işlevini sağlar. Podosin mutasyonları, neonatal nefrotik sendromdan geç başlangıçlı fokal segmental glomerüloskleroza kadar değişen birçok böbrek bozukluğuna neden olur. Fareler üzerinde yapılan deneysel çalışmalar, podosin yokluğunun mesanjiyoskleroz, glomerüloskleroz, tübülointerstisyel hasar ve nefrotik sendrom ile karakterize hızla ilerleyen bir böbrek hastalığına yol açtığını göstermiştir (Mollet ve ark., 2009).

Podokaliksin; Podokaliksin (PCX), CD34 protein ailesinin bir üyesi olan bir anyonik transmembran sialoglikoproteindir (Kostovska ve ark., 2020). Üriner podokaliksin, böbreğin filtrasyon bariyerinin bütünlüğünü gösterebilen podosit disfonksiyonunun bir biyolojik belirteci olarak gösterilebilir (Akankwasa ve ark., 2018). Podokaliksin farklı böbrek hastalıkları türlerinde analiz edilmiştir. Kronik böbrek hastalığı için üriner podokaliksinin tanı potansiyeli hala tam olarak anlaşılmamış olsa da, bu tanımlanan öncü verileri umut vericidir. Yapılan çalışma sonuçları, diyabetes mellituslu hastalarda idrar podokaliksinin yükseldiğini, bu nedenle diyabetik nefropatinin erken tespitinde albüminüriye göre daha duyarlı ve spesifik bir biyobelirteç olduğunu göstermiştir (Kostovska ve ark., 2020).

İmmunoglobülin G; İmmunoglobülin G (IgG) antikoru, humoral bağışıklığın önemli bir bileşeni olan 150 kDa küresel bir proteindir. Böbrek hastalığında boyutundan dolayı glomerüler kapiller duvarın seçiciliği ciddi şekilde bozulduğunda, IgG kandan süzülerek idrarla atılır. Bu nedenle IgG, glomerüler filtrasyon bariyerinin mekanik hasarı için bir biyobelirteç olabilir. Literatürden elde edilen verilere göre, daha yüksek idrar ve daha düşük serum IgG seviyeleri daha yüksek oranda kronik patolojik değişiklikler, daha düşük tahmini GFH ve kötü böbrek sonucu ile ilişkilendirilmiştir (Hou ve ark., 2009; Hu ve ark., 2020).

2.3.3. Tubülointerstisyel Hasar ile İlişkili Biyobelirteçler

Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL); NGAL, nötrofilin spesifik granüllerinde jelatinaza bağlı olarak tanımlanan 25 kDa'luk bir proteindir (Kjeldsen ve ark., 1993). Nötrofiller NGAL'in ana kaynağı olmasına rağmen, böbrek, kalp, akciğer, karaciğer, mide, kolon, epitel hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler ve adipositlerdeki tübüler hücreler de dahil olmak üzere çok sayıda dokudanda da üretilmektedir (Cowland ve ark., 1997; Liu ve ark., 2015). NGAL, lipokalin-2 olarak da bilinir ve bir lipokalin protein ailesini temsil eder (Chen ve ark., 2021). Proteolize karşı direnci, klinik bir biyobelirteç olarak potansiyel uygunluğunu daha da artırmıştır. NGAL'in üç formu vardır: renal tübüller tarafından salınan 25 kDa monomer, enflamatuvar yanıtta nötrofiller tarafından salgılanan 45 kDa homodimer ve matriks metalloproteinaz (MMP-9) ile 135 kDa NGAL kompleksidir (Kjeldsen ve ark., 1993; Kjeldsen ve ark., 2000; Nasioudis ve Witkin, 2015). NGAL'in MMP-9'a bağlanması MMP-9'un aktivitesini artırır ve bozulmasına karşı korur (Candido ve ark., 2016). Bu da proteolizin artmasına ve kolajenin çözünmesine yol açarak fibrozise katkıda bulunur. NGAL proksimal ve distal segmentin tübüler epitel hücreleri tarafından salgılanır (Gupta ve ark., 2007; Yan ve ark., 2001;).

NGAL'ın miyokardit sırasında kardiyomiyositlerde de eksprese edildiği ve düz kas hücresi proliferasyonu, kardiyak remodeling ve kardiyak fibrozis ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Buonafine ve ark., 2018; Ding ve ark., 2010). NGAL'ın kardiyomiyositlerde, böbrek ve ileum epitel hücrelerinde, akciğer ependiminde, epididimde, bağışıklık hücrelerinde ve çok sayıda kanser hücresinde ekspresyonu gözlenmektedir (Moestrup ve Verroust, 2001; Van ve ark., 2010). Proliferasyon, migrasyon, anjiyogenez, immünotolerans ve çoklu ilaç direnci gibi çeşitli kanser süreçlerinde rol oynar (Bauvois ve Susin, 2018).

NGAL sağlıklı böbreklerde plazma ya da idrarda neredeyse hiç tespit edilemez. Bununla birlikte, akut tübüler hasar durumunda NGAL hem idrarda hem de plazmada hızlı bir şekilde artmaktadır. Kreatinin gibi geleneksel fonksiyon belirteçlerinden farklı olarak, bu hızlı yanıt NGAL'in potansiyel olarak hasarlı böbreği daha önce mümkün olandan çok daha erken tanımlamasını sağlamaktadır. NGAL'in idrarda

görülmesi, tübüler proteinler N-asetil-beta-D-glukozaminidaz ve beta-migroglobulin gibi diğer idrar belirteçlerinin görülmesinden önce gerçekleşir (Devarajan, 2008).

Akut Böbrek Hasarında NGAL: 2003 yılında Mishra, önce deneysel sonra klinik çalışmalarda NGAL'in akut böbrek hasarının (ABH) erken bir biyolojik belirteci olabileceğini öne sürmüştür (Mishra ve ark., 2003; Mishra ve ark., 2005). Renal iskemik hasarlı fare modelinde, NGAL'in iskemik ABH'nın çok hassas bir belirteci olduğunu ve idrar konsantrasyonlarının iskeminin şiddeti ve süresi ile ilişkili olduğunu oryaya koymuştur (Mishra ve ark., 2003). Çok sayıda rapor NGAL'in iskemik, nefrotoksik veya septik gibi çeşitli böbrek hasarı mekanizmalarını takiben böbrek dokusunda sentezlendiğini kanıtlamıştır (Ahn ve ark., 2016; Di Grande ve ark., 2009; Macdonald ve ark., 2017; Mishra ve ark., 2005). NGAL, ABH'dan sonraki iki saat içinde plazmada tespit edilebilimekte ve 6 saat sonra konsantrasyon zirveye ulaşmaktadır. ABH'den sonraki yaklaşık beş gün boyunca serum NGAL seviyelerinde artış gözlenmiş ve ardından azalmıştır (Wasung ve ark., 2015). ABH ayrıca idrar NGAL seviyelerinin yükselmesine de neden olmuştur. ABH'ye bağlı serum ve idrar NGAL yüksekliği, kreatinin artışından 24 saat önce gözlenmiştir (Antonucci ve ark., 2014; Koyner ve ark., 2010). ABH'da plazma NGAL'in idrar NGAL'e ve idrar NGAL'in plazma NGAL'e üstünlüğü bulunmamıştır ve bunlar laboratuvar tercihine göre kullanılabilir olduğu ileri sürülmüştür (De Geus ve ark., 2016).

Günümüzde NGAL'in distal tübülden salındığı için renal tübüler hasarın bir belirteci olduğu bilinmektedir (Wen ve Parikh, 2021). Bu molekül glomerüler membrandan süzülür ve böbreğin proksimal tübülünde yeniden emilir. İdrarda gözlenen NGAL, proksimal tübüler hasardan kaynaklanır veya nefronun distal kısmında, özellikle çıkan kolda ve Henle halkasında ve toplayıcı kanalda yukarı doğru düzenlenmiş sentezinden kaynaklanır. Yenilenen tübüler epitel hücrelerinde NGAL ekspresyonu böbrek hasarından sonra önemli ölçüde artar (Bolignano, 2008; Schmidt-Ott ve ark., 2007). Bu nedenle, ABH sırasında idrardaki NGAL genellikle proksimal tübül segmentlerinde bozulmuş bir up-regülasyondan ve ayrıca nefronun distal kısımlarında yoğunlaşmış sentez ve sekresyonundan kaynaklanır. ABH'nın erken aşamalarında bile tübüler epitel hücrelerinde artan NGAL sentezi, genellikle böbrek rejeneratif süreçlerinden kaynaklanır. NGAL, demirin hücre içi kullanılabilirliğini

sağlar ve böylece böbrek rejenerasyonunu destekler. ABH sırasında artan plazma NGAL düzeyleri çok faktörlüdür. Serumdaki NGAL kaynaklarından biri, reaksiyonun akut fazı sırasında nötrofillerin ve monositlerin aktivasyon sürecidir (Grigoryev, 2008). Ek olarak, ABH sırasında karaciğer ve akciğerlerde NGAL sentezi önemli ölçüde artar (Helanova ve ark., 2014). Dahası, böbrek fonksiyonlarındaki azalma NGAL'in plazmada birikmesine neden olur ve serum konsantrasyonlarında artış gözlemlenebilir (Wen ve Parikh, 2021).

Kronik Böbrek Hasarında NGAL: Böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla serum NGAL konsantrasyonları yüksektir. Ancak ABH ve kronik böbrek hastalığı (KBH) olguları arasındaki serum NGAL seviyelerindeki farklılıklar tartışmalıdır. Bazı çalışmalar, ABH hastalarının plazma NGAL düzeylerinin KBH hastalarından daha yüksek olduğunu kanıtlamıştır. Ancak diğer çalışmalar bunun tam tersi sonuçlar göstermiştir (Ozkan ve ark., 2014; Çorbacıoğlu ve ark., 2017). Yapılan çalışmalarda NGAL'in KBH'nin erken evrelerinde böbrek fonksiyonlarındaki azalmayı saptamada ve ilerlemesini öngörmede sistatin C ve kreatininden daha üstün olduğu belirlenmiştir (Bolignano ve ark., 2009; Gharishvandi ve ark., 2015). KBH hastalarında NGAL konsantrasyonlarının, böbrek hasarının ciddiyetini yansıtan GFH değeriyle negatif korelasyon gösterdiği de tespit edilmiştir (Bolignano ve ark., 2009; Helanova ve ark., 2014; Malyszko ve ark., 2008). NGAL'in böbrek fonksiyonu azalmalarında mortaliteyi öngörebildiği de bildirilmektedir (Kaufeld ve ark., 2012; Zhou ve ark., 2016).

NGAL'in hemoglobin, hematokrit, ortalama korpusküler hacim (MCV), ortalama korpusküler hemoglobin (MCH), serum demiri ve transferrin satürasyonu (TSAT) ile ters orantılı olduğunu saptanmıştır (Xiang ve ark., 2018). Daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır, ancak plazma NGAL'in renal replasman tedavisi gerektiren hastalar da dahil olmak üzere KBH'de demir durumunu belirlemek için serum ferritinden daha yararlı bir belirteç olduğu vurgulanmaktadır (Batchelor ve ark., 2020; Xiang ve ark., 2018).

NGAL konsantrasyonları farklı KBH türlerinde yükselmektedir. Tanısal değeri, KBH'nin birincil enflamatuar ve enflamatuar olmayan etiyolojilerinin

ayrımında test edilmiştir (Seibert ve ark., 2021). Ding ve ark. (2007) 40 sağlıklı bireyde ve IgA nefropatisi (IgAN) olan 70 hastada idrar NGAL, kreatinin ve N-asetil-beta-D-glukozaminidaz (NAG) düzeylerini karşılaştırmıştır (Ding ve ark., 2007). Çalışmada NGAL IgAN'da renal tübüler hasarın en hassas belirleyicisi olduğu ortaya konulmuştur. Bu hipotez, IgAN'da NGAL'in prognostik değerini vurgulayan Rhee ve ark. (2015) tarafından da doğrulanmıştır (Rhee ve ark., 2015). NGAL ayrıca sistemik lupus eritematozus (SLE)'li hastalarda en iyi tanı belirteçlerinden biridir (Fang ve ark., 2015; Lindblom ve ark., 2022). Bazı çalışmalarda NGAL'in nefroprotektif bir ajan olarak görev yaptığı bulunmuştur. Muhtemelen tübüler hücrelerde ve makrofajlarda apoptozu modüle eder; ancak bu mekanizmayı açıklığa kavuşturmak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır (Palazzo ve ark., 2022; Rubinstein ve ark., 2008).

ABH ve KBH grupları arasındaki karşılaştırma, ABH'lı kedilerin KBH'li kedilere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek uNGAL (idrar NGAL) ve UNCR (idrar NGAL- kreatinin oranı) seviyesine ve daha yüksek oranda NGAL monomerine sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bunun ise ABH olgularında daha şiddetli azotemi bulgusu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Wu ve ark., 2019). Yapılan araştırma sonuçlarına dayanarak, uNGAL renal hastalığın tipi ve ilerlemesinden ziyade azotemi veya renal fonksiyonda azalmanın şiddeti ile ilgili olabileceği ve bununla beraber, kedilerde NGAL ölçümleri için kediye özgü olmayan test kitlerinin kullanılmasının sınırlamasının da dikkate alınması gerektiği vurgulanmaktadır (Kongtasai ve ark., 2022).

Kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda dolaşımdaki NGAL seviyelerinin yüksek olduğu rapor edilmiştir. Serum NGAL düzeyleri akut miyokard enfarktüsü (MI) veya kronik kalp yetmezliği (KY) olan hastalarda sağlıklı bireylere göre daha yüksektir ve MI hastalarında stabil koroner kalp hastalığı olanlara göre daha yüksektir. Çeşitli çalışmalar NGAL'in KY hastalarında prognostik değeri olabileceğini düşündürmektedir, çünkü yüksek plazma veya idrar NGAL seviyeleri daha fazla renal komplikasyon veya mortalite ile ilişkilidir (Buonafine ve ark., 2018; Cruz ve ark., 2012; Sivalingam ve ark., 2017; Şahinarslan ve ark., 2011; Yang ve ark., 2023). Daha yüksek bazal NGAL seviyesi, sağlıklı bireyler üzerinde yapılan 10 yıllık bir takip çalışmasında olumsuz kardiyak olayların oranında ve genel tüm nedenlere bağlı mortalitede artış ile ilişkilendirilmiştir (Lindberg ve ark., 2014). Dolaşımdaki NGAL

düzeylerinin KBH hastalarında kardiyovasküler komplikasyonların öngörücüsü olduğu da bildirilmiştir (Hasegava ve ark., 2016).

Günümüzde NGAL'i hem idrarda (iNGAL) hem de serumda (sNGAL) ölçmek mümkündür. sNGAL artışı, serum kreatinin artışı gibi GFH'deki düşüşü yansıtmaz, ancak böbrek dokusundaki hasarı, ağırlıklı olarak tübüler hücrelerdeki hasarı tespit eder. Bu nedenle, hem serumda hem de idrarda ölçülmesinin, miyokardiyal hasar belirteçleri olan troponin ve miyogloblin gibi akut böbrek hasarının farklı yönlerini göstermesi beklenmektedir. NGAL organa özgü bir belirteç olmamakla birlikte ABH'nın yapısal bir belirteci olarak sNGAL konsantrasyonlarının alt solunum yolu enfeksiyonları, sistemik enfeksiyonlar/sepsis, trombositemi, polisitemi ve kanser gibi ekstrarenal kaynaklardan da artma gibi dezavantajları bulunmaktadır. iNGAL ise idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda ve kronik böbrek hastalığında bireysel bazal değerlerin üzerinde artmakla birlikte daha çok böbrek spesifik olarak arttığı kabul edilmektedir (Allegra, 2011).

Hasar sonrası NGAL düzeylerindeki bu erken yükselişin özellikle kardiyolojik cerrahi girişimler sonrası gelişen akut böbrek hasarının erken tanımlanmasına olanak sağladığı birçok çalışmada gösterilmiştir (Supavekin ve ark., 2003; Mishra ve ark., 2005; Devarajan, 2008). Kardiyak cerrahi sonrası gelişen böbrek hasarında kreatinin ve NGAL düzeylerindeki yükselmelerin kıyaslandığı bir çalışmada operasyon sonrası NGAL düzeyleri altıncı saatte pik yaparken, kreatinindeki yükselmenin ikinci günde başladığı gözlenmiştir (Bagshaw ve Bellomo, 2007).

Karaciğer Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (L-FABP); FABP' nin birincil işlevi hücre içi uzun zincirli yağ asidi taşınmasını kolaylaştırmak iken, diğer işlevleri arasında peroksizom proliferatör aktive reseptörlere (PPAR'lar) yağ asidi sinyali translokasyonuna aracılık ederek gen ifadesinin düzenlenmesi ve özellikle iskemi sırasında uzun zincirli yağ asitlerinin lokal olarak yüksek konsantrasyonlarının deterjan benzeri etkilerine karşı kardiyak miyositlerin varsayılan korunması yer almaktadır. FABP'lerin hücresel ifadesi öncelikle transkripsiyonel düzeyde düzenlenir ve iskemi, dayanıklılık eğitimi, diyabet, hipertrofi ve hipolipidemik ilaçlar gibi

patofizyolojik ve farmakolojik uyaranların neden olduğu lipid metabolizmasındaki değişikliklere duyarlıdır (Storch, 2000).

FABP ekspresyonu ve idrarla atılımı çeşitli akut böbrek hasarı olan hayvan modellerinde tanımlanmıştır. İskemik ve sisplatinle indüklenen hasarda, L-FABP idrarda BUN'daki artıştan önce artmıştır. Sisplatinle indüklenen akut böbrek yetmezliğinde, idrar L-FABP düzeyleri en düşük doz grubunda bile 2 saat gibi erken bir sürede artarken, BUN düzeyleri 48 saatte artmıştır. İskemi reperfüzyonu ile indüklenen akut böbrek hasarında, BUN düzeyleri reperfüzyondan 24 saat sonra sadece 30 dakikalık iskemi grubunda artmış, ancak idrar L-FABP düzeyleri 1 saat sonra 5 dakikalık iskemi grubunda bile 100 kattan fazla artmıştır. Her iki böbrek hasarında da, idrar L-FABP histolojik hasar skorları ve GFH ile daha iyi bir korelasyon göstermiştir (Negishi ve ark., 2009).

Yağ asidi bağlayıcı protein kalp, beyin, ince bağırsak ve karaciğerde birkaç farklı izoformda bulunur. Karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein (L-FABP) yaklaşık 14 kD moleküler ağırlıktadır ve insanlarda proksimal tübüler epitelde eksprese edilir. Böbreğin fizyolojik reaksiyonunda, glomerüllerden süzülen albüminin çoğu proksimal tübüllerde serbest yağ asitleri ile birlikte geri emilir (Doi ve ark., 2010). Yeniden emilen albümin lizozomlar tarafından alınırken, sitoplazmaya salınan yağ asitleri L-FABP' ye bağlanır ve boyutunu azaltmak için peroksizomlar tarafından alınır. Lipid peroksitler proksimal tübüllerde birikip iskemik durumda doku hasarına neden olsa da, L-FABP'nin bu zararlı lipid peroksitlere bağlandığı ve daha sonra idrarla atıldığı bildirilmektedir (Yamamoto ve ark., 2007).

Kidney Injury Molecule – 1 (KIM-1); KIM-1 ilk olarak 1998 yılında Ichimura ve ark. (1998) tarafından, akut böbrek hasarından sonra böbreğin renal proksimal tübülünde artış göstermiş bir immünoglobulin ve müsin alanına sahip tip-1 transmembran proteini olarak bir sıçanda tanımlanmıştır. KIM-1'in bazal ekspresyonu normal böbrekte düşüktür. Bununla birlikte, böbrek hasarından sonra artış göstermeye başlar ve yaralanmadan 48 saat sonra proksimal tübülün proliferen olan farklılaşmış epitel hücrelerinde lokalize olabilir. KIM-1' in böbrek iyileşmesi ve tübüler rejenerasyonda önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür. Çünkü KIM-1'in bir

fosfotidilserin reseptörü olarak hareket ettiği ve böylece kültürlenmiş böbrek epitel hücrelerine apoptotik cisimlerin ve hücre döküntülerinin fagositozuna aracılık yaptığı gösterilmiştir (Ichimura ve ark., 1998; Ichimura ve ark., 2008).

Çeşitli akut böbrek hasarı bulunan sıçanlarda, böbrek proksimal tübüllerinin epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde KIM-1 ekspresyonunun iskemi ve toksik hasar ile induklendiği gösterilmiştir (Ichimura ve ark., 2008). Ichimura ve arkadaşları KIM-1'in renal epitel rejenerasyonu süreçleriyle ilişkili olduğunu düşünen ilk kişilerdir . Daha sonra Zhang ve ark. (2008) nakledilen böbrek dokusunda artan KIM-1 ekspresyonu ile fonksiyonel restorasyon arasında doğrudan bir ilişki kurmuştur. Dolayısıyla, akut böbrek hasarında proksimal tübül hücrelerde KIM-1 üretimindeki artışın adaptif bir yanıt olması muhtemeldir ve yalnızca hasarın belirteci değil aynı zamanda onarım faaliyetinin yansımasıdır (Zhang ve ark., 2008).

Hayvanlar üzerinde ve hücre kültürlerinde yapılan araştırmalar, akut böbrek hasarında KIM-1'in proksimal nefron kompartman epitellerinin yapısal ve işlevsel bütünlüğünün korunması ve restorasyonu süreçlerine doğrudan dahil olduğunu göstermektedir. KIM-1'in, ölen hücre kalıntılarından fagositozunu indükleyebileceği ve böylece proksimal tübül lümenin hücre kalıntılarından temizlenmesini sağlayarak filtrat akışının bozulma olasılığını azaltabileceği düşünülmektedir. Proksimal tübül epitel hücrelerinin yüzeyinde KIM-1 ekspresyonunun artması, glomerüler filtratta albumin varlığıyla indüklenir. Bu durumda, KIM-1 birincil olarak idrardan albumini yakalayabilir, hücre içine taşıyabilir ve böylece şiddetli proteinüride böbreklerde protein geri emiliminin ana reseptör mekanizmalarını oluşturur (Zhao ve ark., 2016). Böbrek epitel hücrelerinde normal olarak meydana gelen hücre dışı alan KIM-1'in proteolitik bölünmesi, idrardaki temel glikoprotein seviyesini belirler. Bu süreç, hücreler hasar gördüğünde birçok kez artar. Serum albumininin varlığı, immün hücreler tarafından TNF- α üretimi ve aktif oksijen formları, KIM-1 bölünmesinin artması için uyarıcı olarak hizmet edebilir. Serbest bir KIM-1 formunun apikal hücre yüzeyinde integrin ile etkileşime girdiği gösterilmiştir, bu da bölünmüş hücrelerin toplanmasını önleyerek tübül tıkanıklığı riskini azaltmaktadır (Lim ve ark., 2013). Böbrek epitel hücreleri öldüğünde, sıvı ile birlikte çözünebilir bir KIM-1 interstisyuma

sürüklenir ve oradan kan dolaşımına girer. Kandaki yüksek KIM-1 konsantrasyonu ve bunun artmış içeriği böbrek tübüler hasarı yansıtır (Sabbisetti ve ark., 2014).

Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda, böbrek proksimal tübüllerinin epitel hücrelerinde KIM-1 ekspresyonunun yanı sıra, idrar ve kan plazmasındaki konsantrasyonu böbreklerdeki patolojik sürecin ciddiyeti ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Jin ve ark., 2017). İdrarda KIM-1 seviyesinin yükselmesi (uKIM-1), kreatinin klirensinin azalması veya albüminüriden daha hassas bir akut böbrek hasarı göstergesidir. İdrarda artmış KIM-1 atılımının böbrek hasarının neden olduğu durumlar için oldukça spesifik olduğunun altı çizilmektedir, çünkü büyük bir moleküler kütle nedeniyle, ekstrarenal kaynaklardan kana giren serbest KIM-1, glomerüler bariyerden süzülmez. Ayrıca, başka hiçbir vücut dokusu idrardaki içeriği üzerinde temel etkiye sahip miktarlarda KIM-1 üretmez (Bonventre, 2009).

Hipoksi, proksimal tübüler hücrelerde KIM-1 ekspresyon artışının güçlü bir uyarıcısıdır ve bu da kronik interstisyel inflamasyonun indüklenmesine neden olabilir. Membrana bağlı olduğu kadar serbest KIM-1'in de hasarlı renal proksimal tübül hücreleri ile epitel ve stromal hücrelerle ilişkili olarak otokrin-parakrin faktör olarak hareket eden makrofajlar arasındaki sinyal etkileşimlerine dahil olduğu düşünülmektedir (Chen ve ark., 2023). Özellikle, KIM-1'in yerleşik miyeloid hücreler üzerindeki LMIR5/CD300b reseptörü ile etkileşiminin, nötrofilleri yaralanma odağına çeken sitokinlerin ve kemokinlerin salınmasına yol açtığı gösterilmiştir (Karmakova ve ark., 2021). Bu da lokal enflamatuvar reaksiyonların, hipoksinin ve hücre hasarının artmasına neden olur. Hipoksik koşullar altında yüksek KIM-1 ekspresyonu, interstisyel fibrozis ile tamamlanan pozitif bir geri besleme döngüsü oluşturarak KBH ilerlemesini teşvik eder. Dolayısıyla, işlevsel KIM-1 etkileri ABH ve KBH'larının patogenezinde bir bağlantı mekanizması olabilir. KBH'de kandaki KIM-1 seviyesinin artmasının, idrardaki içerik artışından daha büyük bir klinik öneme sahip olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle, diabetes mellitus tip I hastalarında, kandaki KIM-1 seviyelerinin yükselmesi glomerüler filtrasyon hızının azalmasıyla ilişkilidir ve bu glikoproteinin böbrek yetmezliğinin ilerlemesinin erken bir belirteci olarak kabul edilmesini sağlar (Humphreys ve ark., 2013).

Yapılan çalışmalarda kedi KIM-1 geni (fKIM-1) ve proteini karakterize edilmiş; çapraz reaktif bir antikör kullanılarak, KIM-1 kritik hastalığı olan ve ABH şüphesi bulunan kedilerin idrarında ve dokusunda tespit edilmiştir (Bland ve ark., 2014; Bland ve ark., 2017). Diğer türlerde olduğu gibi kedilerde de KIM-1 proksimal tübülde lokalize olduğu belirlenmiştir. Daha spesifik olarak, 45 dakikalık iskemi ve ardından reperfüzyondan oluşan bir yaralanma modelinde, KIM-1 proksimal tübüllerin S1 ve S2 segmentlerinde geçici olarak ve S3 segmentlerinde kalıcı olarak eksprese edilmiştir (Bland ve ark., 2017). Ayrıca, immünohistokimya (IHC) kullanılarak, lümenlere dökülen yaralı proksimal tübüler hücreler KIM-1 pozitif ve distal tübüllerde tespit edilebilen döküntüler oluşturmuştur (Bland ve ark., 2017).

Kedilerde subletal veya hafif ABH'nı güvenle tanımlayacak ve izleyecek bir yöntem mevcut değildir. İdrar yolu tıkanıklığı ve Liliüm türleri, etilen glikol veya ilaç toksisitesine bağlı fulminat böbrek hasarı kolayca tanınır, ancak daha az şiddetli ve potansiyel olarak geri dönüşümlü hasarları tespit etmek oldukça güçtür (Cooper ve Labato, 2011; Segev ve ark., 2011). Daha az şiddetli hasar, subklinik septik ataklar, ilaca bağlı nefrotoksisite, hemokonsantrasyon atakları ve diğer durumlardan kaynaklanabilir. İnsanlarda olduğu gibi kedilerde de ABH'nın nihai KBH'ye zemin hazırladığı giderek daha fazla kabul görmektedir (Dickerson ve ark., 2017; Schmiedt ve ark., 2016). KBH'ı yaşlı kedilerde son derece yaygındır ancak nedenleri büyük ölçüde bilinmemektedir (Jepson ve ark., 2009; McLeland ve ark., 2015).

İnsanlarda, idrar biyobelirteçleri genellikle idrar konsantrasyonundaki değişimi hesaba katmak için idrar kreatinin konsantrasyonuna (iCr) veya idrar osmolalitesine (uOsm) endekslenir, çünkü oligüri bir biyobelirtecin mutlak konsantrasyonunda artışa, poliüri ise düşüşe neden olabilir (Waikar ve ark., 2010; Wettersten ve ark., 2021). Bu uygulama tartışmalıdır çünkü iCr bireyler arasında farklılık gösterebilir ve kas kütlesi, cinsiyet ve diyet gibi böbrek dışı faktörlerden etkilenebilir ve ABH seyri boyunca glomerüler filtrasyon hızı değiştiğinden iCr dalgalanır (Waikar ve ark., 2010). Bu sınırlamalar ışığında insanlarda iOsm'ye endeksleme bir alternatif olarak önerilmiştir; ancak iOsm de ABH seyri boyunca değişmekte ve değişken idrar elektrolit, glukoz ve diğer solüt konsantrasyonlarını yansıtmaktadır (Nadkarni ve ark., 2016). Leptospirozlu ve leptospirozuz köpekler

üzerinde yapılan bir çalışmada, böbrek hastalığı olmayan köpeklerde (n=5) leptospirozlu köpeklere (n=25) kıyasla daha düşük idrar KIM-1 saptanmış, ancak sağlıklı köpeklerde idrar KIM-1 ile idrar dansitesi arasında bir ilişki kaydedilmemiştir (Dias ve ark., 2021).

Bazı araştırmacılar yüksek iKIM-1 seviyelerinin kalp cerrahisi sonrası hastalarda ABH'nın erken tanısı göstergesi olarak hizmet edebileceğine ve böbrek bozukluklarının akut döneminin uzunluğu ile ilişkili olduğuna inanmaktadır (Khreba ve ark., 2019). Diğer verilere göre, iKIM-1 kalp cerrahisi sonrası hastalarda renal komplikasyonların gelişimini değerlendirmek için düşük bilgilendiricidir, ancak artışı ölümcül bir sonuçla ilişkilidir. Daha doğru bir prognostik değerlendirme, iKIM-1'in diğer böbrek hasarı belirteçleriyle, örneğin kan plazmasında NGAL ve idrarda IL-18 veya kan serumunda sistatin C ve idrarda NGAL ile birleştirilmesiyle elde edilebilir. Kalp yetmezliği veya ateroskleroza olan hastalarda, sistatin C ile birlikte iKIM-1'in ABH'nın erken bir belirteci ve son aşamaya kadar böbrek yetmezliği ilerlemesinin bir risk faktörü olarak hizmet edebileceği ve bu tür bir değerlendirme çerçevesinde iKIM-1'in prognostik öneminin, böbrek hasarının diğer idrar belirteçlerini (NGAL ve L-FABP) aştığı gösterilmiştir (Nguyen ve Devarajan, 2008; Nowak ve ark., 2016).

Bir yandan KIM-1, bağışıklık reaksiyonlarının düzenlenmesine katılan ve iskemik ve toksik stres durumunda renal tübüler epitelin fonksiyonel durumunu destekleyen homeostazın sürdürülmesinde rol oynar (Li ve ark., 2024). Öte yandan, KIM-1 yüksek derecede patojenik virüsler tarafından hücrelere nüfuz etmek için kullanılır (Zhou ve ark., 2008). Böbreklerde proksimal tübüler hücrelerdeki uzun ekspresyonu fibrotik değişikliklerin gelişimini teşvik ederken, RCC (renal hücre karsinomu) ve diğer bazı malign tümörlerin hücrelerindeki artmış ekspresyonu tümör ilerlemesini tetikleyen faktör olabilir (Shingarev ve Jaimes, 2017). KIM-1'in normal ve patolojik koşullardaki rolünü belirleyen moleküler mekanizmalar ve bu süreçlerin anlamları hala derinlemesine araştırılmayı beklemektedir. Bununla birlikte, KIM-1'in bazı akut ve kronik böbrek hasarı türlerinde, renal hücreli karsinomda, kardiyovasküler hastalıklarda artan idrar ve serum konsantrasyonları biyobelirteç olarak klinik uygulamalarda kullanılabilir olduğu belirtilmektedir (Karmakova ve ark., 2021).

2008-2013 yılları arasında gerçekleştirilen klinik araştırmaların sonuçlarını özetleyen meta-analiz verilerine göre, akut böbrek hasarı gelişiminin bir öngörücüsü olarak iKIM-1' in duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %81,8 ve %83,8'dir (Shao ve ark., 2014) olarak bulunmuştur. Böbrek hasarının bir belirteci olarak KIM-1'in köpeklerde ve kedilerde yapılan translasyonel araştırmalarda umut verici olduğu görülmüştür (Bland ve ark., 2017 : Zheng ve ark., 2019).

İnterleukin-18 (IL-18); IL-18, proksimal tübülde indüklendiğı ve parçalandığı bilinen pro-enflamatuvar bir sitokindir ve hayvan modellerinde iskemik akut böbrek hasarını takiben idrarda kolayca tespit edilebildiğı ortaya konulmuştur (Melnikov ve ark., 2001). Kesitsel bir çalışmada idrar IL-18 seviyeleri, akut böbrek hasarı olan hastalarda belirgin şekilde yükselmiş, ancak idrar yolu enfeksiyonu, KBH, nefrotik sendrom veya prerenal azotemisi olan deneklerde yükselmemiştir (Parikh ve ark., 2004). Sonraki bir çalışmada, ABH gelişen akut solunum sıkıntısı sendromlu hastalarda serum kreatininindeki artıştan önce idrar IL-18'in anlamlı şekilde yükseldiğı belirlenmiştir (Parikh ve ark., 2006).

Hem idrar IL-18 hem de NGAL'in kalp ameliyatı geçiren çocuklarda erken, öngörücü, ardışık ABH biyobelirteçlerini temsil ettiğı gösterilmiştir. Ameliyattan 2-3 gün sonra akut böbrek hasarı gelişen hastalarda, idrar NGAL 2 saat içinde indüklenmiş ve 6 saatte zirve yaparken, idrar IL-18 seviyeleri 6 saat civarında artmış ve ameliyat sonrası 12 saatte >25 kat zirve yapmıştır. İdrar IL-18 ölçümlerinin ABH'nın erken biyobelirteçlerini temsil ettiğini ve IL-18'in serum kreatinin artışından yaklaşık 2 gün önce öngörebildiğini göstermektedir (Parikh ve ark., 2006). Erken idrar IL-18 ölçümleri, ABH'nın ciddiyetinin yanı sıra mortalite ile de korelasyon göstermiştir. Dolayısıyla, idrar IL-18, septik olmayan kritik hasta çocuklarda serum kreatinininden önce yükselmekte, ABH'nin ciddiyetini öngörmekte ve böbrek hasarının zamanlaması bilinmeyen bu heterojen hasta grubunda mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olmaktadır (Washburn ve ark., 2008). IL-18 iskemik ABH'na daha spesifiktir ve nefrotoksinlerden, kronik böbrek hastalığından veya idrar yolu enfeksiyonlarından büyük ölçüde etkilenmez. NGAL ve IL-18' in ABH'nın ardışık idrar biyobelirteçleri olarak ortaya çıkması muhtemeldir. Bununla birlikte, IL-18 ölçümleri, endotoksemi, immünolojik hasar ve sisplatin toksisitesi gibi diğerk hastalık durumlarında renal IL-18

mRNA seviyelerinin indüklendiği bilindiğinden, bir dizi birlikte var olan değişkenden de etkilenebilir. Ayrıca, plazma IL-18 seviyelerinin inflamatuvar artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, sistemik lupus eritematozus, sedef hastalığı, hepatit ve multipl skleroz gibi çeşitli patofizyolojik durumlarda arttığı bilinmektedir. Plazma ve idrar IL-18 arasındaki ilişki büyük ölçüde keşfedilmemiştir (Leslie ve Menldrum, 2008).

Sistatin- C; Sistatin C 122 amino asitli, 13.000 dalton ağırlığında nonglikolize polipeptidli sistein proteinaz inhibitörüdür. Tüm çekirdekli hücrelerde, sabit hızda üretilir. Glomerüllerden serbestçe süzülür, proksimal tübüllerden tamamına yakını geri emilerek katabolize edilir (Randers ve Erlandsen, 1997). Sistatin-C diyabet, akut böbrek hasarı, kronik böbrek hastalığı ve diyaliz hastalarında son evre böbrek hastalığına ilerleme ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (Bevc ve ark., 2019; Gharaibeh ve ark., 2007; Ide ve ark., 2017; Krolewski ve ark., 2012; Peralta ve ark., 2011; Shin ve ark., 2012; Volpon ve ark., 2015). Bu bityomarkırın aynı zamanda karaciğer sirozu, akut-kronik karaciğer yetmezliği ve karaciğer nakli alıcıları dahil olmak üzere karaciğer hastalarında böbrek fonksiyon bozukluğunu tespit edebildiği ve mortaliteyi öngörebildiği belirtilmiştir (Allen ve ark., 2015; Kwon ve ark., 2018; Maiwall ve ark., 2018; Markwardt ve ark., 2017; Torre ve ark., 2016; Wan ve ark., 2015). Sistatin C ayrıca KOAH, inme ve HIV hastalarında da mortalite ile ilişkilendirilmiştir (Fabjan ve ark., 2018; Hu ve ark., 2016; Kopp, 2011; Yang ve ark., 2015). Yükselen sistatin C değerlerinin, böbrek fonksiyonu ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalığın (KVH) gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Lee ve ark., 2010). Sistatin C' nin ayrıca prosedürle ilgili sonuçlar, kritik hastalık ve hem KVH hastalarında hem de genel popülasyonda KVH ve tüm nedenlere bağlı mortalite için prognostik değere sahip olduğu bulunmuştur (Dardashti ve ark., 2016; Correa ve ark., 2018; Kim ve ark., 2015; Otaki ve ark., 2015; Ravn ve ark., 2017; Volpon ve ark., 2015).

Sistatin C erken hipertansif nefropatinin de ilginç bir belirteci olarak ortaya çıkmıştır. Normal kreatinin GFH'si olan hamile kadınlarda, ilk trimesterin sonunda yüksek sistatin C preeklampsi gelişimi ile ilişkilidir. Sistatin C düzeyleri genç, sağlıklı prehipertansif hastalarda normotansif hastalara kıyasla önemli ölçüde artmıştır (Stefania ve ark., 2020).

Sistatin C'nin ana katabolik bölgesi böbrektir ve %99'dan fazlası glomerulus tarafından serbestçe filtrelenir. Sistatin C önemli ölçüde salgılanmaz veya geri emilmez; ancak proksimal renal tübüler hücreler tarafından neredeyse tamamen metabolize edilir. Sonuç olarak, idrarda tespit edilebilir sistatin C ya çok az bulunur ya da hiç bulunmaz. Bu nedenle, GFH'deki bir azalma serum sistatin C seviyesindeki bir artışla iyi korelasyon gösterirken, sistatin C'nin gerçek klirensi belirlenemez. Serum sistatin C konsantrasyonları, GFH'nin radyonüklid kaynaklı ölçümleriyle iyi ters korelasyonlar göstermiştir (Herget-Rosenthal, 2004; Villa ve ark., 2005). GFH tahmini olarak sistatin C'nin tanısal değeri artık birçok klinik çalışmada araştırılmıştır. Sistatin C bazlı GFH tahminlerinin, özellikle yaşlı hastalar, çocuklar, böbrek nakli alıcıları, sirotik hastalar ve yetersiz beslenenler gibi daha düşük sCr konsantrasyonları olan seçilmiş hasta popülasyonlarında daha iyi performans gösterebileceğine dair bir öneri vardır (Rognant ve Lemoine, 2014). Ayrıca serum sistatin C, kreatinin ile karşılaştırıldığında böbrek fonksiyonlarındaki erken ve hafif değişikliklere karşı daha hassas olabilir. Serum sistatin C, hızlı sonuçlar verebilen ve bu ölçümü rutin klinik uygulamaya dahil edebilen standartlaştırılmış immunonephelometrik testlerin geliştirilmesi sayesinde artık giderek daha fazla kullanılabilir hale gelmektedir (Herget-Rosenthal, 2005).

Simetrik Dimetilarginin (SDMA); 1970' lerde bilim insanları insan idrarında daha önce sınıflandırılmamış aminoasitleri araştırmış ve lizin ve argininin N-metillenmiş türevleri olarak sınıflandırdıkları bir grup bileşik tanımlamışlardır. Bu grup NG, NG-dimetilarginin (asimetrik dimetilarginin; ADMA) ve NG, NtG-dimetilarginin (simetrik dimetilarginin; SDMA) içermektedir. Daha sonra, SDMA ve ADMA'nın tüm hücrelerde arginin kalıntılarının metilasyonu yoluyla üretildiği, protein kalıntılarına tespit veya aktivitelerini değiştirmek için bir metil grubunun eklendiği bir post translasyonel modifikasyon olduğu, ardından SDMA ve ADMA'nın proteoliz sırasında dolaşıma salındığı anlaşılmıştır (Bedford ve Clarke, 2009; Kielstein ve ark., 2006).

Kedilerde akut ve kronik böbrek hasarı prevalansı son yıllarda önemli ölçüde arttığından, tanısal bir algoritma uygulamak ve tedavi protokollerini optimize etmek için sistemik ve organa özgü etkilere ek olarak etiyopatogenetik bağlamın kesin bir

şekilde tanımlanması gereklidir (Baral ve ark., 2021; Chew ve ark., 2011). SDMA kronik böbrek hastalığının tek erken belirtisi olarak kabul edilmektedir (Brans ve ark., 2021; Brown ve ark., 2016). Simetrik dimetilargininin kronik böbrek hastalığını erken saptamada kreatininden çok daha duyarlı olduğundan, böbrek hastalığının erken saptanmasında önemli bir biyobelirteçtir (Finch ve ark., 2016). SDMA tek başına veya serum kreatinin düzeyi ile korelasyon içinde değerlendirilebilir (IRIS, 2023).

Simetrik dimetilarginin, L-argininin arginin-metiltransferaz tarafından intranükleer metilasyonu ile üretilir ve daha sonra proteolizi takiben kana salınır (Relford ve ark., 2016; Van den Broek ve ark., 2017). Birincil eliminasyon yöntemi olan glomerüler filtrasyon ile yakından ilişkilidir ve tübüler reabsorpsiyon veya sekresyondan etkilenmez (Greene ve ark., 2014). Ayrıca, insan tıbbında, SDMA'nın böbrek hastalığının erken teşhisi için önemli bir biyobelirteçtir ve serum kreatinin ile ilişkili olarak yorumlanabilir. Bununla birlikte, tek başına değerlendirildiğinde, SDMA kronik böbrek hastalığını tanımlamada kreatininden çok daha hassastır (Grelová ve ark., 2022; Syme ve Elliott, 2016). SDMA ve ADMA'nın ilk kez tanımlanmasından yirmi yıl sonra, Vallance ve ark. (1992) böbrek yetmezliği olan insan hastalardan birinde ABH'lerini tanımlamış ve nitrik oksit (NO) sentaz inhibisyonu yoluyla ADMA'nın patojenitesine odaklanan ve ADMA'nın insan kronik böbrek hastalığı ile ilişkili hipertansiyon, immün disfonksiyon ve kardiyovasküler hastalık komplikasyonlarına katkıda bulunabileceği hipotezini ortaya koyan bir dönüm noktası makalesi yayınlamıştır. Sonuç olarak, yakın zamana kadar araştırmalar kardiyovasküler risk faktörü olarak ortaya çıkan ADMA üzerine odaklanmıştır (Zeller ve ark., 2008 ; Ronden ve ark., 2012). Buna karşılık, uzun yıllar boyunca SDMA'ya çok az ilgi gösterilmiştir. Ancak son yıllarda, böbrek fonksiyonunun yeni biyobelirteçlerine olan ilginin artmasıyla birlikte, araştırmalar SDMA'nın veteriner klinik uygulamalarında nasıl kullanılabileceğine odaklanmıştır.

Sağlıklı kedi ve köpeklerde yapılan çalışmalarda İDEXX ve IRIS tarafından SDMA referans aralığı olarak $SDMA \leq 14 \mu g/dL$ olarak belirlenmiştir (IRIS Kidney 2023; Relford ve ark., 2016). Serum kreatinin temelli KBH IRIS evre belirlenmesi ve SDMA ilişkisi güncellenmiş olup (IRIS, 2023) bu güncellemeye göre $sCr < 1,6 mg/dL$ olan ve iki ölçümde $SDMA > 14 \mu/dL$, $< 18 \mu g/dL$ olan bir kedinin IRIS evre I'de

olduğu, sCr normal, normal veya hafif SDMA artışı olduğu, hafif kalıcı bir azoteminin geliştiği ve bulguların erken KBH teşhisi için kullanılabileceği ifade edilmiştir (Brans ve ark., 2021; Brown ve ark., 2016; Finc ve ark., 2016; IRIS, 2023). Evre II (sCr 1,6mg/dL-2,8mg/dL)'de SDMA 18-25 µg/dL olması, kalıcı ve tekrarlayan testlerde benzer sonuçların elde edilmesi durumunda; hafif artmış sCr, hafif azotemi ve hafif artmış SDMA olarak vurgulanmaktadır. Evre III olgularında (sCr 2,9-5mg/dL), orta düzey azotemi, SDMA 26-38µg/dL, klinik bulgular yok ise erken evre III kabul olarak edilirken şiddetli klinik bulguların olması durumunda geç evre III olarak kabul edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Ayrıca evre IV olan KBH olgularında (sCr >5mg/dL) SDMA> 38µg/dL olması durumunda bu kedilerde üremik kriz gelişme riskinin oldukça yüksek olduğu vurgulanmıştır (IRIS, 2023).

Üretral obstrüksiyon (UO) post-renal azotemiye neden olarak GFH'de hızlı ve ciddi bir düşüşe yol açar. Tübüler atrofi, fibrozis ve apoptozise ek olarak böbrek interstisyel inflamasyonu ve ödemi de görülebilir. Dahası, post-renal azotemi intrinsik akut böbrek hasarına (BHI) dönüşebilir (Monaghan ve ark., 2012). İdrar çıkışının izlenmesi, böbrek biyokimyası ve tedavinin başlangıcı, uygunsuz idrar akışını tespit etmek için mevcut seçeneklerdir. Veteriner hekimlikte, böbrek fonksiyonlarının izlenmesi zorlu bir iştir ve bu fonksiyonu değerlendirmek için kullanılan parametreler GFH, serum kreatinin (sCr) ve SDMA'dır. Öte yandan, kreatinin atılımının yaklaşık %20'si tübülerdir ve seviyeleri yaş, cinsiyet, yağsız kas kütlesi, kas metabolizması ve hidrasyona göre değişebilir, bu da uygun bir değerlendirmeye izin vermez (Brans ve ark., 2021; Hall ve ark. 2014; Segev ve ark., 2011).

Kedi alt üriner sistem hastalığının (FLUTD) neden olduğu uretral obstrüksiyon, GFH'de hızlı bir düşüşe yol açarak kreatinin ile birlikte serum SDMA (sSDMA) konsantrasyonunu artırabilir. Bununla birlikte, UO'da SDMA kreatinin değerlerini takip ederek dekompresyondan sonra önemli bir azalma gösterir. Dolayısıyla, bu biyobelirteçler dekompresyon öncesi konsantrasyonlarına dayanarak böbrek fonksiyonunu tahmin edemez (Wilson ve ark., 2022). SDMA'nın uzun bir UO süresinden sonra geri dönüşü olmayan bir böbrek hasarının olduğu KBH olan kedilerin erken teşhisi için bir biyobelirteç olarak çalışabileceğine inanılmaktadır (Loane ve ark., 2022). SDMA ile obstrüksiyon süresi arasındaki korelasyon

belirlenmiş ve uzun süren UO'larda daha yüksek SDMA değerleri saptanmıştır. Bu eğilim sCr, üre ve potasyum için de belirgindir. Uzun süreli UO daha ciddi böbrek tutulumuna yol açarak idrarla atılması gereken bileşiklerin daha fazla birikmesine neden olur. Bu bulguları destekler şekilde, SDMA ile klinik skor arasındaki pozitif korelasyon, obstrüksiyon süresinin acil ABH'ındaki klinik tablonun ciddiyetini yansıttığını göstermektedir. Kreatinin, üre ve potasyum değerleri de başvurunun ciddiyeti ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu nedenle, daha uzun süreli obstrüksiyon böbrek hasarı ve geri dönüşü olmayan lezyonlarla sonuçlanabilir; bu da bu çalışmada yapılmayan görüntüleme değişiklikleri, böbrek biyobelirteçleri ve histopatoloji yoluyla bir düzeyde izlenebilir (Kyles ve ark. 2005; Shipov ve Segev, 2013). Obstrüktif FLUTD'de klinik bulgular obstrüksiyon derecesine, obstrüksiyon süresine ve metabolik değişikliklere bağlı olarak önemli ölçüde değişebilir (Bartges ve ark., 1996).

Post-renalazotemi olgularında GFH düştüğü durumlarda SDMA ile kreatinin arasında güçlü pozitif korelasyon belirlenmiş olup post-renal azoteminin üriner akışı azalttığı, GFH'yi düşürdüğü ve böbrek fonksiyonlarını bozan intrinsik ve ekstrinsik yaralanmalara yol açtığı vurgulanmıştır (Wen ve ark., 1999; Wilson ve ark., 2022). Kedilerde yapılan çalışmalarda KBH olan olgularda SDMA ile kreatinin ve GFH arasında güçlü korelasyonlar belirlenmiştir (Hall ve ark., 2014; Jepson ve ark., 2008; Braff ve ark., 2014; Wilson ve ark., 2022).

UO'lu kedilerde azotemi, böbrek fonksiyon bozukluğunun neden olduğu en yaygın serum anormalliğidir (Segev ve ark., 2011). Öte yandan, SDMA ve potasyum arasındaki güçlü korelasyon, böbrekler tarafından potasyum atılımını devre dışı bırakan GFH'nin azalmasına bağlanmıştır (Bartges ve Polzin, 1996). Metabolik asidoz ve doku katabolizması nedeniyle UO vakalarında hiperkalemi önemli olabilir. Daha önce de belirtildiği gibi, elektrolit anormalliklerinin ciddiyeti hastanın klinik durumunu kötüleştirmektedir. Klinik skor ile hiperkalemi arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon gözlemlenmiştir. Buna ek olarak, görsel bir analiz, daha uzun süre obstrükte olan kedilerde daha kötü bir klinik skor ve sonuç olarak daha yüksek potasyum seviyeleri ortaya koymuştur (Canei ve ark., 2021).

Uriner obstruksiyon, metabolik asitlerin tutulması, plazma pH'sını stabilize etmek için HCO₃⁻ tüketimi, hipovolemi ile ilişkili laktat üretimi, hipoksi ve post-obstrüktif dönemde HCO₃⁻ tübüler korunmasında azalmanın neden olduğu metabolik asidoza yol açabilir (Bartges ve ark., 1996; Canei ve ark., 2021). Bu nedenle, HCO₃⁻ ve SDMA değerleri arasındaki korelasyon eksikliği, kısmen, bu iki biyobelirtecin böbrek fonksiyon bozukluğu sırasında değiştiği farklı mekanizmalarla açıklanabilir. Bunun nedeni, SDMA'nın GFH'deki düşüşle ilişkili olması , HCO₃⁻'ün ise daha önce belirtildiği gibi tübüler tutulum yollarını izlemesidir (Hall ve ark., 2014).

Ürolitiazis sebebiyle obstrüksiyon bulunan kedilerde SDMA ile sCr arasında korelasyon belirlenmiş ve 24 saatlik blokaj kaldırmasından sonra her iki değer arasında uyum tespit edilmiştir. SCr'ye kıyasla 48 saatlik tedaviden sonra yaklaşık kedilerin %9'u yüksek SDMA seviyeleri sergilemeye devam etmiştir, bu da sCr için biraz daha düşük bir hassasiyeti işaret etmektedir. Öte yandan, bu durum daha uzun bir değerlendirme süresinin ardından iki biyobelirteç arasında uyumlu değerlerin ortaya çıkma ihtimalini ortadan kaldırmamaktadır. Ayrıca, daha uzun bir obstrüksiyon süresi daha ciddi bir klinik tablo ve daha yüksek derecede laboratuvar anormallikleri ile ilişkilidir; SDMA, sCr, üre ve potasyum hastanın klinik skoru ile korelasyon göstermektedir (Nóbrega ve ark., 2024). Köpeklerde ve kedilerde serum SDMA'nın GFH'nin endojen bir vekil belirteci olduğu gösterilmiştir. Geriatrik 69 kedi üzerinde yapılan bir çalışmada, serum SDMA konsantrasyonları azotemik KBH olan kedilerde önemli ölçüde artmış ve plazma kreatinin ile pozitif korelasyon göstermiştir (Jepson ve ark., 2008).

İdrar özgül ağırlığı (uSG); İdrarı konsantre etme yeteneğinin kaybı böbrek hastalığı ve işlev bozukluğu ile ilerler ve BUN ve kreatinin gibi metabolik atıklar artmadan önce belirginleşir. Bu değişiklik nefron fonksiyonunun yaklaşık %67'lik kaybıyla meydana gelir ancak değişkendir (Hall ve ark., 2014; Hall ve ark., 2016; Nabity ve ark., 2015;).

Kreatinin (Cr): Kreatinin fosfokreatinin dehidratasyonu ve halkalaşmasıyla spontan olarak meydana gelir. Kreatin arginin ve glisin amino asitlerinden sentezlenir. Klinik açıdan serum kreatinin miktarındaki artış önemlidir. Kreatinin miktarındaki

azalmanın ise fazla bir klinik önemi olmamakla beraber kas kitlesi ile orantılı olduğundan kas kitlesinin azaldığı yaşlılık, musküler distrofi gibi durumlarda düşük çıkabilir. Kreatinin havuzunun en önemli belirleyicisi kas kitlesidir (Luiz ve ark., 2013). Kreatinin glomerüllerden serbestçe filtre edilir ve serum düzeyleri GFH ile ters olarak ilişkilidir. Ölçümü kolay ve ucuzdur ancak düzeyi birçok böbrek dışı faktörlerden etkilenir ve bu sebeple böbrek yetmezliği için duyarlılığı düşüktür (Levey ve ark., 2003). Cinsiyet, proteinden zengin diyet, kas kitlesinin artışı ve simetidin gibi ilaçlar serum kreatinin düzeylerini arttırırken; ileri yaşlar, cinsiyet, malnutrisyon, kas kaybı ve amputasyon gibi durumlarda serum kreatinin seviyeleri düşük ölçülür. Serum kreatinin düzeyleri birçok faktörden etkilendiğinden, sadece serum kreatinin konsantrasyonu göz önünde bulundurularak böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek hata payını arttırabilmektedir (Levey ve ark., 1999). Artmış serum kreatinin düzeyleri genellikle bozulmuş böbrek işlevlerine işaret etse de referans aralıktaki serum kreatininini mutlaka normal böbrek işlevlerini göstermez. Bu özellikle yaşlı hastalarda önemli bir sorundur. Böbrek yetmezliğinin erken döneminde GFH’de hızlı düşüş serum kreatinine yansımaz. Geç dönemde ise GFH’de düşüş az olmasına rağmen serum kreatininini hızla yükselir (Carter ve ark., 2011).

Akut böbrek hasarının tanısındaki belirtilerden ilki serum kreatinin seviyesindeki artıştır. Aynı zamanda kan üre azotundaki artış da ABH semptomları arasında ilk dikkat edilmesi gereken unsurlar arasındadır. ABH tanısının konulmasında serum kreatinin seviyesindeki artışın izlenmesi BUN seviyesindeki artışın izlenmesinden daha iyi bir sonuç verir (Lameire ve ark., 2005). Günlük glomerüler filtrasyon hızının değerlendirilmesi ve serum kreatinin seviyelerinin ölçülmesi daha önce de belirtildiği gibi ABH tanısında önemli bir parametre olarak kullanılmaktadır. Bu metodun bazı sınırlamaları vardır, örneğin standardize edilmiş bir seviyenin olmaması, duyarlılığının ve belirleyiciliğinin az olması ve özellikle kritik hastalarda (yoğun bakım ünitesindeki hastalar) kreatinin seviyesinin sürekli değişmesi nedeniyle tanıda geç kalınmış olunması bu dezavantajlar arasında sayılabilir (Klahr ve Miller, 1998). Serum kreatinin ölçümünde karşılaşılan sorunları engellemek için bazı yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden biri zamana bağlı idrar toplanması (1-2 saat boyunca) ve değerlendirmesi; aynı zamanda bu metot devam ederken kan serum

kreatinin seviyesinin belirlenmesidir. ABH gelişimini gösteren bir diğer semptom idrar atımında meydana gelen azalmadır. Hiperkalemi, asidemi, hipokalsemi, fosfat fazlalığı, magnezyum fazlalığı, anemi varlığını ortaya koyan laboratuvar testleri ile ayrıca değişen zihinsel durum, bulantı, iştahsızlık, perikardit gibi klinik bulgular ABH tanısının konulmasında izlenebilecek yollardandır (Lameire ve ark., 2005).

ABH tanısı konulurken zorluk çekilen noktalardan biri artmış serum kreatinin ya da kan üre azot seviyesinin böbrek yetmezliğinin kronik ya da akut olup olmadığı konusunda bilgi vermemesidir. Bu durumda yapılması gereken hastanın önceki kayıtlarının gözden geçirilmesidir. Önceki kayıtların bulunmaması halinde ise akut ve kronik böbrek yetmezliğini belirleyen bazı kriterlere bakılması uygundur. Serum kalsiyum, fosfor düzeyleri, hemogram, idrar sedimenti gibi. ABH tanısında en önemli faktörlerden biri böbreğin filtrasyon kapasitesi düşmeden önce (GFH düşmeden önce) böbrekte meydana gelen hasarın saptanabilmesidir (Öğütmen, 2011). Böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için tek başına plazmakreatinin ölçümü kullanılmamalıdır. Plazma kreatinin düzeyleri önemli böbrek hasarı oluşana kadar etkilenebilir. Ayrıca, normal referans aralığında olan bir plazma kreatinin seviyesi normal işleyen bir böbrek sistemi anlamına gelmez (Miltuninovic ve ark., 1975).

Kan üre azotu (BUN): Üre, vücut tarafından atılan protein olmayan azotlu maddeler (NPN)'lerin çoğunluğunu (%80-%90'a kadar) oluşturur. Vücudun üre salgılamak için böbrek sistemine bağımlı olması, böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için yararlı bir analit olmasını sağlar. BUN'daki bir artış, protein içeriği yüksek bir diyetin veya azalmış böbrek atılımının sonucu olabilir (Salazar, 2014).

Kreatinin kadar spesifik olmasa da, BUN da böbrek fonksiyonunun bir göstergesi olarak kullanılabilir. BUN, yüksek proteinli diyet, protein sentezindeki değişkenler ve hastanın hidrasyon durumu gibi faktörlerden etkilendiği için klirens için tercih edilen bir belirteç değildir. Tek başına BUN, GFH için ideal bir belirteç değildir. Kreatinin/BUN oranı olarak plazma kreatininiyle birleştirildiğinde BUN, plazma NPN'lerinin böbrek öncesi veya sonrası artışını ayırt etmede yararlı bir analit olabilir (Maroni ve ark., 1985).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Bu araştırmanın hayvan materyali Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Küçük Hayvan Kliniğine üriner sistem problemi ile getirilen 20 adet sahipli kediden oluşturuldu. Ayrıca 10 adet klinik olarak sağlıklı, benzer yaş grubu kediler kontrol grubuna dahil edildi. Kedilere ultrason ve röntgen uygulandı ve ayrıca idrar alınarak idrar strip ve idrar sedimenti mikroskopik muayenesi yapılarak idrar yolu ürolith veya kristalüri varlığı tespit edildi. Muayeneler sonucu ürolith veya kristalüri belirlenen kediler sahiplerine onam formu imzalatılarak çalışmaya dahil edildi. Kedilerin çalışmaya dahil edilirken cinsiyet ve ırk özellikleri dikkate alınmamıştır. Ayrıca biyokimyasal analizler sonucunda ürolitiasizli 20 kedi eşit olarak $sCr < 2$ ($n=10$) ve $sCr > 2$ ($n=10$) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

3.2. Klinik Muayeneler

Kliniğe getirilen kedilerin rutin klinik muayeneleri yapılarak solunum sayısı, kalp frekansı ve rektal ısıları kayıt altına alındı. Hasta sahiplerinden hastalığın süresi, idrar yapma sıklığı, idrar miktarı, idrar yaparken sancı durumu, su içme, iştah durumu, kusma ve diğer klinik bulgular hakkında anemnez bilgileri alınarak kayıt altına alındı. Kedilerin klinik muayenesinde abdominal palpasyon ile abdominal gerginlik, idrar kesesi dolgunluğu, sancı durumları kontrol edildi ve ayrıca gastritis belirtileri, kusma, oral ülserasyonlar ve solunumda kötü kokunun varlığı kontrol edildi. Bunlara ek olarak röntgen ve ultrason uygulanarak böbreklerin durumu ve olası üriner sistem taşları belirlendi.

3.3. Kan Örneklerinin Alınması

Çalışmada yer alan kedilerin kan örnekleri V. cephalica'dan antikoagülantsız tüplere alındı. Antikouglantsız kan örnekleri 4°C'de 5000 rpm 20 dk santrifüj edilerek serum örnekleri hazırlandı ve elde edilen serum örnekleri analizler yapılncaya kadar -80°C'de saklandı.

3.4. İdrar Örneklerinin Alınması ve Analizi

İdrar örnekleri, hayvanlar idrar yaparken, abdominal palpasyon ile veya idrar sondası ile alınarak hemen idrar stripi uygulandı ve cihazda okutuldu. İdrar stripi ile idrar urobilinojen (URO), kan (BLD), bilirubin (TBİL), keton (KET), glukoz (GLU), protein (PRO), pH, nitrit (NİT), lökosit (LEU), spesifik gravite (dansite; S:G), kreatinin (CRE), albümin (ALB) ve idrar protein/ kreatinin oranı (P/C) belirlendi. Ayrıca idrar örnekleri santrifüj edilerek mikroskopik muayenede sediment kristal, silindir ve üriner sisteme ait hücre varlığı yönünden analiz edildi.

3.5. Biyokimyasal Analizler

Kedilerin serum örnekleri alınarak bu örneklerde albümin (ALB), total protein (TP), Alkalin fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT), gamma glutamiltransferaz (GGT), kan üre nitrojen (BUN), serum kreatinin (sCr), globülin (GLOB), glukoz (GLU), total bilirubin (TBİL) kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) analizleri veteriner biyokimya cihazı kullanılarak yapıldı (Respons®910)

Çalışmada serum ve idrar symmetric dimethylarginine (SDMA; Kat no: CK-bio-27431, Shangai Coon Koon Biotech Co., Ltd ÇİN), kidney injury molecule (KIM-1) (Kat no: CK-bio-26432, Shangai Coon Koon Biotech Co., Ltd ÇİN) ve idrar neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL; Kat no: CK-bio-27432, Shangai Coon Koon Biotech Co., Ltd ÇİN) analizleri kedi spesifik ELISA kitleri kullanılarak gerçekleştirildi. Kullanılan ELISA kitlerinin sensitivitesi SDMA için 1nmol/L (ölçüm aralığı 10-1600nmol/L), KIM-1 için 0,1ng/mL (ölçüm aralığı 0,5-12ng/mL) ve NGAL için ise 1ng/mL (ölçüm aralığı 2-80ng/mL) olup test prosedürleri üretici firmanın önerdiği şekilde gerçekleştirildi.

Standart solüsyonlar ve örnekler dublike çalışılmış olup her örnek için elde edilen optik dansite (OD) değerlerin ortalamaları alınmıştır. Kısaca standart solüsyonlar 2 katı şekilde (SDMA; 0-1600nmol/L, KİM-1; 0-12ng/mL, NGAL; 0-80ng/mL) sulandırılarak standart kuyucuklarına 50µl eklenmiştir. Kedilere ait serum ve idrar örnekleri yine dublike olarak her kuyucuğa 10µl test örneği ve 40µl örnek sulandırma

solüsyonu eklenmiştir. Daha sonra her kuyucuğa 100µl horse radish peroxidase (HRP) konjugat eklenerek karıştırıldı ve etüvde üzerleri aliminyum folyo ile kaplanarak 37°C’de 60dk bekletildi. Daha sonra ELISA pleytleri çıkarılarak içlerindeki solüsyonlar döküldü ve yıkama solüsyonu ile manuel olarak 5 defa yıkandı. Yıkama işleminden sonra renk oluşması için her kuyucuğa 50µl kromojen A ve 50µl kromojen B eklenerek etüvde 37°C’de 15dk karanlık ortamda tutuldu. İnkübasyon sonunda pleytlere reaksiyonu durdurmak için 50µl stop solüsyonu eklendi ve ELISA pleytleri 15dk içinde 450nm dalga boyunda ELISA okuyucuda (MR-96A, Mindray, ÇİN) okundu. Elde edilen standart sulandırılmalara ait OD değerleri ile Excel programında regresyon analize yapılarak önce standarda ait OD verileri standart curve grafiğine aktarıldı ve curve fit doğrusu çizilerek y eksenini için formül oluşturuldu. Daha sonra oluşturulan bu formüller ile test örneklerindeki SDMA ($y=149,78 \cdot -41,957$, $R^2=0,9966$), KIM-1 ($y= 3,5227 \cdot -0,94347$, $R^2=0,9985$) NGAL ($y= 21,331 \cdot -2,3169$, $R^2=0,9971$) düzeyleri hesaplandı.

3.6. Röntgen ve Ultrason Uygulamaları

Kedilere röntgen ve ultrason muayeneleri yapılarak böbreklerin büyüklükleri, ekojeniteleri ve olası üriner sistem taşları belirlendi. Kedilerin ultrason ve röntgen muayeneleri veteriner fakültesi kliniklerinde gerçekleştirildi.

3.7. İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen verilerin normal dağılım gösterdiği Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Çalışma sonucunda sağlıklı (kontrol) kedilerden elde edilen veriler ile ürolitiasizli grupta yer alan kedilerden elde edilen veriler çift yönlü bağımsız student’s t test ile değerlendirilerek istatistiksel anlamları belirlendi. Ayrıca kontrol, $sCr >$ ve $sCr < 2$ olan kedilerin oluşturduğu gruplar arasındaki istatistiksel farklılıklar One Way Anova (posthoc Duncan) ile belirlendi. Ayrıca veriler arasındaki korelasyonu belirlemek için Pearson's correlation coefficient (r), testi kullanıldı. Korelasyon testlerinde negatif (-) veya pozitif (+) korelasyon değerleri (r) olarak 0 (yok), (-,+) 0,1-0,39 (zayıf), (-,+) 0,4-0,69 (orta) ve (-,+) 0,7-0,89 (güçlü), 0,9-1,0: çok

güçlü olarak kabul edildi (Schober ve ark., 2018). Çalışmada parametreler ortalama±standart sapma (Ort±SD), minimum-maximum (min-max) olarak verildi.

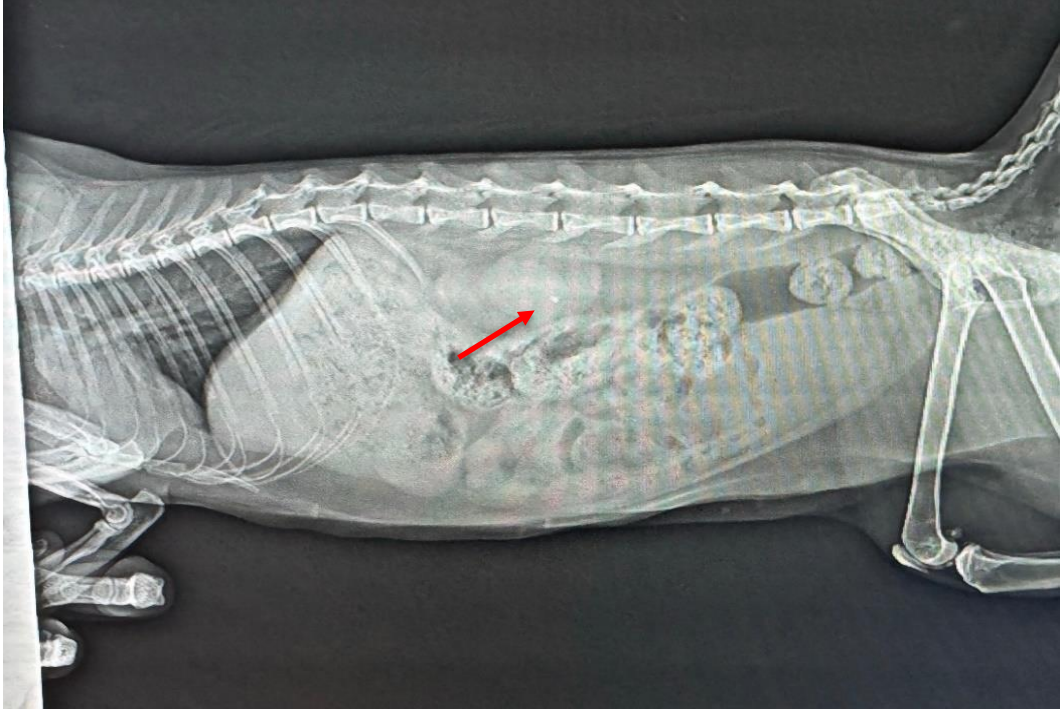
Çalışmada her bir parametre için ROC analizi yapılarak kesim (cut-off) noktaları belirlendi. Kesim noktası belirlenirken aynı zamanda her bir parametre için $\%se + \%spe - 1$ formülü ile Youden's indeks (J değeri) hesaplamaları yapılarak J değerleri cut-off belirlenmesinde kullanıldı. Çalışmada %se en yüksek, %spe-1'in en düşük, %se ve %spe birbirine en yakın ve Yuoden's indeksin (J değeri) en yüksek olduğu parametre değeri cut-off değeri olarak seçildi. Yapılan çalışmalarda belirlenen cut-off için $0,9 \leq AUC$: mükemmel, $0,8 \leq AUC < 0,9$: iyi, $0,7 \leq AUC < 0,8$: kabul edilebilir, $0,6 \leq AUC < 0,7$: zayıf, $0,5 \leq AUC < 0,6$ ise cut-off değerinin kabul edilemez bir değer olduğu bildirilmekte olup bu çalışma içinde aynı kriterler kabul edilmiştir (Çorbacioğlu ve Aksel, 2023). Hesaplanan cut-off değerleri kullanılarak her bir parametre için bireysel artış veya azalış gösteren kedi sayıları belirlendi. ROC analizi sonucunda parametreler AUC (%95 confidence interval, lover-upper bond), cut-off, p value, %sensitivite (%se %spesifite (%sp) , cut-off olarak verildi (Tablo 4.4, Şekil 4.4., Şekil 4.5.)

Çalışmada veriler ortalama ve standart sapma (Ort±SD) şeklinde verildi ve istatistiksel analizlerde $p < 0,05$ olması durumundan karşılaştırılan parametreler arasında anlamlı farklılıkların olduğu kabul edildi. Testin yapılması için SPSS 27.0 for Windows® paket programı kullanıldı.

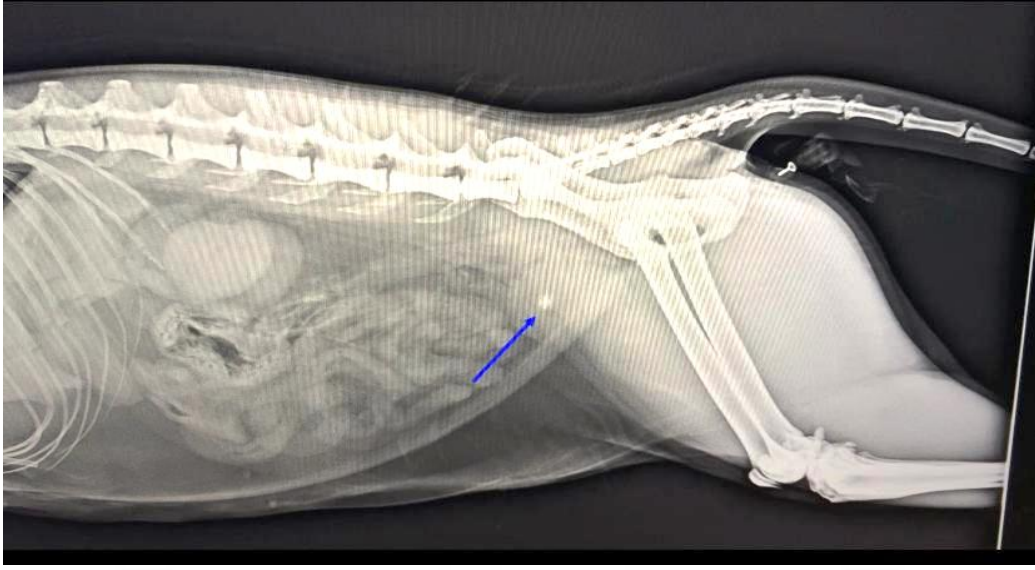
4. BULGULAR

Çalışmada kullanılan ve kontrol grubuna yer alan 10 kedinin 5'dişi 5' erkek olup yaş ortalaması $2,68 \pm 1,44$ kg şekline olmuştur. Çalışma grubunda yer alan kedilerin ise 5 dişi 15 erkek kediden oluştuğu ve bunların yaş ortalamasının ise $4,01 \pm 2,28$ kg olduğu saptanmıştır. Özellikle cinsiyet dikkate alındığında ürolitiazis'in erkek kedilere daha fazla görüldüğü ortaya çıkmaktadır.

Kedilerin idrar yapamadığı şikayeti ile kliniğe getirildiği ve sondalama sonucunda kanlı idrar mevcut olduğu saptandı. Yapılan X-Ray muayenesinde idrar kesesi (Şekil 4.1.) , böbrekler, idrar kesesi (Şekil 4.2.) ve uretra (Şekil 4.3.) gibi üriner sistemin değişik bölümlerinde idrar yolu taşları veya idrarın mikroskopik analizlerinde CaOx ve sütrivit gibi idrar yolu kristallerine rastlanmıştır.



Şekil 4.1. Kedide böbrekte ürolith (kırmızı ok).



Şekil 4.2. Kedide idrar kesesinde ürolith (mavi ok).



Şekil 4.3. Kedide üretrada ürolith (kırmızı ok).

4.1. Biyokimyasal Analizler

Yapılan biyokimyasal analizlerde ürolitiasizli kedilerin sCr ($p < 0,05$), BUN ($p < 0,05$), Glu ($p < 0,05$) ve ALT ($p < 0,05$) değerlerinde kontrol grubu kedilere göre istatistiksel olarak bir artış belirlendi (Tablo 4.1.). Analiz edilen diğer biyokimyasal değerlerde ise ürolitiasizli grup ile kontrol grubu değerleri arasında herhangi bir istatistiksel bir farklılığın olmadığı saptandı. Biyokimyasal analiz sonuçları Tablo

4.1.'de verilmiştir. Çalışmada yer alan kontrol grubu kedilerin Ca ve P değerleri sırasıyla $9,09 \pm 1,53$ mg/dL ve $5,89 \pm 1,84$ mg/dL olarak saptanmış, urolitiasizli kedilerin bu değerleri ise sırasıyla $8,87 \pm 1,68$ mg/dL ve $5,35 \pm 1,94$ mg/dL olarak belirlenmiş olup kontrol grubu ile urolitiasizli kedilerin bu değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kontrol grubunda yer alan kedilerin TBİL değerlerinin (kontrol $0,312 \pm 0,24$ mg/dL) ürolitiasizli ($0,31 \pm 0,14$ mg/dL) kedilerinkinden farklı olmadığı saptanmıştır. Glukoz seviyesindeki artışlar ise kedilerde yaygın olarak görülen strese bağlı artışlar olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada sCr<2 olan gruptan elde edilen sCr ve BUN değerleri hem kontrol grubu hem de sCr<2 olan gruptan elde edilen değerlerden yüksek bulundu ($p < 0,05$). Analiz edilen diğer biyokimyasal değerler arasında ise gruplar arasında her hangi istatistiksel anlamlı farkların olmadığı belirlendi (Tablo 4.1.). Ayrıca urolitiasizli sCr<2 (Ca: $8,04 \pm 1,54$ mg/dL, P: $9,13 \pm 4,43$ mg/dL) ve sCr>2 (Ca: $8,45 \pm 1,63$ mg/dL ve P: $7,23 \pm 3,86$ mg/dL) olan grupta yer alan kedilerin Ca ve P değerlerinin de sağlıklı hayvanlara benzer olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı belirlenmiş olup bu değerlere Tablo 4.1.'de yer verilmemiştir.

Tablo 4. 1. Ürolitiasizli kedilerin bazı biyokimyasal değerleri (Ort±SD).

Parametreler	Kontrol (n=10)	sCr<2 (n=10)	sCr>2 (n=10)	Ürolitiasizli Grup (n=20)
ALB (g/dL)	$3,41 \pm 0,52^a$	$3 \pm 0,71^a$	$3,38 \pm 0,53^a$	$3,19 \pm 0,64$
ALB/GLOB	$0,94 \pm 0,23^a$	$1,15 \pm 0,53^a$	$0,98 \pm 0,25^a$	$1,07 \pm 0,42$
ALP (IUL)	$40,7 \pm 24,56^a$	$18,16 \pm 9,14^a$	$39,33 \pm 24,13^a$	$28,75 \pm 20,86$
ALT (IUL)	$79,3 \pm 48,79^a$	$50,5 \pm 51,11^a$	$53,83 \pm 28,26^a$	$52,16 \pm 40,43^*$
BUN (mg/dL)	$16,3 \pm 6,12^a$	$24,58 \pm 13,96^a$	$123,74 \pm 115,24^b$	$74,16 \pm 94,92^*$
sCr (mg/dL)	$1,31 \pm 0,23^a$	$1,32 \pm 0,33^a$	$13,36 \pm 12,54^b$	$7,34 \pm 10,63^*$
GLOB (g/dL)	$3,83 \pm 1,12^a$	$3,11 \pm 1,38^a$	$3,75 \pm 1^a$	$3,42 \pm 1,23$
TP (g/dL)	$7,25 \pm 1,28^a$	$6,11 \pm 1,82^a$	$7,2 \pm 1,19^a$	$16,63 \pm 1,62$
BUN/sCr	$13,34 \pm 7,27^a$	$20,42 \pm 15,12^a$	$13,5 \pm 10,46^a$	$13,5 \pm 10,46$
GLU (mg/dL)	$154,28 \pm 74,72^a$	$153,69 \pm 64,03^a$	$256,56 \pm 151,68^b$	$205,12 \pm 125,39^*$

ALB: Albümin, ALB/GLOB. Albumin/globulin, ALP: alkaline fosfatase, ALT: alanin aminotransferaz, BUN: kan üre nitrojen, sCr: serum kreatinin, GLOB: globülin, TP: total protein, BUN/sCr: kan üre nitrojen/serum kreatinin, GLU: Glukoz. Gruplar arasındaki istatistiksel anlam derecesi harflerle belirlenmiş olup, aynı satırda farklı harf bulunması gruplar arasında istatistiksel olarak anlam olduğunu göstermektedir ($p < 0,05$). Kontrol grubu ile ürolitiasizli grup arasındaki farklılıklar * ile gösterilmiştir (*: $p < 0,05$).

Böbrek hasarının veya fonksiyon kayıplarının belirlenmesine yönelik kontrol grubu ve ürolitiasizli kedilerde serum ve idrar SDMA, KIM-1 ve ayrıca idrar NGAL düzeyleri ölçülmüştür (Tablo 4.2.)

Yapılan çalışmada ürolitiasizli kedilerin serum (s) SDMA ($p<0,01$), KIM-1 ($p<0,01$), idrar (i) SDMA ($p<0,01$), KIM-1 ($p<0,01$) ve NGAL ($p<0,01$) değerleri kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu belirlendi (Tablo 4.2.)

Tablo 4. 2. Kontrol Grubu ve urolitiasizli kedilerin SDMA, KIM-1 ve NGAL değerleri (Ort $\pm$ SD).

Parametreler	Kontrol Grubu (n=10)	Urolithiasiz'li Grup (n=20)	Min-Max	p değeri
sSDMA ($\mu\text{g/dL}$)	9,41 $\pm$ 1,14	15,53 $\pm$ 5,08	7,16-21,47	0,002
sKIM-1 ng/mL	7,04 $\pm$ 0,6	12,23 $\pm$ 2,51	6,74-17,87	0,001
iSDMA ($\mu\text{g/dL}$)	10,22 $\pm$ 0,3	15,87 $\pm$ 4,54	8,77-23,32	0,034
İdKIM-1 ng/mL	6,52 $\pm$ 0,59	12,45 $\pm$ 1,80	8,76-16,33	0,001
iNGAL ng/mL	8,04 $\pm$ 0,68	17,12 $\pm$ 6,40	12,71-28,5	0,001

sSDMA: serum symmetric dimethylarginine, sKIM-1: serum kidney injury molecule 1, iSDMA: idrar symmetric dimethylarginine, iKIM-1 idrar kidney injury molecule 1, iNGAL: idrar neutrofil geletinase-associated lipocalin.

Ürolitiasizli ve sCr<2 ve sCr>2 olan kedilerin parametreleri analiz edildiğinde sCr>2 grubuna ait sSDMA ile iSDMA değerlerinin istatistiksel olarak hem kontrol hem de sCr<2 grubunun değerlerinden yüksek olduğu belirlendi ($p<0,05$). Ancak sCr<2 grubunun hem sSDMA ve hem de iSDMA değerlerinin istatistiksel olarak kontrol grubundan farklı olmadığı saptandı (Tablo 4.3). sCr<2 ve sCr>2 gruplarının sKIM-1 ve iKIM-1 değerleri arasında istatistiksel bir fark bulunmaz iken bu değerlerin kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek olduğu ($p<0,05$) belirlendi (Tablo 4.3.). Çalışmada sCr<2 ve sCr>2 olan grupların iNGAL değerlerinin kontrol grubu değerlerinden yüksek ($p<0,05$) ve ayrıca sCr>2 grubundaki kedilerin bu değerlerinin sCr<2 olan gruptakilerden de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($p<0,05$) olduğu saptandı (Tablo 4.3.).

Tablo 4. 3. Kontrol Grubu, sCr<2 ve sCr>2 grubu kedilerin serum ve idrar SDMA, KIM-1 ve NGAL değerleri (Ort±SD).

Parametreler	Kontrol Grubu (n=10)	sCr<2 (n=10)	sCr>2 (n=10)
sSDMA (µg/dL	9,41±1,14 ^a	13,44±5,81 ^a	18,22±2,53 ^b
sKIM-1 ng/mL	7,04±0,6 ^a	11,86±3,38 ^b	12,60±1,25 ^b
iSDMA (µg/dL	10,22±0,3 ^a	13,70±4,59 ^a	19,15±2,60 ^b
İdKIM-1 ng/mL	6,52±0,59 ^a	12,56±2,08 ^b	12,34±1,58 ^b
iNGAL ng/mL	8,04±0,68 ^a	14,18±7,37 ^b	20,07±6,13 ^c

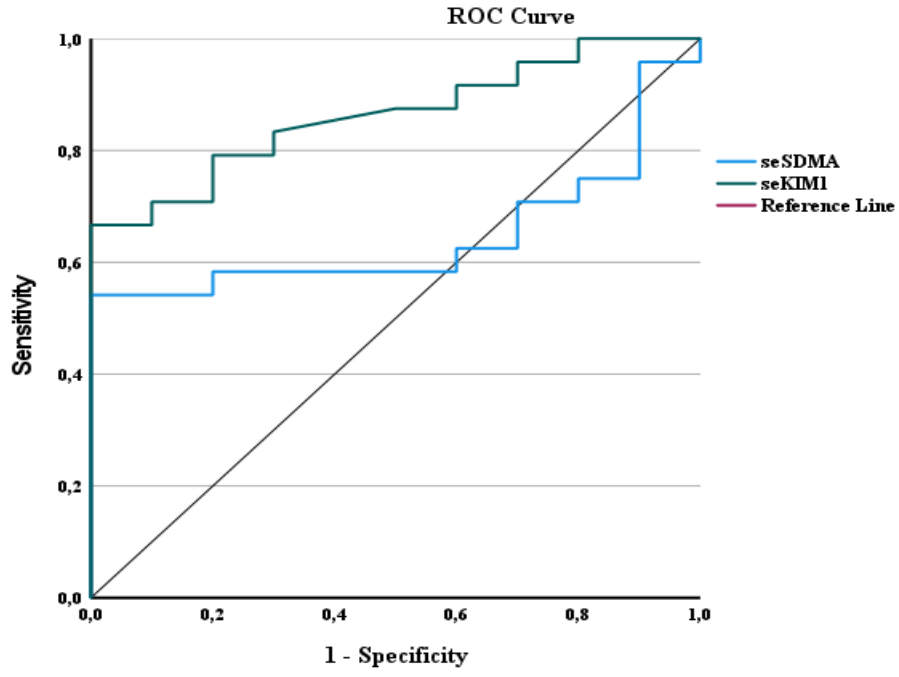
sSDMA: serum symmetric dimethylarginine, sKIM-1: serum kidney injury molecule 1, iSDMA: idrar symmetric dimethylarginine, iKIM-1 idrar kidney injury molecule 1, iNGAL: idrar neutrofil geletinase-associated lipocalin. Gruplar arasındaki istatistiksel anlam derecesi harflerle belirlenmiş olup, aynı satırda farklı harf bulunması gruplar arasında istatistiksel olarak anlam olduğunu göstermektedir (p<0,05).

Çalışmada analiz edilen parametrelerde bireysel olarak kaç kedide artış veya azalış olduğunu belirlemek için %95 güven aralığında ROC analizi yapılarak her parametre için cut-off (kesim noktası), %sensitivite ve %spesifiteleri belirlendi. ROC Curve grafikleri sSDMA ve sKIM-1 için Şekile 4.3 ve iSDMA, iKIM-1 ve iNGAL için de Şekil 4.4.'de gösterilmektedir. Ayrıca cut-off değerleri ve ROC analizi sonuçları Tablo 4.4.'de verilmiştir. ROC analiz sonuçlarına göre iKIM-1 (AUC 0,958, p<0,001) ve iNGAL (AUC 1, p<0,001) için mükemmel düzeyde cut-off değeri belirlenirken sKIM-1 için iyi düzeyde (AUC 0,863, p<0,05), sSDMA (AUC: 0,646) ve iSDMA (AUC: 0,571) için ise cut-off değerlerinin zayıf düzeyde olduğu belirlendi. Özellikle idrar analizlerinde belirlenen KIM-1 ve NGAL ile ilgili cut-off değerlerinin %se, %spe ve Youden's indeks (J değeri) değerlerinin serum analizlerinde elde edilen değerlere göre daha yüksek olduğu görülmektedir (p<0,001, Tablo 4.4.).

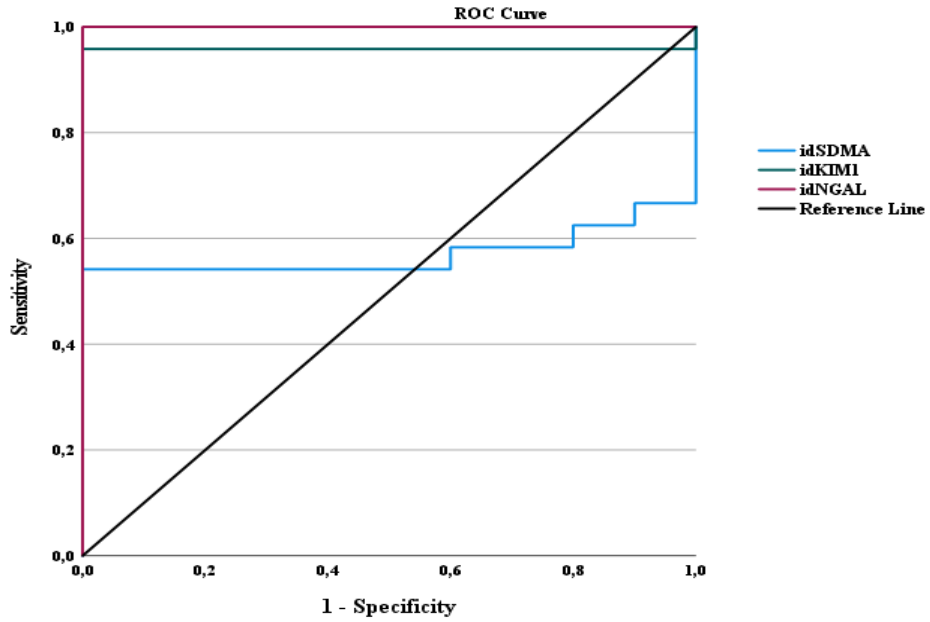
Tablo 4. 4. ROC analizi sonucu elde edilen SDMA, KIM-1 ve NGAL cut-off (kesim noktası) değerleri.

Parametreler	(AUC)	Cut-off	%Se	%Spe	Youden's (J) indeks	p değeri	AUC (%95 confidence interval)
							Lower-Upper bound
sSDMA	0,646	13,17	54,2	100	0,542	0,186	0,463-0,829
sKIM-1	0,863	9,24	66,7	100	0,667	0,05	0,742-0,983
iSDMA	0,571	12,22	54,2	100	0,542	0,521	0,379-0,763
iKIM-1	0,958	7,59	95,8	100	0,958	0,001	0,878-1,00
iNGAL	1,00	11,01	100	100	1,00	0,001	1,00-1,00

sSDMA: serum symmetric dimethylarginine, sKIM-1: serum kidney injury molecule 1, iSDMA: idrar symmetric dimethylarginine, iKIM-1 idrar kidney injury molecule 1, iNGAL: idrar neutrofil geletinase-associated lipocalin.



Şekil 4.4. Kedilerin sSDMA, sKIM-1 ve ROC Curve grafiği.



Şekil 4.5. Kedilerin iSDMA, iKIM-1 ve iNGAL ROC Curve grafiği

Çalışmada cut-off değerlerine göre ürolitiasizli kedilerin %55'inde sSDMA ve iNGAL, %50'sinde iSDMA, %70'inde sKIM-1 ve %75'inde ise iKIM-1 düzeylerinin arttığı saptandı (Tablo 4.5.). Kesim noktasına göre sCr>2 olan kedilerin sSDMA ve sKIM-1 %70'inde, iSDMA ve iNGAL %60'inde ve iKIM-1 ise kedilerin %80'inde artış gösterdi (Tablo 4.5). sCr<2 olan grupta yer alan kedilerin bu parametrelerindeki artışlar sCr>2 grubunda yer alan hayvanlara göre de daha az sayıda kediye olduğu belirlendi (Tablo 4.5.). Kesim noktası değerlerine göre parametrelerde artış olan kedi sayı ve yüzdeleri Tablo 4. 5'de verilmiştir. Ayrıca IRIS (2023) KBH evreleri güncellemesine göre sCr>2 olan grupta evre I'de olan (sSDMA ve iSDMA> 14, <18 µg/dL) ve evre II'de (sSDMA ve iSDMA 18-25 µg/dL) olan yine 5'er kedi belirlendi sCr<2 olan grupta ise sSDMA ve iSDMA sonuçlarına göre evre I'de 2'şer hayvan ve evre II'de ise 3'er hayvan belirlendi. IRIS evre III (SDMA>25µg/dL) ve evre IV'de (SDMA>38µg/dL) olan ürolitiasizli kedi belirlenmedi (IRIS, 2023).

Tablo 4. 5. Tablo Kesim noktasına göre SDMA, KIM-1 ve NGAL değerlerine artış gösteren kedi sayısı (%).

Parametreler	Cut-off	Urolitiasizli Grup	sCr<2 (n=10)	sCr>2 n=10)
		(n=20), (%)	(%)	(%)
sSDMA	13,17	11 (55)	4 (40)	7 (70)
sKIM-1	8,01	14 (70)	7 (70)	7 (70)
iSDMA	12,22	10 (50)	4 (40)	6 (60)
iKIM-1	8,2	15 (75)	7 (70)	8 (80)
iNGAL	11,01	11 (55)	5 (50)	6 (60)

sSDMA: serum symmetric dimethylarginine, sKIM-1: serum kidney injury molecule 1, iSDMA: idrar symmetric dimethylarginine, iKIM-1 idrar kidney injury molecule 1, iNGAL: idrar neutrofil geletinase-associated lipocalin.

Çalışmada ürolitiasizli, sCr>2 ve sCr<2 olan gruplarda yer alan kedilerin böbrek hasarının belirlenmesine yönelik biyomarkırları arasındaki korelasyon (r) değerleri Tablo 4.6, 4.7, 4.8'de verilmiştir.

Yapılan korelasyon analizinde ürolitiasizli kedilerin sSDMA ile sKIM-1 (r:0,632, p<0,01), iKIM-1 (r:0,532, p<0,01) ve iNGAL (r:0,540,p<0,01) arasında,

sKIM-1 ile iSDMA (r:0,500, p<0,01) ve iNGAL (r:0,523, p<0,01) arasında, iSDMA ile iKIM-1 (r:0,486, p<0,01) ve iNGAL (r:0,477, p<0,01) arasında, iKIM-1 ile sCr (r:0,348, p<0,05) arasında, iNGAL ile sCr (r:0,355, p<0,05) ve BUN (r:0,436, p<0,01) arasında ve sCr ile BUN (r:0,600, p<0,01) arasında orta düzey pozitif korelasyonlar belirlenirken iKIM-1 ile iNGAL arasında (r:0,707, p<0,01) ise güçlü düzeyde (güçlü) pozitif korelasyon belirlendi. Ayrıca parametrelerin serum ve idrar analizleri arasında ise yüksek düzeyde korelasyonlar belirlendi (Tablo 4.6.). iKIM-1 ile sCr arasında ve iNGAL'in ise hem sCr hem de BUN arasında korelasyonların belirlenmesi bu parametrelerin birbiriyle uyumlu olarak arttığını göstermektedir.

sCr>2 grubunda yer alan kedilerin sSDMA ile sKIM-1 (r:0,575, p<0,01), iSDMA (r:0,648, p<0,01), iKIM-1 (r:0,559, p<0,01), iNGAL (r:0,648, p<0,01) ve sCr (r:0,512, p<0,05) arasında, sKIM-1 ile iNGAL (r:0,504, p<0,05) ve sCr (r:0,596, p<0,01) arasında, iSDMA ile iKIM-1 (r:0,516, p<0,05) arasında, iKIM-1 ile sCr (r:0,662, p<0,01) ve BUN (r:0,542, p<0,01) arasında, iNGAL ile sCr (r:0,500, p<0,01) ve BUN (r:0,561, p<0,01) arasında orta düzey pozitif korelasyonlar saptandı. Ayrıca iKIM-1 ile iNGAL (r:0,701 p<0,01) ve sKIM-1 ile iKIM-1 (r:0,901, p<0,01) arasında yüksek düzeyde korelasyonlar belirlendi. Çalışmada sCr>2 grubunda yer alan kedilerin ölçülen serum SDMA, KIM-1 değerlerinin sCr ile ve idrar KIM-1 ve NGAL parametrelerinin ise hem sCr hem de BUN ile uyumlu artışlar göstermiştir.

sCr <2 grubunda yer alan kedilerin sSDMA ile iKIM-1 (r:0,616, p<0,01) ve sCr (r:-0,469, p<0,05) arasında, sKIM-1 ile BUN (r:0,536, p<0,05) arasında, iSDMA ile iKIM-1 (r:0,619, p<0,01), iNGAL (r:0,584, p<0,01) ve sCr (r:-0,618, p<0,01) arasında orta düzey korelasyon belirlenirken sSDMA ile sKIM-1 (r:0,784, p<0,01) ve iSDMA (r:0,891, p<0,01) arasında, sKIM-1 ile iSDMA (r:0,790, p<0,01), iKIM-1 (r:0,835, p<0,01), iNGAL (r:0,768, p<0,01) arasında ve iKIM-1 ile iNGAL (r:0,899, p<0,01) arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyonlar belirlenmiştir. Çalışmada KIM-1 ve NGAL dağarleri arasında yüksek korelasyonların belirlenmesi bu iki parametrenin sCr<2 olan ürolitiasizli kedilerde uyumlu artışlar gösterdiği ve böbrek hasarının belirlenmesinde kullanılabileceği görülmektedir.

Tablo 4. 6. Ürolitiasizli kedilerin SDMA, KIM-1, NGAL, sCr ve BUN parametreleri arasındaki korelasyon değerlendirmesi, değerler korelasyon katsayısı (r) olarak verilmiştir.

Grup		sSDMA	sKIM-1	iSDMA	iKIM-1	iNGAL	sCr	BUN
Urolitiasiz	sSDMA	1	0,632**	0,866**	0,583**	0,540**	0,371*	0,287
	sKIM-1		1	0,500**	0,849**	0,523**	0,295	0,187
	iSDMA			1	0,486**	0,477**	0,218	0,362*
	iKIM-1				1	0,707**	0,348*	0,303
	iNGAL					1	0,355*	0,436**
	sCr						1	0,600**
	BUN							1

sSDMA: serum symmetric dimethylarginine, sKIM-1: serum kidney injury molecule 1, iSDMA: idrar symmetric dimethylarginine, iKIM-1 idrar kidney injury molecule 1, iNGAL: idrar neutrofil geletinase-associated lipocalin. Pearson korelasyon testi: *: p<0,05, **:p<0,01.

Tablo 4. 7. Ürolitiasizli sCr >2 grubunda yer alan kedilerin SDMA, KIM-1, NGAL, sCr ve BUN parametreleri arasındaki korelasyon değerlendirmesi, değerler korelasyon katsayısı (r) olarak verilmiştir.

Grup		sSDMA	sKIM-1	iSDMA	iKIM-1	iNGAL	sCr	BUN
sCr >2	sSDMA	1	0,575**	0,648**	0,559**	0,648**	0,512*	0,362
	sKIM-1		1	0,411	0,901**	0,504*	0,596**	0,360
	iSDMA			1	0,516*	0,477*	0,263	0,417
	iKIM-1				1	0,701**	0,662**	0,542**
	iNGAL					1	0,500*	0,567**
	sCr						1	0,561**
	BUN							1

sSDMA: serum symmetric dimethylarginine, sKIM-1: serum kidney injury molecule 1, iSDMA: idrar symmetric dimethylarginine, iKIM-1 idrar kidney injury molecule 1, iNGAL: idrar neutrofil geletinase-associated lipocalin. Pearson korelasyon testi: *: p<0,05, **:p<0,01.

Tablo 4. 8. Ürolitiasizli sCr <2 grubunda yer alan kedilerin SDMA, KIM-1, NGAL, sCr ve BUN parametreleri arasındaki korelasyon değerlendirmesi, değerler korelasyon katsayısı (r) olarak verilmiştir.

Grup		sSDMA	sKIM-1	iSDMA	iKIM-1	iNGAL	sCr	BUN
sCr <2	sSDMA	1	0,784**	0,891**	0,636**	0,616**	-0,469*	0,238
	sKIM-1		1	0,790**	0,835**	0,768**	0,339	0,536*
	iSDMA			1	0,619**	0,584**	-0,618**	0,320
	iKIM-1				1	0,899**	-0,226	0,418
	iNGAL					1	-0,161	0,358
	sCr						1	-0,266
	BUN							1

sSDMA: serum symmetric dimethylarginine, sKIM-1: serum kidney injury molecule 1, iSDMA: idrar symmetric dimethylarginine, iKIM-1 idrar kidney injury molecule 1, iNGAL: idrar neutrofil geletinase-associated lipocalin. Pearson korelasyon testi: *: p<0,05, **:p<0,01.

5. TARTIŞMA

Kedilerde yaygın olarak kalsiyum okzalat ve sütrivit kaynaklı urolitler görülmekte olup oluşan urolitler idrar yollarında kısmi veya tam tıkanmaya neden olmaktadır (Bartges, 2016). Üriner obstrüksiyon post-renal azotemiye neden olarak glomerüler filtrasyon hızında (GFH) hızlı ve ciddi bir düşüşe yol açmaktadır. Bu olgularda tübüler atrofi, fibrozis ve apoptozise ek olarak böbrek interstisyel inflamasyonu ve ödemi de görülebilir. Ayrıca post-renal azotemi intrinsik akut böbrek hasarına dönüşebilir (Monaghan ve ark., 2012). İdrar çıkışının izlenmesi, böbrek biyokimyası ve tedavinin başlangıcı, uygunsuz idrar akışını tespit etmek için mevcut seçeneklerdir. Veteriner hekimlikte, böbrek fonksiyonlarının izlenmesi zorlu bir iştir ve bu fonksiyonu değerlendirmek için kullanılan parametreler GFH, serum kreatinin (sCr) ve SDMA'dır. Öte yandan, sCr atılımının yaklaşık %20'si tübülerdir ve seviyeleri yaş, cinsiyet, yağsız kas kütlesi, kas metabolizması ve hidrasyona göre değişebilir, bu da uygun bir değerlendirmeye izin vermez (Segev ve ark., 2011; Brans ve ark., 2021; Hall ve ark. 2014).

Böbreklerde gelişen bozukluklar obstrüksiyonun süresi ve gelişen klinik tablonun şiddeti ile ilişkili olup bu aynı zamanda çeşitli laboratuvar bulgularında anormalliklere de neden olmaktadır (Nobrega ve ark., 2023). Yapılan bu çalışmada da ürolitiasizli kedilerin GLU, sCr ve BUN değerleri sağlıklı kedilere göre yüksek bulunmuş olup bu artışlar kedilerde böbrek hasarı veya GFH'nın azalmasına bağlı azoteminin geliştiğini ortaya koymaktadır (Hall ve ark., 2014). Glukoz seviyesindeki artışlar ise kedilerde yaygın olarak görülen strese bağlı artışlar olarak değerlendirilmiştir.

Yapılan bu yüksek lisans tez çalışmasında kliniğe getirilen ve üriner sistem obstrüksiyonu olan, kristalüri veya röntgen muayenesinde idrar yolu taşı görülen kediler seçilmiş ve sCr değerleri IRIS gruplandırması yapılması için yetersiz olduğundan gruplar sCr<2 ve sCr>2 olarak oluşturulmuştur. Ayrıca kedilerde birkaç günlük üriner sistem obstrüksiyonu mevcut olmakla birlikte ürolitiasizin böbrekleri ne kadar süredir etkilediği bilinmemektedir. Yapılan bu yüksek lisans çalışmasında ürolitiasiz belirlenen kedilerde böbrek hasarının gelişip gelişmediği ve olası fonksiyon

kayıpları değerlendirilmiştir. Bu nedenle ürolitiasiz belirlenmiş kedilerde böbrek hasarını gösteren ve hem akut hem de kronik böbrek yetmezliklerinde serum ve idrar düzeyleri artan KIM-1, proksimal ve distal tubül hasarını gösteren NGAL ve glomerular filtrasyonun aksadığını gösteren SDMA analizleri yapılmıştır. Öncelikle bu biyomarkırlar sağlıklı ve ürolitiasizli kedilerin hem serumunda hem de idrar örneklerinde ölçülerek en uygun biyolojik örnek belirlenmeye çalışıldı. Analizler sonucunda hem serum hem de idrar örnekleri ile benzer sonuçlar alındığı, serum ve idrarın SDMA, KIM-1 ve idrarın NGAL ölçümleri için uygun olduğu belirlendi. Ayrıca daha önceki çalışmalarda (IRIS, 2023; Relford ve ark. 2016) SDMA için referans değerler oluşturulmuş olmakla birlikte özellikle kedilerde serum ve idrarda KIM-1 ve NGAL'a yönelik çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu nedenle çalışmada ayrıca KIM-1 ve NGAL için ROC analizi yapılarak kesim noktaları (cut-off) belirlendi.

KIM-1 böbrek proksimal tubül hücrelerinde ekprese edilmekte olup tubüler hasar oluştuğunda kan ve idrar geçmektedir. Tubüler hasar durumunda KIM-1'in idrardaki konsantrasyonu 3-100 katına kadar çıkmaktadır (Bland ve ark., 2017). KIM-1'in serum ve idrar konsantrasyonları akut tubüler hasarı göstermekte olup aynı zamanda böbrek hasarının şiddetiyle doğru orantılı olarak artmaktadır (Bland ve ark., 2017). Böbrek dışı kaynaklardan üretilen KIM-1 glomerular bariyerden süzülemediği için idrarda belirlenen KIM-1 böbrek hasarının belirlenmesinde oldukça spesifiktir. KIM-1 kreatinin ve mikroalbuminüriye göre daha hassas bir akut böbrek hasarı biyomarkırı olarak kabul edilmektedir (Bonventre, 2009; Sabbisetti ve ark., 2014). KIM-1 ayrıca KBH olgularında da artmakta olup kandaki KIM-1 artışının glomerular süzülme hızının düşmesi ile ilişkili olabileceği ve KIM-1'in KBH olgularında ilerleyen böbrek yetmezliğinin erken teşhisinde kullanılabileceği ileri sürülmektedir (Humphreys ve ark., 2013; Karmakova ve ark., 2020; Nowak ve ark., 2016). İnsanlarda (Torregrosa ve ark., 2015; Wybraniec ve ark., 2017) ve hayvanlarda (Bland ve ark., 2017; Shao ve ark., 2014; Zheng ve ark., 2019) yapılan çalışmalar KIM-1'in akut böbrek hasarının erken belirlenmesinde kullanılabileceğini ortaya koymuştur.

Yapılan mevcut çalışmada üriner obstrüksiyon olan $sCr < 2$ ve $sCr > 2$ olan kedilerin $sKIM-1$ ve $iKIM-1$ değerleri sağlıklı kedilerin KIM-1 değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi ($p < 0,05$). KIM-1

düzeyindeki artışlar daha önceki araştırmaların ışığında üriner obstrüksiyon olan ürolitiasizli kedilerde tubuler hasarın geliştiğini ortaya koymaktadır (Bland ve ark., 2017; Bonventre, 2009; Sabbisetti ve ark., 2014). Ürolitiasizli kedilerin hem akut hem de kronik süreçte olma ihtimalinden dolayı bu artışlar daha önce belirtildiği gibi hem akut hemde kronik kökenli tubuler böbrek hasarından veya GFH'daki düşüşten kaynaklanmış olabilir. Aynı zamanda KIM-1'deki bu yükseliş KBH'nin erken belirtisi de olabilir (Humphreys ve ark., 2013; Karmakova ve ark., 2020; Nowak ve ark., 2016). Bununla birlikte serum ve idrar KIM-1 değerlerinin birbirinden istatistiksel olarak farklı olmadığı saptanmış olup sCr artışına rağmen sCr>2 grubunda KIM-1 düzeyinde belirgin artışlar olmamıştır. Bu durum daha önceki araştırmalarda ortaya konulduğu gibi KIM-1 kreatinin ve mikroalbuminüriye göre daha hassas bir akut böbrek hasarı biyomarkırı olduğunu göstermektedir (Bonventre, 2009; Sabbisetti ve ark., 2014).

Çalışma ayrıca ROC analizi sonucunda belirlenen sKIM-1 ve iKIM-1 kesim noktalarının AUC değerlerinin ve sensitivitelerinin oldukça yüksek olduğu (sKIM-1; AUC 0,863, %se: 66,7, iKIM-1; AUC 0,958, %se: 95,8) saptandı ($p<0,01$). Özellikle idrar KIM-1 için belirlenen kesim noktasının yüksek derecede kabul edilebilir ve sensitivitesinin yüksek olduğu görülmektedir. Kesim noktasına göre yapılan değerlendirmede ürotral obstrüksiyonlu sCr<2 ve sCr>2 olan grupta yer alan ürolitiasizli kedilerin %70'inde KIM-1 düzeyinin yüksek olduğu belirlendi. Elde edilen sonuçlar ürolitiasizli kedilerin bir kısmında tubuler hasarın geliştiği buna karşın bir kısmında ise tubüler hasarın henüz gelişmediği ve bunda obstrüksiyonun şiddet ve sürecinin etkili olduğu düşünülmektedir (Bland ve ark., 2017).

Çalışmada yapılan korelasyon analizlerinde ise iKIM-1 ile sCr arasında orta düzeyde pozitif korelasyon belirlenmiş olup ($p<0,01$) sKIM-1 ile sCr arasında ise anlamlı düzeyde bir korelasyon belirlenmemiştir. Ekstrarenal kaynaklı KIM-1'in glomerular bariyerden geçemediği ve idrarda belirlenen KIM-1'in tubuler hasarı belirlemede daha spesifik olduğu rapor edilmiş olup (Bonventre, 2009; Sabbisetti ve ark., 2014) çalışmada elde edilen sonuçlar idrar KIM-1 ile sCr'in tubuler hasarı belirlemede birlikte kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.

Yapılan bu yüksek lisans tez çalışmasında aynı zamanda ürolitiasizli ve üriner obstrüksiyonu olan kedilerin idrar örneklerinde NGAL analizleri yapılarak böbreklerde gelişen olası tubuler hasar değerlendirilmiştir. Bilindiği gibi NGAL iskemik, nefrotoksik veya septik böbrek hasarını takiben böbreklerden sentezlenmekte ve akut böbrek hasarında tubüler hasarın erken biyolojik markırı olarak kabul edilmektedir (Ahn ve ark., 2016; Di Grande ve ark., 2009; Macdonald ve ark., 2017; Mishra ve ark., 2005; Wen ve Parikh, 2021). Bu molekül glomerüler membrandan süzülür ve böbreğin proksimal tübülünden yeniden emilir. İdrarda gözlenen NGAL, proksimal tübüler hasardan veya rejenerasyon sırasında nefronun distal kısmında yoğunlaşmış sentez ve sekresyonundan kaynaklanır (Grigoryev, 2008; Bolignano, 2008; Schmidt-Ott ve ark., 2007). Bununla birlikte NGAL'ın aynı zamanda alt solunum yolu enfeksiyonları, sistemik enfeksiyonlar/sepsis, trombositemi, polisitemi, kardiovasküler bozukluklar ve kanser olgularında da arttığı ortaya konulmuştur. İdrar NGAL artışının ise idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda ve kronik böbrek hastalığında arttığı ortaya konulmuş olup böbrek yetmezliklerinde idrar NGAL'ın tercih edilmesi önerilmiştir (Allegra, 2011; Şahinarslan ve ark., 2011; Wang ve ark., 2017). Aynı zamanda kedilerde serum veya plazma NGAL'ın böbrek dışı sepsis, yangı, mevcut enfeksiyon ve neoplazilerden de kaynak alabileceği öne sürülmüştür (Wang ve ark., 2017). Bu nedenle çalışmada serum NGAL değil de idrar NGAL düzeyleri ölçülmüştür.

Yapılan çalışmalarda ABH olgularında NGAL'ın 2 saat içinde plazmada tespit edildiği, 6 saat içinde pik yaptığı ve 5 gün boyuncada yüksek seviyede kaldığı rapor edilmiştir. Bu artışın kreatinin artışında 24 saat önce gerçekleştiği saptanmıştır (Antonucci ve ark., 2014; Koyner ve ark., 2010; Wasung ve ark., 2015). Ayrıca NGAL'daki artışın kreatinin gibi GFH'daki düşüşü göstermediği buna karşın NGAL'ın tubuler hasarı işaret ettiği ifade edilmektedir (Allegra, 2011; Bolignano, 2008; Grigoryev, 2008; Schmidt-Ott ve ark., 2007). Akut böbrek hasarı ve KBH olgularında NGAL'ın arttığı ve bu markırın KBH erken döneminde böbrek fonksiyonlarındaki bozukluğun belirlenmesinde sistatin C ve kreatininden daha üstün olduğu ileri sürülmüştür (Çorbacioğlu ve ark., 2017; Ozkan ve ark., 2014). Ancak yapılan çalışmalarda NGAL'ın ABH ve KBH ayırımında yeterli olmadığı rapor

edilmiştir (Bolignano ve ark., 2009; Gharishvandi ve ark., 2015). Ayrıca KBH hastalarında GFH ile NGAL arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (Bolignano ve ark., 2009; Helanova ve ark., 2014; Malyszko ve ark., 2008). Yapılan çalışmalarda KBH olgularında NGAL'ın prognostik ve mortalite indikatörü olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (Kaufeld ve ark., 2012; Rhee ve ark., 2015; Zhou ve ark., 2016). Kedilerde yapılan çalışmalarda ABH'li kedilerin idrar NGAL değerlerinin KBH olanlardan daha yüksek olduğu tespit edilmiş ve NGAL'ın zarar gören renal tübül epitel hücrelerinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (Cai ve ark., 2010; Wang ve ark., 2017). Kronik böbrek hasarı olan kedilerde idrar NGAL ile idrar kreatinin arasında yüksek düzeyde korelasyon belirlenmiş olup her iki parametrenin de kedilerde kronik böbrek yetmezliğinin belirlenmesinde yararlı olduğu vurgulanmıştır (Wang ve ark., 2017).

Yapılan bu yüksek lisans tez çalışmasında iNGAL düzeyleri ürolitiasizli kedilerde sağlıklı kedilere göre yüksek bulunmuştur. ($p < 0,001$). Ayrıca $sCr < 2$ ve $sCr > 2$ grubunda yer alan kedilerin iNGAL değerleri sağlıklı kedilerden yüksek olduğu ($p < 0,05$) ve aynı zamanda $sCr > 2$ grubunda yer alan kedilerin iNGAL değerlerinin $sCr < 2$ grubunkilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi ($p < 0,05$). Bu veriler ürolitiasiz kaynaklı üriner obstrüksiyon olan kedilerde tübül hasarının oluştuğunu göstermektedir. İdrardaki NGAL artışı daha önceki çalışmalarda belirtildiği gibi ya proksimal tübül hasarı veya rejenerasyon sırasında nefronun distal kısmında yoğunlaşmış sentez ve sekresyonundan kaynaklanmış olabilir (Bolignano, 2008; Grigoryev, 2008; Schmidt-Ott ve ark., 2007). Bununla birlikte kliniğe getirilen kedilerin ürolitiasiz olgularının akut veya kronik olup olmadığı belirsiz olduğundan NGAL düzeyindeki artış belirtildiği gibi hem ABH hemde KBH kökenli olabilir (Ozkan ve ark., 2014; Çorbacıoğlu ve ark., 2017). Çalışmada $sCr > 2$ olan grupta daha yüksek iNGAL belirlenmiş olması ise belirtildiği gibi GFH'nın azalması değil tübül hasarının daha şiddetli olmasından kaynaklanmış olabilir (Allegra, 2011; Grigoryev, 2008; Bolignano, 2008; Schmidt-Ott ve ark., 2007). Çalışmada NGAL değerlerinde artış gösteren kedi sayısını belirlemek için kesim noktaları belirlenmiş olup iNGAL için belirlenen kesim noktalarının AUC değerlerinin ve sensitivitelerinin oldukça yüksek olduğu ve bu kesim noktalarının kedilerde bu değerlerde artış veya azalış

olanları belirlemede kullanılabileceği öngörülmüştür. Kesim noktası değerlerine göre $sCr < 2$ olan kedilerin %50'sinde ve $sCr > 2$ olan kedilerin ise %60'ında iNGAL değerleri yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar ürolitiasiz kaynaklı üriner obstrüksiyon olan kedilerin hepsinde iNGAL düzeylerinde artış olmayacağı ve bunun nedenin ise hastalık süreci ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. NGAL düzeyinde artış olduktan sonra 5 gün içinde düşmeye başlamakta olup çalışmaya dahil edilen ürolitiasizli kedilerde tubuler hasarı henüz gelişmemiş veya kediler iyileşme döneminde olabilir, bu durumda NGAL seviyelerinin neden tüm kedilerde artmamış olduğunu açıklayabilir (Wasung ve ark., 2015). Yapılan korelasyon analizlerinde ise $sCr > 2$ olan grupta iNGAL ile hem sCr hem de BUN arasında orta düzeyde pozitif korelasyon belirlenmiş olup sCr ve iNGAL'ın belirtildiği gibi böbrek hasarının yorumlanmasında kullanılabileceği düşünülmüştür (Wang ve ark., 2017).

Simetrik dimetilarjinin kronik böbrek hastalığını erken saptamada Cr gibi kas katabolizması ve diğer faktörlerden etkilenmez. Bu nedenle böbrek hasarının tespitinde SDMA'nın Cr 'ye göre çok daha duyarlı olduğu ve böbrek hasarının erken saptanmasında yararlı bir biyobelirteç olduğu vurgulanmıştır (Bilbraugh ve ark., 2021; Brans ve ark., 2021; Brown ve ark., 2016; Finch ve ark., 2016). SDMA tek başına veya serum kreatinin düzeyi ile korelasyon içinde değerlendirilebilir ve kreatinine göre çok daha hassas bir biyobelirteçtir (Grelová ve ark., 2022; Syme ve Elliott, 2016). SDMA hem ABH hem de KBH olgularında artmakta olup bu artış KBH olgularında daha yüksek olarak gerçekleşmektedir. Bununla birlikte SDMA sonuçları ABH ile KBH ayrımı için yeterli olmadığı bildirilmektedir (Dahlem ve ark., 2017; IRIS, 2023).

Kedilerde yapılan çalışmalarda SDMA'nın ABH'da yükseldiği ancak KBH olgularında glomerular filtrasyonun bozulduğu ilk aşamanın teşhisinde daha yararlı olduğu belirlenmiştir (Loane ve ark., 2022). Ayrıca obstrüksiyona bağlı gelişen glomerular filtrasyon bozukluklarında SDMA konsantrasyonu ile üriner sistemde gelişen obstrüksiyonun süresi arasında pozitif korelasyon belirlenmiştir (Kyles ve ark. 2005; Shipv ve Segev, 2013; Wilson ve ark., 2022). Üriner obstrüksiyona bağlı post-renal azotemi olgularında GFH'nin düştüğü durumlarda SDMA ile kreatinin arasında güçlü pozitif korelasyon belirlenmiş olup post-renal azoteminin üriner akışı azalttığı, GFH'yi düşürdüğü ve böbrek fonksiyonlarını bozan intrinsik ve ekstrinsik

yaralanmalara yol açtığı vurgulanmıştır (Wen ve ark., 1999; Wilson ve ark., 2022). Kronik böbrek hasarı olan kedilerde SDMA ile kreatinin ve GFH arasında güçlü korelasyonlar belirlenmiştir (Braff ve ark., 2014; Hall ve ark., 2014; Jepson ve ark., 2008; Loane ve ark., 2022; Wilson ve ark., 2022). SDMA'nın özellikle değerli olabileceği yer, erken dönemde azotemik olmayan KBH'deki hayvanların belirlenmesidir. Güncellenen KBH ile ilgili IRIS kılavuzları, kedilerde sCr<1,6 ve SDMA<14 µg/dL olması durumunda kedinin sağlıklı olduğunu belirtirken, evre I'de sCr<1,6, SDMA >14, <18 µg/dL aralığında olduğu, evre II'de (sCr 1,6-2,8mg/dL, 18-25 µg/dL olduğu ve hafif düzeyde azotemi olduğu ve KBH erken teşhisinde bu değerlerin kullanılabileceği vurgulanmıştır. Evre III'de sCr 2,9-5mg/dL, SDMA>25 olduğu ve hayvanda orta derecede azotemi ve evre IV'de sCr>5 mg/dL, SDMA>38 olduğu ve bu kedilerin yüksek üremik kriz riski altında olduğu ve tedavinin evre III ve IV'de mutlaka uygulanması gerektiği belirtilmiştir (IRIS, 2023).

Kronik böbrek yetmezliği olan kedilerde yapılan bir çalışmada kedilerde hastalığın şiddetine paralel olarak SDMA düzeyinin arttığı ve SDMA ile kreatinin arasında korelasyonun olduğu vurgulanmıştır (Jepson ve ark., 2008; Loane ve ark., 2022). Ayrıca ürolitiasize bağlı üretral obstrüksiyonlu kedilerde yapılan bir çalışmada SDMA, sCr, üre ve potasyum'un hastanın klinik skoru ile korelasyon gösterdiği vurgulanmıştır. Bu çalışmada klinik tablonun şiddeti ve laboratuvar bulgularındaki anormalliklerin obstrüksiyonun süresi ile ilişkili olduğu ve obstrüksiyon süresi uzadıkça daha yüksek derecede laboratuvar anormalliklerin ortaya çıktığı belirlenmiştir (Nobrega ve ark., 2023).

Yapılan mevcut çalışmada hem sCr<2 ve sCr>2 olan kedilerin sSDMA (p<0,01) ve iSDMA (p<0,05) değerleri kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulunmuş olup ürolitiasizli kedilerde GFH azaldığı belirlenmiştir. Çalışmada SDMA değerlerinde artış gösteren kedi sayısını belirlemek için cut-off değerleri belirlenmiş olup sSDMA veya iSDMA için belirlenen bu değerlerin zayıf düzeyde olduğu ve sensitivitesinin düşük olduğu görülmektedir. SDMA için belirlenen zayıf kesim noktasının ise kedilerde ürolitiasiz sürecinin değişken olmasından yani akut veya kronik böbrek yetmezliği olan kedi sayısının değişken olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bununla birlikte belirlenen cut-off değerlerine göre sSDMA ve

iSDMA değerlerinde sCr<2 olan grupta sCr>2 olan gruba göre daha az sayıda kedide artış belirlenmiştir. IRIS'in (2023) yapmış olduğu KBH evre güncellemesine göre ise ürolitiasizli kedilerden sCr>2 olan grupta evre I. ve II'de 5'er kedi ve sCr<2 grubunda ise evre I'de 3'er ve II'de ise 2'şer kedi olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar sCr>2 grubunda daha fazla kedinin evre II'de olduğu ve serum veya idrar SDMA konsantrasyonlarının çalışmalarda rapor edildiği gibi sCr değerlerinin yüksekliğine paralel olarak arttığını göstermektedir (Jepson ve ark., 2008; Loane ve ark., 2022). Dolayısı ile bu çalışmada da ürolitiasizli kedilerde SDMA artışına paralel olarak negatif yönde GFH'daki düşüşün arttığı düşünülmektedir. Yapılan bu çalışmada sCr>5 olan kedilerinde bulunmasına rağmen SDMA değerlerinin 25-38µg/dL'nin üzerine çıkmaması (IRIS evre III-IV) kedilerin KBH'nın erken döneminde olduğunu veya araştırmalarda ortaya konulduğu gibi SDMA yükselmezken sCr'nin kas yıkımlanması gibi diğer nedenlere bağlı olarak da artmış olabileceğini ortaya koymaktadır (Bilbraugh ve ark., 2021; Brans ve ark., 2021; Brown ve ark., 2016; Finch ve ark., 2016; IRIS, 2023). Ayrıca çalışmada kliniğe idrar yapamama şikayeti ile getirilen kedilerin en fazla 2 günlük üriner obstrüksiyon durumunun olduğu ancak ürolitiasizin ne kadar süredir devam ettiği bilinmemektedir. Bununla birlikte üriner obstrüksiyon gelişmeden öncesinde bir süredir ürolitiasizin devam ettiği ve bu nedenle kedilerin bir kısmında KBH evre I ve II'nin geliştiği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalar kedilerde ürotral obstrüksiyonlarda hem ABH'nın hem de KBH'nın gelişebileceğini ve SDMA'nın her iki durumda da artabileceğini, ancak ayrımının mümkün olmadığını ortaya koymuştur (Dahlem, 2017). Dolayısı ile yapılan bu çalışmada ürolitiasizli kedilerin bir kısmında KBH varken bir kısmında ise ABH olabilir ve akut olgularda hasarın düzelmesine bağlı olarak geçici olarak SDMA artışları gerçekleşmiş olabilir. Ayrıca yapılan bir çalışma ile klinik tablonun şiddeti ve obstrüksiyon süresinin böbreklerde oluşan hasarın ve laboratuvar bulgularındaki anormalliklerin şiddeti ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (Nobrega ve ark., 2023). Yapılan bu çalışmada da ürolitiasizli kedilerin üriner obstrüksiyon süreleri ve klinik tablonun şiddeti değişken olup ayrıca bazı kedilerde sadece kristalüri varken bazılarında ise X-ray incelemesinde üriner sistemin farklı bölgelerinde urolith (böbrek, idrar kesesi ve uretrada) teşhis edilmiştir Böbreklerdeki hasarın bazı kedilerde akut

veya kronik olması çalışmada farklı SDMA konsantrasyonlarının elde edilmesinde etkili olduğu düşünülmüştür.

Yapılan mevcut çalışmada $sCr > 2$ olan grupta sCr ile $sSDMA$ arasında orta düzey pozitif korelasyon belirlenirken $sCr < 2$ olan grupta ise $sSDMA$ ve $iSDMA$ ile sCr arasında ise orta düzey negatif korelasyonlar belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda KBH olan kedilerde SDMA ile sCr arasında güçlü korelasyonlar belirlenmiş olmakla birlikte üriner obstruksiyon olan kedilerde sadece dekompresyona bağlı ilk 24 saat içinde sCr ile SDMA arasında korelasyon belirlenmiş ancak 5-20 günlük süreçte bu korelasyon belirlenememiştir (Wilson ve ark., 2022). Mevcut çalışmada kullanılan kedilerin ABH ve KBH olma durumu ve hastalık süreçleri belirsiz olup bu durumun SDMA ile sCr arasındaki korelasyonları etkilediği düşünülmektedir (Jepson ve ark., 2008; Loane ve ark., 2022).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1- Sonuç olarak ürolitiasiz kaynaklı üriner obstrüksiyon olan kedilerde serum ve idrar SDMA, KIM-1 ve idrar NGAL değerlerindeki artışlar belirlenmiş.
- 2- KIM-1 ve idrar NGAL değerlerindeki artışlar ürolitiasizli kedilerde (%55-70) akut tubuler hasarın geliştiğini göstermektedir.
- 3- SDMA değerindeki artışlar ise ürolitiasizli kedilerde GFH negatif yönde etkilendiğini ve kedilerin bir kısmının (%50-55) KBH'nın erken devresinde (IRIS evre I-II) olduğunu göstermektedir.
- 4- sCr<2 ve sCr>2 grubunda yer alan kedilerin bir kısmında akut tubuler hasarın veya KBH'nın belirlenmiş olmasının nedeni çalışmada kullanılan kedilerde ürolitiasizin şiddeti ve sürecindeki farklılıklar olduğu düşünülmektedir.
- 5- Çalışmada sCr<2 ve sCr>2 grubundaki kedilerin serum ve idrar SDMA, KIM-1 ve NGAL parametreleri arasında orta ve yüksek düzey pozitif korelasyonların varlığı nedeniyle bu markırların böbrek hasarını izlemekte yararlı olacağını kanısına varılmıştır.
- 6- sCr<2 grubunda yer alan kedilerde sCr artmadan (sCr<1,6mg/dL) KIM-1 ve NGAL düzeyindeki artışlar bu markırların ürolitiasizli kedilerde erken akut tubuler hasarı belirlemede kreatininden daha duyarlı olduğunu ortaya koymaktadır.
- 7- Klinik pratikte ürolitiasizli kedilerde akut tubuler hasarın erken teşhisinde ve KBH'nın erken aşamasının belirlenmesi amacıyla rutin laboratuvar testlerine dahil edilmesi, obstrüksiyon nedeniyle böbrek hasarı gelişen kedilerin erken teşhis ve tedavi süreçlerinde katkıda bulunabilir. Özellikle obstrüksiyonun şiddetini ve böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı daha hassas şekilde izlemek adına bu parametrelerin kullanılması önerilmektedir.

8- Ürolitiasizli kedilerde tanı ve tedavi protokolleri oluşturulurken bu kedilerde hastalık şiddet ve süreçleri dikkate alınarak hem akut tubuler hasarın gelişmiş olabileceği hem de erken dönem KBH'nın gelişmiş olabileceği bu bunun teşhisinde serum kreatinin ve BUN gibi parametrelerin yeterli olamayacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

9- Ürolitiasiz obstrüksiyonun tanı ve tedavi süreçlerinde, SDMA, KIM-1 ve NGAL parametrelerinin düzenli izlenmesi için klinik protokoller geliştirilmelidir. Özellikle sCr değerinin 2 mg/dL'yi aştığı durumlarda bu biyomarkerlerin izlenmesi, böbrek fonksiyonlarının daha doğru değerlendirilmesini sağlayacaktır.

10- Çalışmada elde edilen bulgular, kedilerde ürolitiasiz obstrüksiyonun etkilerini belirli biyomarkırlarda ortaya konulmuş olsa da, bu biyomarkırların hastalık süreci üzerindeki uzun dönem etkileri hakkında daha fazla bilgi edinilmesi gerekmektedir. Bu nedenle, ürolitiasizli kedilerde bu parametrelerin uzun dönemdeki değişiminin izlenmesi (teşhis, tedavi ve tedavi sonrası) ve bu nedenle böbrek hastalıklarındaki diagnostik öneminin ortaya çıkarılmasına yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Adams LG, Syme HM (2005).** Canine lower urinary tract diseases. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Vol 2. 6th edn, eds S. J. Ettinger & E. C. Feldman, Elsevier Saunders, St. Louis, p: 1850– 1874.
- Adin CA, Herrgesell EJ, Nyland TG (2003).** Antegrade pyelography for suspected ureteral obstruction in cats: 11 cases (1995-2001). *JAVMA.*, **222(11)**, 1576-1581.
- Aggarwal PK, Narula S, Kakkar M (2013)..** Nephrolithiasis: Molecular Mechanism of Renal Stone Formation and the Critical Role Played by Modulators. *BioMed Res Int.*, **2013**, 1-21.
- Ahn JY, Lee MJ, Seo JS, Choi D, Park JB (2016).** Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictive biomarker for the detection of acute kidney injury in adult poisoning. *Clin. Toxicol.*, **54**, 127–133.
- Akankwasa G, Jianhua L, Guixue C, Changjuan A, Xiaosong Q (2018).** Urine markers of podocyte dysfunction: A review of podocalyxin and nephrin in selected glomerular diseases. *Biomark. Med.*, **12**, 927–935.
- Albasan H, Lulich JP, Osborne C, Lekcharoensuk LK, Carpenter KA (2003).** Effect of storage time and temperature on pH, specific gravity, and crystal formation in urine sample from dogs and cats. *JAVMA.*, **222**, 176–179
- Allegra A, Alonci A, Bellomo G, Campo S, Cannavò A, Penna G, Russo S, Centorrino R, Gerace D, Petrungaro A, Musolino C (2011).** Increased serum levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Leuk Lymphoma.*, **52(1)**, 101-7.
- Allen AM, Kim WR, Larson JJ (2015).** Serum Cystatin C as an Indicator of Renal Function and Mortality in Liver Transplant Recipients. *Transplantation.*, **99(7)**, 1431.
- Antonucci E, Lippi G, Ticinesi A, Pigna F, Guida L, Morelli I, Nouvenne A, Borghi L, Meschi T (2014).** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): A promising biomarker for the early diagnosis of acute kidney injury (AKI). *Acta Biomed.*, **85**, 289–294.
- Arata S, Ohmi A, Mizukoshi F, Baba K, Ohno K, Setoguchi A, Tsujimoto H (2005).** Urinary Transforming Growth Factor- β 1 in Feline Chronic Renal Failure. *JVMS.*, **67(12)**, 1253–1255.
- Bagshaw SM, Bellomo R (2007).** Early diagnosis of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care.*, **13**, 638–644.
- Baral RM, Freeman KP, Flatland B.(2021).** Analytical quality performance goals for symmetric dimethylarginine in cats. *Vet Clin Pathol.*, **50(1)**, 57-61.

Bartges JW, Finco DR, Polzin DJ, Osborne CA, Barsanti JA, Brown SA (1996). Pathophysiology of urethral obstruction. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, **26(2)**, 255–264.

Bartges JW(2004). Diagnosis of urinary tract infections. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, **34**, 923– 933.

Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy CP, Jalal DI (2020). Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease: Updates on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **31**, 456–468.

Bauvois B, Susin SA (2018). Revisiting Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Cancer: Saint or Sinner? *Cancers.*, **10**, 336.

Bedford, M. T. and Clarke, S. G. (2009). Protein Arginine Methylation in Mammals: Who, What, and Why. *Molecular Cell.*, **33**, 1-13.

Bevc S, Hojs N, Knehtl M (2019). Cystatin C as a predictor of mortality in elderly patients with chronic kidney disease. *Aging Male.*, **22(1)**, 62–67.

Bland SK, Côté O, Clark ME, DeLay J, Bienzle D (2014). Characterization of kidney injury molecule-1 in cats. *J Vet Intern Med.*, **28(5)**, 1454-64.

Bland SK, Schmiedt CW, Clark ME, DeLay J, Bienzle D (2017). Expression of Kidney Injury Molecule-1 in Healthy and Diseased Feline Kidney Tissue. *Vet Pathol.*, **54(3)**, 490-510.

Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, Buemi M (2008). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *Am. J. Kidney Dis.*, **52**, 595–605.

Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Campo S, Fazio MR, Nicocia G, Buemi M (2009). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **4**, 337–344.

Bonventre JV (2007). Pathophysiology of Acute Kidney Injury: Roles of Potential Inhibitors of Inflammation. *Contrib Nephrol.*, 39–46.

Bonventre JV 2009). Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant.*, **24(11)**, 3265-8.

Braff J, Obare E, Yerramilli M, Elliott J, Yerramilli M (2014). Relationship between serum symmetric dimethylarginine concentration and glomerular filtration rate in cats. *J Vet Intern Med.*, **28(6)**, 1699–1701.

Brans M, Daminet S, Mortier F, Duchateau L, Lefebvre HP, Paepe D.(2021). Plasma symmetric dimethylarginine and creatinine concentrations and glomerular filtration rate in cats with normal and decreased renal function. *J Vet Intern Med.*, **35(1)**, 303-311.

Brown C.A, Elliott J, Schmiedt CW, Brown SA (2016). Chronic Kidney Disease in Aged Cats: Clinical Features, Morphology, and Proposed Pathogenesises. *Veterinary Pathology.*, **53(2)**, 309-326.

Buffington CA, Chew DJ, Kendall MS (1997). Clinical evaluation of cats with non-obstructive urinary tract disease. *JAVMA.*, **210**, 46- 50.

Buffington CA, Rogers QR, Morris JG (1990). Effect of diet on struvite activity product in feline urine. *Am J Vet Res.*, **51(12)**, 2025-2030

Buonafine M, Martinez E, Jaisser F (2018). More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. *Clinical Science*, **132**, 909–923.

Candido S, Abrams SL, Steelman LS, Lertpiriyapong K, Fitzgerald TL, Martelli AM, Cocco L, Montalto G, Cervello M, Polesel J (2016). Roles of NGAL and MMP-9 in the tumor microenvironment and sensitivity to targeted therapy. *Biochim. Biophys. Acta.*, **1863**, 438–448.

Canei DH, Pereira ME, de Freitas MN, Trevisan YP, Zorzo C, Bortolini J (2021). Biochemical, electrolytic, and cardiovascular evaluations in cats with urethral obstruction. *Vet World*, **14(8)**, 2002–2008.

Carter JL, Lane CE, Fan SL, Lamb EJ (2011). Estimation of residual glomerular filtration rate in peritoneal dialysis patients using cystatin C: comparison with 51Cr-EDTA clearance. *Nephrol Dial Transplant.*, **26(11)**, 3729-32.

Cavanaugh C, Okusa MD (2021). The Evolving Role of Novel Biomarkers in Glomerular Disease: A Review. *Am J Kidney Dis.*, **77(1)**, 122-131.

Chen H, Dunaevich A, Apfelbaum N (2020). Acute on chronic kidney disease in cats: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and outcome. *J Vet Intern Med.*, 1–11.

Chen J, Tang TT, Cao JY, Li ZL, Zhong X, Wen Y, Shen AR, Liu BC, Lv LL (2023). KIM-1 augments hypoxia-induced tubulointerstitial inflammation through uptake of small extracellular vesicles by tubular epithelial cells. *Mol Ther.*, **31(5)**, 1437-1450.

Chen jj, Lee TH, Lee CC, Chang CH (2021). Using lipocalin as a prognostic biomarker in acute kidney injury. *Expert. Rev. Mol. Diagn.*, **21**, 455–464.

Chew DJ, Dibartola SP, Schenck PA (2011). Canine and Feline nephrology and urology, Second Edition, BSAVA, Elsevier, The Ohio State University, Columbus, OH,

Coe FL, Evan AP, Worcester E. (2005). Kidney stone disease. *J Clin Invest.*, **115**, 2598-608.

Cooper ES (2015). Controversies in the management of feline urethral obstruction. *J Vet Emerg Crit Care.*, **25**, 30–137.

Cooper RL, Labato MA (2011). Peritoneal dialysis in cats with acute kidney injury: 22 cases (2001–2006). *J Vet Intern Med.*, **25**,14–19.

Correa S, Morrow DA, Braunwald E, Davies RY, Goodrich EL, Murphy SA, Cannon CP, O'Donoghue ML (2018). Cystatin C for Risk Stratification in Patients After an Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc.*,**7**(20), 009-077.

Cowland, JB, Borregaard N (1997). Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase associated lipocalin from humans. *Genomics*, **45**, 17–23.

Cruz DN, Gaiao S, Maisel A, Ronco C, Devarajan P (2012). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of cardiovascular disease: A systematic review. *Clin. Chem. Lab. Med.*, **50**, 1533–1545.

Çorbacioğlu SK, Cevik Y, Akinci E, Uzunosmanoglu H, Dagar S, Safak T, Oncul V, Guvendi M (2017). Value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in distinguishing between acute kidney injury (AKI) and chronic kidney disease (CKD). *Turk. J. Emerg. Med.*, **17**, 85–88.

Çorbacioğlu ŞK, Aksel G (2023). Receiver operating characteristic curve analysis in diagnostic accuracy studies: A guide to interpreting the area under the curve value. *Turk J Emerg Med.*, **23**(4),195-198.

Dahlem DP, Neiger R, Schweighauser A, Francey T, Yerramilli M, Obare E (2017). Plasma symmetric dimethylarginine concentration in dogs with acute kidney injury and chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.*, **31**(3), 799-804.

Dardashti A, Nozohoor S, Algotsson L, Ederoth P, Bjursten H (2016). The predictive value of s-cystatin C for mortality after coronary artery. *Bypass surgery*, **152**(1), 139-46.

De Geus HR, Ronco C, Haase M, Jacob L, Lewington A, Vincent JL (2016). The cardiac surgery-associated neutrophil gelatinase- associated lipocalin (CSA-NGAL) score: A potential tool to monitor acute tubular damage. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **151**, 1476–1481.

Defarges A, Berent A, Dunn M (2013). New alternatives for minimally invasive management of uroliths: Nephroliths. *Com- pend Contin Educ Vet.*, **35**, E3.

Defarges A, Evason M, Dunn M, Berent A(2020). “Urolithiasis in Small Animals”, *Clinical Small Animal Internal Medicine Volume II*, First Edition. Edited by David S. Bruyette, 1123-1156.

Devarajan P (2008). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.*, **241**, 89-94.

Di Grande A, Giuffrida C, Carpinteri G, Narbone G, Pirrone G, Di Mauro A, Calandra S, Noto P, Le Moli C, Alongi B (2009). Neutrophil gelatinase-associated

lipocalin: A novel biomarker for the early diagnosis of acute kidney injury in the emergency department. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, **13**, 197–200.

Dias CS, Paz LN, Solcà MS (2021). Kidney injury molecule-1 in the detection of early kidney injury in dogs with leptospirosis. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.*, **21**, 76.

Dickerson VM, Rissi DR, Brown CA (2017). Assessment of acute kidney injury and renal fibrosis after renal ischemia protocols in cats. *Comp Med.*, **67**, 56–66.

Ding H, He Y, Li, K, Yang J, Li X, Lu R, Gao W (2007). Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an early biomarker for renal tubulointerstitial injury in IgA nephropathy. *Clin. Immunol.*, **123**, 227–234.

Ding L, Hanawa H, Ota Y, Hasegawa G, Hao K, Asami F, Watanabe R, Yoshida T, Toba K, Yoshida K (2010). Lipocalin- 2/neutrophil gelatinase-B associated lipocalin is strongly induced in hearts of rats with autoimmune myocarditis and in human myocarditis. *Circ. J.*, **74**, 523–530.

Doi K, Noiri E, Maeda-Mamiya R, Ishii T, Negishi K, Hamasaki Y, Nakamura T (2010). Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new biomarker of sepsis complicated with acute kidney injury. *Critical Care Medicine*, **38(10)**, 2037–204

Drobatz KJ (2009). Urethra obstruction in cats. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*, pp. 951–954.

Elliott J, Mishler D, Agarwal R (2009). Hyporesponsiveness to Erythropoietin: Causes and Management. *Adv Chronic Kidney Dis.*, **16(2)**, 94–100.

Fabjan TH, Penko M, Hojs R (2018). Newer glomerular filtration rate estimating equations for the full age spectrum based on serum creatinine and cystatin C in predicting mortality in patients with ischemic stroke. *Eur J Intern Med.*, **52**, 67–72.

Fang YG, Chen NN, Cheng YB, Sun SJ, Li HX, Sun F, Xiang Y (2015). Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosis and estimating activity in lupus nephritis: A meta-analysis. *Lupus*, **24**, 1529–1539.

Feeney DA, Johnston GR. (2007). The kidneys and ureters. In: Thrall DE, ed. *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*. 5th ed. St. Louis: Saunders Elsevier; 693–707.

Feeney DA, Osborne CA, Jessen CR (1980). Effects of radiographic contrast media on results of urinalysis, with emphasis on alteration in specific gravity. *JAVMA.*, **176**, 1378–1381.

Feeney DA, Weichselbaum RC, Jessen CR, Osborne CA (1999). Imaging canine urocystoliths: detection and prediction of mineral content. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, **29(1)**, 59–72.

Ferneer, R. M. (2016). Treatment of ureterolithiasis in feline patients. *The Veterinary Nurse.*, **7(9)**, 526–529.

Finch NC , Syme HM , Elliott J (2016). Risk Factors for Development of Chronic Kidney Disease in Cats. *J Vet Intern Med.*, **30(2)**, 602-610.

Forrester SD, Kruger JM, Allen TA (2010). *Small Animal Clinical Nutrition*, Feline lower urinary tract diseases. In: Hand MS, Thatcher CD, Remillard RL, (eds), 5th ed. Topeka, KS: Mark Morris Institute, p: 925-976.

Forrester SD, Roudebush P (2007). Evidence-Based Management of Feline Lower Urinary Tract Disease. *Vet Clin Small Anim.*, **37**, 533–558

Funaba M, Tanak T, Kaneko M (2001). Fish meal vs. corn gluten meal as protein source for dry cat food. *J Vet Med Sci.*, **63(12)**, 1355- 1357.

Gardner Jr KD, (1988). Cystic kidneys. *Kidney Int.*, **33**, 610-621.

Gatoria IS, Saini NS, Rai TS, Dwivein PN (2006). Comparison of three techniques for the diagnosis of urinary tract infections in dogs with urolithiasis. *JSAP.*, **47**, 727–732.

Gharaibeh KA, Hamadah AM, El-Zoghby ZM, Lieske JC, Larson TS, Leung N, Cystatin C (2007). Predicts Renal Recovery Earlier Than Creatinine Among Patients With Acute Kidney Injury. *Kidney Int Rep.*, **3(2)**, 337-342.

Gharishvandi F, Kazerouni F, Ghanei E, Rahimipour A, Nasiri M (2015). Comparative assessment of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and cystatin C as early biomarkers for early detection of renal failure in patients with hypertension. *Iran Biomed. J.*, **19**, 76–81.

Grauer GF (2005). Early detection of renal damage and disease in dogs and cats, *Vet Clin Small Anim.*, **35**, 581-596.

Greene JP, Lefebvre SL, Wang M, Yang M, Lund EM, Polzin DJ (2014). Risk factors associated with the development of chronic kidney disease in cats evaluated at primary care veterinary hospitals. *JAVMA.*, **244**, **3**, 320-327.

Grelová S, Karasová M, Tóthová C, Kisková T, Baranová D, Lukáč B, Fialkovičová M, Micháľová A, Kunay L, Svoboda M (2022). Relationship between FGF 23, SDMA, Urea, Creatinine and Phosphate in Relation to Feline Chronic Kidney Disease. *Animals*, **2(17)**, 2247.

Grigoryev DN, Liu M, Hassoun HT, Cheadle C, Barnes KC, Rabb H (2008). The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **19**, 547–558.

Gupta K, Shukla M, Cowland JB, Malemud CJ, Haqqi TM (2007). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is expressed in osteoarthritis and forms a complex with matrix metalloproteinase 9. *Arthritis Rheum.*, **56**, 3326–3335.

Hall JA, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Almes K, Jewell DE (2016). Serum Concentrations of Symmetric Dimethylarginine and Creatinine in Dogs with Naturally Occurring Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med.*, **30(3)**, 794–802.

Hall JA, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Jewell DE (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.

Hall, JA, Yerramilli M, Obare E, Li J, Yerramilli M, Jewell DE (2017b). Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine in cats with kidney stones. *PLoS ONE.*, **12(4)**, 1-11.

Han WK, Waikar SS, Johnson A, Betensky RA, Dent CL, Devarajan P, Bonventre JV (2008). Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney International*, **73(7)**, 863–869.

Hasegawa M, Ishii J, Kitagawa F, Takahashi H, Sugiyama K, Tada M, Kanayama K, Takahashi K, Hayashi H, Koide S, Nakai S, Ozaki Y, Yuzawa Y (2016). Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Predictor of Cardiovascular Events in Patients with Chronic Kidney Disease. *Biomed Res Int.*, **2016**, 8761475.

Hattersley R (2015). Ureteral obstruction in cats. *Vet Times.*, 10-11.

Haziroğlu R, Milli ÜH (2001). *Veteriner Patoloji. 2. Baskı*, Ankara: Medipres Yayıncılık, s: 137-216.

Helanova K, Spinar J, Parenica J (2014). Diagnostic and prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with cardiovascular diseases-Review. *Kidney Blood Press. Res.*, **39**, 623–629.

Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A (2004). Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int.*, **66(3)**, 1115-22.

Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Volbracht L, Philipp T, Kribben A.(2005). Serum cystatin C--a superior marker of rapidly reduced glomerular filtration after uninephrectomy in kidney donors compared to creatinine. *Clin Nephrol.*, **64(1)**, 41-6.

Horowitz C, Berent A, Weisse C, Langston C, Bagley D(2013). Predictors of outcome for cats with ureteral obstructions after interventional management using ureteral stents or a subcutaneous ureteral bypass device. *Feline Med Surg.*, **15(12)**, 1052-62.

Hostutler RA, Chew DJ, DiBartola SP (2005). Recent concepts in feline lower urinary tract disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, **35**, 147-170.

Hou J, Cheng Y, Hou Y, Wu H (2009). Lower Serum and Higher Urine Immunoglobulin G Are Associated with an Increased Severity of Idiopathic Membranous Nephropathy. *Ann Clin Lab Sci.*, **6**, 777-784.

Houston DM (2003). Feline urethral plugs and bladder uroliths: a review of 5484 submissions (1998-2003). *Can Vet J.*, **44**, 974-977.

Hu G, Wu Y, Zhou Y (2016). Cystatin C as a Predictor of In-Hospital Mortality After Exacerbation of COPD. *Respir Care.*, **61(7)**, 950–957.

Hu Q, Wu K, Pan W (2020). Intestinal flora alterations in patients with early chronic kidney disease: A case-control study among the Han population in southwestern China. *J. Int. Med. Res.*, **48**, 300060520926033.

Hu Y, Yu X, Zhang Y, Zhang R, Bai X, Lu M, Tian J (2020). Rapid and sensitive detection of NGAL for prediction of acute kidney injury via polydopamine nanosphere/aptamer nanocomplex coupled with DNase I-assisted recycling amplification. *The Analyst.*, **10**, 3620-3625.

Humphreys BD, Xu F, Sabbisetti V, Grgic I, Movahedi Naini S, Wang N, Chen G, Xiao S, Patel D, Henderson JM, Ichimura T, Mou S, Soeung S, McMahon AP, Kuchroo VK, Bonventre JV (2013). Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis. *J Clin Invest.*, **123(9)**, 4023-35.

Huston DM (2002). Diagnosis and management of feline lower urinary tract disease. *Stand Care Emerg Crit Care Med.*, **4**, 5-10.

Ichimura T, Asseldonk EJ, Humphreys BD, Gunaratnam L, Duffield JS, Bonventre JV (2008). Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest.*, **118(5)**, 1657-68.

Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, Sanicola M (1988). 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.*, **13**, 4135-42.

Ide H, Iwase M, Fujii H, Ohkuma T, Kaizu S, Jodai T, Kikuchi Y, Idewaki Y, Sumi A, Nakamura U, Kitazono T (2017). Comparison of cystatin C- and creatinine-based estimated glomerular filtration rates for predicting all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry. *Clin Exp Nephrol.*, **21(3)**, 383-390.

IRIS (International Renal Interest Society) (2023). Active Kidney Injury Biomarkers in the Diagnosis of Kidney Diseases. <http://www.iris-kidney.com/emerging-theme/active-kidney-injury-biomarkers.html>. (Erişim Tarihi: 05.09.2024).

Jepson RE, Brodbelt D, Vallance C, Syme HM, Elliott J (2009). Evaluation of predictors of the development of azotemia in cats. *J Vet Intern Med*, **23**, 806-813.

Jepson RE, Syme HM, Vallance C, Elliott J (2008). Plasma asymmetric dimethylarginine, symmetric dimethylarginine, l-arginine, and nitrite/nitrate concentrations in cats with chronic kidney disease and hypertension. *J Vet Intern Med.*, **22(2)**, 317-324.

Jin, Y, Shao X, Sun B, Miao C, Li Z, Shi Y (2017). Urinary kidney injury molecule-1 as an early diagnostic biomarker of obstructive acute kidney injury and development of a rapid detection method, *Mol Med Rep.*, **15(3)**, 1229–1235.

Kandasamy Y, Smith R, Lumbers E.R, Rudd D. (2014). Nephlin- A biomarker of early glomerular injury. *Biomark. Res.*, **2**, 21.

Karmakova TA, Sergeeva NS, Kanukoev KY, Alekseev BY, Kaprin AD (2021). Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1): a Multifunctional Glycoprotein and Biological Marker (Review). *Sovrem Tekhnologii Med.*, **13(3)**, 64-78.

Kaufeld JK, Gwinner W, Scheffner I, Haller HG, Schiffer M (2012). Urinary NGAL Ratio Is Not a Sensitive Biomarker for Monitoring Acute Tubular Injury in Kidney Transplant Patients: NGAL and ATI in Renal Transplant Patients. *J. Transplant.*, **2012**, 563404.

Khreba NA, Abdelsalam M, Wahab AM, Sanad M, Elhelaly R, Adel M, El-Kannishy G (2019). Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1) as an Early Predictor for Acute Kidney Injury in Post-Cardiopulmonary Bypass (CPB) in Open Heart Surgery Patients. *Int J Nephrol.*, **12**, 6265307.

Kielstein JT, Salpeter SR, Bode-Boeger SM, Cooke JP, Fliser D (2006). Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function--a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.*, **21(9)**, 2446-51.

Kim TH, Kim H, Kim IC (2015). The potential of cystatin-C to evaluate the prognosis of acute heart failure: A comparative study. *Acute Card Care.*, **17(4)**, 72-76.

Kjeldsen L, Cowland JB, Borregaard N (2000). Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse. *Biochim Biophys Acta.*, **18**, 272-283.

Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N (1993). Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J. Biol. Chem.*, **268**, 10425–10432.

Klahr S, Miller SB (1998). Acute oliguria. *N Engl J Med.*, **338**, 671-5.

Kodama A, Watanabe H, Tanaka R, Tanaka H, Chuang VTG, Miyamoto Y, Maruyama T (2013). A human serum albumin–thioredoxin fusion protein prevents experimental contrast-induced nephropathy. *Kidney International*, **83(3)**, 446–454.

Kodama F, Asanuma K, Takagi M (2013). Translocation of dendrin to the podocyte nucleus in acute glomerular injury in patients with IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant*, **28**, 1762–1772.

Kongtasai T, Paepe D, Meyer E, Mortier F, Marynissen S, Stammeleer L (2022). Renal biomarkers in cats: a review of the current status in chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.*, **36(2)**, 379-396.

Kopecny L, Palm CA, Segev G, Larsen JA, Westropp JL. (2021). Urolithiasis in cats: Evaluation of trends in urolith composition and risk factors (2005-2018). *J Vet Intern Med.*, **35(3)**, 1397-1405.

Kopp JB (2011). Biomarkers: Kidney markers predict mortality in patients with HIV disease. *Nat Rev Nephrol.*, **7(4)**, 186–188.

Kostovska I, Tosheska-Trajkovska K, Topuzovska S, Cekovska S, Spasovski G, Kostovski O, Labudovic D (2020). Urinary nephrin is earlier, more sensitive and specific marker of diabetic nephropathy than microalbuminuria. *J Med Biochem.*, **39(1)**, 83-90.

Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, Ma Q, Worcester E, Akhter SA, Raman J, Jeevanandam V, O'Connor MF, Devarajan P (2010). Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **5**, 2154–2165.

Krolewski AS, Warram JH, Forsblom C, Smiles AM, Thorn L, Skupien J, Harjutsalo V, Stanton R, Eckfeldt JH, Inker LA, Groop PH (2012). Serum concentration of cystatin C and risk of end-stage renal disease in diabetes. *Diabetes Care*, **35(11)**, 2311-6.

Kruger JM, Osborne CA, Goyal SM (1991). Clinical evaluation of cats with lower urinary tract disease. *JAVMA.*, **199**, 211-216

Kwon WS, Kim TS, Nahm CH, Moon Y, Kim JJ (2018). Aberrant cystatin-C expression in blood from patients with breast cancer is a suitable marker for monitoring tumor burden. *Oncol Lett.*, **16(5)**, 5583-5590.

Kyles AE, Hardie EM, Wooden BG (2005). Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in cats with ureteral calculi: 163 cases (1984-2002). *JAVMA.*, **226(6)**, 932- 936.

Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. (2005). Acute renal failure. *Lancet*, **365**, 417-30. PMID:15680458

Lee M, Saver JL, Huang WH (2010). Impact of elevated cystatin C level on cardiovascular disease risk in predominantly high cardiovascular risk populations: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.*, **3(6)**, 675–83.

Lees GE, Metzger FL (2005). Kidney disease: Early detection and treatment strategies. The North American Veterinary Conference. Small Animal and Exotics Book One. *NAVC.*, s: 547-549.

Lekcharoensuk C, Osborne CA, Lulich R, Pusoonthornthum CA, Kirk LK, Ulrich LA, Kochler Carpenter KA, LL (2001b). Association between dietary factors and calcium oxalate and magnesium ammonium phosphate urolithiasis in cats. *JAVMA.*, **219**, 1228–1237.

Lekcharoensuk, C., C. Osborne & J. Lulich, (2001a). Epidemiologic study of the risk factors for lower urinary tract diseases in cats. *JAVMA.*, **218**, 1429–1435.

Leslie JA, Meldrum KK (2008). The role of interleukin-18 in renal injury. *J Surg Res.*, **145**, 170-5.

Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D (1999). A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.*, **130**(6), 461-70.

Levey AS, Coresh J, Balk E (2003). National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.*, **139**(2), 137- 47.

Li ZL, Li XY, Zhou Y, Wang B, Lv LL, Liu BC (2024). Renal tubular epithelial cells response to injury in acute kidney injury. *EBioMedicine.*, **107**, 105294.

Lindberg S, Jensen JS, Mogelvang R, Pedersen SH, Galatius S, Flyvbjerg A, Magnusson NE (2016). Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the general population: association with inflammation and prognosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, **34**(9), 2135-42.

Lindblom J, Mohan C, Parodis I (2022). Diagnostic, predictive and prognostic biomarkers in systemic lupus erythematosus: Current insights. *Curr. Opin. Rheumatol.*, **34**, 139–149.

Ling GV, Ruby AL, Johnson DL (1998). Renal calculi in dogs and cats: prevalence, mineral type, breed, age, and gender interrelationships (1981-1993). *J Vet Intern Med.*, **12**, 11-21.

Ling, GV, Franti CE, Ruby AL, Johnson DL (1990). Epizootiologic evaluation and quantitative analysis of urinary calculi from 150 cats. *JAVMA.*, **196**, 1459–1462.

Liu F, Yang H, Chen H, Zhang M, Ma Q (2015). High expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in the kidney proximal tubules of diabetic rats. *Adv. Med. Sci.*, **60**, 133–138.

Loane SC, Thomson JM, Williams TL, McCallum KE (2022). Evaluation of symmetric dimethylarginine in cats with acute kidney injury and chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.*, **36**(5), 1669-1676.

Luiz RDA, Silva K, Rampaso R (2013). Exercise attenuates renal dysfunction with preservation of myocardial function in chronic kidney disease. *PLoS One.*, **8**(2), e55363.

Lulich JP, Kruger JM, MacLeay JM, Merrills JM, Paetau- Robinson I, Albanan H, Osborne CA (2013). Efficacy of two commercially available, low-magnesium, urine-acidifying dry foods for the dissolution of struvite uroliths in cats. *JAVMA*, **243**(8), 1147–1153.

Macdonald SPJ, Bosio E, Neil C, Arendts G, Burrows S, Smart L, Brown SGA, Fatovich DM (2017). Resistin and NGAL are associated with inflammatory response, endothelial activation and clinical outcomes in sepsis. *Inflamm. Res.*, **66**, 611–619.

Maden M, Aslan V (1999). Deneyisel gentamisin nefrotoksisitesinde üriner enzim aktivitelerinin önemi. *Turk J Vet Anim Sci.*, **23**, 29-42.

Maiwall R, Kumar A, Bhardwaj A (2018). Cystatin C predicts acute kidney injury and mortality in cirrhotics: A prospective cohort study. *Liver International.*, **38(4)**, 654–664.

Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury (2016). Diagnostic Approaches and Controversies. *Clin Biochem Rev.*, **37(4)**, 153-175.

Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Sitniewska E, Malyszko JS, Poniatowski B, Dobrzycki S (2008). Serum neutrophilgelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in non-diabetic patients with stage 2-4 chronic kidney disease. *Ren. Fail.*, **30**, 625–628.

Markwardt D, Holdt L, Steib C (2017). Plasma cystatin C is a predictor of renal dysfunction, acute-on-chronic liver failure, and mortality in patients with acutely decompensated liver cirrhosis. *Hepatology.*, **66(4)**, 1232–1241.

Maroni B, Steinman T, Mitch W (1985). A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int.*, **27**, 58- 65.

Matsumoto K, Funaba M (2008). Factors affecting struvite (MgNH₄PO₄·6H₂O) crystallization in feline urine. *Biochim Biophys Acta.*, **1780(2)**, 233-239.

Mayer-Roenne B, Goldstein RE, Erb EN (2007). Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *JFMS.*, **9**, 124–132.

McClain H, Barsanti J, Bartges J (1999). Hypercalcemia and calcium oxalate urolithiasis in cats: a report of five cases. *J Am Anim Hosp Assoc.*, **35**, 297.

McLeland SM, Cianciolo RE, Duncan CG (2015). A comparison of biochemical and histopathologic staging in cats with chronic kidney disease. *Vet Patho.*, **52**, 524–534.

Melnikov VY, Ecder T, Fantuzzi G, Siegmund B, Lucia MS, Dinarello CA, Schrier RW, Edelstein CL (2001). Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure. *J Clin Invest.*, **107(9)**, 1145-52.

Miltuninovic J, Cutler R, Hoover P, Meijssen B, Scribner B (1975). Measurement of residual glomerular filtration rate in the patient receiving repetitive hemodialysis. *Kidney Int.*, **8**, 185-190.

Mirian AB, Ita PH, Schor N (2010). Phyllanthus niruri as a promising alternative treatment for nephrolithiasis. *International Braz J Urol.*, **36**, 657-64.

Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J (2005). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*, **365**, 1231–1238.

Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, Barasch J, Devarajan P (2003). Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **14**, 2534–2543.

Mizdrak M, Vukojevic K, Filipovic N, Capkun V, Benzon B, Durdov MG (2018). Expression of DENDRIN in several glomerular diseases and correlation to pathological parameters and renal failure-Preliminary study. *Diagn. Pathol.*, **13**, 90.

Moe, OW (2006). Kidney stones: pathophysiology and medical management. *The Lancet.*, **367(9507)**, 333–344

Moestrup SK, Verroust PJ (2001). Megalin- and cubilin-mediated endocytosis of protein-bound vitamins, lipids, and hormones in polarized epithelia. *Annu. Rev. Nutr.*, **21**, 407–428.

Mollet G, Ratelade J, Boyer O, Muda AO, Morisset L, Lavin TA, Kitzi D, Dallman MJ, Bugeon L, Hubner N, Gubler MC, Antignac C, Esquivel EL (2009). Podocin inactivation in mature kidneys causes focal segmental glomerulosclerosis and nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.*, **20(10)**, 2181-9

Monaghan K, Nolan B, Labato M (2012). Feline acute kidney injury: 1. Pathophysiology, etiology and etiology- specific management considerations. *J Feline Med Surg.*, **14(11)**, 775-784.

Nabity MB, Lees GE, Boggess M (2015). Symmetric Dimethylarginine Assay Validation, Stability, and Evaluation as a Marker for the Early Detection of Chronic Kidney Disease in Dogs. *J Vet Intern Med.*, **29(4)**, 1036–1044.

Nadkarni GN, Patel A, Simoes PK (2016). Dialysis-requiring acute kidney injury among hospitalized adults with documented hepatitis C virus infection: a nationwide inpatient sample analysis. *J Viral Hepat.*, **23**, 32–38

Nasioudis D, Witkin SS (2015). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and innate immune responses to bacterial infections. *Med. Microbiol. Immunol.*, **204**, 471–479.

Negishi K, Noiri E, Doi K, Maeda-Mamiya R, Sugaya T, Portilla D, Fujita T (2009). Monitoring of urinary L-type fatty acid-binding protein predicts histological severity of acute kidney injury. *Am J Pathol.*, **174(4)**, 1154-9.

Nguyen MT, Devarajan P (2008). Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.*, **23(12)**, 2151-7.

Nóbrega JCD, Dinallo HR, Geraldles SS, Azevedo MGP, Moraes RS, Maia SR, Souza FF, Melchert A, García HDM, Andreatti Filho RL, Okamoto AS, Okamoto PTCG (2024). Symmetric dimethylarginine correlates with the urea, creatinine, potassium, and clinical scores in feline urethral obstructions. *J Vet Sci.*, **25(2)**, e27.

Nowak N, Skupien J, Niewczas MA, Yamanouchi M, Major M, Croall S, Smiles A, Warram JH, Bonventre JV, Krolewski AS (2016). Increased plasma kidney injury molecule-1 suggests early progressive renal decline in non-proteinuric patients with type 1 diabetes. *Kidney Int.*, **89(2)**, 459-67.

Nyland TG, Mattoon JS, Herrgesell EJ, Wisner ER (2002). Urinary tract. In: Nyland TG, Mattoon JS, eds. *Small Animal Diagnostic Ultrasound*. 2nd ed. Philadelphia, 158-195.

O’Kell AL, Grant DC, Khan SR (2017). Pathogenesis of calcium oxalate urinary stone disease: Species comparison of humans, dogs, and cats. *Urolithiasis.*, **45(4)**, 329–336.

Osborne CA, Lulich JP, Forrester D, Albasan H(2009). Paradigm Changes in the Role of Nutrition for the Management of Canine and Feline Urolithiasis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, **39(1)**, 127–141.

Osborne CA, Lulich JP, Kruger JM, Ulrich LK, Koehler LA (2009). Analysis of 451,891 canine uroliths, feline uroliths, and feline urethral plugs from 1981 to 2007: perspectives from the Minnesota Urolith Center. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, **39(1)**, 183-97.

Osborne CA, Lulich JP, Thumchai R (1996). Diagnosis, medical treatment, and prognosis of feline urolithiasis. *Vet Clin North Am.*, **26(3)**, 589-627.

Otaki Y, Takahashi H, Watanabe T, Yamaura G, Funayama A, Arimoto T, Shishido T, Miyamoto T, Kubota I (2015). Cystatin C-based eGFR is a superior prognostic parameter to creatinine-based eGFR in post-endovascular therapy peripheral artery disease patients. *Circ J.*, **79(11)**, 2480-6.

Ozkan S, Durukan P, Kavalci C, Duman A, Sayhan MB, Salt O, Ipekci A (2014). Importance of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in differential diagnosis of acute and chronic renal failure. *Iran Red. Crescent. Med. J.*, **16**, e14133.

Ögütmen MB (2011). Akut Böbrek Yetmezliği. *GKDA Derg.*, **17(2)**, 25-33.

Palazzo L, Lindblom J, Mohan C, Parodis I (2022). Current Insights on Biomarkers in Lupus Nephritis: A Systematic Review of the Literature. *J. Clin. Med.*, **11**, 5759.

Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M (2006). Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol.*, **16**, 3046–3052.

Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL (2004). Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis.*, **43(3)**, 405-14.

Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C, Dent C, Devarajan P, Edelstein CL (2006). Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.*, **70(1)**, 199-203.

Park RD, Wrigley RH (2007). The urinary bladder. In: Thrall DE, ed. *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*. 5th ed. St. Louis: Saunders Elsevier; 708-724.

Peralta CA, Shlipak MG, Judd S (2011). Kreatinin, sistatin C ve idrar albümin-kreatinin oranı ile kronik böbrek hastalığının tespiti ve son evre böbrek hastalığına ve mortaliteye ilerleme ile ilişkisi. *JAMA.*, **305(15)**, 1545–1552.

Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, Alken P, Buck AC, Gallucci M, Knoll T, Lingeman JE, Nakada SY, Pearle MS, Sarica K, Türk C, Wolf Jr JS (2007). American Urological Association Education and Research. *European Urology.*, **52**, 1610–1631.

Pressler BM, Mohammadian LA, Li E (2004). In vitro prediction of canine urolith mineral composition using computed tomographic mean beam attenuation measurements. *Vet Radiol Ultrasound.*, **45(3)**, 189-197.

Randers E, Erlandsen EJ (1997). Serum cystatin C as an endogen marker of renal functions-a review. *Clin Chem Lab Med.*, **37(4)**, 389-395

Ratkalkar VN, Kleinman JG (2011). Mechanisms of Stone Formation. *Clin Rev Bone Miner Metab.*, **9**, 187-97.

Ravn B, Prowle JR, Mårtensson J, Martling CR, Bell M (2017). Superiority of Serum Cystatin C Over Creatinine in Prediction of Long-Term Prognosis at Discharge From ICU. *Crit Care Med.*, **45(9)**, 932-940.

Relford R, Robertson J, Clements C (2016). Symmetric Dimethylarginine: Improving the diagnosis and staging of chronic kidney disease in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, **46(6)**, 941–960.

Rhee H, Shin N, Shin MJ, Yang BY, Kim IY, Song SH, Lee DW, Lee SB, Kwak IS, Seong EY (2015). High serum and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are independent predictors of renal progression in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Korean J. Intern. Med.*, **30**, 354–361.

Rognant N, Lemoine S (2014). Evaluation of renal function in patients with cirrhosis: where are we now? *World J Gastroenterol.*, **14**, 2533-41.

Ronden RA, Houben AJ, Teerlink T, Bakker JA, Bierau J, Stehouwer CD, De Leeuw PW, Kroon AA. (2012). Reduced renal plasma clearance does not explain increased plasma asymmetric dimethylarginine in hypertensive subjects with mild to moderate renal insufficiency. *Am J Physiol Renal Physiol.*, **303(1)**, F149-56.

Ross L (2011). Acute Kidney Injury in Dogs and Cats. *Vet Clin Small Anim.*, **41**, 1–14.

Ross LF, Thistlethwaite JR (2009). Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med.*, **360(22)**, 2371-2372.

Ross SJ, Osborne CA, Lekcharoensuk C, Koehler LA, Polzin DA (2007). A case-control study of the effects of nephro- lithiasis in cats with chronic kidney dis- ease. *JAVMA.*, **230**, 1854–1859.

Rubinstein T, Pitashny M, Putterman C (2008). The novel role of neutrophil gelatinase-B associated lipocalin (NGAL)/Lipocalin-2 as a biomarker for lupus nephritis. *Autoimmun. Rev.*, **7**, 229–234.

Sabbiseti VS, Ito K, Wang C (2013). Novel assays for detection of urinary KIM-1 in mouse models of kidney injury. *Toxicol Sci.*, **131**, 13–25.

Sabbiseti VS, Waikar SS, Antoine DJ, Smiles A, Wang C, Ravisankar A, Ito K, Sharma S, Ramadesikan S, Lee M, Briskin R, De Jager PL, Ngo TT, Radlinski M, Dear JW, Park KB, Betensky R, Krolewski AS, Bonventre JV (2014). Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type I diabetes. *J Am Soc Nephrol.*, **25(10)**, 2177-86.

Sakhaee K, Maalouf NM, Sinnott B (2012). Kidney Stones: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *J Clin Endocrinol Metab.*, **97**, 1847-60.

Salazar, J. H. (2014). Overview of Urea and Creatinine. *Laboratory Medicine*, **45(1)**, e19–e20.

Sathish R, Natarajan K, Nikhad MM (2010) Effect of hygrophila spinosa t.anders on ethylene glycol induced urolithiasis in rats. *AJPCR.*, **3**, 61-3.

Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, Barasch J (2007). Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J. Am. Soc. Nephrol.* **18**, 407–413.

Schmiedt CW, Brainard BM, Hinson W (2016). Unilateral renal ischemia as a model of acute kidney injury and renal fibrosis in cats. *Vet Pathol.*, **53**, 87–101.

Schnaper HW (2014). Remnant nephron physiology and the progression of chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, **29(2)**, 193–202.

Segev G, Bankirer T, Steinberg D, Duvdevani M, Shapur NK, Friedman M, Lavy E (2013). Evaluation of urinary catheters coated with sustained-release varnish of chlorhexidine in mitigating biofilm formation on urinary catheters in dogs. *J Vet Intern Med.*, **27(1)**, 39-46.

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.

Seibert FS, Sitz M, Passfall J, Haesner M, Laschinski P, Buhl M, Bauer F, Rohn B, Babel N, Westhoff TH (2021). Urinary calprotectin, NGAL, and KIM-1 in the differentiation of primarily inflammatory vs. non-inflammatory stable chronic kidney diseases. *Ren. Fail.*, **43**, 417–424.

Shao X, Tian L, Xu W, Zhang Z, Wang C, Qi C, Ni Z, Mou S (2014). Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis. *PLoS One.*, **9(1)**, e84131.

Shin MJ, Song SH, Kwak IS (2012). Diyaliz başlangıcında son evre böbrek hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler olayların bir öngörücüsü olarak serum sistatin C. *Klinik ve deneysel nefroloji.*, **16(3)**, 456–463.

Shingarev R, Jaimes EA (2017). Renal cell carcinoma: new insights and challenges for a clinician scientist. *Am J Physiol Renal Physiol.*, **(2)**, F145-F154.

Shipov A, Segev G (2013). Ureteral Obstruction in Dogs and Cats. *IJVM.*, **68(2)**, 71-77.

Sivalingam Z, Larsen SB, Grove EL, Hvas AM, Kristensen SD, Magnusson NE (2017). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a risk marker in cardiovascular disease. *Clin. Chem. Lab. Med.*, **56**, 5–18.

Stefania Kiapidou, Christina Liava, Maria Kalogirou, Evangelos Akriviadis, Emmanouil Sinakos (2020). Chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: What the Hepatologist should know? *Annals of Hepatology*, **19**, 134-144.

Storch J, Thumser AE (2000). The fatty acid transport function of fatty acid-binding proteins. *Biochim Biophys Acta.*, **1486(1)**, 28-44.

Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R, Kaskel FJ, Moore LC, Devarajan P (2003). Differential gene expression following early renal ischemia-reperfusion. *Kidney Int.*, **63**, 1714–1724.

Syme, H.M., Elliott, J., Risk (2016). Factors for Development of Kidney Disease in Cats, *Journal of Veterinary Internal Medicine.*, **30, 2**, 602-610.

Şahinarslan A, Kocaman SA, Bas D, Akyel A, Ercin U, Zengin O, Timurkaynak T (2011). Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in acute myocardial infarction and stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis.*, **22(5)**, 333-8.

Thumchai R, Lulich J, Osborne CA. (1996). Epizootologic evaluation of urolithiasis in cats: 349 cases (1982-1992). *JAVMA*; **208**, 547- 551.

Tion MT, Dvorska J, Saganuwan SA (2015). A review on urolithiasis in dogs and cats. *Bulg. J. Vet. Med.*, **18 (1)**, 1–18.

Tiwari A, Soni V, Londhe V (2012). An overview on potent Indigenous herbs for urinary tract infirmity: urolithiasis. *Asian J Pharm Clin Res.*, **5**, 7-12.

Torre A, Aguirre-Valadez JM, Arreola-Guerra JM, García-Flores OR, García-Juárez I, Cruz-Rivera C, Correa-Rotter R, Niño-Cruz JA (2016). Creatinine Versus Cystatin C for Estimating GFR in Patients With Liver Cirrhosis. *Am J Kidney Dis.*, **67(2)**, 342-4.

Torregrosa I, Montoliu C, Urios A, Andrés-Costa MJ, Giménez-Garzó C, Juan I, Puchades MJ, Blasco ML, Carratalá A, Sanjuán R, Miguel A (2015). Urinary KIM-1, NGAL and L-FABP for the diagnosis of AKI in patients with acute coronary syndrome or heart failure undergoing coronary angiography. *Heart Vessels*, **30**(6), 703-11.

Trof RJ, Di Maggio F, Leemreis J, Groeneveld AB (2006). Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock*, **26**, 245–253.

Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. (1992). Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet.*, **339**, 572-6.

Van den Broek, D.H., Chang, Y.M., Elliott, J., Jepson, R.E., (2017). Chronic Kidney Disease in Cats and the Risk of Total Hypercalcemia, *Journal of Veterinary Internal Medicine.*, **31**, 2, 465-475.

Van A, Vermond RA, Krijnen PA, Juffermans LJ, Hahn NE, Makker SP, Aarden LA, Hack E, Spreeuwenberg M, an Rossum, BC (2010). Intravenous clusterin administration reduces myocardial infarct size in rats. *Eur. J. Clin Investig.*, **40**, 893–902.

Villa P, Jiménez M, Soriano MC, Manzanares J, Casasnovas P.(2005). Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care.*, **9**(2), R139-43.

Volpon LC, Sugo EK, Carlotti AP (2015). Diagnostic and prognostic value of serum cystatin C in critically ill children with acute kidney injury. *Pediatr Crit Care Med.* **16**(5), 125-31.

Waikar SS, Sabbiseti VS and Bonventre JV (2010). Normalization of urinary biomarkers to creatinine during changes in glomerular filtration rate. *Kidney Int.*, **78**, 486–494.

Wan Z, Wu Y, Yi J (2015). Combining serum cystatin C with total bilirubin improves short-term mortality prediction in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure. *PLoS One.*, **10**(1), e0116968.

Washburn KK, Zappitelli M, Arikan AA, Loftis L, Yalavarthy R, Parikh CR, Edelstein CL, Goldstein SL (2008). Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children. *Nephrol Dial Transplant.* **23**(2), 566-72.

Wasung ME, Chawla LS, Madero M (2015). Biomarkers of renal function, which and when? *Clin. Chim. Acta.*, **438**, 350–357.

Weichselbaum RC, Feeney DA, Jessen CR (1999). Urocystolith detection: comparison of survey, contrast radiographic and ultrasonographic techniques in an *in vitro* bladder phantom. *Vet Radiol Ultrasound.*, **40**(4), 386-400.

Wen JG, Frøkiaer J, Jørgensen TM, Djurhuus JC (1999). Obstructive nephropathy: an update of the experimental research. *Urol Res.*, **27**(1), 29–39.

Wen Y, Parikh CR (2021). Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, **58**, 354–368.

Wendt-Nordahl G, Evan AP, Spahn M, Knoll T (2008). Calcium oxalate stone formation. New pathogenetic aspects of an old disease. *Urologe A.*, **47**(538), 540–4.

Westropp JL, Buffington CA (2005). Feline lower urinary tract disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC, *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1828-1850.

Wettersten N, Katz R, Shlipak MG (2021). Urinary biomarkers and kidney outcomes: impact of indexing versus adjusting for urinary creatinine. *Kidney Med.*, **3**, 546–554.

Wilson KE, Berent AC, Weisse CW, Szlosek D (2022). Assessment of serum symmetric dimethylarginine and creatinine concentrations in cats with urethral obstruction. *J Feline Med Surg.*, **24**(10), 1017-1025.

Wolf JSJ (2007). Treatment selection and outcomes: Ureteral calculi. *Urol Clin North Am.*, **34**, 421–430.

Wrigglesworth, DJ, Stevenson AE, Smith BHE, Markwell PM (1999). Effect of pyridoxine hydrochloride on feline urine pH and urinary relative super-saturation of calcium oxalate. In: *Proceedings of 42nd British Small Animal Veterinary Association Conference*, s: 324.

Wu, PH, Hsu WL, Tsai PSJ (2019). İdrar nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipocalin moleküler formlarının tanımlanması ve kedilerde farklı idrar hastalıklarıyla ilişkileri. *BMC Vet Res.*, **15**, 306 (2019).

Wybraniec MT, Chudek J, Bożentowicz-Wikarek M, Mizia-Stec K (2017). Prediction of contrast-induced acute kidney injury by early post-procedural analysis of urinary biomarkers and intra-renal Doppler flow indices in patients undergoing coronary angiography. *J Interv Cardiol.*, **30**(5), 465-472.

Xiang D, Wang X, Liu P, Pan Y, Zhang Q, Chi X, Jing Y, Duan X, Wei Q, Wang J, Li M, Wang C (2018). Increased NGAL level associated with iron store in chronic kidney disease with anemia. *Clin Exp Med.*, **18**(4), 563-568.

Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, Doi K, Negishi K, Kamijo A, Kimura K, Fujita T, Kinukawa T, Taniguchi H, Nakamura K, Goto M, Shinozaki N, Ohshima S, Sugaya T (2007). Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol.*, **18**, 2894–2902.

Yan L, Borregaard N, Kjeldsen L, Moses MA (2001). The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/MMP-

9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL. *J. Biol. Chem.*, **276**, 37258–37265

Yang B, Zhu J, Miao Z (2015). Cystatin C is an Independent Risk Factor and Therapeutic Target for Acute Ischemic Stroke. *Neurotox Res.*, **28**(1), 1–7.

Yang HH, Wang X, Li S, Liu Y, Akbar R, Fan GC (2023). Lipocalin family proteins and their diverse roles in cardiovascular disease. *Pharmacol.*, **244**, 108385.

Yu S, Gross KL. (2007). Dietary management of the three most common lower urinary tract diseases in cats. *Hill's Symp Lower Urinary Tract Dis.*, 53-57.

Zeller M, Korandji C, Guillard JC, Sicard P, Vergely C, Lorgis L, Beer JC, Duvillard L, Lagrost AC, Moreau D, Gambert P, Cottin Y, Rochette L. (2008). Impact of asymmetric dimethylarginine on mortality after acute myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, **28**(5), 954-60.

Zhai T, Furuta I, Nakagawa K, Kojima T, Umazume T, Ishikawa S, Yamada T, Morikawa M, Minakami H (2016). Second-trimester urine nephrin:creatinine ratio versus soluble fms-like tyrosine kinase-1:placental growth factor ratio for prediction of preeclampsia among asymptomatic women. *Sci Rep.*, **6**, 37442.

Zhang PL, Rothblum LI, Han WK (2008). Kidney injury molecule-1 expression in transplant biopsies is a sensitive measure of cell injury. *Kidney Int.*, **73**: 608–614.

Zhang PL, Rothblum LI, Han WK, Blasick TM, Potdar S, Bonventre JV (2008). Kidney injury molecule-1 expression in transplant biopsies is a sensitive measure of cell injury. *Kidney International*, **73**(5), 608–614.

Zhao X, Jiang C, Olufade R, Liu D, Emmett N (2016). Kidney Injury Molecule-1 Enhances Endocytosis of Albumin in Renal Proximal Tubular Cells. *J Cell Physiol.* **231**(4), 896–907.

Zhou LT, Lv LL, Pan MM, Cao YH, Liu H, Feng Y, Ni HF, Liu BC (2016). Are Urinary Tubular Injury Markers Useful in Chronic Kidney Disease? A Systematic Review and Meta Analysis. *PLoS ONE*, **11**, e0167334.

Zhou Y, Vaidya VS, Brown RP, Zhang J, Rosenzweig BA, Thompson KL, Miller TJ, Bonventre JV, Goering PL (2008). Comparison of kidney injury molecule-1 and other nephrotoxicity biomarkers in urine and kidney following acute exposure to gentamicin, mercury, and chromium. *Toxicol Sci.*, **101**(1), 159-70.

