



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İÇ HASTALIKLARI (VETERİNER)

YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

VİH-2020-0008

**AKUT RENAL HASARLI KÖPEKLERDE FİBRİN
YIKIMLANMASINA AİT ÖNEMLİ BİR BİYOBELİRTEÇ:
PLAZMA D-DİMER SEVİYELERİ**

SERAY ETİZEL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Kerem URAL

AYDIN-2020

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI (VETERİNER)
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

AKUT RENAL HASARLI KÖPEKLERDE FİBRİN
YIKIMLANMASINA AİT ÖNEMLİ BİR BİYOBELİRTEÇ:
PLAZMA D-DİMER SEVİYELERİ

SERAY ETİZEL
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Kerem URAL

AYDIN-2020

KABUL VE ONAY SAYFASI

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
ÖZET	xiv
ABSTRACT	xvi
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Böbreklerin Anatomik Yapısı.....	3
2.2.Böbreklerin Fizyolojik Yapısı	5
2.3.Köpeklerde Akut Renal Hasar	6
2.3.1.Tanımlama	6
2.3.2.Akut Renal Hasar Evreleri.....	6
2.3.3.Etiyoloji	11
2.3.4.Patogenez.....	14
2.3.4.1. Akut renal hasarda hücrenel mekanizma	15
2.3.5.Klinik Bulgular	19
2.3.6.Tanı	20
2.3.6.1. Anamnez.....	20
2.3.6.2.Fiziksel muayene	21
2.3.6.3.Laboratuvar analizleri.....	22
2.3.6.3.1.Tam kan sayımı	22
2.3.6.3.2.Serum biyokimya profili.....	22
2.3.6.3.3.Üriner biyomarkırlar.....	23
2.3.6.4. Görüntüleme yöntemleri.....	27
2.3.6.4.1. Radyografi	27
2.3.6.4.1.1. Direkt radyografi	28
2.3.6.4.1.2.Kontrast radyografi.....	28

2.3.6.4.1.3.Böbrek anjiyografisi	30
2.3.6.4.2.Ultrasonografi	30
2.3.6.5. Histopatolojik inceleme	35
2.3.6.5.1. Renal biyopsi	35
2.3.6.6. Diğer diagnostik testler.....	36
2.3.6.6.1. Nötrofil jelatinaza bağlı lipokalin (NGAL)	37
2.3.6.6.2.Sistatin-C	37
2.3.6.6.3. Böbrek hasarı molekülü-1 (KIM-1).....	38
2.3.6.6.4. İnterlökin-18 (IL-18)	38
2.3.6.6.5. Klusterin	38
2.3.7. Tedavi	39
2.3.7.1. Sıvı tedavisi	40
2.3.7.2. Oligüri/anüri tedavisi.....	40
2.3.7.3. Asit-baz ve elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesi	41
2.3.7.4. Kusmanın tedavisi	42
2.3.7.5. Hipertansiyon	42
2.3.7.6. Hiperkalemi	42
2.3.7.7. Diğer tedavi yöntemleri	43
2.4. D-dimer.....	43
2.4.1.D-dimer'ın Fizyolojisi	44
2.4.2.D-dimer Ölçme Yöntemleri.....	45
2.4.3.D-dimer'ın Klinik Kullanımı.....	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	47
3.1. Gereç.....	47
3.1.1. Hayvan Materyali	47
3.2. Yöntem	47
3.2.1. Klinik Muayene	47
3.2.2. Serum Biyokimyasal Analiz.....	49
3.2.2.1. Kan örneklerinin alınması	50
3.2.2.2. Kan örneklerinin hazırlanması ve laboratuvar analizleri.....	50
3.2.3. D-dimer Analizi	51
3.2.3.1. Kan örneklerinin alınması ve hazırlanması	51
3.2.3.2. Finecare FIA system FS-131 cihazı ile D-dimer ölçümü.....	51
3.2.3.2.1. Kullanım amacı	51

3.2.3.2.2. Test prensibi	52
3.2.3.2.3. Önlemler	53
3.2.3.2.4. Test materyali	53
3.2.3.2.5. Saklama ve stabilite	55
3.2.3.2.6. Örnek toplama ve hazırlama.....	55
3.2.3.2.7. Test prosedürü	55
3.2.3.2.7.1 Hazırlık	55
3.2.3.2.7.2. Örnekleme	56
3.2.3.2.7.3. Karıştırma	56
3.2.3.2.7.4. Yükleme	56
3.2.3.2.7.5. Test	56
3.2.3.2.8. Kalite ve kontrol	57
3.2.3.2.9. Test sonuçlarının yorumlanması.....	57
3.2.4. İdrar Analizi.....	58
3.2.4.1. İdrar örneklerinin alınması ve hazırlanması	58
3.2.4.1.1. Manuel olarak idrar kesesine palpasyon ile idrar alma	59
3.2.4.1.2. Hastanın kendisi idrar yaparken alma (Spontan İdrar Alma).....	59
3.2.4.1.3. Kateterizasyon ile idrar alma	59
3.2.4.2. İdrar analizi.....	60
3.2.4.2.1. İdrarın fiziksel analizi.....	60
3.2.4.2.1.1. Renk.....	60
3.2.4.2.1.2. Saydamlık	60
3.2.4.2.1.3. Koku	60
3.2.4.2.2. İdrarın kimyasal analizi	61
3.2.4.2.2.1. Dirui® H13-Cr Reagent Strips for Urinalysis (Reaktif İdrar Stribi) ile idrar analizi	61
3.2.4.2.2.1.1. Kullanım amacı.....	61
3.2.4.2.2.1.2. Test prensibi ve reaktiflerin okuma zamanı	61
3.2.4.2.2.1.3. Önlemler	63
3.2.4.2.2.1.4. Saklama ve stabilite	64
3.2.4.2.2.1.5. Örnek toplama ve hazırlama.....	64
3.2.4.2.2.1.6. Test materyali	64
3.2.4.2.2.1.7. Test prosedürü	65
3.2.4.2.2.1.8. Kalite ve kontrol	66

3.2.4.2.2.1.9. Sonuçların yorumlanması	66
3.2.5. Ultrasonografik değerlendirme	68
3.2.6. İstatistiksel Analizler	69
4. BULGULAR	70
4.1. Demografik Bulgular	70
4.2. Test Grubu	71
4.2.1. Olgu 1'e Ait Laboratuvar Bulguları	71
4.2.2. Olgu 2'ye Ait Laboratuvar Bulguları	72
4.2.3. Olgu 3'e Ait Laboratuvar Bulguları	72
4.2.4. Olgu 4'e Ait Laboratuvar Bulguları	73
4.2.5. Olgu 5'e Ait Laboratuvar Bulguları	74
4.2.6. Olgu 6'ya Ait Laboratuvar Bulguları	74
4.2.7. Olgu 7'ye Ait Laboratuvar Bulguları	74
4.2.8. Olgu 8'e Ait Laboratuvar Bulguları	75
4.2.9. Olgu 9'a Ait Laboratuvar Bulguları	75
4.2.10. Olgu 10'a Ait Laboratuvar Bulguları	75
4.3. Kontrol Grubu	76
4.3.1. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 1 Numaralı Köpeğe Ait Laboratuvar Bulguları	76
4.3.2. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 2 Numaralı Köpeğe Ait Laboratuvar Bulguları	76
4.3.3. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 3 Numaralı Köpeğe Ait Laboratuvar Bulguları	77
4.3.4. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 4 Numaralı Köpeğe Ait Laboratuvar Bulguları	77
4.3.5. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 5 Numaralı Köpeğe Ait Laboratuvar Bulguları	77
4.3.6. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 6 Numaralı Köpeğe Ait Laboratuvar Bulguları	78
4.3.7. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 7 Numaralı Köpeğe Ait Laboratuvar Bulguları	78
4.3.8. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 8 Numaralı Köpeğe Ait Laboratuvar Bulguları	78
4.3.9. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 9 Numaralı Köpeğe Ait Laboratuvar Bulguları	79
4.3.10. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 10 Numaralı Köpeğe Ait Laboratuvar Bulguları	79
4.3.11. Her İki Grupta Renal Analizler	80
5. TARTIŞMA	82
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	87
KAYNAKLAR	88
EK-1	96

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Köpeklerde böbrek, pelvis ve üreterin anatomik yapısı (Polzin, 2011).	4
Şekil 2. İskemik akut renal hasar sırasında renal tubuler epitel hücrelerini etkileyen patofizyolojik olayların şematik gösterimi ve renal histopatolojisi (Cowgill ve Langston, 2011).	15
Şekil 3. Renal vasküler endotel hücrelerinin iskemik akut renal hasarda verdiği yanıtın şematik gösterimi (Cowgill ve Langston, 2011)	17
Şekil 4. Hücrenin adaptasyon, hasar, onarım ve ölüm mekanizmaları (Radi, 2018)	18
Şekil 5. Finecare FIA system FS-131 cihazı (Guangzhou Wondfo Biotech, 2015).	52
Şekil 6. Finecare FIA system FS-131 cihazı ile D-dimer ölçümü kapsamında sağlanan materyaller (Guangzhou Wondfo Biotech, 2015).	54
Şekil 7. Finecare TM D-Dimer hızlı kantitatif test kartuşu (Guangzhou Wondfo Biotech, 2015).	54
Şekil 8. Finecare FIA system FS-131 cihazı ile D-dimer ölçümü kapsamında uygulanan test prosedürü (Guangzhou Wondfo Biotech, 2015).....	56
Şekil 9. Dirui® H13-Cr Reagent Strips for Urinalysis (Reaktif İdrar Stribi) ile idrar analizi kapsamında sağlanan materyaller (WEB_2).	65
Şekil 10. Dirui® H13-Cr Reagent Strips for Urinalysis (Reaktif İdrar Stribi) ile yapılan idrar analizi prosedürü.....	66
Şekil 11. Fakülte laboratuvarında bulunan ultrasonografi cihazı ve örnek görüntüleme ekranı (WEB_3).....	68
Şekil 12. Hasta ve kontrol grubu köpeklerde D-dimer konsantrasyonuna ait kutu grafiği.	81

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Antegrad pyelogram ile pelvis renalis ve proksimal üreterin görüntülenmesi (Langston, 2017).....	27
Resim 2. İntravenöz ürografide nefrogram ve piyelogram aşamaları ((Dennis ve McConell, 2007).....	29
Resim 3. Sağlıklı bir köpekte böbreğin sagittal ultrasonografik görüntüsü. X, renal korteks; Y, medulla; Z, pelvis renalis (Dennis ve McConell, 2007).....	31
Resim 4. Sağlıklı bir köpeğin böbreğinin longitudinal ultrasonografik görüntüsü. Renkli Doppler, renal kortekse vasküler akımı ince dallanmalar şeklinde gösterir. Bu, kan damarlarının dağılımı ve renal vaskülerite hakkında bilgi verir (Dennis ve McConell, 2007).	32
Resim 5. Etilen glikol zehirlenmesi sonucu köpekte sağ böbreğinin ultrasonografisi. Renal korteks karaciğere göre hiperekoiktir ve kortikomedullar kavşak belirgindir (Langston, 2017).	32
Resim 6. Üreterolit nedeniyle üreterde tıkanma sonucu hidronefrozis. (RT KID, sağ böbrek) (Langston, 2017).....	33
Resim 7. Laktasyon dönemindeki dişi köpekte akut renal hasarda sol böbreğin kaudal kutbunun dorsal ultrasonografik görüntüsü. Kaudal kutbu çevreleyen anekoik retroperitoneal sıvı (ok) bulunur, üçgen veya fusiform görünümüne sahiptir. Bu köpekte akut renal hasarın nedeni belirlenmemiştir (Holloway ve O'Brien, 2007).....	33
Resim 8. Leptospira Bratislava nedeniyle akut renal hasarı olan bir köpeğin sağ böbreğinin hilusunun transversal ultrasonografik görüntüsü. Anekoik perirenal retroperitoneal sıvı, dorsomedial (ok) ve dorsolateral (ok başı) olarak ayırt edilir, ancak böbreğin ventral kenarı boyunca uzanmaz (Holloway ve O'Brien, 2007).	34
Resim 9. Leptospira Bratislava'ya bağlı akut renal hasarı olan bir köpeğin sol böbrek kaudalının transversal ultrasonografik görüntüsü. Beyaz ok, sol kaudal retroperitoneal boşluk içindeki sıvı; AO ve siyah ok, Aorta; CVC ve beyaz ok ucu, vena cava caudalis (Holloway ve O'Brien, 2007).....	34
Resim 10. Renal, üreter ve idrar kesesi lenfomalı bir köpeğin böbreğinin sol retroperitoneal boşluk kaudalının transversal ultrasonografik görüntüsü. Belirgin sıvı birikimi ile beraber retroperitoneal yağ ve sıvı şeritleri nedeniyle retroperitoneal boşlukta mermer benzeri görünüm vardır (Holloway ve O'Brien, 2007).....	35
Resim 11. Fakülte laboratuvarında bulunan otomatik biyokimyasal analiz cihazı.....	50

Resim 12. Fakülte laboratuvarında bulunan santrifüj cihazı.....	51
Resim 13. Finecare FIA system FS-131 cihazı ile D-dimer ölçüm aşamaları.....	57
Resim 14. Çalışma kapsamına dahil edilen 3 numaralı olguya ait ultrasonografik muayene ve radyografi görüntüleri.....	73

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Homeostatik renal fonksiyonlar (Brown, 2011).....	5
Tablo 2. Akut renal hasarda RIFLE sınıflandırması (Ross, 2011).	7
Tablo 3. AKIN sınıflandırması (Coşkun, 2013).	7
Tablo 4. Akut renal hasar evreleri (IRIS, 2016).	10
Tablo 5. Akut renal hasar alt sınıflandırması (IRIS, 2016).	11
Tablo 6. En yaygın karşılaşılan ARH nedenleri (Birdane, 2013).	13
Tablo 7. Renal fonksiyon bozukluğu olan kedi ve köpeklerde üriner belirteçlerin artış nedenleri (Kovarikova, 2015).....	26
Tablo 8. Hasta muayene ve anamnez formu.	48
Tablo 9. Tez kapsamına alınan hastalarda IRIS kriterlerine göre yapılan evrelendirme.	49
Tablo 10. Fineware™ D-Dimer Hızlı Kantitatif Testinin ölçüm aralıkları ve analitik hassasiyet derecesi.	58
Tablo 11. İdrarda renk değişimlerinin olası nedenleri.	60
Tablo 12. Test içeriğindeki reaktifler ve okuma süreleri.	62
Tablo 13. Test içeriğindeki reaktiflerin hassasiyet ve test aralığı.	63
Tablo 14. Çalışma kapsamına dahil edilen köpekler.	70
Tablo 15. Hasta grubundaki ölguların IRIS kriterlerine göre akut renal hasar evrelendirmesi.	71
Tablo 16. Çalışmaya dahil edilen test grubu içerisindeki 1. olgu.	71
Tablo 17. Çalışmaya dahil edilen test grubu içerisindeki 2. olgu.	72
Tablo 18. Çalışmaya dahil edilen test grubu içerisindeki 3. olgu.	72
Tablo 19. Çalışmaya dahil edilen test grubu içerisindeki 4. olgu.	73
Tablo 20. Çalışmaya dahil edilen test grubu içerisindeki 5. olgu.	74
Tablo 21. Çalışmaya dahil edilen test grubu içerisindeki 6. olgu.	74
Tablo 22. Çalışmaya dahil edilen test grubu içerisindeki 7. olgu.	74
Tablo 23. Çalışmaya dahil edilen test grubu içerisindeki 8. olgu.	75
Tablo 24. Çalışmaya dahil edilen test grubu içerisindeki 9. olgu.	75
Tablo 25. Çalışmaya dahil edilen test grubu içerisindeki 10. olgu.	75
Tablo 26. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu içerisindeki 1 numaralı köpek.	76
Tablo 27. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu içerisindeki 2 numaralı köpek.	76

Tablo 28. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu içerisindeki 3 numaralı köpek.....	77
Tablo 29. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu içerisindeki 4 numaralı köpek.....	77
Tablo 30. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu içerisindeki 5 numaralı köpek.....	77
Tablo 31. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu içerisindeki 6 numaralı köpek.....	78
Tablo 32. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu içerisindeki 7 numaralı köpek.....	78
Tablo 33. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu içerisindeki 8 numaralı köpek.....	78
Tablo 34. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu içerisindeki 9 numaralı köpek.....	79
Tablo 35. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu içerisindeki 10 numaralı köpek.....	79
Tablo 36. Çalışmaya dahil edilen gruplarda BUN, serum kreatinin ve D-dimer düzeyleri. ...	80
Tablo 37. Test ve kontrol grubu köpeklerde D-dimer konsantrasyonlarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi.	80

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	: Yüzde
°C	: Santigrad Derece
µL	: Mikrolitre
µmol/L	: Mikromol/Litre
ACE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ADP	: Adenosin difosfat
AKIN	: Akut Kidney Injury Network
AMP	: Adenosin monofosfat
ARH	: Akut Renal Hasar
ATP	: Adenosin trifosfat
BUN	: Kan Üre Azotu
DIC	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
ELISA	: Sandviç Enzim İmmunoassay Testleri
Ery/µL	: Eritrosit/mikrolitre
FNA	: İnce İğne Aspirat
GFH	: Glomeruler Filtrasyon Hızı
g/kg	: Gram/kilogram
IL-18	: İnterlökin-18
IRIS	: International Renal Interest Society
IV	: İntravenöz
IVU	: İntravenöz Ürografi
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KIM-1	: Böbrek Hasarı Molekülü-1
Leuko/µL	: Lökosit/mikrolitre
mEq/L	: milliequivalent/Litre
mg/dL	: Miligram/desilitre
mg/kg	: Miligram/kilogram
mg/L	: Miligram/Litre
mmol/L	: Milimol/Litre
MHz	: Megahertz
ml	: Mililitre

NAG	: N-asetil-beta-D glukosaminidaz
NGAL	: Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin
PCV	: Hematokrit
PE	: Pulmoner Emboli
PO	: Peroral
RBC	: Kırmızı Kan Hücreleri
RIFLE	: Risk, Hasar, Yetmezlik, Kayıp ve son Evre Renal Yetmezlik
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
SC	: Subcutan
SDMA	: Simetrik Dimetil Arjinin
USG	: İdrar Özgül Ağırlığı
VTE	: Venöz Tromboemboli
VD	: Ventrodorsal

ÖZET

AKUT RENAL HASARLI KÖPEKLERDE FİBRİN YIKIMLANMASINA AİT ÖNEMLİ BİR BİYOBELİRTEÇ: PLAZMA D-DİMER SEVİYELERİ

Etizel S. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Programı, Yüksek Lisans Tezi, aydın, 2020.

Bu çalışmada akut renal hasarlı köpeklerde; fibrin yıkımlanması sonucunda oluşan D-dimer'in hastalığın teşhisinde ve evrelerinin belirlenmesinde hangi oranda yararlı bir biyobelirteç olduğunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğine getirilen akut renal hasarlı (n=10) ve sağlıklı (n=10) olan farklı ırk, yaş ve cinsiyette toplamda 20 köpek çalışma kapsamına alındı. Anamnez doğrultusunda akut renal hasarı olduğundan şüphelenilen ve serum biyokimyasal analizleri yapıldığında üre ve kreatinin değerlerinde artış tespit edilen ve klinik bulguları akut böbrek hasarı ile uyumlu hayvanlardan tam kan örnekleri alındı. Köpeklerde serum biyokimyasal ve idrar analizler doğrultusunda hastalığın evrelendirilmesi International Renal Interest Society (IRIS) kriterleri doğrultusunda gerçekleştirildi. Kan örneklerinin toplanması amacıyla *V. cephalica lateralis*, *V. saphena antebrachii*'den tekniğine uygun olarak sodyum sitrat içeren mavi kapaklı tüplere 2.5 ml kan örnekleri alındı. Kan alım işleminden sonra kan örnekleri, 6.000 rpm'de 5 dakika santrifüje edilerek kan plazması ayrıştırıldı. Ayrıştırılan plazma örneğinden, Fineware FIA system FS-131 cihazı ile D-dimer seviyeleri ölçüldü.

Yapılan istatistiksel analizler sonucunda kontrol grubundaki 10 köpekte D-dimer seviyeleri ortalama olarak $0,56 \pm 0,64$ (0.10-1.60), akut renal hasarlı köpeklerde 10 olguda D-dimer seviyeleri ortalama olarak $4,59 \pm 3,94$ (0.2-10.00) bulunmuştur. Akut renal hasarlı ve kontrol grubu köpeklere ait verilerin değerlendirilmesi sonucu akut renal hasarlı köpeklerde D-dimer seviyelerinde istatistiksel anlamlı artış belirlenmiştir ($p < 0.001$). Yapılan çalışmalara paralel olarak böbreklerdeki fonksiyon kaybı ve hasara bağlı olarak D-dimer seviyelerinin, normal biyokimya ve idrar değerlerine sahip hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak akut renal hasarlı köpeklerde prefibrinolitik aktivitenin bir göstergesi olarak fibrin yıkımlanma ürünü olan D-dimer seviyelerinin yükselebileceği, normal ve rutin serum biyokimyasal analizlerin yanı sıra D-dimer seviyelerinin de ölçülmesinin gerek prognostik açıdan gerekse teğhis ve sağaltım yönünden önem arz ettiği ne sürülebilir.

Anahtar kelimeler: Akut renal hasar, D-dimer, köpekler.

ABSTRACT

PLASMA D-DIMER LEVELS: A SIGNIFICANT BIOMARKER OF FIBRIN BREAKDOWN IN DOGS WITH ACUTE RENAL INJURY

**Etizel S. Aydin Adnan Menderes University Health Science Institutes Internal Medicine
(Veterinary Sciences) Program, Master of Science Thesis, Aydin, 2020**

In this study, it is aimed to determine to what extent the D-dimer formed as a result of fibrin destruction is a useful biomarker in the diagnosis and determination of the disease to dogs with acute renal injury.

A total of 20 dogs of different races, ages and genders, with acute renal injury (n = 10) and healthy (n = 10), brought to the Aydin Adnan Menderes University Veterinary Faculty Department of Internal Medicine, were included in the study. According to the anamnesis, whole blood samples were collected from animals that were suspected to have acute renal damage and whose urinary and creatinine levels were increased when serum biochemical analyzes were performed and clinical findings were consistent with acute kidney damage. The disease was staged in accordance by IRIS criteria in the direction of serum biochemical and urine analyzes in dogs. In order to collect blood samples, 2.5 ml blood samples were taken from V. cephalica lateralis, V. saphena antibrachii in blue cap tubes containing sodium citrate according to the technique. After blood collection, blood samples were centrifuged at 6,000 rpm for 5 minutes to separate the blood plasma. D-dimer levels were measured from the separated plasma sample with the Finecare FIA system FS-131 instrument.

As a result of the statistical examination, D-dimer levels were found to be 0.56 ± 0.64 (0.10-1.60) in 10 dogs in the control group, and D-dimer levels in 10 dogs with acute renal injury on average 4.59 ± 3.94 (0.2-10.00) was found. As a result of evaluating the data of acute renal injury and control group dogs, a statistically significant increase in D-dimer levels was determined in acute renal damaged dogs ($p < 0.001$). In parallel with the studies conducted, D-dimer levels were found to be higher than patients with normal biochemistry and urine values due to loss of function and deterioration in the kidneys.

As a result, it is assumed that D-dimer levels, a product of fibrin degradation, may increase in dogs with acute renal damage as an indicator of prefibrinolytic activity. It can be

suggested that measurement of D-dimer levels, as well as routine biochemical analysis, is significant in terms of prognosis, diagnosis and treatment.

Keywords: Acute kidney injury, D-dimer, dogs.

1.GİRİŞ

Akut renal hasar (ARH), böbreklere hızlı hemodinamik, filtrasyon veya tubulointerstisyel fonksiyon kaybına bağlı olarak metabolik toksinlerin vücuttan atılamaması ve birikmesiyle sıvı, elektrolit ve asit-baz dengesinin düzensizliği olarak tanımlanmaktadır (Cowgill ve Lanston, 2011).

Akut renal fonksiyon bozukluğu tablosunun son aşaması, akut renal yetmezliktir. Yetmezlik tanımlaması kreatinin yüksekliğinden anüri ve replasman tedavisine kadar uzanan geniş bir tanımlamadır. Yetmezlik kavramı hasarlanmanın erken dönemini tam karşılayamamaktadır. Bu sebeplerden ötürü güncel olarak nomenklatörde ‘akut renal hasar’ (ARH) tanımı kullanım bulmaktadır. Akut renal hasarın klinik görünümü, fonksiyonel kökene, hastalığa neden olan koşullara, süresine bağlı olarak bağımsız veya kombine olabilen prerenal ve postrenal koşulları içerir. Hasta hayvanlar sıklıkla, doğru tanısız değerlendirme, tedavi ve evreleme için prerenal, intrinsik renal parankimal ve / veya postrenal bileşenlere ayrılması gereken akut üremi ile tanınır. Akut renal hasar kavramsal olarak normal böbrekleri etkileyen bir hastalıktır. Ancak sıklıkla benzer klinik özelliklere sahip, akut üremi oluşturan önceden mevcut olan kronik böbrek hastalığı (KBH), ARH için predispozisyon oluşturur (Mehta ark, 2007). Kronik böbrek hastalığı için IRIS, patofizyolojisini anlamayı, değerlendirmeyi ve rasyonel yönetimini kolaylaştırmayı amaçlayarak; hayvanlarda KBH'nin daha düzgün tanınmasını sağlamak için fikir birliği olarak bir evreleme sistemi geliştirilmiştir. Bu aynı şematik yaklaşımı köpek ve kedilerde ARH'nin evrelendirilmesi ve hastalığın şiddetini sınıflandırmak için uyarlanmıştır. Kronik böbrek hastalığı için IRIS evrelemesinden farklı olarak, ARH'nin derecelendirilmesi böbrek hastalığının stabil veya sabit durumda olduğu anlamına gelmez. Aksine, “evre” hastalığın seyri boyunca bir anı temsil eder ve durum kötüleştikçe, iyileştikçe veya KBH'ye geçerken değişmesi beklenir (Cowgill ve Lanston, 2011).

Böbrekteki muhtemel hasarının erken saptanması sendromun tanımlamasından daha önemlidir. Bu konuda ARH için umut vaadeden yeni biyobelirteçlerden non- invaziv veya kolayca elde edilen kan veya idrar örneklerinde bulunabilmesi, hasta başında veya standart klinik laboratuvarlarda analizlerinin gerçekleştirilebilmesi, yüksek duyarlılıkla erken teşhisi kolaylaştırabilir olmaları beklenmektedir (Parikh ve Devarajan, 2008; Malyszko, 2010).

D-dimer, koagülasyon sisteminin herhangi bir nedene bağlı olarak aktive olması ile çapraz bağlarla oluşan fibrin pıhtısının plazmin tarafından yıkılması sonucu oluşur

(Mosesson, 2015). Pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu ile oluşan fibrin, trombüsün başlıca komponentidir. Normal fizyolojik koşullarda fibrinin oluşması ve yıkılması bir denge halindedir. Bu denge hemostazda anahtar görevi görmektedir. Fibrinin plazminojen aracılığıyla yıkılması sonucu D-dimer da dahil spesifik yıkım ürünleri ortaya çıkar (Akbaş ve ark, 2004).

D-dimer plazmada pek çok nedene bağlı artış gösterebilir. İlerleyen yaş, yeni doğan dönemi, gebelik, hastanede yatış, enfeksiyon, tümör, cerrahi müdahaleler, travma, yanık, yaygın damar içi koagülopati (DIC), venöz tromboemboli (VTE), iskemik kardiyopati, paraliz, periferik arteriyopati, anevrizma, konjestif kalp yetmezliği, hemoliz, kanama, akut solunum sendromu, karaciğer ve böbrek hastalığı, yangısal bağırsak hastalığı, trombolitik sağaltım uygulamaları ve aort yırtılması bu nedenler arasındadır (Di Nisio ve ark, 2007; Stein ve ark, 2006).

Yapılan çalışmalarda böbrek yetmezliği olan hastalarda D-dimer'in pulmoner emboli (PE) tanısı için özgüllüğünün anlamlı derecede azaldığı ve D-dimer düzeylerinin böbrek fonksiyon bozukluğu derecesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, geçmişte önerildiği gibi, böbrek yetmezliğinde artmış fibrin bozulmasının bir sonucu olarak yorumlanabilir (Lindner, 2014). Yine PE şüphesi olan büyük bir popülasyonda yapılan bir çalışmada böbrek yetmezliğinin ilerleyişine bağlı olarak artan D-dimer nedeniyle PE tanısı için D-dimer özgüllüğünün azaldığı bildirilmiştir (Robert-Ebadi ve ark, 2014).

Klinik kullanımda, tanıyı erkenden koyabilecek, komplikasyonları ve olumsuz prognozu ön görebilecek, sağaltımı yönlendirebilecek şekilde olguları risk kategorilerine ayıran belirteçlere her zaman ihtiyaç vardır. Bu konuda D-dimer'in tanısal bir biyobelirteç olarak kısa zamanda rutin kullanımda yerini alması Veteriner klinik yararlanım konusunda ve yeni sağaltım protokollerinin geliştirilmesinde büyük yarar sağlayacaktır. Bu çalışmada akut renal hasarlı köpeklerde; fibrin yıkılması sonucunda oluşan D-dimer'in hastalığın teşhisinde ve evrelerinin belirlenmesinde hangi oranda yararlı bir biyobelirteç olduğunu belirlemek amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Böbreklerin Anatomik Yapısı

Köpeklerde böbrekler 2 adet fasulye şeklinde ve periton boşluğuna dorsal olarak bulunurlar. Sadece parietal periton ile kaplıdır. Lateral yüzey dışbükeydir; medial yüzey içbükeydir ve damarların, sinirlerin ve üreterin böbreğe girdiği/çıktığı hilus (hilum) adı verilen girintili bir bölgedir (Clarkson ve Fletcher, 2011). Sağ böbrek dorsal vücut duvarına sol böbreğe göre daha sıkı bir şekilde bağlanır. Bu nedenle sağ böbreğin yeri, vertebra T13'ten L2'ye kadar uzanır. Sol böbreğin daha serbest olan bağları solunum veya vücudun pozisyonlanması sırasında harekete yardımcı olur (Osborne ve ark, 1972).

Böbrek embriyolojik olarak çoğunlukla köpek ve kedide kaynaşan ayrı loblardan gelişir. Karnivorların böbrekleri unilobar olarak sınıflandırılır. Lifli bir kapsülün içine yerleştirilmiş pürüzsüz bir yüzeye sahiptir ve dışarıdan loblanma yoktur. Böbreğin iç yüzeyi, daha açık renkli bir medulla ve onu çevreleyen koyu renkli, vasküler korteksin bir dış tabakasını ortaya çıkarır.

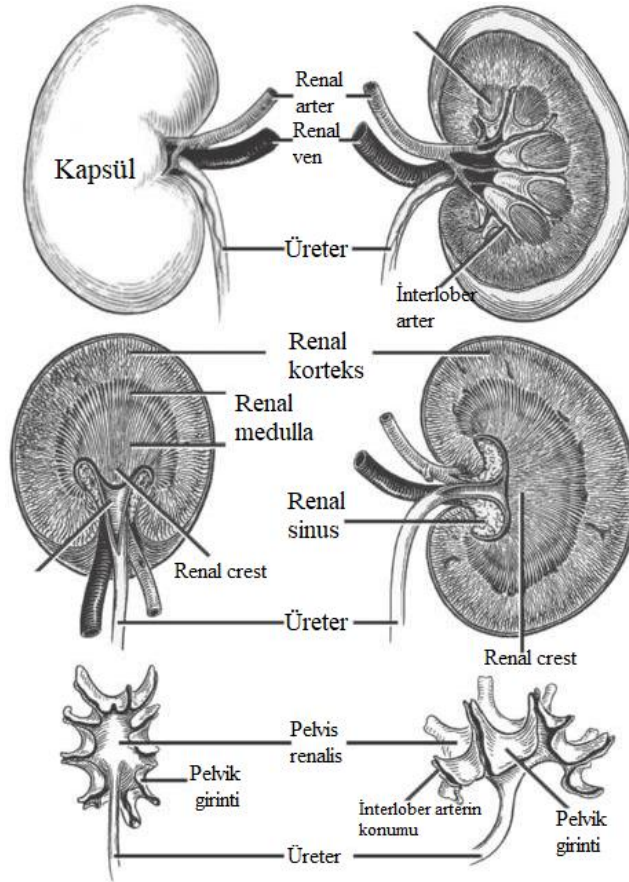
Renal korteksin kesik yüzeyi, kılcak kümelenme (glomeruli) ve tubullerin oluşturduğu kortikal labirent nedeniyle nispeten pürüzlü bir dokuya sahiptir. Meduller ışınlar, medulladan medulla dışına doğru yayılan yumuşak çizgiler korteks boyunca dağılmıştır. Renal medulla, renal kret adı verilen merkezi bir sırt oluşturmak üzere kaynaşan renal piramitlerden oluşur. Her piramidin böbrek pelvisine doğru bir apeksi (papilla) vardır. Medulla, renal kret yüzeyine açılan papillar kanallar içerir.

Pelvis renalis, hilusta bulunan yağ içeren, medial bir girinti olan renal sinüsün içinde bulunur. Karnivorlarda, huni şeklindeki renal pelvis, interlobar damarların etrafındaki yansıma nedeniyle düzensiz kenar boşluklarına sahiptir. Damarlar arasındaki taraklı çıkıntılara pelvik girintiler denir. Üreter böbrek pelvisinin bir uzantısıdır. Karın boşluğunun dorsal duvarı boyunca ve idrar kesesinin lateral ligamentinden retroperitoneal olarak ilerler. Pelvis ve üreter geçiş epitelyumu ile kaplıdır ve düz kas duvarlarına sahiptir (Clarkson ve Fletcher, 2011).

Böbreklerde tek bir renal arter renal hilusa girmeden önce dorsal ve ventral olarak dallanır (Marques- Sampaio ve ark, 2007). Daha fazla dallanma, böbrek parankimine giren interlobar arterleri oluşturur. Renal arcuat arterler kortikomedullar kavşaktaki interlobar arterlerin dallarıdır. İnterlobuler arterler arcuat arterlerden köken alır ve korteksten böbrek yüzeyine

doğru ilerler, bir kısmı kapsüle uzanır. İnterlobuler arterler afferent arteriyolleri meydana getirir. Her afferent arteriol, glomerulus adı verilen bir kılcal halka topluluğunu oluşturur. Glomerüler kılcal damarlar birleşerek renal túbülleri çevreleyen kılcal ağı besleyen efferent arteriolleri oluştururlar.

Korteks içine periferik olarak yerleştirilmiş glomerüllerden gelen efferent arteriyoller kortikal tubullerin etrafında peritubuler kılcal damarlar oluşturur. Jukstamedullar glomerüllerden gelen efferent arterioller medüller tubullerin etrafında peritubüler kılcal damarlar meydana getirir. Medullada peritubuler kılcal ađ, inen efferent arterioller ve kortekse doğru çıkan venüllerden oluşur. Bu damarlara ve bağlantılarına vasa recta denir. Damarlar ve tubuller arasında önemli bir ters akım değişimine katılırlar (Nickel ve ark, 1973).



şekil 1. Köpeklerde böbrek, pelvis ve üreterin anatomik yapısı (Polzin, 2011).

2.2.Böbreklerin Fizyolojik Yapısı

Böbrekler, ayrı ayrı nefronların işlevlerinin toplamı olarak görev yapar ve birincil görevleri, hücre dışı sıvının kompozisyonunun düzenlenmesidir. Bunu yaparken, böbrekler kan hacmi, hücre dışı sıvı hacmi, sistemik arteryel kan basıncı, hematokrit, asit-baz dengesi ve elektrolit, mineral ve metabolik atık ürünlerinin plazma konsantrasyonlarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (Brown, 2011).

Köpeklerde böbrekler, toplam vücut ağırlığının yaklaşık % 0.5'ini oluşturmasına rağmen 4 mL/dakika/g böbrek ağırlığı akışı sağlayan % 25 oranında kardiyak debi alır. Bu yüksek akış, beyin, kalp ve aktif iskelet kası dahil olmak üzere diğer vasküler sistemlerin akışından fazladır.

Tablo 1. Homeostatik renal fonksiyonlar (Brown, 2011).

Görev	Düzenleyici mekanizmalar
Sıvı hacminin düzenlenmesi	<ul style="list-style-type: none">• Antidiüretik hormon, idrar konsantrasyon mekanizması aracılığıyla su atılımını düzenleyerek hücre dışı sıvı ozmolaritesini kontrol eder.
Kan basıncının düzenlenmesi	<ul style="list-style-type: none">• Kan basıncındaki değişikliklere; NaCl atılımını düzenleyerek, intrarenal mekanizmalar tarafından kontrol edilen renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ile, vazokonstriksiyon ile, proksimal ve distal bölgelerde sodyumun yeniden emiliminin artırılması yoluyla katkıda bulunur.
Kırmızı kan hücresi üretimi	<ul style="list-style-type: none">• Eritropoietin salınımı, intrarenal oksijen stresindeki değişimlere yanıt olarak düzenlenir.
Asit-baz dengesi	<ul style="list-style-type: none">• Bikarbonatın yeniden emilimi (proksimal tubul) ve proton salınımı (distal tubul) hayvanın asit-baz durumuna göre düzenlenir.
Elektrolit ve mineral dengesi	<ul style="list-style-type: none">• Na, Cl, K, Mg ve P vücuttaki toplam içeriği ve hücre dışı sıvı konsantrasyonu Hormonal etkileri olan böbrek mekanizmaları ile kontrol edilir.• Kalsiyum homeostasisi; bağırsaklar, D vitamini, paratiroid hormonu ve böbreğin etkileşimleri ile düzenlenir.
Metabolik artıkların atılımı	<ul style="list-style-type: none">• Üremik toksinlerin atılımı glomerüler filtrasyona ve tubuler reabsorbsiyona bağlıdır.• Yüksek tubuler akış hızı nedeniyle, yeniden emilmeyi sınırlandırarak bu moleküllerin çoğunun atılımını artırır.

2.3.Köpeklerde Akut Renal Hasar

2.3.1.Tanımlama

Akut renal hasar (ARH), böbreklere hızlı hemodinamik, filtrasyon veya tubulointerstisyel fonksiyon kaybına bağlı olarak metabolik toksinlerin vücuttan atılamaması ve birikmesiyle sıvı, elektrolit ve asit-baz dengesinin düzensizliği olarak tanımlanmaktadır (Cowgill ve Lanston, 2011).

Böbrekte oluşan değişiklikler tarih boyunca farklı isimlerle tanımlanmıştır. Bu değişiklikler 19. yüzyılın başlarında “Böbreklerin İdrar Tutması” anlamına gelen “Ischuria Renalis”, 1950’lerde Akut Böbrek Yetersizliği olarak; 2004 yılından itibaren Akut Renal Hasar ve 2012’den sonra ise “Akut Böbrek Hastalıkları ve Bozuklukları” şeklinde isimlendirilmiştir (Çivilibal ve Aksu, 2015). “Akut Renal Hasar” (ARH) terimi, insan tıbbında böbreğin akut hastalıklarının geniş spektrumunu daha iyi yansıtmak ve ARH'nin fonksiyonel ve parankimal hasarının sürekliliğini kapsadığı kavramını güçlendirmek için kabul edilmiştir (Cowgill ve Lanston, 2011). Akut böbrek yetmezliği (Acute Renal Failure-ARF) tanımı yerine Akut Renal Hasar (Acute Kidney Injury-AKI) tanımının kullanılması özellikle insan hekimliğinde olmak üzere veteriner hekimlikte de giderek yaygınlaşmıştır (Birdane ve ark, 2013).

2.3.2.Akut Renal Hasar Evreleri

Akut renal hasarın sürekliliği temsil ettiği kavramını vurgulamak için son zamanlarda insanlarda böbrek hasarının kapsamını, süresini ve iyileşme potansiyelini sınıflandırmak için evreleme planları önerilmiştir. Bir evreleme sistemi aşamalı olarak risk, hasar, yetmezlik, kayıp ve son evre renal yetmezlik (RIFLE) olarak sınıflandırılmıştır (Cowgill ve Lanston, 2011). Acute Kidney Injury Network (AKIN); erken renal hasarın tekrarlanabilir bir şekilde tanımlanması; seyrinin, prognoz ve uygun tanısal ve terapötik müdahalelere göre sınıflandırılması girişimi konusunda, biraz daha kısıtlı bir evreleme sistemi ortaya çıkarmıştır.

Tablo 2. Akut renal hasarda RIFLE sınıflandırması (Ross, 2011).

	GFH	İdrar çıkışı
Risk	Serum kreatinin konsantrasyonunda 1.5 kat artış veya GFH'de %25 azalma	<0.5 ml/kg/saat x 6 saat
Hasar	Serum kreatinin konsantrasyonunda 2 kat artış veya GFH'de %50 azalma	<0.5 ml/kg/saat x 12 saat
Yetmezlik	Serum kreatinin konsantrasyonunda 3 kat artış veya GFH'de %75 azalma / Serum kreatinin \geq 4mg/dL	<0.3 ml/kg/saat x 24 saat veya anüri x 12 saat
Kayıp	Kalıcı akut renal hasar; tam böbrek fonksiyon kaybı >4 hafta	
Son-Evre Renal Yetmezlik	Son-evre renal yetmezlik >3 ay	

GFH: Glomeruler filtrasyon hızı

Tablo 3. AKIN sınıflandırması (Coşkun, 2013).

AKIN	Kreatinin değeri	İdrar çıkışı
Evre 1	Kreatinin artışı x1.5-2 ya da >0.3 mg/dL	< 0.5 ml/kg/saat (6saat)
Evre 2	Kreatinin artışı x2-3	< 0.5ml/kg/saat (12saat)
Evre 3	Kreatinin artışı x3 ya da >4mg/dL (akut artış >0.5 mg/dL) < 0.5 ml/kg/saat (6saat)	< 0.3 ml/kg/saat (24saat) veya anüri

Bu sınıflandırmayı insanlarda tanımlayan kriterler, doğal olarak meydana gelen hastalıkları bulunan hayvanlarda tutarlı olarak uygulanabilir değildir. İnsanlarda ARH tipik olarak hastane ortamında ortaya çıkan bir durumdur. Hayvanlarda ise aksine ARH en sık hastane ortamı dışında gelişir (IRIS, 2006).

Akut renal hasarda tüm sebepleri tek bir mekanizmayla açıklanamadığından pek çok kriterle değerlendirilme yapılmaktadır. Glomeruler geçirgenliğin bozulması, renal vazokonstriksiyon, tubuler yetersizlik-geri akım, tubuler obstrüksiyon gibi değişikliklerden bir

veya birkaçının bulunması ARH olarak değerlendirilmektedir (Senior,2000). Akut renal hasarın en önemli nedenlerinden olan işemi (iskemi) veya nefrotoksikozis sonucunda gelişen glomeruler geçirgenliğin bozulması, glomeruler kapillardaki ultrafiltrasyon yeteneğinin veya yüzey alanının azalmasına neden olmaktadır. Teşhis için çoğunlukla üre (BUN) ve kreatinin (KR) gibi böbrekten atılan maddelerin uzaklaştırılmasındaki yetersizlik ve ‘renal fonksiyonun’ değerlendirildiği yöntemler üzerine çalışılmaktadır. Akut başlaması, böbreklerin su ve çözünen dengesinin bozulması, idrar miktarında azalma (oliguri) veya hiç idrar çıkışının olmaması (anuri) teşhiste önemli kriterlerdir (Labato, 2001). Tanımda ‘Hasar’ denilebilmesi için patolojik/sitolojik anormallikler, kan ve idrar testlerindeki anormallikler ve görüntüleme metotlarındaki değişiklikler incelenmelidir (Birdane, 2013).

Bugüne kadar, hayvanlarda ARH için; köpeklerde ve kedilerde KBH ve insanlarda ARH'de olduğu gibi tespit edilen böbrek yetmezliğinin ciddiyetini ölçmek veya karakterize etmek için resmi bir evreleme sistemi oluşturulmamıştır. International Renal Interest Society; patofizyolojisini daha iyi anlamak, değerlendirmesini ve rasyonel yönetimini kolaylaştırmak amacıyla hayvanlarda KBH'nin daha düzgün karakterizasyonunu ve tanınmasını teşvik etmek için KBH için evreleme sistemini geliştirilmiştir. ARH'nin köpek ve kedideki şiddetini sınıflandırmak için bu aynı şematik yaklaşımı benimsemek mümkündür. KBH için yapılan IRIS evrelemesinden farklı olarak, ARH'nin evrelendirmesi böbrek hastalığının stabil veya sabit durumda olduğu anlamına gelmemektedir. Aksine, “evre” hastalığın seyri boyunca bir anı temsil eder ve durum kötüleştikçe, iyileştikçe veya KBH'ye geçerken değişmesi beklenir (Cowgill ve Lanston, 2011).

Evre I hayvanları, azotemik olmayan veya klinik görünümde kolayca sıvı hacmindeki değişikliğe duyarlı olan ARH'nin anamnez, klinik, laboratuvar SDMA, glukozüri, cylinduria, proteinüri, iltihaplı sediment, mikroalbuminüri, vb.), ve görüntüleme bulguları ile tanımlar. Evre I ayrıca azotemik olmayan aralıktaki (laboratuvar referans aralığı) serum kreatinininde ilerleyen (saatlik veya günlük) artışları olan hayvanları da içerir. Öngörülen kılavuz, 48 saatlik bir süre içinde serum kreatininindeki ≥ 0.3 mg/dL'lik (≥ 26.4 $\mu\text{mol/L}$) bir artışı içermektedir.

Evre II, ARH'nin anamnez, biyokimyasal analiz, anatomik veya idrar üretim özelliklerine ek olarak hafif azotemi ile karakterize ARH olan hayvanları tanımlar. Benzer şekilde oliguri ve/veya azotemi ve sıvı hacim değişikliklerine duyarlı olanları içerir. Sıvı hacmindeki değişikliklere duyarlı olan hayvanlar, idrar üretiminde 6 saat içinde >1 ml/kg/saat gibi bir artışı ve/veya kan kreatininindeki bazal değer 48 saat boyunca azalmasını temsil eder. Ayrıca

önceden var olan KBH ile ilişkili 48 saatlik bir süre zarfında bazal kreatinin konsantrasyonunda ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.4 $\mu\text{mol/L}$) artış gösteren hayvanları da içerir.

Evre III, IV ve V, ARH teşhis edilmiş hayvanlarda giderek artan derecede parankimal hasarı ve fonksiyonel yetmezliği (üremi) tanımlar. Akut renal hasarın her aşaması, oligürük (O) veya oligürük olmayan (NO) olarak mevcut idrar üretimine ve renal replasman tedavisine (RRT) gereksinimine bağlı olarak değişir. İdrar üretimine göre alt sınıflandırmanın dahil edilmesi, idrar üretiminin böbrek hasarına patolojik veya fonksiyonel katkılarla ilişkisinin ve bunun klinik sunum, terapötik seçenekler ve ARH'nin sonucundaki etkisine dayanmaktadır. Renal replasman tedavisi gerekliliğine göre alt gruplandırma, ARH'nin şiddetli azotemi, hiperkalemi, asit-baz dengesizliği, aşırı hidrasyon, oligüri, anüri veya nefrotoksinleri ortadan kaldırma ihtiyacı dahil, yaşamı tehdit eden iatrojenik veya klinik sonuçlarını düzeltmeye duyulan ihtiyaç üzerine kuruludur (IRIS, 2016).

Tablo 4. Akut renal hasar evreleri (IRIS, 2016).

ARH EVRELERİ	KREATİNİN SEVİYESİ	KLİNİK GÖRÜNÜM
EVRE I	< 1.6 mg/dl (< 140 µmol/L)	Azotemik olmayan ARH: a. Tespit edilmiş ARH: (ARH'nin anamnez, klinik, laboratuvar veya görüntüleme yöntemleri ile kanıtlanması, klinik oligüri / anüri, hacim duyarlılığı ++) b. Kanda kreatininin seviyesinde ilerleyen nonazotemik artış: 48 saat içinde ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.4 µmol/L) c. Ölçülen oligüri (< 1 ml/kg/saat) veya 6 saat boyunca anüri
EVRE II	1.7 – 2.5 mg/dl (141 – 220 µmol/L)	Hafif ARH: a. Tespit edilmiş ARH ve sabit veya ilerleyen azotemi b. İlerleyen azotemi: kanda kreatinin seviyesinde artış; 48 saat içinde ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.4 µmol/L) veya hacim duyarlılığı c. Ölçülen oligüri (< 1 ml/kg/saat) veya 6 saat boyunca anüri
EVRE III	2.6 – 5.0 mg/dl (221 – 439 µmol/L)	
EVRE IV	5.1 – 10 mg/dl (440 – 880 µmol/L)	Orta – Şiddetli ARH: a. Tespit edilmiş ARH ve azoteminin şiddetinin ve fonksiyonel böbrek yetmezliğinin artması
EVRE V	> 10.0 mg/dl (> 880 µmol/L)	

(++ Hacim duyarlılığı; 6 saat içinde idrar üretimindeki artış; > 1 ml / kg / saat; ve / veya 48 saat içinde serum kreatininin bazal değerinin düşmesi)

Tablo 5. Akut renal hasar alt sınıflandırması (IRIS, 2016).

Evre	Kreatinin Seviyesi	Alt sınıf
I	< 1.6 mg/dL (< 140 µmol/L)	Her bir ARH evresi, şu şekilde alt
II	1.7-2.5 mg/dL (141-220 µmol/L)	sınıflanmıştır:
III	2.6-5.0 mg/dL (221-439 µmol/L)	1. Oligurik olmayan (NO) veya oligo-
IV	5.1-10.0 mg/dL (440-880 µmol/L)	anürik (O)
V	> 10.0 mg/dL (> 880 µmol/L)	2. Renal replasman tedavisi gerekli (RRT)

KBH için IRIS evrelendirmesi, yönetim ve sonuç tahminlerinin yapılması ve sınıflandırmanın tutarlılığını kolaylaştırdığı gibi ARH için de IRIS evrelendirmesi köpeklerde ve kedilerde ARH'nin daha erken tanınması ve sonuçlarının değerlendirilmesi için bir araç sağlar. ARH Evre I ve II ile sınıflandırılan hayvanlar genellikle yaşamını tehdit eden azotemi ve elektrolit bozukluklarının önlenmesi, sadece kısa süreli desteğe ihtiyaç duyan hayvanlardır. İki ila beş gün içerisinde böbrek fonksiyonları geri kazanılabilir. Yüksek evrede olan veya tedavi sırasında derecesi ilerleyen hayvanlarda renal onarımın başlamasından önce haftalarca destek bakımı gerekebilir. ABH Evre IV ve V olan hayvanlar, RRT ile desteklenmediği sürece geleneksel tedaviye rağmen 5-10 gün içerisinde ölebilir.

2.3.3.Etiyoloji

Akut renal hasarın etiyojisi, böbrek fonksiyonunu değiştiren koşulların kökeni, kapsamı ve süresine göre çok faktörlüdür. Hemodinamik (prerenal) değişiklikler, intrinsik paraneşimal hasar ve postrenal nedenler ARH'nin yapısal ve/veya işlevsel düzensizliklerine katkıda bulunur. Akut renal hasara neden olan faktörler (prerenal, intrinsik renal, postrenal) klinik olarak tanımlanabilir değildir. Akut renal hasarın etiyojisi coğrafi olarak, türler arasında farklıdır ve bunların prevalansı zaman içinde değişiklik göstermektedir (Cowgill ve Lanston, 2011). Prognoz nedene bağlı değişiklik gösterdiğinden, tedavinin yönetiminde sebebi olabildiğince erken tanımlamak önemlidir (Ross, 2011). Yapılan çalışmalarda en sık bildirilen ARH nedenleri hemodinamik düşüş (örn. hipotansiyon ve hipovolemi); bulaşıcı hastalıklar (örn. leptospirosis ve piyelonefritis); nefrotoksik ajanlara maruz kalma (örn. steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ve zambak zehirlenmesi); ve idrar yollarının tıkanması (örn. ürolitiazis)

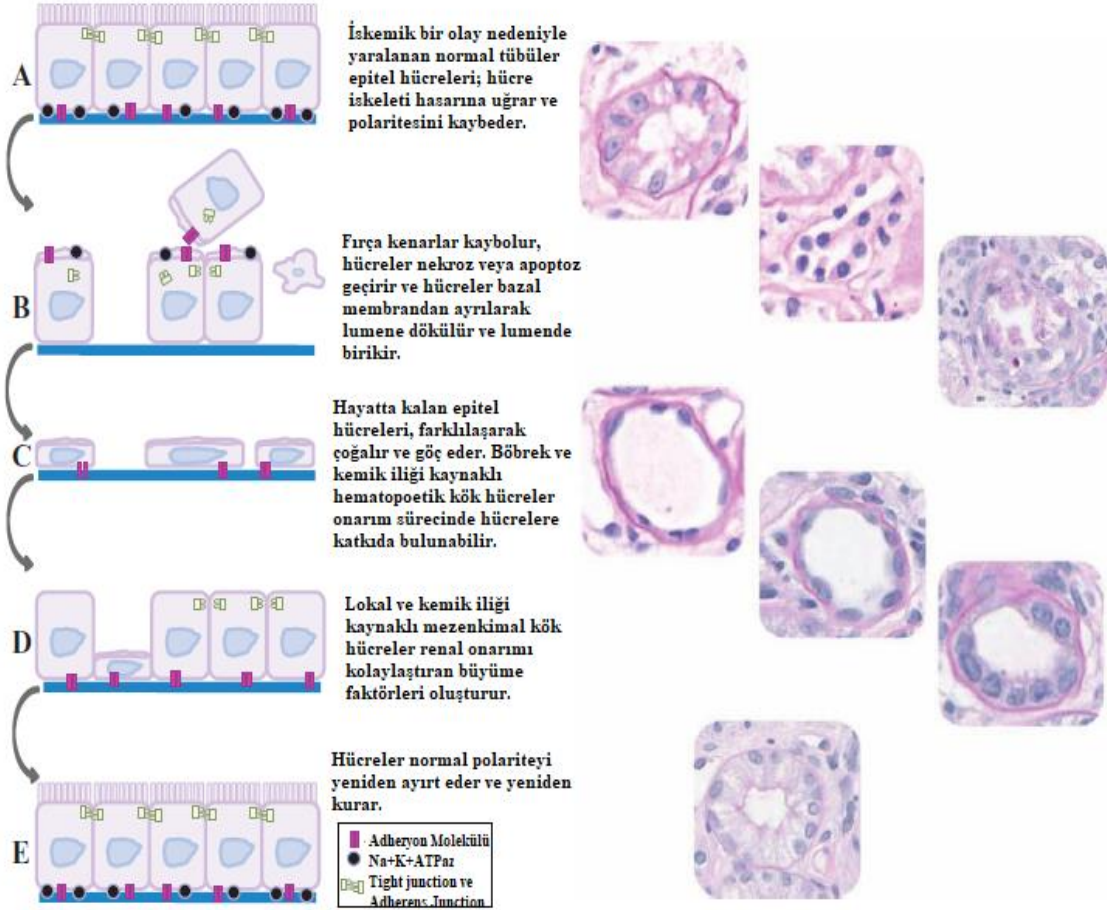
olarak bildirilmiştir (Legatti ve ark, 2018). Son birkaç yıldır potansiyel bir endişe olarak ortaya çıkan daha çarpıcı zehirlenmelerden biri, köpeklerde kuru üzüm zehirlenmesi olmuştur. Bu meyvenin köpeklerde böbrek yetmezliğine neden olabileceğini doğrulayan araştırmalar mevcuttur (Campbell, 2007; Kovalkovicova ve ark, 2009). Köpeklerde böbrek hasarı ile ilişkili tahmini üzüm miktarları yaklaşık 32 g/kg'dır; kuru üzüm miktarı 11–30 g/kg arasındadır. Oligürik veya anürik böbrek yetmezliği, maruziyetin 24-72. saatinde gelişir; anürik böbrek yetmezliği geliştiğinde, çoğu köpek ölür veya ötenazi uygulanır. Genellikle oligüri veya anüri olan köpeklerde prognozun zayıf olduğu kabul edilir (Kovalkovicova ve ark, 2009). Yine bir çalışmada ıslak evcil hayvan yeminde bir bileşen olarak kullanılan bir grup buğday glutenindeki kirletici maddelerden olan melamin ve siyanürik asit olmak üzere birçok triazinin böbrek tubullerinde kristal bir çökeltinin oluşmasına ve akut böbrek yetmezliğinin klinik göstergelerine sebep olduğu bildirilmiştir (Dobson ve ark, 2008; Hau ve ark, 2009). Prerenal nedenlerin renal yetmezlik için önemli bir faktör olduğu unutulmamalıdır. Özellikle travma veya yoğun bakım nedeniyle gelen hasta, böbrek yetmezliği için kontrol edilmelidir (Forrester ve Little, 1994).

Tablo 6. En yaygın karşılaşılan ARH nedenleri (Birdane, 2013).

Prerenal		Renal (intrinsik) Nefrotoksisite	Diğer	Postrenal
Hipovolemi	Dehidrasyon	Etilen glikol	Hiperkalsemi	Obstruksiyon
	Hemoraji		Lenfosarkom	1. Üretral
Hipotansiyon	Hipoadrenokortizm		Nefroblastom	tıkaçlar
	Hipoalbuminemi		Lenfoma	2. Ürolithiasis
	Diüretik		Adenokarsinom	FUS(kedi)
	Şok (hipovolemik, hemorajik, kardiyovaskuler, septik, hipotansif)		Cholacalciferol Rodentisit	
Azalmış etkili kan volümü	Cerrahi işlem	İlaç	Enfeksiyöz	Üretral daralma
	Travma	Aminoglikozitler, tetrasiklinler,	Pyelonefritis	Neoplazi
	Anestezi	sulfonamidler,	Glomerulonefritis	Travma
Hipotansiyon	Konjestif kalp yetmezliği	cisplatin, methotrexate,	Leptospirosis	Üretral daralma
	Antihipertansif ajanlar	doxorubicin, amphotericin B, thiacetarmicide, NSAID (salisilat, ibuprofen, ketoprofen, acetaminophene vd)	Ehrlichiosis Lyme Rickettsia	oluşturan idrar kesesi tümörleri
Renal hemodinamik değişiklikler	Adrenalin	Yabani üzüm	Neoplazi	Ruptur
	Prostaglandin sentez inhibitörleri	Zambak		
	Hemolitik-üremik sendrom			
	Sıcak stresi	Kontrast maddeler	Renal arter trombozu	
		Yılan zehiri		
		Ağır metaller (Kurşun, gümüş vd)		
		Uçucu anestezi		
		İnsektisit		
		Pigmenturi (Hemoglobin, myoglobin)		

2.3.4.Patogenez

Akut renal hasarın moleküler ve mikroanatomik düzeyde patofizyolojisi, iltihaplanma, bağışıklık düzensizliği, oksidatif hasar ve bozulmuş mikrosirkülasyonu içerir (Chen ve Busse, 2017). Akut renal hasar, patofizyolojik olarak 4 fazdan oluşur. İlk veya başlangıç fazı, böbreğe patolojik hasar meydana geldiğinde ve hemen sonrasında meydana gelir. İkinci aşama, iskemi, hipoksi, iltihaplanma ve hücrel hasarın devam ettiği; hücrel apoptoz, nekroz veya her ikisine yol açan uzama veya genişleme fazıdır. Klinik ve laboratuvar bulguları ilk 2 fazda belirgin olmayabilir. Üçüncü faz veya bakım dönemi, azotemi, üremi veya her ikisi ile karakterize edilir ve günler veya haftalar sürebilir. İdrar üretimi oldukça değişken olmasına rağmen, bu aşamada oligüri (saatte bir kg vücut ağırlığı başına <0.5 ml idrar) veya anüri görülebilir. Dördüncü faz, azoteminin düzeldiği ve böbrek tubullerinin onarım geçirdiği iyileşme dönemidir. Bu fazda, renal tubuler fonksiyonun kısmi restorasyonu ve biriken solvatların ozmotik diürezinin bir sonucu olarak belirgin poliüri görülebilir (Ross, 2011). Poliüri gözlenmeyen hayvanlarda kan üre azotu (BUN), kreatinin veya üre seviyelerindeki değişiklikler, böbrek klirensinin iyileşmesinde belirleyici olarak görülür. İdrar konsantrasyonundaki artış ve tubuler fonksiyonun kanıtı olarak sodyum atılımında azalma, iyileşme fazını belirler. Böbrek hasarının rejenerasyonu ve onarımı haftalar veya aylar alabilir (Cowgill ve Langston, 2011). Bunun yanında hayvanda rezidüel böbrek fonksiyon bozukluğu söz konusu olabilir (Ross, 2011).



Şekil 2. İskemik akut renal hasar sırasında renal tubuler epitel hücrelerini etkileyen patofizyolojik olayların şematik gösterimi ve renal histopatolojisi (Cowgill ve Langston, 2011).

2.3.4.1. Akut renal hasarda hücresel mekanizma

Hücresel hasar üç farklı şekilde meydana gelir: subletal hasar, apoptozis ve nekroz. Akut renal hasarda nekroz önde gelen histolojik belirteç değildir. Dejeneratif, apoptotik ve daha az yaygın olarak nekrotik olan tubuler odakların dağılımı, böbrek boyunca interstisyel inflamatuvar sızıntılarla birlikte hasara yol açar. Kortikomeduller kavşaktaki ve dış medulladaki proksimal tubuler hücreler iskemiden ve hipoksiden ciddi şekilde etkilenir. Bu hücreler, yüksek oksijen ve enerji gereksinimleri ve ARH'nin başlangıç ve genişleme fazları sırasında bu bölgedeki mikrovaskülatörün marjinal perfüzyonu nedeniyle büyük risk altındadır (Padanilam, 2003). Farklı nefron segmentlerinin enerji yoksunluğuna karşı duyarlılığı, nefron boyunca değişmekte ve bazı segmentlerin nekrotik hücre ölümüne, bazılarının apoptoz geçirmesine, bazılarının ise sadece hafif yaralanmasına neden olmaktadır. Çeşitli hücresel metabolizma

bozuklukları, geri dönüşü olmayan hücre ölümünü veya ölümcül epitel ve endotel hasarına neden olan mekanizmaları tetikler (Cowgill ve Langston, 2011).

İskemi, hücre içi adenosin trifosfatın (ATP), adenosin difosfat (ADP) ve adenosin monofosfata (AMP) hızlı bir şekilde dönüşmesine neden olur. AMP ayrıca ATP sentezini önleyen hücrelerden yayılan diğer adenin nükleotitlerine de indirgenebilir. Azalan hücre içi ATP, böbrek tubuler hücrelerinde metabolik ve yapısal değişikliklere yol açar. Proteazları ve fosfolipazları aktive edebilen hücre içi kalsiyumda hücre sel hasarla birlikte bir artışa neden olur. Aynı zamanda, hücre içi konsantrasyon gradyanını değiştirebilen Na⁺K⁺ATPaz'ın aktivitesinde azalma ile sonuçlanır. Bu, suyun hücreye hareket etmesine, tubullerin tıkanmasına ve hücrelerin şişmesine neden olur (Abuelo, 2007). Diğer maddelerin parçalanması hidrojen peroksit ve süperoksit oluşmasına neden olabilir. İskemi, renal tubuler hücrelerde nitrik oksit sentezini indükler. Nitrik oksit, peroksinitrit oluşturmak için süperoksit ile reaksiyona girebilir, bu da lipitler ve sülfhidriller gibi molekülleri doğrudan oksitleyebilir. Aynı zamanda peroksinitrit, renal tubuler hücre-matriks bağlantısını inhibe ederek tubuler epitel rejenerasyonunu geciktirebilir (Ross, 2011).

Renal tubuler hücre iskeleti, iskemi ile önemli değişikliklere uğrar. Mikroviler aktin çekirdeği parçalanır ve apikal mikrovillus kaybı meydana gelir. Hücreler polaritelerini kaybederek çözünmüş maddeler hücre dışına çıkar. Na⁺K⁺ATPase, bazolateral plazma zarı üzerindeki normal konumundan ayrılır, aktin hücre iskeletine tutunur ve apikal hücre zarına yeniden dağılır. Bu, proksimal tubullerde sodyum kullanımını değiştirir ve filtrelenmiş sodyumun makula densa'ya ulaşan fraksiyonunun artmasına neden olur. Tubuloglomerüler feed back sonucu ortaya çıkan afferent arterioller daralma, glomerüler filtrasyon hızının (GFH) azalmasına yol açar. Bunun sonucunda "geçit" fonksiyonundaki tight junction (bağlantı kavşakları) bütünlüğü kaybolur ve "backleak" (geri sızma) görülür. İntegrinler, hücre-hücre yapışmasına aracılık eden heterodimerik glikoproteinlerdir. İskemi ile bazalden apikal tubuler hücre zarına yeniden dağılırlar. Bunun sonucunda tubuler hücrelerin bazal zara sabitlenir ve hücre deskuamasyonu meydana gelir. İntegrin reseptörlerinin ekspresyonu, deskuamasyona uğrayan hücrelerin kümelenmesine ve sağlam tubuler hücrelerin apikal hücre zarına yapışarak tubullerde tıkanmaya neden olur (Devarajan, 2006).

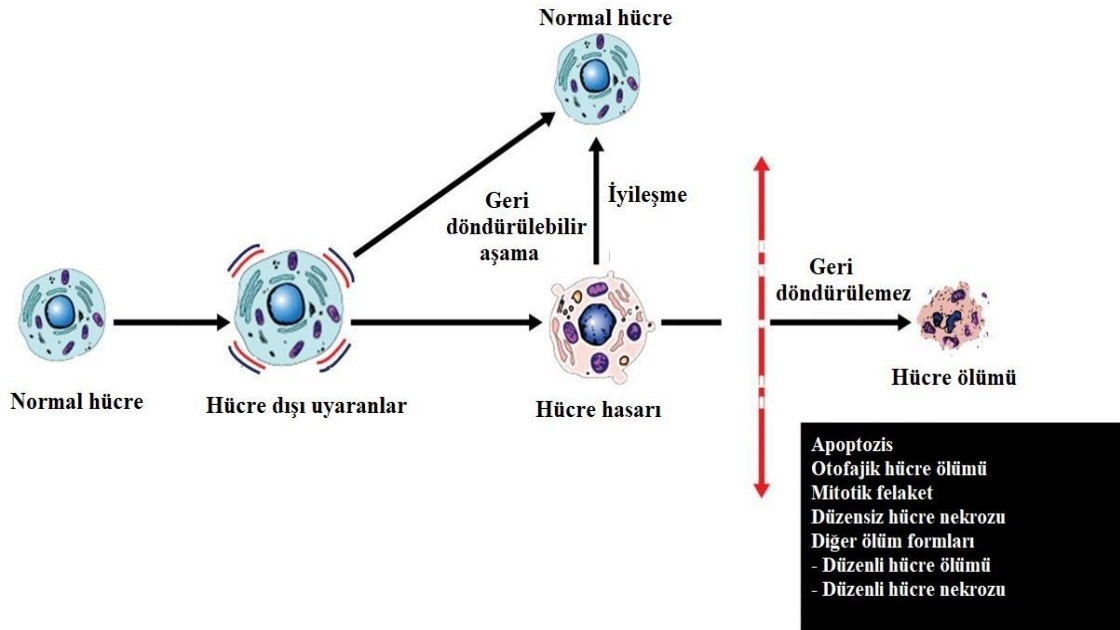
İskemi, böbrekte üç mekanizma ile inflamatuvar bir yanıtı yol açar: ATP'nin tükenmesi, hipoksi indüklenebilir faktörün artması ve reaktif oksijen molekülü türlerinin artması. İnfamatuvar aracılardan salınmasına neden olan nötrofil aktivasyonu, böbrekte iskemi hasarında önemli bir rol oynar. Nötrofiller, adhezyon molekülleri P-selektin ve hücre içi yapışma

molekölü I ile aracılık edilen endotel hücrelerine bağlanırlar. Trombositler ve kırmızı kan hücreleri ile birlikte nötrofil birikimine bağlı kılcal tıkama meydana gelebilir. Nötrofiller ayrıca enflamatuar yanıtta çok sayıda proteaz ve sitokinleri serbest bırakır (Awad ve ark, 2009). Renal iskemi sırasında ATP'nin tükenmesi, mitokondriyal hasara ve inflammatuar sitokinlerin ve reaktif oksijen türlerinin üretiminde bir artışa neden olur. Bu sitokinler makrofajları, polimorfonükleer lökositleri ve T lenfosit hücrelerini çeken kemokinleri indükler. Pozitif feed back döngüsüyle toplanan inflammatuar hücreler daha sonra sitokinleri ve reaktif oksijen türlerini üretir, bu da inflammatuar yanıtı şiddetlendirir. Hem tubuler epitel hücrelerine hem de vasküler endotelde daha fazla doku hasarına neden olur (Cowgill ve Langston, 2011).



Şekil 3. Renal vasküler endotel hücrelerinin iskemik akut renal hasarda verdiği yanıtın şematik gösterimi (Cowgill ve Langston, 2011)

Nekroz, hücrelerin keskin bir şekilde öldüğü ve hızlı metabolik çöküş, hücre şişmesi ve plazma zarı bütünlüğünün kaybı ile karakterize edilen bir işlemdir. Hücrenin parçalanması, proteolitik enzimlerin salgılanmasıyla sonuçlanır, bu da yangı oluşumunu tetikler. Apoptozis veya programlanmış hücre ölümü, plazma membranı bozulmadan kaldığı, etkilenen hücrelerin ayrıldığı ve nükleer kromatinin yoğunlaştığı aktif, enerjiye bağlı bir süreçtir. Bu sürecin sonunda hücre, apoptotik cisimler olarak adlandırılan yoğunlaştırılmış kromatin içeren hücre döküntülerini içeren zara bağlı veziküllere ayırılır. Fagositik hücreler tüm apoptotik cisimleri ve apoptotik hücreleri tanıyabilir. Apoptozis genellikle doku zedelenmesi veya yangıya neden olmaz. Akut renal hasarda tubuler nekrozun iskemi ve toksik hasarın bir sonucu olarak ortaya çıktığı bilinmektedir. Bununla birlikte, renal tubuler hücrelerin apoptozisi de ortaya çıkar. Daha az şiddetteki hasarların apoptozis ile sonuçlanırken şiddetli hasarlar nekroza neden olur. Apoptozis bazı endotoksinler, gentamisin ve siklosporin kullanımı sonucu olarak ortaya çıkabilir. Düşük dozda sisplatin apoptozise neden olurken, yüksek doz nekrozla sonuçlanmaktadır (Price ve ark, 2009; Ross, 2011).



Şekil 4. Hücrenin adaptasyon, hasar, onarım ve ölüm mekanizmaları (Radi, 2018)

2.3.5.Klinik Bulgular

Akut renal hasarda klinik görünüm böbrek hasarının altında yatan etiyoloji ve hasarın şiddetinden; süresinden, daha önce uygulanan tedavilerden ve böbrek hasarını yatkın hale getiren veya tedaviyi zorlaştıran komorbid hastalıklardan etkilenir (Cowgill and Langston, 2011). Klinik belirtiler çok belirgin olabileceği gibi, hiç belirti izlenmeyebilir. Akut renal hasar olan hayvanlarda genellikle bir haftadan az süreli anoreksi, uyuşukluk, bulantı veya kusma, ishal, poliüri/polidipsi veya oligüri/anüri ve zayıflık gibi klinik belirtiler izlenebilir. Nefrotoksin maruz kalan hayvanlarda önemli anamnez bulguları olmayabilir. Akut merkezi sinir sistemi (MSS) belirtileri, köpeklerde ve kedilerde etilen glikol toksikasyonu sırasında erken ortaya çıkabilir. Fiziksel muayenede değişken hidrasyon dereceleri, genellikle iyi vücut kondisyonu, üremik ağız kokusu veya şiddetli üremi, böbrek ağrısı (spesifik veya spesifik olmayan karın ağrısı), böbreklerde büyüme, taşikardi veya bradikardi ile oral ülserasyon gibi bulgulardan bir ya da birkaçı var olabilir (Langston, 2017). Tanı genellikle ilerleyen azotemi, idrar kompozisyonundaki değişiklikler ve değişen renal görüntüleme bulgularına dayanır.

Akut renal hasar tanımı, prerenal azotemi, (KBH) ile komplike hemodinamik yetmezlik, akut (parankimal veya intrinsik) böbrek yetmezliği, ARH ile komplike hemodinamik yetmezlik, KBH'nin akut alevlenmesi ve postrenal azotemiye içerir. Bu farklı azotemik koşulların her biri oldukça benzer görünebilir ve aşağıdakileri içeren kapsamlı bir klinik değerlendirme temelinde daha ayırt edilmelidir: hastalığın geçmiş ve şimdiki durumu, fiziksel muayene, laboratuvar testleri, tanısal görüntüleme, histopatoloji ve özel tanı testi (Cowgill and Langston, 2011).

Akut renal hasar ile ilişkili tüm lezyonların geri dönüşümlü olmadığı belirtilmelidir. Birkaç retrospektif çalışmada, köpeklerde ve kedilerde ARH ile ilişkili kötü prognozu belgelenmiştir. Hastane kaynaklı ARH ile ilgili bir çalışmada sağ kalım oranı %40 olarak belirtilmiştir. Tüm ARH tiplerine sahip 99 köpeğin bulunduğu bir başka retrospektif çalışmada, hastalarda %22 ölüm, %34 ötenazi, %24 hayatta kalım beraberinde KBH'ye ilerleme ve sadece %9 normal veya yeterli böbrek fonksiyonuna kavuşma verileri bildirilmiştir. Bu çalışmalar akut tubuler hasarın erken saptanmasının ve ARH'nin önlenmesinin önemini vurgulamaktadır (Behrend ve ark,1996; Vaden ve ark, 1997; Grauer, 2007).

2.3.6.Tanı

Hayvanlarda ARH ile teşhisi, hidrasyonun klinik bir tahminini, kardiyovasküler durumun değerlendirilmesini, böbrek veya karın ağrısının değerlendirilmesini ve arteriyel kan basıncının ölçülmesini içermelidir. Tanısal görüntüleme, böbreklerin büyüklüğü ve şeklinin ve ürolitlerin varlığının değerlendirilmesi için endikedir. Abdominal radyografiler böbrek boyutunun değerlendirilmesine, radyo-opak ürolitlerin tanımlanması ve mesanedeki idrar miktarının değerlendirilmesine olanak sağlar. Ultrasonografi radyografiye ek olarak böbrek boyutunda daha kesin ölçümler, böbrek parankiminin ekojenitesinin belirlenmesi ve böbreklerdeki kistlerin veya kitlelerin belirlenmesi amacıyla kullanılır. Ultrasonografik muayenede piyelektazi (renal pelvisin dilatasyonu) ile piyelonefritis, korteksin diffuz kalınlaşması ve lenfosarkom görülebilir. Etilen glikol toksikasyonunda kortikomedullar kavşakta ekojenik bir çerçeve ile görülebilir. Anormal subkapsüler sıvı birikimi, inflamasyon, enfeksiyon, toksisite (etilen glikol, zambak) veya neoplazi ultrasonografide gözlenebilir. İntravenöz ürografi (IVU), genellikle kedilerde ürolitlerin üretral tıkanmaya neden olduğu durumlar dışında, ARH'nin nedenlerini belirlemede faydalı değildir. Serum kreatinin konsantrasyonunu 4 mg/dL'den büyük olan hayvanlarda, tanısal olarak gerekli değildir. Çünkü hayvanlar kontrast maddeyi boşaltmak ve konsantre etmek için yeterli böbrek fonksiyonuna sahip değildir; ayrıca iyotlu kontrast madde potansiyel olarak nefrotoksiktir. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme genellikle ultrasonografiden daha fazla bilgi sağlamaz ve genel anestezi gerektirdiği için dezavantajlı bir yöntemdir (Ross, 2011).

2.3.6.1. Anamnez

Akut renal hasar ani bir azotemi başlangıcı veya bir haftadan daha kısa süreli bir hastalık durumu ile karakterizedir; bununla birlikte, altta yatan üriner veya sistemik hastalıklarda sekonder akut üremi gelişebilir ve hayvanlarda daha uzun süreli hastalık tablosu görülebilir. Hastane ortamında serum kreatinininde aşamalı bir artış veya idrar çıkışında azalma gelişmedikçe, şiddetli azotemi gelişmeden önce hayvanlarda ARH'nin başlangıcını yakalamak zordur. Akut renal hasar ile uyumlu olarak; huzursuzluk, depresyon, anoreksia, kusma, ishal ve halsizlik bildirilebilir. Daha az sıklıkla, nöbetler, sinkop, bradikardi, ataksi ve dispne bildirilebilir. Hasta sahiplerinden detaylı bir şekilde bilgi alınması sonucu nefrotoksik kimyasallara veya bitkilere, yeni ortamlara, hasta hayvanlara, travmatik olaylara, son ameliyatlara, tanı testlerine, yeni reçeteli ilaçlara, takviye gıda ve diyet içeriğine veya kan

kaybına ilişkin bilgiler alınmalıdır. Özellikle nefrotoksik maddeler içerebilecek bütüncül ve bitkisel tedavilerin kullanımı hakkında sorgulanmalıdır. Oligüri veya anüri ARH'nin bazı aşamalarında belirleyici özelliklerdendir, ancak normal veya artmış idrar öyküsü tanıda dışlanmamalıdır. Kilo kaybı, poliüri, polidipsi, noktüri veya izostenüri veya önceden var olan azoteminin laboratuvar bulguları altta yatan KBH'yi düşündürmelidir. Asemptomatik KBH evreleri olan hayvanlarda ateş, eşlik eden hastalık, kusma, ishal, konjestif kalp yetmezliği, hipovolemi, hipotansiyon yaygındır ve bu da başlangıçta akut görünen üremik krizle sonuçlanır (Worwag ve Langston, 2008; Cowgill and Langston, 2011).

2.3.6.2.Fiziksel muayene

Fiziksel muayene, ARH'nin lokalizasyonu, kapsamı ve nedenine yönelik önemli bir muayenedir. Hastalığın genellikle aniden ortaya çıkması nedeniyle, çoğu hayvanın vücut kondisyonu iyi ve deri görünümü sağlıklıdır. Kötü vücut kondisyonu, önceden var olan böbrek hastalığının (kronik-akut böbrek hastalığı) dekompanzasyonunu düşündürmelidir. Soluk mukoza zarlarına sahip KBH olan hayvanların aksine kanama veya hemoliz söz konusu değilse, mukozanın rengi pembedir. Dehidrasyon ilk aşamada yaygındır ve uzamış kapıllar dolun süresi, kuru mukoza zarları, azalmış cilt turgoru, taşikardi, zayıf nabız kalitesi ve hipotansiyon olarak ortaya çıkabilir. Hipotansiyonun böbrek hasarının başlangıcına neden olup olmadığını belirlemek için ARH'li her hayvanda, arteriyel kan basıncının ölçülmesi önemlidir (Cowgill and Langston, 2011).

Toksikasyona bağlı gelişen ARH'de toksinin miktarı ve karakterine bağlı olarak sistemik bozuklukların şiddeti depresyon ve uyuşukluğun şiddetini etkiler. Ciddi hastalarda genellikle oral ülserasyon, üremik koku, gastrointestinal sistemin etkilendiği hastalarda da ülser ve kanama (melena) görülebilir (Monaghan ve ark, 2012). Depresyon, hipotermi, oral ülserasyon, nefeste üremik koku, kutanöz morarma, dilde renk değişikliği veya nekroz, taşikardi veya bradikardi, taşipne, kas fasikülasyonları ve nöbetler, ARH'nin ileri evrelerinde görülen bulgulardır. Azoteminin şiddeti ve ARH evresi arttıkça bu belirtiler daha derinleşir. Azotemi derecesi ile ters orantılı olan hipotermi, BUN konsantrasyonları 100 mg/dL'nin üzerinde olan hayvanlarda beklenen bir bulgudur (Ash, 1991). Normal veya hafifçe yükseltilmiş bir vücut ısısı azotemik hayvanlar için uygun değildir ve altta yatan bir enfeksiyöz veya inflamatuvar durum için değerlendirmeye yol açan bir ateş olarak düşünülmelidir.

İki taraflı genişlemiş, sert, hafif esnek ve / veya ağrılı böbrekler akut nefritis, nefroz veya bilateral üretral tıkanıklığın göstergesi olabilir. Büyümüş böbrekler neoplazi, amiloidozis, perinefrik psödokistler veya polikistik böbrek hastalığından ayırt edilmelidir.

İdrar kesesinin boyutu idrar üretimine ve çıkış yolunun bütünlüğüne bağlı olarak değişir. Tespit edilemeyen bir idrar kesesi; şiddetli ARH, bilateral üretral tıkanıklık veya idrar kesesinin rupturuna bağlı gelişen oligüri veya anüriyi gösterebilir (Cowgill and Langston, 2011).

2.3.6.3.Laboratuvar analizleri

İlk laboratuvar değerlendirmesi tam bir kan sayımı, serum biyokimya profili, asit-baz durumunun değerlendirilmesi, idrar tahlili ve idrar kültürünü içermelidir (Ross, 2009). Anormallikler azotemi (yüksek BUN, kreatinin), artmış fosfat, metabolik asidoz, hipokalsemi ve / veya hipo-hiperkalemiyi içerebilir. Gastrointestinal kanama meydana gelirse, anemi kan kaybını takip edebilir. İdrar tahlilinde izostenüri veya idrar özgül ağırlığında azalma (<1.035), proteinüri ve glukozüri ortaya görülebilir. İdrarda kırmızı kan hücreleri (RBC'ler), beyaz kan hücreleri veya bakteriler bulunabilir. Kalsiyum oksalat kristalleri etilen glükol toksikasyonuna işaret edebilir. İdrar kültüründe, ARH'nin nedeni olarak bakteriyel (nadiren mantar) piyelonefritis ortaya çıkarabilir (Langston, 2017). Çoğu hastada azotemi, hiperfosfotemi ve artmış kreatinin en sık görülen bulgulardır (Binns, 1994).

2.3.6.3.1.Tam kan sayımı

Tam kan sayımı, primer veya komorbid durumların neden olduğu anormallikleri yansıtabilir, ancak bulgular ARH'ye özgü değildir. Tam kan sayımında, eşzamanlı hidrasyon veya akut kan kaybı (örn. gastrointestinal kanama) söz konusu değilse kırmızı hücre parametreleri (RBC, hematokrit, PCV ve hemoglobin konsantrasyonu) normal görülür. Dehidrasyon ve hemokonsantrasyon, gerçek RBC kütlelerini artırırken; aşırı hidrasyon ve fazla sıvı uygulaması, RBC kütlelerini azaltan hemodilüsyona neden olur (Chew, 2000).

2.3.6.3.2.Serum biyokimya profili

İlerleyen azotemi ARH'nin ayırt edici özelliğidir, hastalığın evresindeki ve kronikliğindeki değişiklikler nedeniyle hayvanlarda tutarsız seyreder. Serum kreatinin, böbrek hasarının şiddeti veya tıkanmaya bağlı idrar çıkışındaki azalma ile orantılı olarak artar (Le

Garreres ve ark, 2007). Serum kreatinin ve GFH arasında eğrisel bir ters ilişki vardır (Braun ve ark, 2003). Akut renal hasar Evre I ve II'de serum kreatinin artışındaki değişiklikler GFH'deki önemli değişikliklere rağmen fazla değildir (Lees, 2004). Böbrek hasarını belirlemede bir biyobelirteç olarak serum kreatinin duyarlılık ve sınırlamalarına rağmen, şu anda ARH'nin en iyi test edilmiş ve en bilinen klinik belirteci olarak bilinmektedir. Kan üre azotu konsantrasyonu, böbrek fonksiyonunda azalma ile artar, ancak kreatininden farklı olarak üre konsantrasyonu böbrek hasarının bir işareti olarak daha az spesifik hale getiren sayısız ekstra böbrek faktöründen etkilenir. Üre seviyesi vücutta ürenin üretiminden, dağılımından ve uzaklaştırılmasından; eksojen ve endojen protein metabolizmasından, hepatik fonksiyonlardan, hidrasyon durumundan, idrar üretiminden ve diüretik tedavisinden etkilenir (Cowgill ve Langston, 2011). Üre ayrıca üremiye katkıda bulunan çeşitli düşük moleküler ağırlıklı azotlu üremi toksinlerinin üretimi ve uzaklaştırılması için bir yedek belirteç olarak işlev görür (Depner 2001; Cowgill ve Langston, 2011).

Hastalığın evresi arttıkça serum fosfat, kalsiyum, elektrolitler ve bikarbonatta karakteristik bozulmalar görülür ancak, karşılaştırılabilir azotemi dereceleri için değişiklikler genellikle KBH ile görülenden daha derindir. Akut renal hasarlı köpek ve kedilerin % 75'inden fazlası hiperfosfatemik bulunmuştur. Bunun dışında ARH'li köpeklerin % 25'inde toplam serum kalsiyum konsantrasyonları referans aralığının altındadır, ancak akut etilen glikol zehirlenmesi olan hayvanlarda hipokalsemi oranı %50'ye yükselir. Hipokalsemi belirtileri (kas fasikülasyonu ve tetani gibi) nadiren gelişir veya tedavi gerektirir.

Serum potasyum konsantrasyonu, hastalığın evresi ve etiyolojisi, kusmanın derecesi, sıvı ve diüretik uygulamasına göre değişir. Serum potasyum tipik olarak ARH evresi ile orantılı olarak artar (5.5 ila 9.0 mEq/L arasında) ve anürik ARH veya tıkanıklık nedeniyle idrar çıkışı olmayan hayvanlarda oligürik olmayan ARH, olanlara göre daha yüksek olma eğilimindedir. Serum bikarbonat konsantrasyonu genellikle azalır ve bikarbonat eksikliği ARH'nin evrelerindeki ilerlemeye bağlı artar. Aşırı kusma, dehidrasyon veya önceki bikarbonat uygulaması, hastalığın şiddeti için atipik olan metabolik alkalozu neden olabilir (Cowgill ve Langston, 2011).

2.3.6.3.3. Üriner biyomarkırlar

Serum biyobelirteçleri böbrek fonksiyon bozukluğunu ekstrarenal faktörlere bağlı değil, sadece böbreklerde bir hasarın sonucu olarak artar ve doğru bir şekilde yansıtır. Böbrek hasarının ilk biyobelirteçlerini belirlemek için böbreğe yakın olması ve örnek alınması kolay

olduğu için idrar, daha kullanılabilir bir sıvıdır (Rosner, 2009; Loo ve ark,2013). Bununla birlikte, ARH'nin farklı evrelerinde, farklı tipte idrar biyobelirteçlerini değerlendirmek yararlı olabilir. Böbrek hasarı, disfonksiyonu, yetmezliği spektrumu içinde, böbrek hasarı erken evresi erken hasar biyobelirteçleri ile tespit edilebilirken, böbrek fonksiyon bozukluğu ve yetmezliğinde sonraki aşamaların rutin fonksiyonel biyobelirteçleri (serum kreatinin, BUN gibi) ile tespit edilebilir. Glomerüler hasarın, tubuler hasarın veya her ikisinin erken bir aşamada (yani GFH azaltılmadan önce veya azaltılmış GFH rutin serum biyobelirteçleri tarafından tespit edilmeden önce) spesifik olarak saptanması daha erken terapötik müdahaleye izin verebilir. Bu nedenle, idrarın değerlendirilmesinde proteinler böbrek hasarını saptamak için önemli bir belirteçtir. Normal idrar, glomerulusun mekanik bariyeri ve proksimal tubullerin yeniden emme kapasitesi nedeniyle sadece az miktarda protein içermelidir. Genel proteinüriyi ölçmek yerine, idrardaki spesifik proteinlerin analizi böbrek hastalığının patogenezi daha iyi bir bakış sağlayabilir veya hastalık için erken teşhis potansiyeline sahip proteinlerin keşfedilmesine yol açabilir. Böbrek hastalıklarını tanımlamak için çoklu biyobelirteçlerin değerlendirilmesi bu hastalıkların patofizyolojisi hakkında daha fazla bilgi sunar (Loo ve ark, 2013).

Başlangıçta her hastaya tam bir idrar tahlili yapılmalıdır. Azotemi varlığında köpekler için >1.030 veya kediler için >1.035 idrar özgül ağırlığı (USG), hemodinamik (prerenal) yetmezliği gösterir. Azotemiyle ilişkili olarak köpeklerde $1.012-1.029$ arasındaki USG, intrinsik böbrek yetmezliği veya altta yatan bir idrar konsantrasyonu ile ilgili hemodinamik bir bileşenle ilişkilidir. Glukozüri yokluğunda hiperglisemi, proksimal tubuler disfonksiyonun önemli bir işaretidir. Tubuler nekrozu öngörür ve intrinsik ARH ile diğer akut veya kronik üremi tipleri arasında yararlı bir ayırıcı belirteçtir.

Mikroalbuminüri AKI ve eşlik eden proksimal tubuler hücre hasarının yararlı bir belirteci olabilir. İdrar ölçüm stripleri ile tespit eşliğinin altındaki seviyelerde patolojik atılım olarak tanımlanan mikroalbuminüri, uzun zamandır böbrek hastalığının, özellikle diyabetik nefropatinin gelişiminin ve ilerlemesinin yararlı bir belirteci olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte, mikroalbuminüri egzersiz, hematüri, idrar yolu enfeksiyonu ve dehidrasyondan kaynaklanabilir. Mikroalbuminüri, ARH teşhisinde duyarlılık ve özgüllük açısından karakterize etmek için ek çalışmalar gereklidir (Vaidya ve ark, 2008).

İdrar sediment muayenesi, üreminin etiyolojisini tanımlayan kırmızı kan hücreleri, beyaz kan hücresi, epitel döküntüleri, kristaller, maya, mantarlar veya bakterileri gösterebilir. Taze alınan idrarda rutin olarak yapılmalıdır. Üriner döküntüler tubuler lümen içinde oluşur ve tübüler hasarın bir göstergesidir. Akut renal hasarlı köpeklerin yaklaşık %30'unda döküntü

tespit edilir, ancak yokluğu akut parankimal yaralanma tanısını dışlamaz. Köpeklerin ve kedilerin idrar sedimentinde çeşitli kristaller bulunur ve idrar kristallerinin çoğu klinik olarak normal hayvanlarda tanımlanabilir. Ağır kalsiyum oksalat kristali, kedilerde etilen glikol zehirlenmesi, kalsiyum oksalat ürolitiyazisini veya oksalat nefrozunu düşündürür (Cowgill ve Langston, 2011). Yeşil-kahverengi küresel kristaller hayvanların melamin ve siyanürik aside maruz kaldığına işaret edebilir (Cianciolo ve ark, 2008).

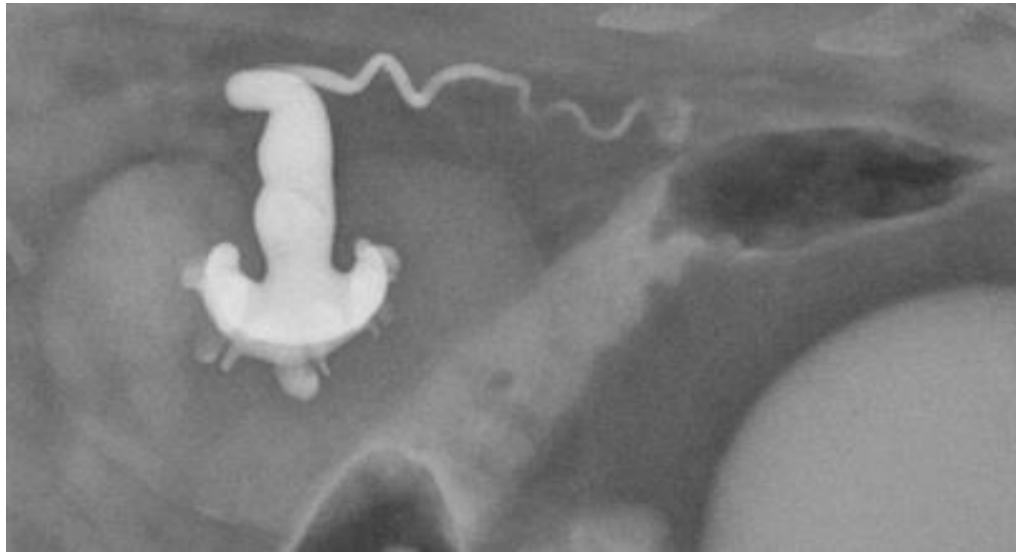
Tubuler epitelyal enzimler, gama-glutamil transpeptidaz (GGT) ve N-asetil-beta-Dglukosaminidaz (NAG), köpeklerde idrarda hücresel sızıntı ve erken tubuler hasar veya nekrozu tahmin etmek için ölçülür. Bunlardan, NAG epitel hasarı ve böbrek hasarının erken teşhisi için daha duyarlı ve spesifik görünmektedir, ancak ikisi de veteriner veya insan hekimliğinde teşhiste yaygın olarak kullanılmamıştır. İdrarda böbrek hasar molekülü (KIM) - 1, interlökin-18 ve nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) dahil olmak üzere daha yeni ve daha spesifik biyobelirteçler değerlendirme aşamasındadır ve daha fazla tanı amaçlı kullanılabilir (Cowgill ve Langston, 2011).

Tablo 7. Renal fonksiyon bozukluğu olan kedi ve köpeklerde üriner belirteçlerin artış nedenleri (Kovarikova, 2015).

Üriner belirteçler	Artış nedenleri
Glomerüler hasar belirteçleri	
Albumin	<ul style="list-style-type: none"> • X'e bağlı kalıtsal nefropati (açık proteinüri başlangıcından önce) • İrlanda Yumuşak Tüylü Beyaz Teriyer'lerde glomerüler hastalık • Kronik böbrek hastalığı, hipertansiyon ile birlikte KBH • KBH'siz hipertansiyon • Sekonder olarak böbrekleri etkileyebilecek sistemik hastalık • Köpeklerde ve kedilerde diyabetik nefropati • Şiddetli inflamatuvar yanıt sendromu • Köpeklerde lenfoma ve osteosarkom • Hiperkortizolizm
İmmunglobulin G	<ul style="list-style-type: none"> • X'e bağlı kalıtsal nefropati • Yılan ısırması • Pyometra • Leishmaniasis • Leptospirosis • Hiperkortizolizm
C-reaktif protein	<ul style="list-style-type: none"> • Pyometra • Babesiosis • Leishmaniasis
Tubuler hasar belirteçleri	
N-asetil-β-d-glukoz-aminidaz	<ul style="list-style-type: none"> • Leishmaniasis • X'e bağlı kalıtsal nefropati • Kalp yetmezliğine neden olan kalp kurdu hastalığı • Pyometra • Deneysel bağışıklık kompleksi glomerülonefrit • Kedilerde deneysel olarak indüklenen akut renal hasar (NAG-B izoenzimi) • Kedilerde KBH • Hiperkortizolizm
Gamma-glutamil transpeptidaz	<ul style="list-style-type: none"> • Aminoglikozit kaynaklı nefrotoksisite • Pyometra ile ilişkili böbrek yetmezliği • Kalp yetmezliğine neden olan kalp kurdu hastalığı • Leishmaniasis • Bayağı engerek tarafından ısırılma • Kedilerde deneysel bağışıklık kompleksi glomerülonefrit
Nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin	<ul style="list-style-type: none"> • Akut renal hasar • Kronik böbrek hastalığı
Retinol bağlayıcı protein	<ul style="list-style-type: none"> • Kronik böbrek hastalığı • Pyometra ile ilişkili böbrek yetmezliği • Babesiosis • Şiddetli inflamatuvar yanıt sendromu • Sitotoksik veya nörotoksik yılanların ısırması • Azotemi başlamadan önce X'e bağlı kalıtsal nefropati • Kedilerde kronik böbrek yetmezliği ve hipertiroidizm • Hiperkortizolizm
Beta2-mikroglobulin	<ul style="list-style-type: none"> • X'e bağlı kalıtsal nefropatinin erken aşamaları
Sistatin C	<ul style="list-style-type: none"> • Leishmaniasisli köpeklerde şiddetli CKD
Kauksin	<ul style="list-style-type: none"> • Tubuler bozukluk
Klusterin	<ul style="list-style-type: none"> • İlaça bağlı akut renal hasar

2.3.6.4. Görüntüleme yöntemleri

Radyografi ve ultrasonografi oldukça tamamlayıcı görüntüleme yöntemleridir ve her ikisi de ARH'nin değerlendirmesinde endikedir (Cowgill ve Langston, 2011). Ultrasonografi ayrıca üriner sistemin büyük bölümünün görüntülenmesinde son derece yardımcıdır ve radyografiyi tamamlayıcıdır (Dennis ve McConell, 2007). Üreter tıkanıklığı veya darlığı olan hayvanlarda, cerrahi müdahale endikasyonunu ve yerini tanımlamak için antegrad piyelografi veya kontrastlı bilgisayarlı tomografi kullanılabilir. Antegrad piyelografi, üreter tıkanıklıklarının varlığını, derecesini ve yerini güvenilir bir şekilde doğrular. Kontrastlı bilgisayarlı tomografi, antegrad piyelografiden daha az invazivdir ve mineralize ürolitlerin ve üreterin diferansiyel açıklığının doğrulanmasında potansiyel olarak üstündür. Boşaltım ürografisi, renal sintigrafi ve manyetik rezonans görüntülemeyi içeren diğer görüntüleme yöntemlerinin bazı hastalarda endikasyonları olabilir ancak ARH için rutin olarak kullanılmazlar. Cowgill ve Langston, 2011). Sistoskopi alt idrar yollarını ve mesaneyi görüntülemek için kullanılabilir (Adams, 2007).



Resim 1. Antegrad pyelogram ile pelvis renalis ve proksimal üreterin görüntülenmesi (Langston, 2017).

2.3.6.4.1. Radyografi

Böbrekler dorsal abdomen bölgesinde retroperitoneal olarak bulunur ve bol miktarda perirenal yağ mevcut olduğunda en belirgin şekilde görülür. Zayıflamış hayvanlarda veya peritoneal veya retroperitoneal sıvısı olanlarda daha zor görüntülenebilir. Yer ve boyutlarının

ince bağırsak gibi bitişik yapıların konumundan çıkarılması gerekebilir. Düz kenarlı yumuşak doku opaklığında görünürler; ventrodorsal (VD) görünümünde fasulye şeklindedir ve lateral görünümde ise fasulye şeklinde veya eliptiktirler.

Sağ böbrek genellikle T12-L1 omurları seviyesindedir. Kranial kutbu, karaciğerin kaudal lobunun renal fossa bölgesinde bulunur ve köpeklerde genellikle belirsizdir. Kaudal kutbu toraksın dışında kalır. Sol böbrek daha kaudal olarak uzanır ve L2-L4 omurlarının ventralinde bulunur; genellikle göğüs kafesinin tamamen dışındadır ve hem kranial hem de kaudal kutupları görülebilir.

Böbrekler birbirine yakın büyüklükte olmalıdır. Tanısal görüntülemelerde VD radyografide normal boyutlar köpekte L2'nin 2.75-3.25 katı olmalıdır. Bu rakamlar yalnızca kılavuz niteliğindedir boyutlar büyütülebilir veya küçültülebilir, ancak yine de varsayılan normal sınırlar dahilinde olmalıdır (Dennis ve McConell, 2007).

2.3.6.4.1.1. Direkt radyografi

Radyografide lateral ve VD pozisyonlar kullanılır, abdomendeki yapıların üst üste gelmesi durumunu önlemek için ekspiratuar duraklama sırasında yapılır. Lateral pozisyonda, böbrekler kısmen üst üste binmesine rağmen genellikle görüntülenebilir. Bu, hastanın soldan ziyade sağ lateral pozisyonda konumlandırılmasıyla en aza indirilebilir. Sağ lateral pozisyon, sağ böbreğin daha kraniale ve sol böbreğin kaudale kaymasına olanak sağlar. Bununla birlikte, üstteki böbrek hilusu etrafında hafifçe döndüğünden, bazı durumlarda hem sağ hem de sol lateral radyografiler elde etmek avantajlı olabilir, böylece böbrek ana hatlarının farklı alanları görüntülenir. Ventrodorsal pozisyonda böbrekler ayrı ayrı görülür fakat diğer karın yapıları daha fazla üst üste gelmiş şekilde görüntülenir. Bağırsaklardaki doluluk fazla miktarda ise bu durum yorumlamayı engelleyebilir. Bu nedenle radyografi öncesi uzun süreli açlık veya lavman tercih edilebilir (Dennis ve McConnell, 2007).

2.3.6.4.1.2. Kontrast radyografi

Kontrast teknikleri, direkt radyografiler yetersiz kaldığında böbreklerin boyutunu, şeklini ve pozisyonunu doğrulamak için kullanılabilir. Böbreklerin iç yapısı hakkında bazı bilgiler verir ve seri radyografiler böbrek fonksiyonlarının test edilmesini sağlar.

Kontrast alışmaları, direkt radyografide nadiren görülen üreterleri göstermek için gereklidir. En yaygın kullanılan kontrast tekniği, iotalamat veya diatrizoat gibi iyonik, suda znr, iyotlu bir kontrast madde kullanan intravenöz rografidir (atılım rografisi). Hastada kardiyovasküler hastalık veya şüphesi varsa, daha az ozmotik diürezis oluşturduğundan düşük ozmolariteli iyonik ajanlardan ioheksol veya iopamidol gibi iyonik olmayan, iyotlu bir kontrast madde önerilir. İşlemden önce tüm hastalara sıvı tedavisi uygulanmalıdır. İntrevenz uygulamayı takiben iyotlu maddenin atılımı büyük ölçüde idrar yolu ile olur, bu da böbreklerin, üreterlerin ve bir dereceye kadar idrar kesesinin değerlendirilmesine izin verir. Tüm kontrast çalışmalarında olduğu gibi, hasta uygun şekilde hazırlanmalı ve maruziyet faktörlerini kontrol etmek ve sonraki kontrast radyografileriyle karşılaştırmaya izin vermek için önce direkt radyografiler alınmalıdır. Uygulama hastaya genel anestezi veya ağır sedasyon altında yapılmalıdır. Bilinçli hastaya kontrast madde enjeksiyonu mide bulantısı, kusmaya ve hareket etme çabasına neden olabilir. Perivasküler sızıntı doku tahrişine neden olduğu için kontrast madde intravenöz kateter yoluyla verilmelidir. Uygulama idrar tutamayan hastalarda üreterin bitiş yerini göstermek için yapılıyorsa, önce idrar kesesinin başlangıcını belirlemek için bir pnmosistogram yapılmalıdır. (Dennis ve McConell, 2007).



Resim 2. İntrevenz ürografide nefrogram ve piyelogram aşamaları ((Dennis ve McConell, 2007).

2.3.6.4.1.3.Böbrek anjiyografisi

Bu yöntem, böbrekler hasarlı ise ve IVU başarısız olduğunda kullanılabilir daha invaziv bir tekniktir. Konsantre kontrast madde (2-5 ml), femoral arteriyel kateter yoluyla renal arterlerin orijinine yakın olan aortta birikir. Bu yöntem, böbreklerde idrar üretilmediği zaman bile kan miktarını göstermektedir. Hızlı, seri radyografiler gereklidir. Renal anjiyografi yerine büyük ölçüde ultrasonografi tercih edilmektedir, ancak idiyopatik böbrek hemoraji vakalarında yardımcı olmaktadır (Dennis ve McConell, 2007).

2.3.6.4.2.Ultrasonografi

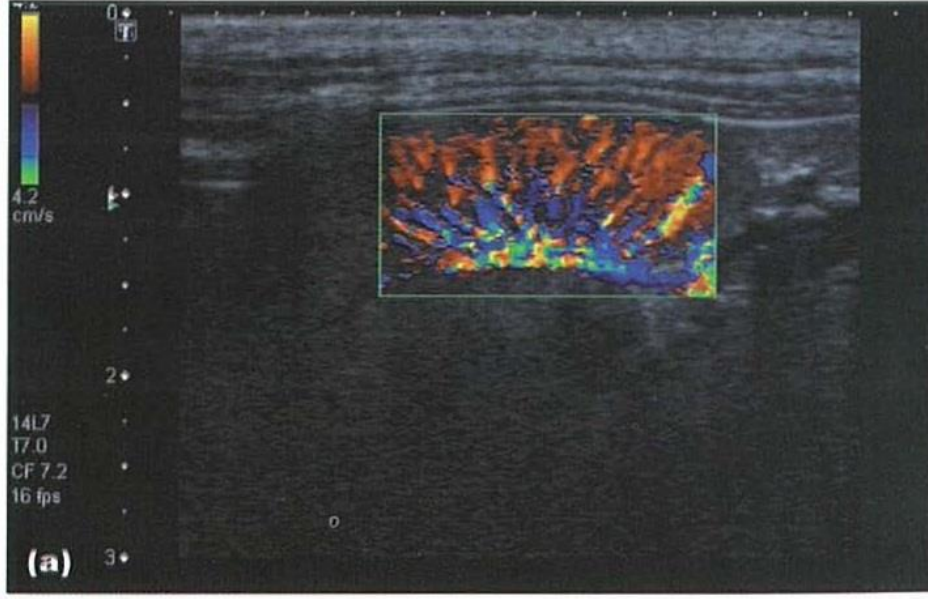
Ultrasonografi, intrarenal bütünlük, parankimal tutarlılık ve böbrek bütünlüğünün direkt radyografiye göre daha fazla tanımlanmasını sağlar. Ultrasonografik görüntüleme, sitoloji, kültür, biyokimyasal analiz ve histopatoloji için örneklerin toplanması için perkutan iğne aspirasyonunu ve biyopsi prosedürlerinde yardımcı yöntem olarak kullanılır. Doppler ultrasonografi, böbrekteki bölgesel kan akışını gözlemlemek ve böbrek hasarı veya çıkış yolu tıkanıklığının patogenezindeki veya onarımındaki vasküler değişikliklerini kullanılabilir. Ultrasonografik görüntüleme üreter tıkanıklığının veya önceden var olan böbrek hastalığının doğrulanmasını sağlayabilir (Cowgill ve Langston, 2011).

Böbreklerin normal görünümünde, böbrekler boyut olarak birbirine benzer olmalı ve böbrek korteksleri fokal şişkinlik veya çökme olmadan pürüzsüz ve düzgün olmalıdır. Sağlıklı renal korteks ince ve düzgün ekojeniteye sahiptir ve her zaman medullaya göre hiperekoiktir. Kortikal ekojenite, sol böbreğin bitişiğindeki dalak veya sağ böbreğin bitişiğindeki karaciğer ile karşılaştırılabilir. Renal korteks dalağa göre hipoekoiktir ve köpeklerde karaciğere benzer ekojeniteye sahiptir. Medulla hipoekoiktir, ancak pelvise bitişikse daha ekojenik olabilir. Oblik olarak görüldüğünde kist benzere piramitler gözlenir. Bazı hayvanlarda medullanın dışında kortikomedullar sınıra yani medullar jant işaretine paralel olarak ince, tam veya kısmi bir hiperekoik bant görülebilir Bu işaret, proksimal renal tubullerin lümenindeki kalsiyum birikintilerinden kaynaklanır ve diğer ultrasonografik böbrek değişikliklerinin yokluğunda normal bir bulgu olması muhtemeldir. Bununla birlikte, nefrokalsinoz, akut tubuler nekroz, etilen glikol toksisitesi ve kronik interstisyel nefritis dahil bir dizi hastalık ile ilişkili olarak medullar jant işareti de bildirilmiştir (Dennis ve McConell, 2007).

Yapılan alışmalar, akut böbrek yetmezliği ile perirenal retroperitoneal sıvı birikimleri arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Etilen glikol toksikasyonunda böbrekler hiperekoik görülebilir (Holloway ve O'Brien, 2007). Köpeklerde leptospirozis gibi durumlarda, perirenal sıvı birikimi görülebilir. Hidronefrozis, tıkanıklığı veya piyelonefritisi düşündürmelidir (Langston, 2017). Sıvı birikimi, altta yatan lezyona veya hastanın sistemik bir hasarın olup olmadığına bağlı olarak tek taraflı veya iki taraflı olabilir. Perirenal sıvının geliştiği mekanizma belirsiz olmasına rağmen, varlığı, yeri ve kapsamı önemli olabilir. Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda Şiddetli perirenal retroperitoneal efüzyon kötü bir prognostik faktör olabilir (Holloway ve O'Brien, 2007).



Resim 3. Sağlıklı bir köpekte böbreğin sagittal ultrasonografik görüntüsü. X, renal korteks; Y, medulla; Z, pelvis renalis (Dennis ve McConell, 2007).



Resim 4. Sağlıklı bir köpeğin böbreğinin longitudinal ultrasonografik görüntüsü. Renkli Doppler, renal kortekse vasküler akımı ince dallanmalar şeklinde gösterir. Bu, kan damarlarının dağılımı ve renal vaskülerite hakkında bilgi verir (Dennis ve McConell, 2007).



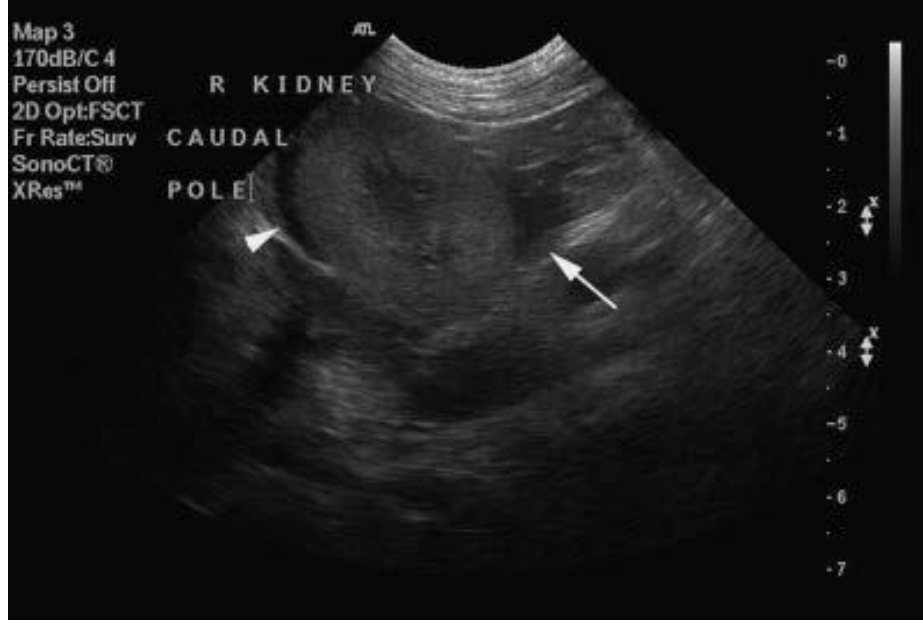
Resim 5. Etilen glikol zehirlenmesi sonucu köpekte sağ böbreğinin ultrasonografisi. Renal korteks karaciğere göre hiperekoiktir ve kortikomedullar kavşak belirgindir (Langston, 2017).



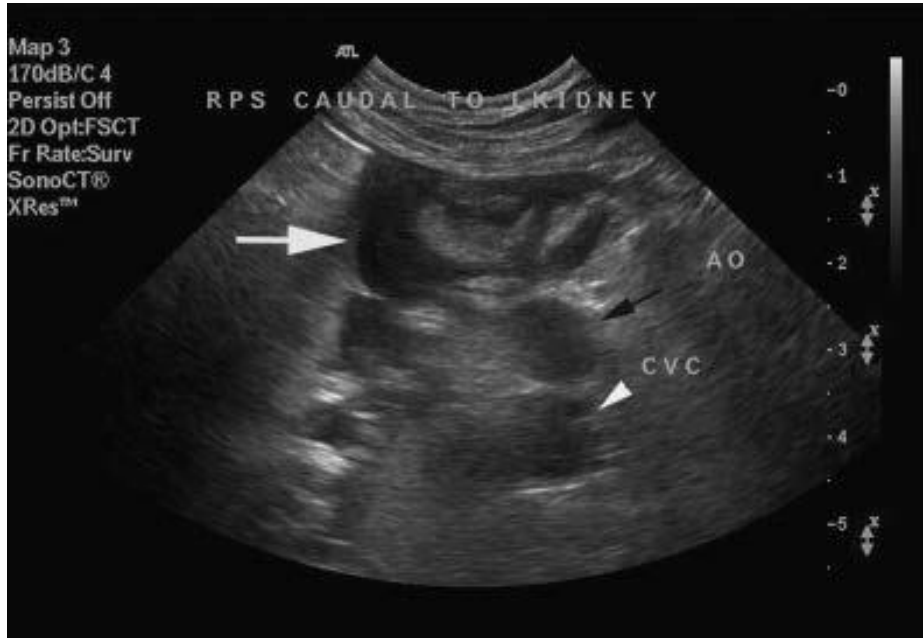
Resim 6. Üreterolit nedeniyle üreterde tıkanma sonucu hidronefrozis. (RT KID, sağ böbrek)
(Langston, 2017).



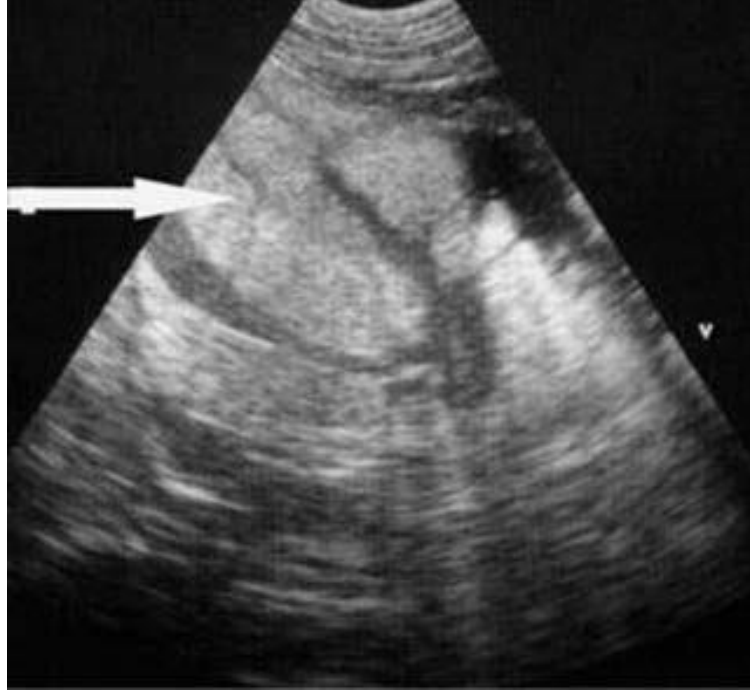
Resim 7. Laktasyon dönemindeki dişi köpekte akut renal hasarda sol böbreğin kaudal kutbunun dorsal ultrasonografik görüntüsü. Kaudal kutbu çevreleyen anekoik retroperitoneal sıvı (ok) bulunur, üçgen veya fusiform görünümüne sahiptir. Bu köpekte akut renal hasarın nedeni belirlenmemiştir (Holloway ve O'Brien, 2007).



Resim 8. Leptospira Bratislava nedeniyle akut renal hasarı olan bir köpeğin sağ böbreğinin hilusunun transversal ultrasonografik görüntüsü. Anekoik perirenal retroperitoneal sıvı, dorsomedial (ok) ve dorsolateral (ok başı) olarak ayırt edilir, ancak böbreğin ventral kenarı boyunca uzanmaz (Holloway ve O'Brien, 2007).



Resim 9. Leptospira Bratislava'ya bağlı akut renal hasarı olan bir köpeğin sol böbrek kaudalının transversal ultrasonografik görüntüsü. Beyaz ok, sol kaudal retroperitoneal boşluk içindeki sıvı; AO ve siyah ok, Aorta; CVC ve beyaz ok ucu, vena cava caudalis (Holloway ve O'Brien, 2007).



Resim 10. Renal, üreter ve idrar kesesi lenfomalı bir köpeğin böbreğinin sol retroperitoneal boşluk kaudalinin transversal ultrasonografik görüntüsü. Belirgin sıvı birikimi ile beraber retroperitoneal yağ ve sıvı şeritleri nedeniyle retroperitoneal boşlukta mermer benzeri görünüm vardır (Holloway ve O'Brien, 2007).

2.3.6.5. Histopatolojik inceleme

Böbrek hastalıklarında biyopsi ya da ince iğne aspirasyonu alınması tümörlerin ortaya konmasında, hasarın belirlenmesi ve prognoz açısından oldukça faydalı olmaktadır (Birdane, 2013). Böbrek dokusunun histopatolojik incelemesi, hastalık sürecinin kronikliği hakkında en kesin bilgileri verir, ancak kesin bir tanımlama yapamaz (Ross, 2011).

2.3.6.5.1. Renal biyopsi

Akut renal hasar tedavisi nedenden bağımsız olarak çoğunlukla aynı olduğundan, renal biyopsi yalnızca sonuçların tedaviyi veya prognozu değiştireceği düşünüldüğünde uygulanmalıdır. Yarar, biyopsi risklerine karşı tartılmalıdır (Ross, 2011). Akut renal hasar şüphesi ile gelen hastalarda böbrek hasarının kesin nedeni, kapsamı ve kronikliği, invaziv olmayan tanı yöntemleri ile belirlenemiyorsa veya bu bilgiler üzerinde terapötik veya hayati kararlar öngörülüyorsa, böbrek biyopsisi düşünülmelidir. Bununla birlikte, ARH'nin kısa süreli geri döndürülebilirliği ve uzun vadeli sonucu, hastalığın başlangıcındaki morfolojik bulgulara

dayanarak öngörülebilir olmayabilir. Kapsamlı patolojik değişikliklere sahip birçok hayvan, böbreklerin yenilenmesi ve onarımının tamamen ilerlemesini sağlamak için yeterli süre böbrek replasman tedavileri ile desteklenirse iyileşir (Cowgill ve Langston, 2011).

Anestezi altında yapılan ultrason eşliğinde biyopsi, laparoskopi veya laparotomi yoluyla elde edilen biyopsiler, hayvan için en güvenli seçenek olabilir. Renal aspirat, yalnızca lenfosarkomdan şüphelenildiğinde yararlıdır ancak malignite varlığında bile yanlış negatif sonuçlar oluşabilir (Ross, 2011).

Perkutan ultrason eşliğinde iğne biyopsisi, hayvana hızlı etkili bir enjekte edilebilir anestezi verildikten sonra yapılır. Biyopsi iğnesi, böbreğin geniş eğriliği boyunca kortekse veya korteks ve medulla yoluyla böbrek kutbuna yönlendirilir. Renal pelvis ve büyük damarlardan kaçınılmalıdır. Bu prosedürün avantajları arasında cerrahi bir yaranın ve genel anestezinin önlenmesi sayılabilir, ancak dezavantajları örneğin yeterli olmaması ve kanamayı kontrol edememesidir. Böbrek biyopsisi edilen glikol toksikozu, renal lenfoma, leptospiroz gibi spesifik bir tanıyı belirleyebilir veya akut tubuler nekroz gibi spesifik patolojik bulguya sahip ancak birçok nedene bağlı oluşan tanıda yardımcı olabilir. Trombositopati nedeniyle üremi şiddetli olduğunda kanama riski yüksektir.

Renal ince iğne aspirat (FNA), renal lenfoma tanısı koymada yardımcı olabilir. Ultrason kılavuzlu veya ultrason kılavuzlu olmayan 22 veya 25 gauge iğne kullanılarak uygulanan FNA, ağır sedasyon ile gerçekleştirilebilir. Kanama riski düşüktür. Renal lenfoma sitoloji ile doğrulanabilir, ancak doğrulanamaması kesin sonuç vermez. FNA sitolojisi diğer birçok durumu kesin olarak teşhis edemez (Langston, 2017).

2.3.6.6. Diğer diagnostik testler

Günümüzde ARH esas olarak serum kreatinin düzeyindeki bir yükselmeye dayanarak teşhis edilir; bununla birlikte serum kreatinin, yaş, cinsiyet, kas kütlesi ve hidrasyon durumundan etkilenebilir. Ayrıca, sadece % 50'den fazla böbrek fonksiyon kaybından sonra serum kreatinin artış gösterir. Buna ek olarak, serum kreatininindeki artış, serum kreatinin üretimi ile serum kreatinin atılımındaki azalma arasında sabit bir duruma ulaşmak için günlere ihtiyaç duyulduğundan, böbrek hasarının gerçek zamanlı bir göstergesi olamaz (Lee ve ark, 2012).

Akut renal hasar, artan insidans ve yüksek mortalite oranı ile önemli bir klinik problemidir (Parikh ve Devarajan, 2008). Akut renal hasar ile ilişkili yüksek mortalite, duyuşuz tanı testleri nedeniyle bu durumun gecikmeli saptanmasından kaynaklanmaktadır (Kovarikova, 2015). Erken biyobelirteçlerin eksikliği tedavilerin başlatılmasında gecikmeye neden olmaktadır. Ancak modern bilim, potansiyel olarak yüksek hassasiyet ve özgüllük ile ARH için umut verici yeni biyobelirteçler ortaya çıkarmıştır. Bunlar arasında bir plazma paneli (nötrofil jelatinaz-ilişkilili lipokalin ve sistatin C) ve bir idrar paneli (nötrofil jelatinaz-ilişkilili lipokalin, interlökin 18 ve böbrek hasarı molekülü-1) bulunur. Bu biyobelirteçlerin böbrekte başlangıçtaki hasarı belirleme, süresini değerlendirme ve diyaliz gereksinimi ve mortalite açısından genel prognozu tahmin etmek için yararlı olması muhtemeldir. Ayrıca ARH panellerinin ARH'nin evreleri ve patogeneezlerini ayırt etmesine yardımcı olması beklenmektedir.

2.3.6.6.1. Nötrofil jelatinaza bağı lipokalin (NGAL)

Lipokalin 2 olarak da adlandırılan nötrofil jelatinaza bağı lipokalin (NGAL), moleküler ağırlığı 25 kDa olan ve lipokalin ailesinin üyesi olan bir glikoproteindir. Nötrofillerde, NGAL granüllerde bulunur ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı doğuştan gelen bağışıklık yanıtının önemli bir bileşeni olarak kabul edilir. NGAL, akut böbrek hasarı ile ilişkili epitel yaralanmaları dahil olmak üzere inflamatuvar sinyallere yanıt olarak artış gösterir (Kovarikova, 2015). İskemik renal hasarı olan hayvanlarda da NGAL, yüksek oranda tespit edilmiştir (Mishra ve ark. 2004). Böbrek hasarından sonra erken ve önemli ölçüde artması nedeniyle, ARH'nin erken ve sağılam biyobelirteçlerinden biri olarak kabul edilir (Kovarikova, 2015; Chirag ve ark, 2008).

2.3.6.6.2.Sistatin-C

Sistatin C, tüm çekirdekli hücreler tarafından nispeten sabit bir oranda sentezlenen ve kana salınan bir sistein proteaz inhibitörüdür. Glomerulus tarafından serbestçe süzülür, proksimal tübül tarafından tamamen yeniden emilir ve salgılanmaz. Sistatin C'nin kan seviyeleri yaş, cinsiyet, ırk veya kas kütesinden önemli ölçüde etkilenmediğinden, KBH olan hastalarda glomerüler fonksiyonun serum kreatinininden daha iyi bir belirleyicisidir. Yapılan çalışmalarda sistatin C'nin idrarla atılımının, ARH saptanan hastalarda yaklaşık 1 gün önce böbrek replasman tedavisi gereksinimini öngördüğü bildirilmiştir ve serum sistatin C'deki % 50 artış, serum kreatinin düzeyindeki artıştan 1-2 gün önce ARH'yi öngörmüştür (Herget-

Rosenthal ve ark, 2004). Bunun sonucunda, sistatin C, kan ARH paneline dahil edilmek için umut verici bir biyobelirteç adayı olmaktadır. Ayrıca rutin klinik saklama koşulları, donma/çözülme döngüleri, diğer maddelerin varlığı ve ARH'nın patogenezi serum sistatin C ölçümlerini etkilemez (Chirag ve ark, 2008).

2.3.6.6.3. Böbrek hasarı molekülü-1 (KIM-1)

KIM-1, hayvanlarda iskemik veya nefrotoksik ARH sonrası farklılaşan proksimal tubul hücrelerinde aşırı derecede salgılanan bir transmembran proteindir (Ichimura ve ark, 1998). ve proteolitik olarak işlenmiş bir alan idrarda kolayca tespit edilebilir. İnsanlarda yapılan bir çalışmada, KIM-1'in, iskemik ARH'yi, prerenal azotemi ve KBH'den ayıran böbrek biyopsilerindeki proksimal tubullerde belirgin olarak indüklendiği bulunmuştur. Yakın zamandaki ön çalışmalarda, Serum kreatinine oranla daha hızlı artış gösteren KIM-1, ARH'de biyobelirteç olarak potansiyel klinik yararını ortaya koymuştur (Chirag ve ark, 2008).

2.3.6.6.4. İnterlökin-18 (IL-18)

İnterlökin-18, ARH sonrası proksimal tubullde indüklenen ve bölünen bir proinflamatuvar sitokindir. Hücre içi sistein proteazı, kapsaz-1; IL-1 β ve IL-18 sitokinlerinin pro- formunu aktif formlarına dönüştürür. IL-18'in aktif formu hücreden çıkar ve proksimal tubullerde aktive edildikten sonra idrara geçebilir. Farelerde, sahte cerrahi müdahale ile oluşan iskemik ARH'de idrar IL-18 konsantrasyonu artmıştır. Sonraki kesitsel bir çalışmada, AKI saptanan hastalarda idrar IL-18 düzeyleri belirgin olarak artmış, ancak idrar yolu enfeksiyonu, KBH, nefritik sendrom veya prerenal yetmezliği olan hastalarda görülmemiştir (Chirag ve ark, 2008). Yine bir çalışmada, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde ARH'nin erken teşhisinde erken dönemde idrar IL-18 iyi performans gösterirken, ARH ilerlemesini tahmin etme yeteneğinin yetişkinlerle sınırlı olduğu belirtilmiştir (Koyner ve Parikh, 2013; Loo ve ark, 2013).

2.3.6.6.5. Klusterin

Klusterin, ilk olarak 1983'te Blaschuk, Burdzy ve Fritz tarafından koç rete testis sıvısından izole edilen ve sertoli hücrelerinin kümelenmesini sağlayabilme özelliği nedeniyle adlandırılan çok yönlü bir glikoproteindir. Klusterin, iskemi veya reperfüzyon hasarı, toksik kaynaklı böbrek hasarı, tek taraflı üreteral obstrüksiyon veya subtotal nefrektomi gibi prelinik

ARH'nin çeşitli formlarından sonra ratların, köpeklerin ve primatların böbrek ve idrarında indüklenir. Böbrek Hasarı Molekülü-1 gibi klusterin, hasardan sonra farklılaştırılmış tubuler hücreler üzerinde eksprese edilir ve ayrıca polikistik böbrek hastalığı ve renal hücreli karsinomda indüklenir. Klusterin, radyoimmünoanaliz ile ölçülür (Vaidya ve ark, 2008).

2.3.7. Tedavi

Akut renal hasar için en yüksek terapötik öncelik, böbrek hasarına yatkınlıkları olan hastalarda önleyici müdahale etmektir. Önceden var olan böbrek hastalığı, ileri yaş, dehidrasyon, hipovolemi, hipotansiyon, sepsis, ateş, uzun süreli anestezi, cerrahi operasyon, travma, sistemik hastalık, vazoaaktif veya nefrotoksik ilaçların kullanımı, yüksek çevresel sıcaklıklar ve nefrolitiazis predispozan risklerdir (Lameire ve ark.2008; Murrar ve Palevsky 2009). Bu durumlardan herhangi biri, böbreğe zarar verme potansiyeli olan devam eden veya öngörülen tedaviyle birlikte olduğunda, iskemik veya nefrotoksik olaylara maruziyet önlenmeli veya ortadan kaldırılmalıdır, Özellikle dehidrasyon, hipovolemi, hipotansiyon, hipertansiyon, sistemik enfeksiyonlar, tromboz ve çevresel nefrotoksinlerden kaçınılmalıdır. Nefrotoksik veya vazoaaktif ilaçlar kesilmeli veya dozları toksik olmayan seviyelere değiştirilmelidir (Bellomo ve ark.2005; Lameire ve ark.2008).

Akut renal hasar, birçok vücut organını etkileyen sistemik bir hastalıktır, bu nedenle tedavi sadece böbreğe değil tüm hastaya odaklanmalıdır. Tedavi, ortaya çıkan klinik bulguları ve üremik toksinlerin, asit-baz ve elektrolit bozukluklarının tutulması, kan basıncındaki değişiklikler, azalmış eritropoietin üretimi gibi klinikopatolojik anormallikleri kontrol ederek, komplikasyonları ele almanın yanı sıra solunum bozuklukları, pankreatit, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) gibi tabloyu ağırlaştıracak nedenlerin tanımlanmasına ve ortadan kaldırılmasına odaklanmalıdır (Segev, 2018).

Akut renal hasarın 1. ve 2. evresinde olan hayvanlar, yaşamı tehdit eden azotemi ve elektrolit bozukluklarını önleyerek 2-5 gün içinde yeterli böbrek fonksiyonlarını geri kazanabilir ve sadece kısa süreli desteğe ihtiyaç duyarlar. Bununla birlikte, ARH'nin daha yüksek evrelerinde böbrek uzun süreli destekleyici tedavi gerekebilir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan ARH Evre 4 veya 5, RRT ile süresiz olarak desteklenmedikçe uygun konvansiyonel tedaviye rağmen 5-10 gün içinde ölebilir (Cowgill ve Langston, 2011).

Akut renal hasar tedavisi, neden için spesifik tedavinin yanı sıra akut böbrek yetmezliği aşamasına ve hayvanın sıvı, elektrolit ve asit-baz durumuna dayalı destekleyici tedaviden oluşur (Ross, 2011).

2.3.7.1. Sıvı tedavisi

Vücut sıvı hacmindeki eksiklikler ARH'nin neden ve sonuçlarını oluşturmaktadır (Bellomo ve ark.2005; Cowgill ve Francey 2005). Hidrasyon durumu, asit-baz ve elektrolit durumunun düzeltilmesi ve sürdürülmesi ARH tedavisinin ana maddeleridir. İntravenöz (IV) sıvı tedavisi neredeyse her zaman gereklidir. Uygulanacak ilk sıvı hacmi, hayvanın vücut ağırlığına ve hidrasyon derecesine göre hesaplanmalıdır. Bunun yanında kusma ve ishal gibi nedenlerden kaynaklanan tahmini sıvı kayıpları da karşılanmalıdır. Başlangıçta Laktatlı Ringer solusyonu veya izotonik ve poliiyonik sıvılar uygulanabilir. Oligüri veya anüri nedeniyle hiperkalemi varsa veya şüpheleniliyorsa, % 0.9 sodyum klorür gibi potasyum içermeyen bir sıvı belirtilebilir. Rehidrasyondan sonra, sıvı türü hayvanın sıvısı ve elektrolit durumuna göre ayarlanmalıdır (Chew ve Gieg, 2006). Diyaliz uygulaması mümkün değilse sıvı aşırı yüklenmesinden kaçınılmalı ve hastanın idrar çıkışı kontrol edilmelidir (Prowle ve ark, 2016). İdrar hacminin takibi için kalıcı bir idrar sondasının yerleştirilebilir. Bununla birlikte, kalıcı bir kateterin faydaları, artan enfeksiyon risklerine karşı düşünülmelidir (Ross, 2011).

Verilen sıvı hızı, sıvı kaybı oranına göre belirlenir. Hasta takibi yapılmadan sıvı uygulaması, özellikle uygulanan sıvıları atamayan, düşük idrar üretimi olan hastalarda hayatidir. Klinik aşırı hidrasyon belirtileri arasında burun seröz sekresyonları, periferik ödem, akciğer ödemi, kemozis, pleural efüzyon ve asites bulunur (Segev, 2018).

2.3.7.2. Oligüri/anüri tedavisi

Sıvı tedavisi uygulanan hayvanlarda, sıvı uygulama hızına bağlı olarak idrar akışı 2-5 ml/kg/saate yükselmelidir. İdrar üretimi yeterli değilse, ilk olarak, arteriyel kan basıncı ve santral venöz basınç değerlendirilmelidir. Dolaşımdaki kan hacminin azalması, GFR'nin azalmasına ve idrar hacminde azalmaya neden olabilir. İdrar çıkışı olmayan hayvanlarda sıvı uygulama hızı yavaşlatılmalı ve gerekirse kalıcı sonda uygulanmalıdır.

İdrar akışını arttırmak için furosemid uygulanabilir. Furosemid böbrek tubullerine etki ederek idrar çıkışını artırır fakat GFR'yi arttırmaz. Furosemid, başlangıç dozu olarak 2 mg/kg intravenöz (IV) bolus uygulanır. Gerekirse saatlik aralıklarla 4-6 mg/kg'a yükselen dozlarla devam edilir. Furosemid uygulaması idrar üretimini arttırmazsa, ozmotik diürez denenebilir. % 20'lik bir mannitol çözeltisi, 15-20 dakika boyunca 0.5-1.0 g/kg bolus olarak verilebilir (Ross, 2009).

Yapılan bir çalışmada leptospirozis kaynaklı ARH olan köpeklerin tedavisi için diltiazem uygulanmasının, idrar çıkışının artmasına ve serum kreatinininin daha hızlı azalmasına neden olduğunu bildirmiştir, ancak farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Mathews ve Monteith, 2007).

Oligüri veya anüri sonrası iyileşen veya daha hafif böbrek hasarı olan ve azotemik olmayan hayvanlarda genellikle poliüri görülür. Bu hayvanlarda gelişen elektrolit anormallikleri, özellikle hiponatremi ve hipokalemi, IV veya bazen oral tedavi ile düzeltilebilir. Serum elektrolitlerinin sık sık izlenmesi ve tedavinin ayarlanması, idrar çıkışı azalana ve böbrek fonksiyonu ve serum elektrolit konsantrasyonları stabil hale gelene kadar yapılmalıdır (Ross, 2011).

Oligürik veya anürik hayvanlar için dopamin uygulaması önerilmektedir. Ancak yapılan çalışmalar ARH'li köpeklerde deneysel uygulanan dopaminin renal kan akışı ve sodyum atılımındaki iyileşme ile ilgili çelişkili sonuçlar göstermiştir. Dopamin sağlıklı köpeklerde, renal kan akışı ve idrar hacminde bir artışa neden olur (Sigris, 2007).

2.3.7.3. Asit-baz ve elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesi

Akut renal hasarlı hayvanlarda metabolik asidoz oluşabilir. Sıvı eksikliklerinin giderilmesinden sonra kan pH seviyesi 7.2'den az veya serum bikarbonat seviyesi 14 mEq / L'den az olmadıkça tedavi önerilmez. Gerekirse, bikarbonat açığı hesaplanır ve açığın dörtte biri 12 saatte uygulanır. Daha fazla uygulamadan önce asit-baz durumu yeniden değerlendirilir. Hayvan oligürik veya anürik ise şiddetli hiperkalemi oluşabilir. Hiperkalemi tedavisindeki ilk ve en önemli adım, idrar üretimini ve atılımını sağlamaktır. Şiddetli hiperkalemisi olan veya kalıcı oligüri olan hayvanlar sodyum bikarbonat, düzenli insülin ve glikoz gibi ek spesifik tedavilerden veya yaşamı tehdit eden durumlarda kalsiyum glukonattan yararlanır (Ross, 2011).

2.3.7.4. Kusmanın tedavisi

Kusma, ARH'li hayvanlarda en sık görülen üremi belirtilerinden biridir. Kusmanın nedeni çok faktörlüdür; merkezi olarak kemoreseptör tetikleme bölgesine etki eden üremik toksinler ve yerel olarak üremik gastrit aracılık eder (Grauer, 2009). Gastrik asit üretimini inhibe eden ilaçlar (famotidin her 24 saatte bir 0,5-1,0 mg/kg), proton pompa inhibitörleri [omeprazol (24 saatte bir 0.7 mg/kg per oral (PO) veya lansoprazol 0.6-1.0 mg/kg intravenöz (IV)] yararlı olabilir. Bazı hayvanlarda merkezi etkili antiemetikler de gerekli olabilir. Maropitant, periferik ve merkezi aracılıklı kusmaya karşı etkinliği olan bir nörokinin-1 (NK-1) reseptör antagonistidir. Beş güne kadar günde bir kez 1 mg/kg subkutan (SC) veya 2 mg/kg PO uygulanır. Bir dopamin antagonisti olan metoklopramid veya diğer merkezi etkili ilaçlardan dolasetron kullanılabilir. Tedavilere rağmen kusma devam ederse, klorpromazin gibi fenotiazin türevi antiemetikler denenebilir. Fenotiazinlerin yan etkileri arasında sedasyon ve düşük kan basıncı bulunur (Ross, 2011).

2.3.7.5. Hipertansiyon

Arteriyel hipertansiyon ARH'li hayvanlarda yaygındır ve aşırı hidrasyonla daha da şiddetlenebilir. Farmakolojik tedavi sınırlıdır, çünkü antihipertansif ilaçların çoğu sadece oral formülasyonlarda bulunur ve ARH ile ilişkili kusma genellikle oral ilaç uygulamasını engeller. Hipertansiyon şiddetli ise, parenteral antihipertansifler gerekli olabilir. Ancak, bu durumda kan basıncı mutlaka takip edilmelidir. Parenteral yolla nitroprussid veya hidralazin kullanılabilir. Oral antihipertansifler arasında amlodipin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri bulunur. Yapılan çalışmalarda ACE inhibitörleri, insanlarda böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesi ile ilişkilendirilmiştir (Ross, 2009; Ross, 2011). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, KBH olan hastalarda hipertansiyon tedavisinin bir parçası olarak önerilir ancak ARH vakalarında GFH'yi daha da azaltabileceği ve azotemiye kötüleştirebileceği dikkate alınmalıdır (Segev, 2018).

2.3.7.6. Hiperkalemi

Hiperkalemi, ARH'li hastaların yaygın bir komplikasyondur. Çoğunlukla böbrek potasyum atılımının ve asidozunun azalmasından kaynaklanır. Tedavi, hiperkaleminin şiddeti ve kardiyotoksisite derecesi ile belirlenir. Hafif vakalarda, potasyum içermeyen sıvılar

hiperkalemiyi düzeltebilir. Daha ağır vakalarda, potasyumu hücre içinde kaydırmak için dekstroz ve bikarbonat uygulaması kullanılır. Kardiyotoksisite zaten mevcut olduğunda kalbi korumak için kalsiyum endikedir (Segev, 2018).

2.3.7.7. Diğer tedavi yöntemleri

Toksinlere maruz kalan hayvanlar, varsa bir panzehir almalıdır. Etilen glikol toksisitesinde, etilen glikolün toksik bileşenlerine metabolizmasını önlemek için 4-metilpirazol veya etanol verilmelidir. Etilen glikolün renal atılımı, intravenöz sıvı diürezis ile arttırılabilir. Bozulmamış etilen glikol ve metabolit glikolik asidi hemodiyaliz ile giderilebilir. Leptospirozis kaynaklı ARH olduğu varsayılan köpekler leptospirozise karşı etkili antibiyotiklerden penisilin, amoksisilin veya doksisisiklin verilmelidir. Öncelikle böbrekler tarafından atılan bir antibiyotik ile ampirik tedavi, piyelonefrit dışlanıncaya kadar endikedir (Cowgill ve Francey 2006; Ross, 2011). Bir çalışma, leptospirozis kaynaklı ARH olan köpeklerin tedavisi için diltiazem uygulanmasının, idrar çıkışının artmasına ve serum kreatinininin daha hızlı azalmasına neden olduğunu bildirmiştir, ancak farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Mathews ve Monteith, 2007).

2.4. D-dimer

D-dimer, koagulasyon sisteminin herhangi bir nedene bağlı olarak aktive olması ile çapraz bağlarla oluşan fibrin pıhtısının plazmin tarafından yıkılması sonucu oluşur (Mosesson, 2015). Pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu ile oluşan fibrin, trombüsün başlıca komponentidir. Normal fizyolojik koşullarda fibrinin oluşması ve yıkılması bir denge halindedir. Bu denge hemostazda anahtar görevi görmektedir. Fibrinin plazminojen aracılığıyla yıkılması sonucu D-dimer da dahil spesifik yıkım ürünleri ortaya çıkar (Akbaş ve ark, 2004).

2.4.1.D-dimer'ın Fizyolojisi

Fibrinojen, 3 çift polipeptid zincirinden ($A\alpha$, $B\beta$ ve 2γ zinciri) oluşmakta ve ortalama olarak 340,000 Da ağırlığındadır. Fibrinojenin D domain olarak adlandırılan dış uçları, $B\beta$ ve 2γ zincirlerinin karboksi terminal uçlarından oluşur. Sentral bölge ise tüm zincirlerin amino terminal uçlarından oluşur ve E domain olarak adlandırılır. $A\alpha$ ve $B\beta$ zincir çiftlerinin amino terminal bölgelerinde 16 ve 14 aminoasitlerden oluşan fibrinopeptid kısımları bulunur.

Fibrinojen akut faz reaktanı olup travma, fizyolojik stres durumlarında üretimi 10 katına kadar çıkar. Koagülasyon sisteminin bir şekilde aktivasyonu sonucu aktive olan trombin, fibrinojenin fibrine dönüşümünü sağlamaktadır.

Fibrinojenin fibrine dönüşümü 3 aşamada oluşmaktadır. İlk aşama enzimatik aşama olarak adlandırılır. Bu aşamada trombin tarafından fibrinopeptid A ve B kısımları ayrılarak çözünür fibrin monomerleri oluşması sağlanır. Gamma zinciri fibrine dönüşüm aşamasında hidrolize olmadan kalır. Fibrin polimerasyonu için ilk önce fibrinopeptid A ayrılır ve daha sonra fibrinopeptid B ayrılır. Polimerizasyon aşamasında fibrinopeptid A ve B negatif yüklerle yüklü oldukları için, birbirlerinden uzaklaşır ve fibrin monomerlerinin elektronegativitesi önemli oranda azalır. Buna bağlı olarak fibrin monomerleri arasındaki itme gücü azalır. Eğer ortamda uygun pH ve iyonik konsantrasyon mevcut ise fibrin monomerleri spontan temel olarak zayıf hidrojen bağları oluşturarak bağlanırlar. Önce fibrinopeptid A ayrılır ve uç uca bağlanırlar. Sonra fibrinopeptid B ayrılır ve yan yana olacak şekilde bağlanmış olurlar. Bu yapı gevşek bir özellikte olup in vitro 5 M ürede çözülebilir. Stabilize olma aşamasında çözünmeyen bir pıhtı oluşur. Bu aşamada trombin tarafından aktive edilen faktör XIII (F XIII) ve Ca^{2+} gereklidir. Tranlutaminaz özelliği nedeniyle F XIII fibrin monomerleri arasında stabil kovalent bağların oluşmasını sağlar. Stabilize olan fibrin fibrinolize daha dayanıklı hale gelir. Oluşan fibrin plağı daha sonra plazmin tarafından parçalanır ve fibrin yıkım ürünleri meydana gelir. Bu işlem plazminojenin pıhtıya absorbe olmasıyla başlar ve plazmine dönüşüm ile devam eder. Plazmin özellikle fibrinin karboksi terminal kısmına bağlanarak, fibrini yıkmaya başlar. Fibrin polimerleri öncelikle plazmin tarafından daha büyük olan X ve Y fragmentlerine ayrılır. Daha sonra daha küçük parçalar olan E ve D-dimer fragmentleri oluşur. D-dimer yaklaşık olarak 180 000 MW ağırlığındadır. Plazma D-dimer düzeyi yaşa ve cinsiyete göre değişmektedir (Blomback ve ark, 1978; Fowler ve ark, 1981).

2.4.2.D-dimer Ölçme Yöntemleri

D-Dimer birçok akut klinik durumda artabilir ve test, tanıya ulaşmakta yardımcı olur. Plazma D-dimer düzeyini ölçen testlerin ortak noktası fragmentler üzerindeki epitoplara karşı monoklonal antikorların kullanılmasıdır (Greenberg ve ark, 1987). Günümüzde kandaki D-dimer seviyesi 3 yöntemle kalitatif ve kantitatif olarak belirlenebilmektedir. Bu yöntemler sandviç enzim immunoassay testleri (ELISA), lâteks aglütinasyon ve tam kan aglütinasyon yöntemleridir (Froehling ve ark, 2007). D-Dimer ölçüm yöntemi olarak ELISA altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak türbidimetrik immunoassay yöntemi acil hastalarda ELISA ile eşit duyarlılık ve hatta bir miktar daha iyi seçicilik gösterdiği ve ELISA'ya göre daha hızlı sonuç verdiği için acil hekimliğinde daha uygun bir yöntemdir (Shitrit ve ark, 2001; Akbaş ve ark, 2004). ELISA yöntemi en duyarlı yöntem olduğu halde spesifitesi düşüktür (Froehling ve ark, 2007). Lâteks aglütinasyon yönteminin sensitivitesi ortalama %95 ve spesifitesi de %50'dir. Diğer bir yöntem ise tam kan aglütinasyonuna ve immünokromatografi yöntemine dayanan D-dimer testleridir. Bu test parmak ucundan alınan bir damla tam kan ile yapılabilen ve sonucu ortalama 2 dakika içinde vermektedir. Sensitivitesi %85 ve spesifitesi %70'dir (John ve ark, 1990; Özatlı, 2009).

2.4.3.D-dimer'in Klinik Kullanımı

D-dimer plazmada pek çok nedene bağlı artış gösterebilir. İlerleyen yaş, yeni doğan dönemi, gebelik, hastanede yatış, enfeksiyon, tümör, cerrahi müdahaleler, travma, yanık, DIC, VTE, iskemik kardiyopati, paraliz, periferik arteriyopati, anevrizma, konjestif kalp yetmezliği, hemoliz, kanama, akut solunum sendromu, karaciğer ve böbrek hastalığı, yangısal bağırsak hastalığı, trombolitik sağaltım uygulamaları ve aort yırtılması bu nedenler arasındadır (Stein ve ark, 2006; Di Nisio ve ark, 2007).

D-dimer klinikte çoğunlukla VTE ve DIC tanısı ve takibinde kullanılmaktadır. Derin ven trombozu ve PE, VTE'nin klinik evrelerindedir. Klinik bulgular ve semptomlar tanı için yetersiz kaldığı için objektif testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Noninvazif ve objektif olması nedeniyle D-dimer testi sık olarak bu klinik durumlarda kullanılır (Özatlı, 2009).

D-dimer, çapraz bağlı fibrinin bozulması için oldukça spesifik bir markördür (Lindner ve ark, 2014). Artan fibrinoliz genellikle vücutta DIC ve diğer tromboembolik hastalıkların teşhisini destekleyen pıhtılaşmanın arttığını gösterir. Öte yandan, fibrin travma, kanser,

enfeksiyonlar veya nekroz gibi geniş bir spektrumda yükselir, bu da PE ve DIC tanısı için D-dimerin düşük pozitif prediktif değeri ile sonuçlanır (Tvedten, 2012; Lindner ve ark, 2014).

Yapılan çalışmalarda böbrek yetmezliği olan hastalarda D-dimer'in PE tanısı için özgüllüğünün anlamlı derecede azaldığı ve D-dimer düzeylerinin böbrek fonksiyon bozukluğu derecesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, geçmişte önerildiği gibi, böbrek yetmezliğinde artmış fibrin bozulmasının bir sonucu olarak yorumlanabilir (Lindner, 2014). Yine PE şüphesi olan büyük bir popülasyonda yapılan bir çalışmada böbrek yetmezliğinin ilerleyişine bağlı olarak artan D-dimer nedeniyle PE tanısı için D-dimer özgüllüğünün azaldığı bildirilmiştir (Robert-Ebadi ve ark, 2014).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Hayvan Materyali

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniği'ne 1 Şubat 2019 ile 1 Mart 2020 tarihleri arasında getirilen, yapılan klinik muayene, laboratuvar analizleri ve görüntüleme yöntemleri doğrultusunda klinik bulguları Akut Renal Hasar ile uyumlu olduğu tespit edilen farklı ırk ve cinsiyette toplamda 10 köpek çalışma kapsamına alındı. Karşılaştırmalı değerlendirme amacıyla 10 köpek sağlıklı kontrol grubunda yer aldı. Hasta sahiplerinin bilgisi dahilinde bilgi onam formu imzalatıldıktan sonra köpeklerde serum biyokimyasal ve idrar analizleri yapılarak hastalığın evrelendirilmesi gerçekleştirildi. Tam kan örnekleri alınarak plazma D-dimer analizi yapıldı. Plazma D-dimer seviyeleri Finecare FIA system FS-131 cihazı ile ölçüldü.

15.02.2014 tarih ve 28914 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Hayvan Deneyleti Etik Kurulu Çalışma Usül ve Esasları'na dair yönetmeliğin 2.maddesinin b)bendinde ‘‘Deneysel olmayan klinik veteriner hekimliğı uygulamalarında etik kurul onayına gerek olmadığı açıkça belirtildiğinden, bu çalışmada etik kurul onayı bulunmamaktadır. Çalışmanın deneysel araştırma değil, kliniğıe getirilen doğal vakalardan teşkil edilmiştir.

3.2. Yöntem

3.2.1. Klinik Muayene

Tez kapsamına gireceğı belirlenen olguların demografik data, cinsiyet, ırk, yaş bilgileri muayene ve anamnez formu doğrultusunda depolandı. Fiziksel muayene dahilinde uygun bulunan testler (serum biyokimya analizi, idrar muayenesi, D-dimer testi) yapıldı.

Tablo 8. Hasta muayene ve anamnez formu.

MUAYENE VE ANAMNEZ FORMU

Hasta bilgileri

Hasta İsmi:

İrki:

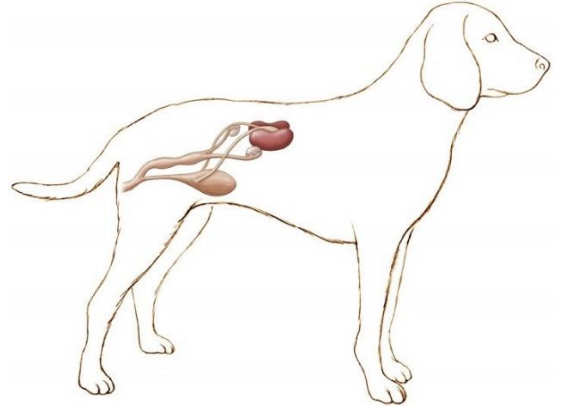
Yaşı:

Cinsiyeti:

Kilo:

Vücut sıcaklığı:

Anamnez



(WEB_1)

Daha önce geçirdiği hastalıklar/ Kullanılan ilaçlar

Klinik bulgular

Laboratuvar bulguları

Tablo 9. Tez kapsamına alınan hastalarda IRIS kriterlerine göre yapılan evrelendirme.

	ARH EVRELERİ	Serum Kreatinin Konsantrasyonu (mg/dL)
<input type="checkbox"/>	Evre 1 Azotemik değil	<1.6 mg/dL (<140 µmol/L)
<input type="checkbox"/>	Evre 2 Azotemik değil- Hafif Renal Azotemi	1.7 – 2.5 mg/dL (141 – 220 µmol/L)
<input type="checkbox"/>	Evre 3 Hafif-Orta Renal Azotemi	2.6 – 5.0 mg/dL (221 – 439 µmol/L)
<input type="checkbox"/>	Evre 4 Orta-Şiddetli Renal Azotemi	5.1 – 10 mg/dL (440 – 880 µmol/L)
<input type="checkbox"/>	Evre 5 Şiddetli Renal Azotemi	>10.0 mg/dL (>880 µmol/L)

3.2.2. Serum Biyokimyasal Analiz

Akut renal hasarın evrelendirmesi için üre ve kreatinin değerleri ayrıştırılan serum örneğinden, Arkray Spotchem™ SP-4430 cihazı kullanılarak ölçüldü. Elde edilen serum -20 °C’de tekniğine uygun olarak laboratuvara gönderildi.



Resim 11. Fakülte laboratuvarında bulunan otomatik biyokimyasal analiz cihazı.

3.2.2.1. Kan örneklerinin alınması

Kan örneklerinin toplanması amacıyla *V. cephalica lateralis*, *V. saphena antebrachii*'den tekniğine uygun olarak biyokimyasal analizler için kullanılan kırmızı kapaklı serum tüpüne 2.5 ml kan örnekleri alındı.

3.2.2.2. Kan örneklerinin hazırlanması ve laboratuvar analizleri

Kan alım işleminden sonra kan örnekleri, 6.000 rpm'de 5 dakika santrifüje edilerek kan serumu ve ayrıştırıldı. Ayrıştırılan serum örneğinden, Arkray Spotchem™ SP-4430 cihazı kullanılarak üre ve kreatinin değerleri ölçüldü.



Resim 12. Fakülte laboratuvarında bulunan santrifüj cihazı.

3.2.3. D-dimer Analizi

3.2.3.1. Kan örneklerinin alınması ve hazırlanması

Kan örneklerinin toplanması amacıyla *V. cephalica lateralis*, *V. saphena antebrachii*'den tekniğine uygun olarak sodyum sitrat içeren mavi kapaklı tüplere 2.5 ml kan örnekleri alındı. Kan alım işleminden sonra kan örnekleri, 6.000 rpm'de 5 dakika santrifüje edilerek kan plazması ayrıştırıldı. Ayrıştırılan plazma örneğinden, Finecare FIA system FS-131 cihazı ile D-dimer seviyeleri ölçüldü.

3.2.3.2. Finecare FIA system FS-131 cihazı ile D-dimer ölçümü

3.2.3.2.1. Kullanım amacı

Finecare TM FIA Meter D-Dimer Hızlı Kantitatif Testi, tam kanda veya plazmadaki D-Dimer'in floresan immunoassay test yöntemi ile kantitatif ölçümü için tanımlayıcı test kitidir. Kan pıhtılaşma sisteminin ana proteini olan fibrinojen, kan pıhtılaşma işlemi sırasında trombin ve fibrin polimerizasyonu ile fibrine aktive olur. Daha sonra plazmin fibrini parçalar ve farklı moleküler ağırlıklarda fibrin indirgenme ürünleri kan dolaşımına salınır. D-Dimer, fibrinojenin

α zincirinde 111-197 amino asit, β zincirinde 134-461 amino asit ve γ zincirinde 88-406 amino asit içeren fibrin yıkımının ana ve en küçük ürünüdür. Tüm zincirler disülfid bağları ile çapraz bağlanır ve dimerik yapı, γ zincirlerinin C-terminal parçaları arasındaki iki izopeptid bağla tutulur. D-Dimer fragmentleri plazma ve tam kanda kolayca ölçülebilir ve D-Dimer testinden VTE'nin varlığı veya yokluğunun tanısız değerlendirilmesinde yararlanılmaktadır. Sadece in vitro diagnostik kullanım ve profesyonel kullanım için tasarlanmıştır.



Şekil 5. Finecare FIA system FS-131 cihazı (Guangzhou Wondfo Biotech, 2015).

3.2.3.2.2. Test prensibi

Finecare™ D-Dimer Hızlı Kantitatif Testi, floresan immunoassay test teknolojisine dayanmaktadır. Finecare™ D-Dimer Hızlı Kantitatif Testi, sandviç immünodeteksyon metodu kullanır. Testin örnek kuyucuğuna örnek eklendiğinde, membran üzerindeki floresan etiketli yönlendirici anti-D-Dimer, tam kanda/plazmada D-Dimer antijenine bağlanır. Numune karışımı, kapillar hareketlerle test şeridinin nitroselüloz matrisi üzerinde göç ettikçe, detektör antikoru ve D-Dimer kompleksleri, test şeridi üzerinde immobilize edilmiş D-Dimer antikoru tarafından yakalanır. Bu nedenle, tam kan/plazma numunesinde daha fazla D-Dimer antijeni var ise, daha fazla bileşik test şeridinde birikir. Detektör antikorusunun floresanının sinyal yoğunluğu, D-Dimer yakalama miktarını yansıtır ve Finecare™ FIA Meter, tam kan/plazma

numunesinde D-Dimer konsantrasyonlarını gösterir. Finecare™ D-Dimer Hızlı Kantitatif Testinin varsayılan sonuçlar birimi, Finecare™ FIA Meter ölçüm cihazında XXX mg/L olarak gösterilir. D-Dimer test sisteminin çalışma aralığı ve tespit sınırı sırasıyla 0,1~10mg/L ve 0,1mg/L'dir.

3.2.3.2.3. Önlemler

- Bu kit sadece in vitro diagnostik kullanım içindir.
- Farklı kit lot bileşenler ile karıştırılmadı.
- Son kullanma tarihinden sonra test kiti kullanılmadı.
- Lot numarası, ekipmana takılan ID Chip # ile uyuşmuyorsa Test Kartuşu kullanılmadı.
- Finecare™ D Dimer Hızlı Test kiti yalnızca Finecare™ FIA Meter cihazında çalışır. Farklı bir cihazla ölçüm yapılmadı.
- Torba delinmişse veya iyi kapatılmamışsa Test Kartuşunu kullanılmadı.
- Test Kartuşu ve cihaz, titreşimden ve manyetik alandan uzakta kullanıldı. Normal kullanım sırasında, cihazın kendisi normal olarak kabul edilmesi gereken titreşime neden olabilir.
- Farklı numuneler için ayrı temiz pipet uçları ve detektör tampon şişeleri kullanıldı.
- Kan örnekleri, kullanılmış Test Kartuşları, pipet uçları ve detektör tampon şişeleri, standart prosedürlere ve ilgili mikrobiyolojik tehlike malzemelerinin yönetmeliklerine uygun olarak kullanıldı ve atıldı.
- Sonuçlar, hekim tarafından klinik bulgular ve diğer laboratuvar test sonuçları ile birlikte yorumlandı.

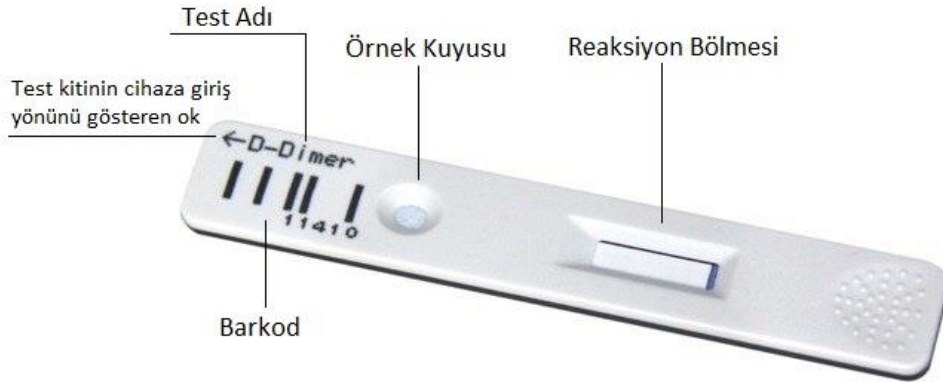
3.2.3.2.4. Test materyali

Finecare FIA system FS-131 cihazı ile D-dimer ölçümü kapsamında sağlanan materyaller aşağıdaki gibidir:

- | | |
|----------------------------|----|
| • Test Kartuşu | 25 |
| • Test Kartuşu Kimlik Çipi | 1 |
| • Detektör buffer | 25 |
| • Öğretim broşürü | 1 |



Şekil 6. Finecare FIA system FS-131 cihazı ile D-dimer ölçümü kapsamında sağlanan materyaller (Guangzhou Wondfo Biotech, 2015).



Şekil 7. Finecare™ D-Dimer hızlı kantitatif test kartuşu (Guangzhou Wondfo Biotech, 2015).

Finecare FIA system FS-131 cihazı ile D-dimer ölçümü kapsamında gerekli fakat sağlanmayan materyaller aşağıdaki gibidir:

- Finecare™ FIA Meter
- Transfer Pipeti Seti (10µL-100µL boyutunda)
- Numune Alma Kapları
- Alkol Pedleri

- Santrifüj (sadece plazma için)
- Zamanlayıcı

3.2.3.2.5. Saklama ve stabilite

- Detektör buffer 4~30 °C'de saklandı.
- Finecare™ D-Dimer Hızlı Kantitatif Test Kartuşu son kullanım tarihine kadar kapalı poşetinde 4~30 °C'de saklandı.
- Buzdolabında saklanan test kartuşu kullanılmadan önce kapalı poşet içindeyken oda sıcaklığına ulaşması için en az 30 dakika beklenildi.
- Kullanıma hazır olana kadar cihaz kılıfından çıkarılmadı. Test Kartuşu açıldıktan hemen sonra kullanıldı.

3.2.3.2.6. Örnek toplama ve hazırlama

Test plazma veya tam kanla yapılabilir. Bu testte köpek plazması kullanıldı. Kan toplama tüpü için sodyum sitrat içeren kan tüpü kullanıldı.

- Antikoagulant madde olarak sodyum sitrat içeren bir kan toplama tüpü ile prosedüre uygun olarak tam kan numunesi alındı.
- Hemolizi önlemek için plazma kandan kısa sürede ayrıldı.
- Örnekler hemen test edilmeze, 2 °C~8 °C de saklandı. Saklanan örnekler iki gün içinde kullanıldı. Örnekler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi.

3.2.3.2.7. Test prosedürü

- Test öncesinde kit bileşenleri ve örnekler oda sıcaklığına getirildi.
- Test sonucu “Standart Test” prosedürüyle ölçüldü.

3.2.3.2.7.1 Hazırlık

ID Chip kontrol edildi ve cihaza yerleştirildi.

3.2.3.2.7.2. Örnekleme

10 µL plazma bir transfer pipeti ile çekildi ve buffer tüpüne eklendi.

3.2.3.2.7.3. Karıştırma

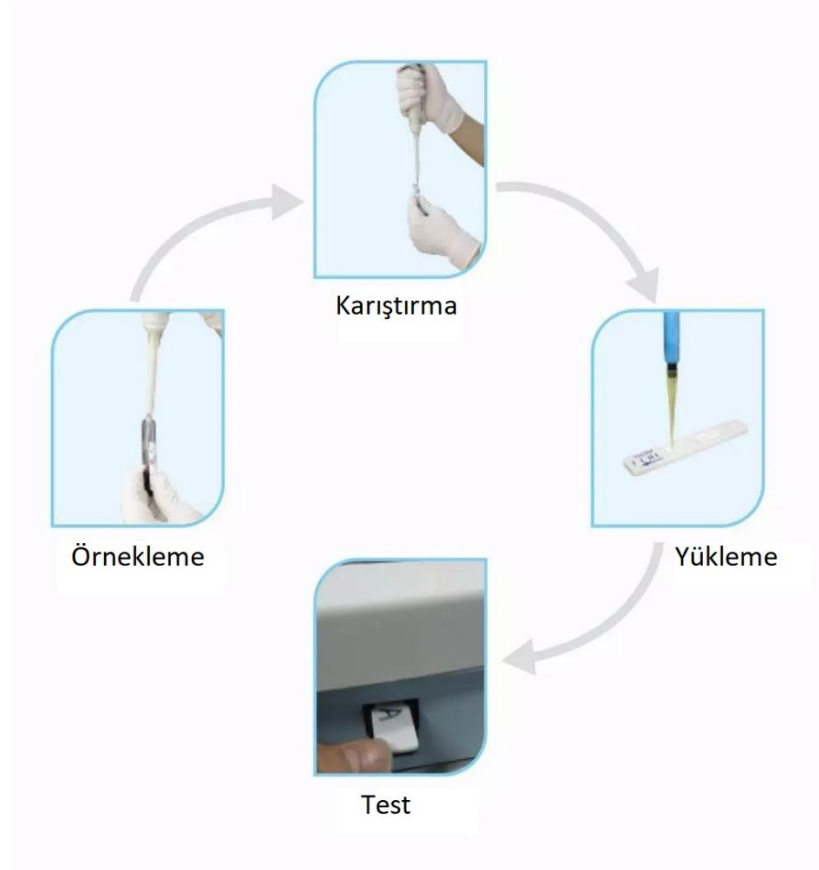
Bir dakika boyunca tüp çevrilerek numune ile buffer sıvısının iyice karışması sağlandı.

3.2.3.2.7.4. Yükleme

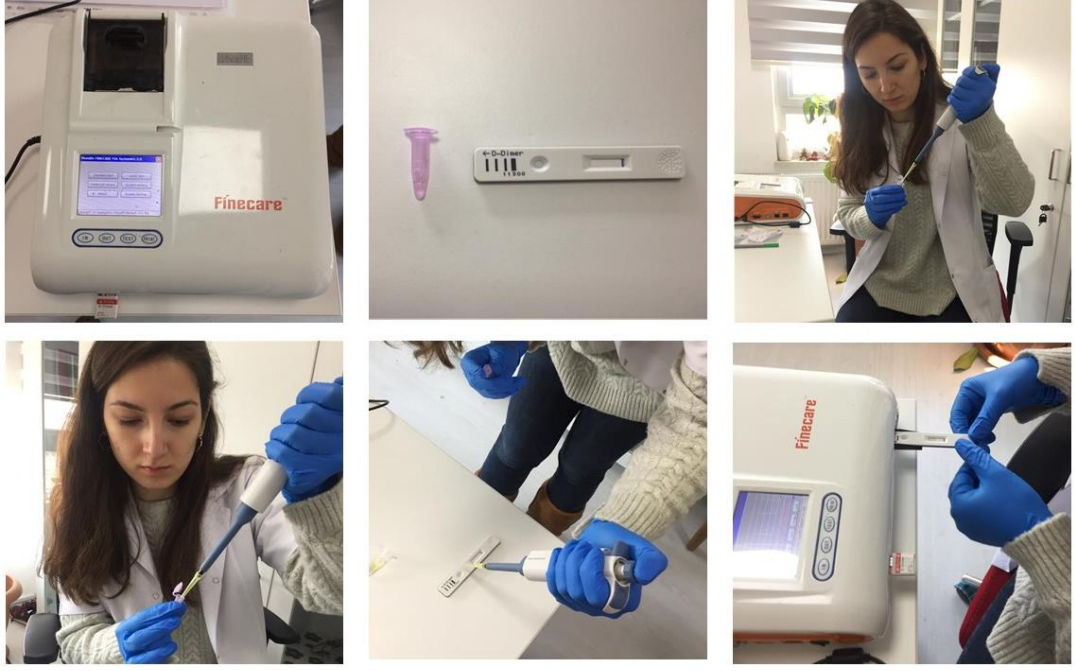
75 µL örnek karışımı alındı ve test kartuşunun örnek kuyusuna yerleştirildi.

3.2.3.2.7.5. Test

Test kartuşu test kartuş tutucuya yerleştirildi ve “ Standart Test” seçeneği seçildi. Beş dakika sonra sonuç ekranda görüldü.



Şekil 8. Finecare FIA system FS-131 cihazı ile D-dimer ölçümü kapsamında uygulanan test prosedürü.



Resim 13. Finecare FIA system FS-131 cihazı ile D-dimer ölçüm aşamaları.

3.2.3.2.8. Kalite ve kontrol

Her Finecare™ D-Dimer Hızlı Kantitatif Test Kartuşu, yönlendirilen kalite kontrol gereksinimlerini karşılayan dahili kontrol içermektedir. Bu dahili kontrol, bir hasta numunesi her test edildiğinde gerçekleştirilir. Bu kontrol, Test Kartuşunun Finecare™ FIA Meter tarafından takıldığını ve okunduğunu göstermektedir. Dahili kontrolün sonucu geçersiz ise, Finecare™ FIA Meter cihazı üzerinde testin tekrarlanması gerektiğini belirten bir hata mesajı görülmektedir.

3.2.3.2.9. Test sonuçlarının yorumlanması

- Finecare™ D-Dimer Hızlı Kantitatif Testinin sonuçları, mevcut tüm klinik ve laboratuvar verileri ile değerlendirilmiştir. D-Dimer test sonuçları klinik değerlendirme ile uyummadığında, ek testler yapılmıştır.
- Yanlış pozitif sonuçlar, kanda bazı benzer antikörlerle ve kanda floresan etiketli antikörleri yakalayan kanda spesifik olmayan bileşenlerden benzer epitoplarla çapraz reaksiyonlardan meydana gelmektedir.
- Yanlış negatif sonuçlar, bazı bilinmeyen maddeler nedeniyle bloke olan epitop yapışma antikörleri, numunenin ve reaktifin uzun süre ve sıcaklık ve depolama koşullarından dolayı tespit edilemeyen dengesiz veya dejenere D-Dimer'dan kaynaklanmaktadır.

- Diğer faktörler, Finecare™ D-Dimer Hızlı Kantitatif Testini etkileyebilir ve hatalı sonuçlara neden olabilir. Teknik veya prosedürel hataların yanı sıra kan örneklerinde ilave maddeler nedeniyle hatalı test sonuçları söz konusu olmaktadır.

Finecare™ D-Dimer Hızlı Kantitatif Testinin ölçüm aralıkları ve analitik hassasiyet dereceleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Finecare™ D-Dimer Hızlı Kantitatif Testinin ölçüm aralıkları ve analitik hassasiyet derecesi.

Test	Ölçüm Aralığı	Analitik Hassasiyet Derecesi
D-dimer	0,1-10 mg/L	0,1 mg/L

3.2.4. İdrar Analizi

3.2.4.1. İdrar örneklerinin alınması ve hazırlanması

İdrar örnekleri optimal kantitasyon amacı ile sabah su ve yemek vermeden önce alındı. Bu şekilde örnek alınamayacak ise bakteri yoğunluğunu arttırmak için en az 4 saat idrarın idrar kesesinde bulunması sağlandı. Kullanılan ilaçların idrar örneğinin içeriğini değiştirebileceği göz önüne alınarak hastaların ilaç kullanmadığı teyit edildi. Vajina, prepisyum, perianal tüyler ile örneklerin temasından kaçınıldı. Östrus gösteren köpeklerden örnek almaktan kaçınıldı. İlk gelen idrar örnekleri üretra, vajina, prepisyum ve perianal bölgedeki hücreleri ve sekresif oluşumları kapsayabileceğinden bir süre bekledikten sonra gelen idrar örneği analiz için kullanıldı. Tüm örnekler için steril kaplar kullanıldı. Örnek toplama kaplarının kapakları olası pH değişimine karşı sıkıca kapatıldı, örnek kaybı ve kontaminasyon önlendi. İdrar örneği alındıktan sonra en geç 30 dakika içinde analizi yapıldı. Laboratuvara hemen gönderilemeyen örnekleri +4 derecede tutuldu ve 24 saat içinde analiz gerçekleştirildi.

Bakteriyel üremeyi ve idrarda bulunan olası epitel hücrelerinin yıkımlanmasını engellemek amacı ile formolin ilave edildi. İdrar; stripte hataya bağlı renk değişimine neden olacak kadar idrar bulanık veya idrarda kan varsa santrifüj edildi. İdrar striplerinde bazı değerler zamana bağlı olarak değişebileceğinden üretici firmanın kullanım talimatlarına uyuldu. Stripler

kuru ortamda muhafaza edildi ve kullanım süresi geçen strip kullanılmadı. İdrar strip muayenesine takiben idrar tüpü kapatılıp 1000-1500 devirde 3-5 dakika santrifüj edildi. Santrifüjü takiben üstte kalan kısım ileri biyokimyasal değerlendirmeler için ayrı bir tüpe konuldu. Kalan örnekten bir damla lamın üzerine konuldu ve lamelle kapatılıp 100x büyütmede bakıldı. Kalan idrar aynı oranda veya 1-2 damla metilen mavisi veya Sternhemer Malbin (SEDI-STAIN) ilavesi yapılarak hafifçe çalkalandı. Bir damla lamın üzerine konup lamelle kapatıldı ve 100x büyütmede bakıldı, bakteriyel inceleme için 400x büyütme kullanıldı.

3.2.4.1.1. Manuel olarak idrar kesesine palpasyon ile idrar alma

Bu yöntemde aşırı kuvvetle başınçlı palpasyon uygulaması idrar kesesinde travmaya neden olabileceğinden ve alınan idrar örneklerinde eritrosit ve protein oluşumuna neden olabileceğinden bu uygulamadan kaçınıldı. İdrar kesesine uygulanan başınç kademeli olarak arttırıldı. İdrar kesesi yeterince dolu değilse veya idrar yollarında obstrüksiyon mevcutsa bu yöntem uygulanmadı.

3.2.4.1.2. Hastanın kendisi idrar yaparken alma (Spontan İdrar Alma)

Diğer yöntemlerde oluşabilecek travma olasılığı nedeniyle genellikle hastalardan bu yöntemle idrar alındı. Vajina, prepisyum, perianal tüyler ile örneklerin temasından kaçınıldı ve kontaminasyon önlendi.

3.2.4.1.3. Kateterizasyon ile idrar alma

Dişi köpeklerde uygun asepsi sağlandıktan sonra steril bir spekulum yardımı ile eksternal üretral orifisium yolu ile kateter uygulandı. Erkek köpeklerde kateterizasyonla idrar toplamadan önce prepisyum izotonik NaCl solüsyonu ile steril hale getirildi. Steril bir kayganlaştırıcı jel katetere sürüldü ve kateter uygulandı. Üretral kontaminasyon ve travmadan kaçınıldı. Kateter uyguladıktan sonra gelen ilk birkaç ml kontamine olma olasılığı yüksek olduğundan idrar dışarı atıldı. Daha sonraki idrar örneği idrar kabı veya tüpe alındı.

3.2.4.2. İdrar analizi

3.2.4.2.1. İdrarın fiziksel analizi

3.2.4.2.1.1. Renk

Normal idrar sarı, açık sarı veya kehribar rengi olmalıdır. Bu renk idrar içeriğindeki ürokrom ve ürobilinden kaynaklanmaktadır. İdrarın rengi idrarın dansitesi hakkında net olmasa da fikir vermektedir. İdrar renginde değişiklik getiren en önemli patolojiler pigmentüri ile ilişkili olan yansımalarıdır. Yüksek dansiteli idrarlar genellikle koyu kehribardan portakal rengine kadar değişim gösterirken, düşük dansiteli idrarlar açık renklidir.

Tablo 11. İdrarda renk değişimlerinin olası nedenleri.

Renk	Neden
Portakal rengi	Bilirubinüri, Sarılık
Kırmızı veya Kırmızı-Kahverengi	Hematüri, Hemoglobininüri, Myoglobinüri
Sarı-Kahverengi veya Yeşil-Kahverengi	Yüksek bilirubin, Bakteriyel enfesitasyon

3.2.4.2.1.2. Saydamlık

Sağlıklı bir hayvanın idrarı berrak olmalıdır. Bulanık idrar konsantrasyon artışı nedeniyle görülmektedir ve her zaman patolojiye işaret etmez. Eğer idrarın mikroskopik ve kimyasal muayeneleri normale bulanıklık normal kabul edilir. İdrarda yoğun kristal, eritrosit, lökosit, epitel hücreleri, bakteri ve/veya mantar bulunması, spermatozoa ve prostat sıvısı içermesi ve alt ürogenital sistemdeki mukoid salgılar bulanıklığa neden olmaktadır. Ayrıca hemen muayene edilmeyip bekletilen idrar örneklerinde kristallerin presipitasyonuna bağlı olarak bulanıklık meydana gelmektedir.

3.2.4.2.1.3. Koku

Koku ırklar ve cinsiyetler arasında farklılık göstermektedir. Erkeklerde koku daha baskındır. Karnivorlarda idrar uçucu asit şeklinde kokuya sahiptir. İdrardaki en önemli patolojik koku amonyaktır. İdrardaki amonyak kokusu idrar yolu enfeksiyonu veya idrardaki proteinlerin kokuşmasından kaynaklanmaktadır.

3.2.4.2.2. İdrarın kimyasal analizi

3.2.4.2.2.1. Dirui® H13-Cr Reagent Strips for Urinalysis (Reaktif İdrar Stribi) ile idrar analizi

3.2.4.2.2.1.1. Kullanım amacı

İdrar stripleri; üzerine belirtilen reaktifler yapıştırılmış plastik şeritlerden oluşmaktadır. İdrar analizi, aşağıdaki bir ya da daha fazla belirtecin tespiti için yapılmaktadır: Ürobilinojen, bilirubin, keton, kreatinin, kan, protein, mikroalbumin, nitrit, lökosit, glikoz, spesifik gravite, PH, askorbik asit. İdrar tahlili reaktif stripleri genel sağlık değerlendirmesinde, metabolik veya sistemik böbrek fonksiyonlarını etkileyen hastalıkların, endokrin hastalıklarının veya üriner sistem hastalıklarının tanı ve takibinde yardımcı olmaktadır.

3.2.4.2.2.1.2. Test prensibi ve reaktiflerin okuma zamanı

Ürobilinojen testi; pembe bir renk elde etmek için güçlü bir şekilde asidik bir ortam içinde, p-dimetilaminobenzaldehid ile ürobilinojen asit arasında analiz edilmiş Ehrlich tepkimesine dayanmaktadır. Bilirubin testi; güçlü bir asidik ortam içinde diazotize dikloroanilin ile bilirubin azo-kaplin reaksiyona dayanmaktadır. Keton testi ketonların nitroprusside ve asetoasetik asitle reaksiyona dayanmaktadır. Sağlıklı köpek idrarında keton bulunmamaktadır. Kan testi, hemoglobin peroksidaz benzeri aktiviteye dayanır, hidroperoksit ve 3, 3', 5, 5'-tetrametilbenzidin reaksiyonunu katalize eder. Elde edilen renk turuncudan yeşil ve koyu mavi arasında değişmektedir. 60 saniye içinde reaktif alanında herhangi bir yeşil lekelenme veya yeşil renk oluşursa bu anlamlı bulunmalı ve idrar örneği ayrıntılı incelenmelidir. Protein testi pH indikatörlerinin "Protein hatası" olarak bilinen olguya dayanmaktadır. Yüksek protein göstergesi hidrojen iyonları gibi proteinlerin (anyonların) varlığında renk değiştirir. Sabit pH 'de, yeşil renk gelişimi proteinin varlığını göstermektedir. Nitrit testi, idrardaki gram negatif bakterilerin reaksiyonu ile nitratın nitrite dönüştürülmesine bağlı olarak gerçekleşmektedir. Asidik bir ortamda, idrardaki nitrit diazonyum ile birleştiği için p-arsanilik asit ile reaksiyona girer. Daha sonra diazonyum bileşiği 1 N-(1-naphthyl)- ethylenediamine ile pembe renk oluşturur. Nitrit, sağlıklı idrarda tespit edilmez. Lökosit testi granülosit esterazların varlığını ortaya koymaktadır. Esterazlar türetilmiş hidroksi pirazolu serbest bırakmak için bir türevlendirilmiş pirazol aminoasit esteri bölmektedir. Bu pirazol daha sonra üretilmesi için bir diazonyum tuzu ile reaksiyona girer ve bej-pembe mor renge kadar renk değişikliği görülür.

Şüpheli negatif sonuçlar tekrar değerlendirilmelidir. Glukoz testi, glukoz oksidaz, peroksidaz ve kromojen arasında oluşan enzimatik reaksiyona dayanmaktadır. Glukoz, glukoz oksidaz varlığında gerçekleştirerek, ilk glukonik asit ve hidrojen peroksit elde etmek için okside olur. Hidrojen peroksit, peroksidaz varlığında kromojen potasyum iyodid ile reaksiyona girer. Kromojen oksitlenir ve idrarın rengini belirler. Dansite testi iyonik konsantrasyona ilişkin bazı ön işleme tabi polielektrolitlerin belirgin pKa değişikliğine dayanmaktadır. İyonik konsantrasyonun artırması idrarda yeşil ve sarı-yeşil; düşük iyonik konsantrasyon ise idrarda koyu mavi-yeşil arasında renk verir. pH testi, bir çift gösterge sistemine dayalıdır, tüm idrar pH aralığını kapsayan renk aralığı mevcuttur. Askorbik asit testi Tillmann reaktifinin renginin değişmesini sağlar. Askorbik asit varlığı, test alanın mavi-yeşil 'den turuncu renk değişimine neden olur.

Reaktif striplerinin performans özellikleri hem laboratuvar hem de klinik testlerle tespit edilmiştir. Parametrelerde duyarlılık, özgüllük, doğruluk ve hassasiyet vardır. Görsel sonuçların yorumlanması renk algılama değişkenliği, önleyici faktörlerinin varlığı ya da yokluğu ve stripleri okunduğundaki koşullara bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir.

Tablo 12. Test içeriğindeki reaktifler ve okuma süreleri.

Reaktif	Okuma Süresi
Ürobilinojen	60 saniye
Bilirubin	60 saniye
Keton	60 saniye
Kreatinin	60 saniye
Kan	60 saniye
Protein	60 saniye
Mikroalbumin	60 saniye
Nitrit	60 saniye
Lökosit	60 saniye
Glikoz	60 saniye
Spesifik Gravite	60 saniye
PH	60 saniye
Askorbik asit	60 saniye

Tablo 13. Test içeriğindeki reaktiflerin hassasiyet ve test aralığı.

Reaktif	Hassasiyet	Test aralığı	Görsel test aralığı
Glukoz (mmol/L)	2.8-5.6		Neg.-56
Protein (g/L)	0.15-0.3	Neg.-3.0	Neg.-20.0
Keton (mmol/L)	0.5-1.0	Neg.-7.8	Neg.-16
Blood (Ery/μL)	5-15		Neg.-200
Bilirubin (μmol/L)	8.6-17		Neg.-103
Nitrit (μmol/L)	13-22		Neg.-Pos
Lökosit (Leuko/μL)	5-15		Neg.-500
Ürobilinogen (μmol/L)	3.4-17		3.4-17
pH	—	5.0-9.0	5.0-8.5
Specifik Gravite (USG)	—	1.005-1.030	1.000-1.030
Kreatinin (mmol/L)	—		0.9-26.5
Mikroalbumin (mg/L)	30-80	10-150	10-150
Askorbik Asit (mmol/L)	0.6-1.4		0-5.7

3.2.4.2.2.1.3. Önlemler

- Sadece in vitro kullanım içindir.
- Son kullanma tarihinden sonra stripler kullanılmadı.
- Stripler kullanıma kadar kapalı kutu içinde saklandı.
- Strip reaktif alanlarına temas edilmedi.

- Bozulmuş veya renksiz şeritler kullanılmadı.
- Tüm örnekler mikrobiyolojik tehlike malzemeleri yönetmeliğine uygun koşullarda test edildi.
- Kullanılan şerit test sonrasında tıbbi atık olarak nitelendirilerek standart prosedürlere ve ilgili mikrobiyolojik tehlike malzemelerinin yönetmeliklerine uygun olarak atıldı.

3.2.4.2.2.1.4. Saklama ve stabilite

- Kapalı kutu buzdolabında paketlenmiş olarak saklandı (2-4 °C).
- Doğrudan güneş ışığından uzak tutuldu.
- Stripler kutu etiketinde basılı olan son kullanma tarihine kadar kullanıldı. Son kullanma tarihinden sonra stripler kullanılmadı.

3.2.4.2.2.1.5. Örnek toplama ve hazırlama

- İdrar örneği, temiz ve kuru bir kaba alındı ve en kısa sürede test edildi.
- Santrifüj edilmedi ve idrar alındıktan sonra bir saat içinde test yapılmıyorsa, örnek buzdolabında muhafaza edildi.

3.2.4.2.2.1.6. Test materyali

Dirui® H13-Cr Reagent Strips for Urinalysis (Reaktif İdrar Stribi) ile idrar analizi kapsamında sağlanan ve gerekli materyaller aşağıdaki gibidir:

Sağlanan Materyaller

- Stripler
- Test kutusu

Gerekli ama sağlanmayan malzemeler

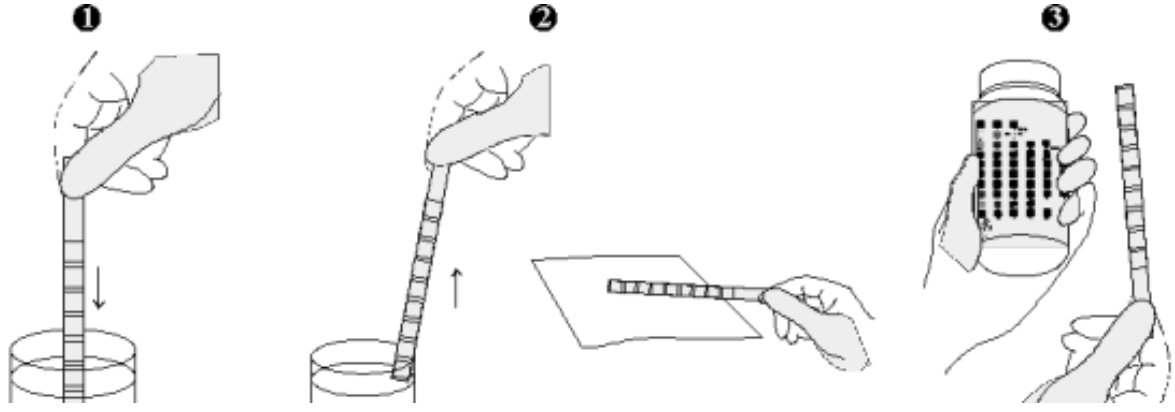
- Numune toplama kabı
- Kronometre



Şekil 9. Dirui® H13-Cr Reagent Strips for Urinalysis (Reaktif İdrar Stribi) ile idrar analizi kapsamında sağlanan materyaller (WEB_2).

3.2.4.2.2.1.7. Test prosedürü

- Stripler ve idrar örneği testten önce oda sıcaklığına getirildi (15-30°C).
- Kapalı kutudan idrar stripleri gerekli sayıda çıkarıldıktan sonra kutuyu hemen kapatıldı.
- İdrar stribi taze, iyi karışmış idrara batırıldı ve reaktiflerin madde içinde çözülmesini önlemek için hemen çıkarıldı.
- Strip yatay konumda tutuldu, kağıt havlu gibi emici bir madde ile strip temas edilerek bitişik reaktif alanlarda kimyasalların karışması ve/veya idrarın el ile kirlenmesi önlendi.
- Belirtilen süre sonunda kutunun üzerindeki etikete denk gelen renk blokları reaktif alanlar ile karşılaştırıldı. Renk blokları stribe yakın tutuldu ve dikkatli bir şekilde karşılaştırıldı.



Şekil 10. Dirui® H13-Cr Reagent Strips for Urinalysis (Reaktif İdrar Stribi) ile yapılan idrar analizi prosedürü.

3.2.4.2.2.1.8. Kalite ve kontrol

En iyi sonuçlar için, reaktif striplerin performansı bilinen bir test sonucu ile yeni bir test çalışılarak veya test tekrarı ile teyit edilmelidir.

3.2.4.2.2.1.9. Sonuçların yorumlanması

- Bağırsak mikroflorası tarafından bilirubinden oluşturulan ürobilinojen, portal dolaşıma katılır ve böbreklerden atılır. Az miktarda üriner ürobilinojen normal kabul edilir. Artmış üriner ürobilinojen, hiperbilirubinemi nedenleri ile aynıdır. Biliyer tıkanma nedeniyle ürobilinojen saptanmayabilir. Bununla birlikte, test klinik olarak faydalı olacak kadar spesifik değildir.
- Bilirubin sağlıklı hayvanlarda idrarda bulunmaz, bu nedenle herhangi bir pozitif sonuç eser sonuç da dahil olmak üzere, altta yatan patolojik durumu gösterir ve daha fazla araştırma gerektirmektedir.
- Keton cisimlerini beta-hidroksibutirat, asetoasetat ve aseton oluşturur. Sağlıklı kedi ve köpeklerin idrarında bulunmaz. Keton cisimleri, karbonhidrat kullanımının enerji sağlamada yetersiz kaldığı veya kullanım defektlerinde yağların lipolizi sonucu oluşur. Rutin idrar stripleri keton cisimlerinden asetoasetik asit ve asetonu gösterirken, beta-hidroksibutiratu tespit etmezler.
- Hematüri üriner ve/veya üreme kanallarından köken alır. Yaklaşık olarak 1 litre idrarda 0.5 ml'den fazla kan bulunduğu zaman hematüri makroskopik olarak görülmektedir. Görünüm her zaman açık kırmızı renkte olmaz. Mikroskopik hematüri her mikroskop

sahasında 5-15 eritrosit bulunması ile belirlenir. Hematürinin, hemoglobinüri ve myoglobinüri ile ayırımı yapılmalıdır.

- Proteinüri yalnızca renal hastalıklarda değil non-azotemik hayvanlarda da artan mortaliteyi belirlemesi amacı ile değerlendirilmesi gereken bir parametredir. Proteinüri; albumin ile birlikte diğer tubuler protein fraksiyonlarının toplamını gösterir. İdrarın benzolkonium klorid ile kontaminasyonu hatalı pozitif sonuçlar verebilir. Hatalı negatif reaksiyonlar asidik ve aşırı diüle idrarda daha belirgindir.
- Mikroalbuminüri azalan glomerular filtrasyon ve nefronlardaki hasarın erken belirteçidir. İdrar albumin düzeyi 1-30 mg/dL (0.1-0.3 g/L) arasında ise bu mikroalbumin olarak ifade edilir. İdrar stripleri 0.3 g/L altında bulunan albumini ölçemez. Kedi ve köpeklerde 2.5 mg/dL altında bulunması negatif olarak kabul edilir. 2.5 -30 mg/dL arası değerler mikroalbuminüri için pozitif olarak yorumlanır.
- Sağlıklı kedi ve köpek idrarında nitrit bulunmaz. Ancak idrarda nitratı nitrite dönüştüren bakterilerin bulunduğu ürogenital sistem enfeksiyonları göz önünde bulundurulmalıdır. Nitritin idrarda pozitif olması kesin olarak bakteriyel idrar yolu enfeksiyonunu işaret etmez. Mutlaka diğer rutin idrar testleri, bakteriyel kültürle teyit edilmelidir.
- Oluşan renk yoğunluğu idrar örneğinde bulunan lökositlerin sayısı ile doğru orantılıdır. Yüksek spesifik gravite veya yüksek glikoz konsantrasyonları test sonuçlarının yanlış düşük olmasına neden olabilir.
- Köpeklerde dahil birçok hayvan türünde renal glikoz eşiği 180 mg/dl'den fazladır. Normal şartlarda böbreklerde filtre edilen glikoz miktarı böbrek eşiğinin altında bir değere sahiptir ve filtre edilen glikozun tümü proksimal böbrek tubullerinde yeniden emilir.
- İdrar spesifik gravite idrarın yoğunluğunu ifade eder. İdrarda bulunan erimiş partiküllerin ağırlığı ve yoğunluğu ile orantılıdır. 1 cm³ idrarın ağırlığının 1cm³ distile suyun ağırlığına oranıdır. Büyük hacimde idrar yapan hayvanlarda düşük, küçük hacimde idrar yapan hayvanlarda yüksek spesifik gravite olması beklenir. Bununla birlikte oligurik akut intrarenal yetmezliğe sahip hayvanlarda düşük idrar hacmi ile düşük idrar spesifik gravitesi bulunur. Sıvı tedavisi, diüretik ve kortikosteroid uygulamaları spesifik graviteyi etkiler. Bu nedenle herhangi bir tedaviye başlamadan önce değerlendirilmelidir. Sabah alınan idrar en yüksek de yoğunluğuna sahiptir.
- İdrar pH diyet ve asit-baz dengesi ile yakından ilişkilidir. Et ağırlıklı yüksek proteinle beslenen kedi ve köpeklerde idrar pH genellikle asidik, bitkisel ağırlıklı diyetle

beslenenlerde pH alkaliye yakındır. Yemek sonrası hemen alınan idrar pH'ı genellikle alkalidir.

3.2.5. Ultrasonografik değerlendirme

Ultrasonografik muayenede Healvet™ HV-WS1S Wireless Ultrasound Scanner kullanıldı. Klinik muayene ve laboratuvar analizleri doğrultusunda ultrasonografik muayene istenen hastaların sağ ve sol son 1. ve 3. interkostal aralıkları tıraş edildi. Görüntüleme öncesi bölgeye alkol ve ultrason jeli uygulandı. Optimal görüntüleme için 5 Mhz'lik konveks prob kullanıldı. Değerlendirme sol böbrekten başlayarak, idrar kesesi, proksimal üretra ve sağ böbreğin değerlendirilmesi ile tamamlandı. Her iki böbrek de uzun ve kısa ekseninde değerlendirildi. Böbrek boyutu belirlenirken köpeklerde böbrek boyutunun öznel olarak değiştiği göz önüne alındı.



Şekil 11. Fakülte laboratuvarında bulunan ultrasonografi cihazı ve örnek görüntüleme ekranı (WEB_3).

3.2.6. İstatistiksel Analizler

D-dimer konsantrasyonlarına ilgili verilerin aritmetik ortalamaları ve standart hataları ile minimal ve maksimal değerleri belirlendi. Hasta ve kontrol grup verileri arasındaki farklılıkların belirlenmesinde bağımsız grupların karşılaştırılması için kullanılan nonparametrik Mann-Whitney U testi uygulandı. İstatistiksel analiz, istatistiksel bir yazılım paketi (SPSS 22.0, SPSS Inc., Chicago, ABD) ile gerçekleştirildi. Tüm değerlendirmelerde $p < 0.05$ olasılık değerleri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışma kapsamına dahil edilen hastaların ve kontrol grubunun demografik bulguları Tablo 14’te gösterilmiştir.

Tablo 14. Çalışma kapsamına dahil edilen köpekler.

	IRK	CİNSİYET	YAŞ
<i>OLGULAR</i>			
1	Pointer	Dişi	10
2	Terrier Melezi	Dişi	9
3	Terrier	Dişi	8
4	Dogo Argentino	Erkek	5
5	Boxer Melezi	Erkek	5
6	Beagle	Dişi	10
7	Cocker Spaniel	Erkek	12
8	Alman Çoban	Dişi	3
9	Cocker Spaniel	Dişi	5
10	Dogo Argentino	Erkek	9
<i>KONTROL</i>			
1	Cocker Spaniel	Dişi	9
2	Kangal Melezi	Erkek	2.5
3	Alman Çoban	Erkek	6
4	Terrier	Dişi	7
5	Bull Terrier	Erkek	1
6	Dogo Argentino	Dişi	5
7	Fransız Bulldog	Erkek	6
8	Pointer	Erkek	2
9	Cocker Spaniel	Dişi	2.5
10	Kangal Melezi	Erkek	2

Tablo 15. Hasta grubundaki ölguların IRIS kriterlerine göre akut renal hasar evrelendirilmesi.

AKUT RENAL HASAR EVRELERİ						
	EVRE I < 1.6 mg/dl (< 140 µmol/L)	EVRE II 1.7–2.5 mg/dl (141 – 220 µmol/L)	EVRE III 2.6–5.0 mg/dl (221 – 439 µmol/L)	EVRE IV 5.1–10 mg/dl (440 – 880 µmol/L)	EVRE V > 10.0 mg/dl (> 880 µmol/L)	
OLGULAR						
1		X				
2		X				
3	X					
4		X				
5		X				
6		X				
7				X		
8				X		
9		X				
10	X					

4.2. Test Grubu

4.2.1. Olgu 1'e Ait Laboratuvar Bulguları

Tablo 16. Çalışmaya dahil edilen test grubu içerisindeki 1. olgu.

BUN (mg/dl)	Serum Kreatinin (mg/dl)	Ürobilinojen (µmol/L)	Bilirubin (µmol/L)	Keton (mmol/L)	Kreatinin (mmol/L)	Kan (Ery/µL)	Protein (g/L)	Mikroalbumin (mg/L)	Nitrit (µmol/L)	Lökosit (Leuko/µL)	Glukoz (mmol/L)	USG	PH	Askorbik asit	D-dimer (mg/L)
18	1.7	3.4	17	-	4	-	1	150	-	-	-	1020	7	0	4.0

4.2.2. Olgu 2'ye Ait Laboratuvar Bulguları

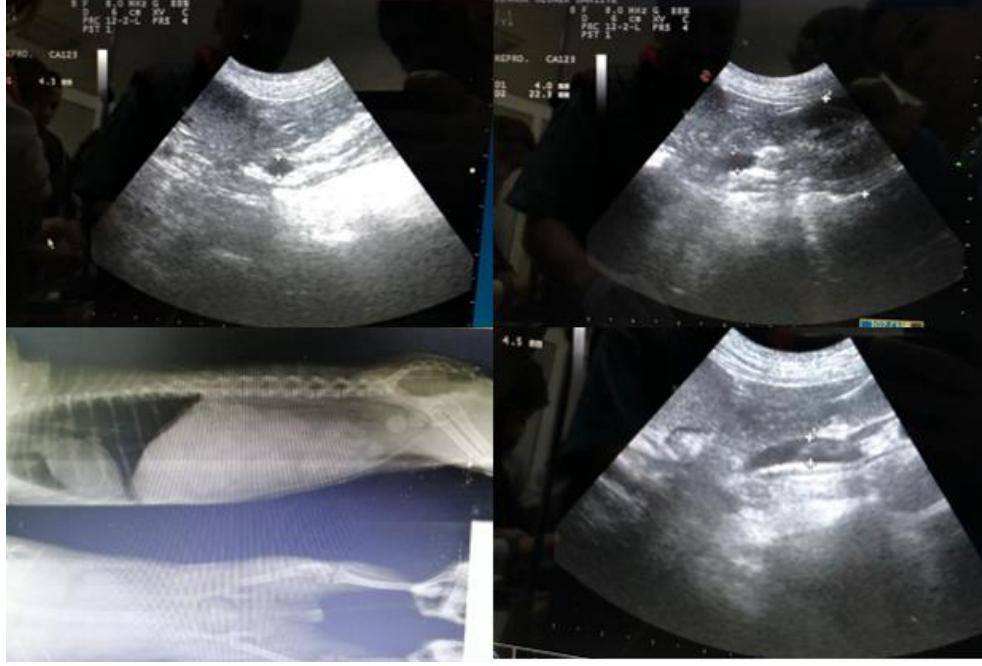
Tablo 17. Çalışmaya dahil edilen test grubu içerisindeki 2. olgu.

BUN (mg/dl)	12
Serum Kreatinin (mg/dl)	1.8
Ürobilinojen (μ mol/L)	3.4
Bilirubin (μ mol/L)	8.6
Keton (mmol/L)	-
Kreatinin (mmol/L)	0.9
Kan (Ery/ μ L)	-
Protein (g/L)	1
Mikroalbumin (mg/L)	100
Nitrit (μ mol/L)	-
Lökosit (Leuko/ μ L)	-
Glukoz (mmol/L)	-
USG	1025
PH	9
Askorbik asit	0
D-dimer (mg/L)	1.0

4.2.3. Olgu 3'e Ait Laboratuvar Bulguları

Tablo 18. Çalışmaya dahil edilen test grubu içerisindeki 3. olgu.

BUN (mg/dl)	69
Serum Kreatinin (mg/dl)	1.5
Ürobilinojen (μ mol/L)	17
Bilirubin (μ mol/L)	-
Keton (mmol/L)	-
Kreatinin (mmol/L)	0.9
Kan (Ery/ μ L)	10
Protein (g/L)	0.3
Mikroalbumin (mg/L)	150
Nitrit (μ mol/L)	-
Lökosit (Leuko/ μ L)	-
Glukoz (mmol/L)	-
USG	1020
PH	7
Askorbik asit	5.7
D-dimer (mg/L)	0.2



Resim 14. Çalışma kapsamına dahil edilen 3 numaralı olguya ait ultrasonografik muayene ve radyografi görüntüleri.

4.2.4. Olgu 4'e Ait Laboratuvar Bulguları

Tablo 19. Çalışmaya dahil edilen test grubu içerisindeki 4. olgu.

BUN (mg/dl)	12
Serum Kreatinin (mg/dl)	2.3
Ürobilinojen (μ mol/L)	3.4
Bilirubin (μ mol/L)	-
Keton (mmol/L)	-
Kreatinin (mmol/L)	0.9
Kan (Ery/ μ L)	-
Protein (g/L)	0.3
Mikroalbumin (mg/L)	150
Nitrit (μ mol/L)	-
Lökosit (Leuko/ μ L)	-
Glukoz (mmol/L)	-
USG	1020
PH	7.5
Askorbik asit	0
D-dimer (mg/L)	3.5

4.2.5. Olgu 5'e Ait Laboratuvar Bulguları

Tablo 20. Çalışmaya dahil edilen test grubu içerisindeki 5. olgu.

BUN (mg/dl)	Serum Kreatinin (mg/dl)	Ürobilinojen (μ mol/L)	Bilirubin (μ mol/L)	Keton (mmol/L)	Kreatinin (mmol/L)	Kan (Ery/ μ L)	Protein (g/L)	Mikroalbumin (mg/L)	Nitrit (μ mol/L)	Lökosit (Leuko/ μ L)	Glukoz (mmol/L)	USG	PH	Askorbik asit	D-dimer (mg/L)
98	2.3	3.4	17	-	0.9	-	1	150	-	-	-	1010	7.5	0	>10

4.2.6. Olgu 6'ya Ait Laboratuvar Bulguları

Tablo 21. Çalışmaya dahil edilen test grubu içerisindeki 6. olgu.

BUN (mg/dl)	Serum Kreatinin (mg/dl)	Ürobilinojen (μ mol/L)	Bilirubin (μ mol/L)	Keton (mmol/L)	Kreatinin (mmol/L)	Kan (Ery/ μ L)	Protein (g/L)	Mikroalbumin (mg/L)	Nitrit (μ mol/L)	Lökosit (Leuko/ μ L)	Glukoz (mmol/L)	USG	PH	Askorbik asit	D-dimer (mg/L)
26	1.7	17	-	-	0.9	80	0.3	-	-	-	-	1020	6	5.7	4.0

4.2.7. Olgu 7'ye Ait Laboratuvar Bulguları

Tablo 22. Çalışmaya dahil edilen test grubu içerisindeki 7. olgu.

BUN (mg/dl)	Serum Kreatinin (mg/dl)	Ürobilinojen (μ mol/L)	Bilirubin (μ mol/L)	Keton (mmol/L)	Kreatinin (mmol/L)	Kan (Ery/ μ L)	Protein (g/L)	Mikroalbumin (mg/L)	Nitrit (μ mol/L)	Lökosit (Leuko/ μ L)	Glukoz (mmol/L)	USG	PH	Askorbik asit	D-dimer (mg/L)
86	2.6	3.4	-	-	4.4	-	0.3	150	-	-	-	1020	7	0	>10

4.2.8. Olgu 8'e Ait Laboratuvar Bulguları

Tablo 23. Çalışmaya dahil edilen test grubu içerisindeki 8. olgu.

BUN (mg/dl)	Serum Kreatinin (mg/dl)	Ürobilinojen (μ mol/L)	Bilirubin (μ mol/L)	Keton (mmol/L)	Kreatinin (mmol/L)	Kan (Ery/ μ L)	Protein (g/L)	Mikroalbumin (mg/L)	Nitrit (μ mol/L)	Lökosit (Leuko/ μ L)	Glukoz (mmol/L)	USG	PH	Askorbik asit	D-dimer (mg/L)
82	2.6	3.4	-	-	0.9	-	1	-	-	-	-	1020	7	0	>10

4.2.9. Olgu 9'a Ait Laboratuvar Bulguları

Tablo 24. Çalışmaya dahil edilen test grubu içerisindeki 9. olgu.

BUN (mg/dl)	Serum Kreatinin (mg/dl)	Ürobilinojen (μ mol/L)	Bilirubin (μ mol/L)	Keton (mmol/L)	Kreatinin (mmol/L)	Kan (Ery/ μ L)	Protein (g/L)	Mikroalbumin (mg/L)	Nitrit (μ mol/L)	Lökosit (Leuko/ μ L)	Glukoz (mmol/L)	USG	PH	Askorbik asit	D-dimer (mg/L)
18	2.5	3.4	17	-	26.5	10	1	150	-	-	-	1030	6	5.7	1.6

4.2.10. Olgu 10'a Ait Laboratuvar Bulguları

Tablo 25. Çalışmaya dahil edilen test grubu içerisindeki 10. olgu.

BUN (mg/dl)	Serum Kreatinin (mg/dl)	Ürobilinojen (μ mol/L)	Bilirubin (μ mol/L)	Keton (mmol/L)	Kreatinin (mmol/L)	Kan (Ery/ μ L)	Protein (g/L)	Mikroalbumin (mg/L)	Nitrit (μ mol/L)	Lökosit (Leuko/ μ L)	Glukoz (mmol/L)	USG	PH	Askorbik asit	D-dimer (mg/L)
12	0.7	-	17	-	4.4	200	0.3	150	-	-	-	1015	7	5.7	1.6

4.3. Kontrol Grubu

4.3.1. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 1 Numaralı Köpeğe Ait Laboratuvar Bulguları

Tablo 26. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu içerisindeki 1 numaralı köpek.

BUN (mg/dl)	Serum Kreatinin (mg/dl)	Ürobilinojen (μ mol/L)	Bilirubin (μ mol/L)	Keton (mmol/L)	Kreatinin (mmol/L)	Kan (Ery/ μ L)	Protein (g/L)	Mikroalbumin (mg/L)	Nitrit (μ mol/L)	Lökosit (Leuko/ μ L)	Glukoz (mmol/L)	USG	PH	Askorbik asit	D-dimer (mg/L)
24	0.9	3.4	-	-	0.9	-	-	10	-	-	-	1025	7.5	0	1.4

4.3.2. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 2 Numaralı Köpeğe Ait Laboratuvar Bulguları

Tablo 27. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu içerisindeki 2 numaralı köpek.

BUN (mg/dl)	Serum Kreatinin (mg/dl)	Ürobilinojen (μ mol/L)	Bilirubin (μ mol/L)	Keton (mmol/L)	Kreatinin (mmol/L)	Kan (Ery/ μ L)	Protein (g/L)	Mikroalbumin (mg/L)	Nitrit (μ mol/L)	Lökosit (Leuko/ μ L)	Glukoz (mmol/L)	USG	PH	Askorbik asit	D-dimer (mg/L)
28	0.6	3.4	-	-	0.9	-	-	10	-	-	-	1030	7	0	<0. 1

4.3.3. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 3 Numaralı Köpeğe Ait Laboratuvar Bulguları

Tablo 28. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu içerisindeki 3 numaralı köpek.

BUN (mg/dl)	Serum Kreatinin (mg/dl)	Ürobilinojen (μ mol/L)	Bilirubin (μ mol/L)	Keton (mmol/L)	Kreatinin (mmol/L)	Kan (Ery/ μ L)	Protein (g/L)	Mikroalbumin (mg/L)	Nitrit (μ mol/L)	Lökosit (Leuko/ μ L)	Glukoz (mmol/L)	USG	PH	Askorbik asit	D-dimer (mg/L)
18	0.6	17	-	-	0.9	-	-	10	-	-	-	1030	7	0	<0.1

4.3.4. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 4 Numaralı Köpeğe Ait Laboratuvar Bulguları

Tablo 29. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu içerisindeki 4 numaralı köpek.

BUN (mg/dl)	Serum Kreatinin (mg/dl)	Ürobilinojen (μ mol/L)	Bilirubin (μ mol/L)	Keton (mmol/L)	Kreatinin (mmol/L)	Kan (Ery/ μ L)	Protein (g/L)	Mikroalbumin (mg/L)	Nitrit (μ mol/L)	Lökosit (Leuko/ μ L)	Glukoz (mmol/L)	USG	PH	Askorbik asit	D-dimer (mg/L)
26	1.4	3.4	-	-	4.4	-	0.3	10	-	-	-	1030	6	0	1.6

4.3.5. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 5 Numaralı Köpeğe Ait Laboratuvar Bulguları

Tablo 30. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu içerisindeki 5 numaralı köpek.

BUN (mg/dl)	Serum Kreatinin (mg/dl)	Ürobilinojen (μ mol/L)	Bilirubin (μ mol/L)	Keton (mmol/L)	Kreatinin (mmol/L)	Kan (Ery/ μ L)	Protein (g/L)	Mikroalbumin (mg/L)	Nitrit (μ mol/L)	Lökosit (Leuko/ μ L)	Glukoz (mmol/L)	USG	PH	Askorbik asit	D-dimer (mg/L)
22	0.7	3.4	-	-	0.9	-	0.3	10	-	-	-	1025	7.5	0	<0.1

4.3.6. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 6 Numaralı Köpeğe Ait Laboratuvar Bulguları

Tablo 31. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu içerisindeki 6 numaralı köpek.

BUN (mg/dl)	Serum Kreatinin (mg/dl)	Ürobilinojen (μ mol/L)	Bilirubin (μ mol/L)	Keton (mmol/L)	Kreatinin (mmol/L)	Kan (Ery/ μ L)	Protein (g/L)	Mikroalbumin (mg/L)	Nitrit (μ mol/L)	Lökosit (Leuko/ μ L)	Glukoz (mmol/L)	USG	PH	Askorbik asit	D-dimer (mg/L)
53	0.7	3.4	-	-	4.4	10	-	10	-	-	-	1025	7	0	0.6

4.3.7. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 7 Numaralı Köpeğe Ait Laboratuvar Bulguları

Tablo 32. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu içerisindeki 7 numaralı köpek.

BUN (mg/dl)	Serum Kreatinin (mg/dl)	Ürobilinojen (μ mol/L)	Bilirubin (μ mol/L)	Keton (mmol/L)	Kreatinin (mmol/L)	Kan (Ery/ μ L)	Protein (g/L)	Mikroalbumin (mg/L)	Nitrit (μ mol/L)	Lökosit (Leuko/ μ L)	Glukoz (mmol/L)	USG	PH	Askorbik asit	D-dimer (mg/L)
16	0.6	3.4	-	-	0.9	-	-	10	-	-	-	1030	7	0	1.4

4.3.8. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 8 Numaralı Köpeğe Ait Laboratuvar Bulguları

Tablo 33. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu içerisindeki 8 numaralı köpek.

BUN (mg/dl)	Serum Kreatinin (mg/dl)	Ürobilinojen (μ mol/L)	Bilirubin (μ mol/L)	Keton (mmol/L)	Kreatinin (mmol/L)	Kan (Ery/ μ L)	Protein (g/L)	Mikroalbumin (mg/L)	Nitrit (μ mol/L)	Lökosit (Leuko/ μ L)	Glukoz (mmol/L)	USG	PH	Askorbik asit	D-dimer (mg/L)
23	0.4	3.4	-	-	0.9	-	-	10	-	-	-	1025	6	0	<0.1

4.3.9. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 9 Numaralı Köpeğe Ait Laboratuvar Bulguları

Tablo 34. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu içerisindeki 9 numaralı köpek.

BUN (mg/dl)	Serum Kreatinin (mg/dl)	Ürobilinojen (μ mol/L)	Bilirubin (μ mol/L)	Keton (mmol/L)	Kreatinin (mmol/L)	Kan (Ery/ μ L)	Protein (g/L)	Mikroalbumin (mg/L)	Nitrit (μ mol/L)	Lökosit (Leuko/ μ L)	Glukoz (mmol/L)	USG	PH	Askorbik asit	D-dimer (mg/L)
19	0.4	3.4	-	-	0.9	-	-	10	-	-	-	1025	6.5	5.7	<0.1

4.3.10. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 10 Numaralı Köpeğe Ait Laboratuvar Bulguları

Tablo 35. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu içerisindeki 10 numaralı köpek.

BUN (mg/dl)	Serum Kreatinin (mg/dl)	Ürobilinojen (μ mol/L)	Bilirubin (μ mol/L)	Keton (mmol/L)	Kreatinin (mmol/L)	Kan (Ery/ μ L)	Protein (g/L)	Mikroalbumin (mg/L)	Nitrit (μ mol/L)	Lökosit (Leuko/ μ L)	Glukoz (mmol/L)	USG	PH	Askorbik asit	D-dimer (mg/L)
15	1.1	17	-	-	0.9	-	-	10	-	-	-	1020	6.5	0	<0.1

4.3.11. Her İki Gruba Ait Renal Analizler

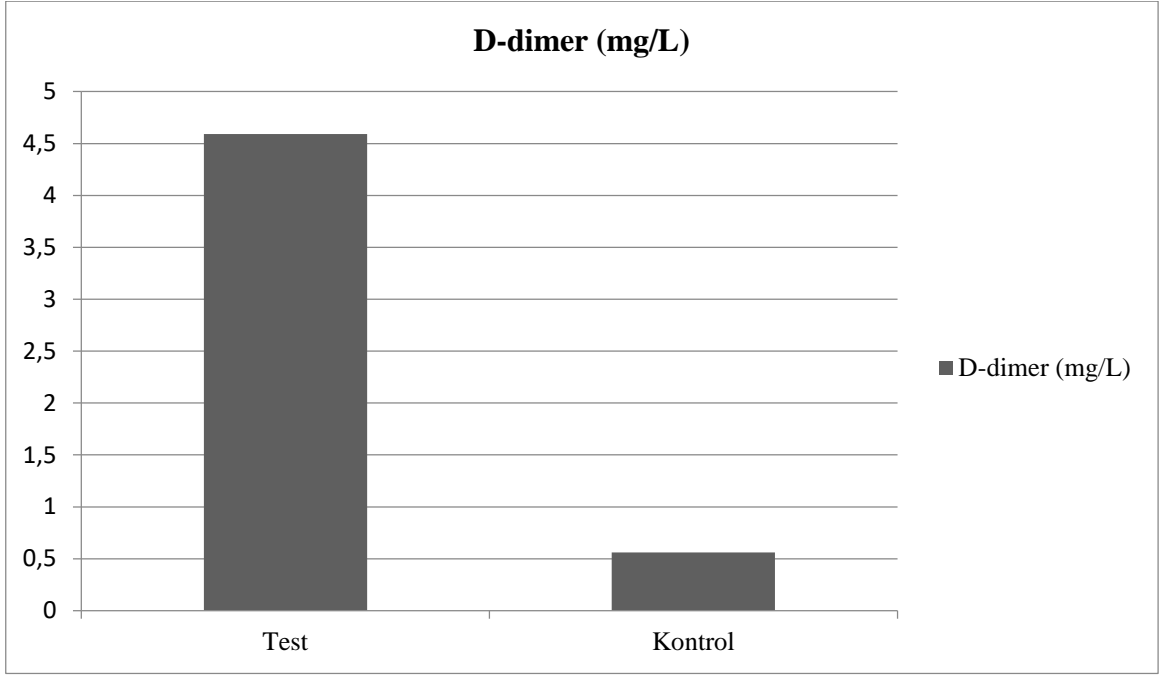
Tablo 36. Çalışmaya dahil edilen gruplarda BUN, serum kreatinin ve D-dimer düzeyleri.

	BUN (mg/dl)	Serum Kreatinin (mg/dl)	D-dimer (mg/L)
OLGU			
1	18	1.7	4.00
2	12	1.8	1.00
3	69	1.5	0.20
4	12	2.3	3.50
5	98	2.3	>10
6	26	1.7	4.00
7	86	2.6	>10
8	82	2.6	>10
9	18	2.5	1.60
10	12	0.7	1.60
KONTROL			
1	24	0.9	1.40
2	28	0.6	<0.1
3	18	0.6	<0.1
4	26	1.4	1.60
5	22	0.7	<0.1
6	53	0.7	0.60
7	16	0.6	1.40
8	23	0.4	<0.1
9	19	0.4	<0.1
10	15	1.1	<0.1

Tablo 37. Test ve kontrol grubu köpeklerde D-dimer konsantrasyonlarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi.

	Test	Kontrol	p değeri
D-dimer (mg/L)	4.59 ± 3.94 (0.20-10.00)	0.56 ± 0.64 (0.10-1.60)	0.001

Test grubu ve kontrol grubu köpeklere ait verilerin değerlendirilmesi sonucu hasta grubu köpeklerde D-dimer konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı artış belirlendi (p<0.001).



Şekil 12. Test ve kontrol grubu köpeklerde D-dimer konsantrasyonuna ait kutu grafiği.

5. TARTIŞMA

Akut renal hasar, böbreklerde hızlı hemodinamik, filtrasyon veya tubulointerstisyel fonksiyon kaybına bağlı olarak metabolik toksinlerin vücuttan atılamaması ve birikmesiyle sıvı, elektrolit ve asit-baz dengesinin düzensizliği olarak tanımlanmaktadır (Cowgill ve Lanston, 2011). Akut renal hasarın etiyojisi, böbrek fonksiyonunu değiştiren koşulların kökeni, kapsamı ve süresine göre çok faktörlüdür. Hemodinamik (prerenal) değişiklikler, intrinsik paraneşimal hasar ve postrenal nedenler ARH'nin yapısal ve/veya işlevsel düzensizliklerine katkıda bulunur. Akut renal hasara neden olan faktörler (prerenal, intrinsik renal, postrenal) klinik olarak tanımlanabilir değildir. Akut renal hasarın etiyojisi coğrafî olarak, türler arasında farklıdır ve bunların prevalansı zaman içinde değişiklik göstermektedir (Cowgill ve Lanston, 2011). Yapılan çalışmalarda en sık bildirilen ARH nedenleri hemodinamik azalma (örn. hipotansiyon ve hipovolemi); bulaşıcı hastalıklar (örn. leptospirosis ve piyelonefritis); nefrotoksik ajanlara maruz kalma (örn. steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar ve zambak zehirlenmesi); ve idrar yollarının tıkanması (örn. ürolitiazis) olarak bildirilmektedir (Legatti ve ark, 2018). Bizim çalışmamızda hasta grubunda yer alan 4 köpekte üriner sistemle ilgili belirtiler mevcuttu. Diğer 6 olguda herhangi bir belirti olmamasına rağmen biyokimyasal analizler sonucu BUN ve kreatinin değerlerindeki artışa bağlı olarak idrar ve ultrasonografik muayene sonrasında çalışma kapsamına dahil edildi. Bu nedenle bu çalışmada etiyojistik değerlendirmede bulunulmamıştır.

Akut renal hasarı olan 164 köpekte yapılan bir çalışmada köpekler yaş aralığına göre sınıflandırılmış, akut renal hasar görölme yaşı ortalaması (0.16-16.0 yaşları arasındaki 164 köpekte yapılan çalışmaya göre) 7 olarak belirtilmiştir (Thoen ve Kerl, 2011). Bizim çalışmamızda yaş aralığı 3 ile 12 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 7.6 olarak bulunmuştur.

Böbrek hasarının belirlenmesi amacıyla birçok biyobelirteç test edilmiş ve kullanılmıştır. Başlıcaları, fonksiyonel belirteçler (kreatinin ve β 2-globulin), idrardaki düşük ve yüksek moleköl ağırlıklı proteinler (albumin, transferrin, retinol bağlayıcı globulin, romatoid faktör, immünglobulin G), sitotoksisite belirteçleri (BB50, BBA, HF5 gibi tübüler antijenler), idrarda bulunan enzimler (N-glukozaminidaz, β - galaktozidaz, c-glutamil transferaz) ve biyokimyasal belirteçler (6-keto PGF2 α , PGE2 ve TXB2 gibi eikozanoidler, fibronektin, kalikrein, idrardaki sialik asit ve glikozaminoglikanlar) olarak sınıflandırılmaktadır (Köse ve Maden, 2015).

Akut renal hasar ani bir azotemi başlangıcı veya bir haftadan daha kısa süreli bir hastalık durumu ile karakterizedir; bununla birlikte, altta yatan üriner veya sistemik hastalıklarda sekonder akut üremi gelişebilir ve hayvanlarda daha uzun süreli hastalık tablosu görülebilir. Hastane ortamında serum kreatinininde aşamalı bir artış veya idrar çıkışında azalma gelişmedikçe, şiddetli azotemi gelişmeden önce hayvanlarda ARH'nin başlangıcını yakalamak zordur (Worwag ve Langston, 2008). Bu çalışmaya dahil edilen olgular, artan BUN ve serum kreatinin değerleri doğrultusunda yapılan idrar analizi ve ultrasonografik değerlendirme sonucunda tez çalışması kapsamına alınmıştır. Çalışma kapsamına alınan olgular serum kreatinin değerlerine bakılarak IRIS sınıflandırmasına göre sınıflandırılmıştır. Serum kreatinin değerleri < 1.6 mg/dl olanlar evre 1; 1.7–2.5 mg/dl arasında olanlar evre 2; 2.6–5.0 mg/dl arasında olanlar evre 3; 5.1–10 mg/dl arasında olanlar evre 4; > 10.0 mg/dl olanlar evre 5 olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmamızda evre 1'de 2 köpek; evre 2'de 6 köpek ve evre 3'te 2 köpek bulunmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen kontrol grubundaki köpekleri; kliniğe rutin kontrol için gelen, herhangi bir üriner sistemle ilgili semptomlar göstermeyen, serum kreatinin değeri 1.6 mg/dl'den düşük olan köpekler oluşturmaktadır.

Yapılan çalışmalarda akut renal hasar ile uyumlu olarak; huzursuzluk, depresyon, anoreksia, kusma, ishal ve halsizlik bildirilmiştir. Daha az sıklıkla, nöbetler, sinkop, bradikardi, ataksi ve dispne bildirilmektedir (Worwag ve Langston, 2008). Bu çalışma kapsamına alınan olguların bir kaçında verilen anamnez bilgileri içerisinde iştahsızlık, halsizlik, yeme-içme isteksizliği gibi spesifik olmayan belirtiler söz konusuydu.

Mikroalbumin azalan glomeruler filtrasyon ve nefron hasarının erken belirteçlerindedir. Mikroalbuminüri, hayvanlarda böbrek hastalıklarının erken belirlenmesine yardımcı olan önemli bir klinik bulgudur (Köse ve Maden, 2015). Yapılan çalışmalarda sistemik hipertansiyonlu veya şüpheli kedi ve köpeklerde kalıtsal nefropatinin erken teşhisinde mikroalbuminürinin biyobelirteç olarak kullanılabileceği ifade edilmektedir (Brown, 2005; Brown ve ark, 2006). Mikroalbumin değerinin köpeklerde 25 mg/L'nin altında olması negatif olarak yorumlanır. 25-300 mg/L arasındaki değerler pozitif olarak yorumlanmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen olgularda mikroalbumin pozitif olarak belirlenirken, kontrol grubundaki tüm köpeklerde idrarda mikroalbumin seviyesi 10 mg/L olarak bulunduğundan negatif olarak belirlenmiştir.

İdrar özgül ağırlığı ölçümü, ihtiyaca göre suyun uygun şekilde atılıp atılmadığını veya korunup korunmadığını değerlendirerek böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesine yardımcı

olmak için sıklıkla kullanılır ve idrarda çözünen madde konsantrasyonu için bir kılavuz sağlar. İdrar özgül ağırlığı ayrıca poliüri varlığını doğrulamaya, idrarda protein, bilirubin ve glikoz kayıplarının değerlendirilmesine ve hastanın hidrasyon durumunun değerlendirilmesine yardımcı olmaktadır (IRIS,2015). Sağlıklı köpeklerde USG ve idrar osmolalitesinin yaşa ve cinsiyete bağlı etkisini inceleyen bir çalışmada osmolalite ve USG değerlerinin sağlıklı köpekler arasında büyük farklılıklar gösterdiği sonucuna varılmıştır. İdrar konsantrasyonu genellikle akşamları daha düşük ve cinsiyetle ilişkili olmadığı belirtilmiştir. İdrar konsantrasyonunun yaşla birlikte azaldığı belirlenmiştir (Vonderer ve ark, 1996). Akut renal hasarlı 99 köpekte yapılan retrospektif bir çalışmada ortalama spesifik gravite değeri 1.013 olarak tespit edilmiştir (Vaden ve ark, 1997). Bizim çalışmamızda kontrol grubundaki köpeklerde USG değerleri sağlıklı hayvanlarda görülen 1020-1040 değerleri arasında iken; çalışmadaki olgularda bu değer 1020'nin altında seyrettiği gözlenmiştir. Çalışmamızda USG değerinde yaşa ve cinsiyete bağlı farklılık gözlemlenmemiştir.

Tanısal görüntüleme, böbreklerin büyüklüğü ve şeklinin ve ürolitlerin varlığının değerlendirilmesi için endikedir. Abdominal radyografiler böbrek boyutunun değerlendirilmesine, radyo-opak ürolitlerin tanımlanması ve mesanedeki idrar miktarının değerlendirilmesine olanak sağlar. Ultrasonografi radyografiye ek olarak böbrek boyutunda daha kesin ölçümler, böbrek parankiminin ekojenitesinin belirlenmesi ve böbreklerdeki kistlerin veya kitlelerin belirlenmesi amacıyla kullanılır. Ultrasonografik muayenede piyelektazi (renal pelvisin dilatasyonu) ile piyelonefritis, korteksin diffuz kalınlaşması ve lenfosarkom görülebilir (Ross, 2011). Perirenal sıvı birikimi, idrar kaçağı, kanama, apse veya neoplazinin ultrasonografik bir özelliği olarak tanımlanmıştır. Yapılan retrospektif bir çalışmada nefrotoksisite, leptospirosis, üreter tıkanıklığı, böbrek lenfoması, üreteronefrolitiazis, prostatik üretral tıkanıklık, interstisyel nefrit ve üreterit nedeniyle akut renal hasar görülen köpek ve kedilerde, perirenal efüzyon ultrasonografik bulgu olarak bildirmiştir (Holloway ve O'Brien, 2007). Bizim çalışmamızda yapılan ultrasonografik muayene kapsamında iki köpekte perirenal efüzyon, bir köpekte radyografik ve ultrasonografik görüntüleme sonucu ürolithiasis saptanmıştır.

D-dimer, çapraz bağlı fibrinin yıkımına bağlı oldukça spesifik bir markördür. D-dimer ölçümü, PE tanısı için mevcut uluslararası kılavuzlar tarafından klinik tahmin kuralları ile birlikte önerilmektedir (Lindner ve ark, 2014). Öte yandan fibrinin kendisi, kanser, enfeksiyon veya nekroz gibi geniş bir spektrumda yükselir. Bu da PE tanısı için D-dimerin düşük pozitif prediktif değeri ile sonuçlanmaktadır. Pulmoner emboli tanısında D-dimer

ölçümü, renal yetmezliği olan hastalarda, D-dimer seviyelerinin böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olarak arttığı durumlarda spesifitesi önemli ölçüde azalmıştır (Lindner ve ark, 2014). Bu bulgu, renal yetmezlikte artmış fibrin bozulmasının bir sonucu olarak yorumlanmaktadır. Güncel kılavuzlarda, renal yetmezliği olan hastalarda D-dimer'in tanısal değeri hakkında bir açıklama bulunmamaktadır (Lindner ve ark, 2014). Yapılan çalışmalarda, PE olasılığını ortadan kaldıran D-dimer seviyesinin, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda normal glomerüler filtrasyon hızına sahip hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bildirilmektedir. D-dimer seviyesinin böbrek fonksiyon bozukluğu derecesi ile anlamlı bir korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Lindner ve ark, 2014). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda D-dimer'in PE olasılığını dışlama özgülüğü artan böbrek fonksiyon bozukluğu ile önemli ölçüde azalmıştır (Lindner ve ark, 2014). Bu tez çalışmasının ana çıkış noktasını da D-dimer seviyesinin renal fonksiyonları değişen köpeklerde de farklılaşabileceği düşüncesi oluşturmuştur.

Çok merkezli bir retrospektif çalışmaya dahil edilen PE şüphesi olan 1.625 hastanın analizi yapılan bir çalışmada hastalar glomeruler filtrasyon hızına göre üç gruba ayrılmıştır. Glomeruler filtrasyon hızı ≥ 90 ml/dk olan hastalar normal böbrek fonksiyonu, 60-89 ml/dk hafif renal yetmezlik, 30-59 ml/dk orta derecede renal yetmezlik olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmaya göre normal GFR'li hastalarda negatif D-dimer %46, hafif renal yetmezlik olan hastalarda %31, orta derecede renal yetmezlik olanlarda %11 olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak, D-dimer'in klinik yararlılığı böbrek yetmezliği ile azaldığı tespit edilmiştir (Ebadi ve ark, 2014). Bu tez çalışmasında glomeruler filtrasyon hızı değerlendirilmemiştir.

Böbrek fonksiyonunun azalmasının semptomları spesifik değildir ve genellikle halsizlik ve iştah azalması içermektedir. Hastalık aynı zamanda kardiyovasküler hastalık, anemi veya perikarditis gibi bilinen komplikasyonlarından birine yol açtığına da tanımlanabilir (Cowgill ve Langston, 2011). Ayrıca, anormal albümin atılımı veya azalmış böbrek fonksiyonu ile ortaya çıkan ve üç aydan fazla devam eden azalmış glomerüler filtrasyon hızı böbrek hasarının varlığı olarak kabul edilmektedir (Chen ve Busse, 2017). Venöz tromboemboli riski; hafif veya ileri KBH, nefrotik sendrom, son evre böbrek hastalığı ve böbrek nakli sonrası KBH spektrumunda artar. Bu artmış risk, prokoagülanların aktivasyonu, azalmış endojen antikoagülanlar, artmış trombosit aktivasyonu ve agregasyonu ve azalmış fibrinolitik aktivite dahil altta yatan hemostatik düzensizliklere bağlı olabilir (Mohammed ve Khalil, 2016). Plazma D-dimer düzeyinin ölçülmesi, tıbbi hastada şüpheli derin ven trombozunda yararlı bir tanı yardımcısı olarak gösterilmiştir. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda D-dimer düzeyini

değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada, tüm hastalarda önemli ölçüde D-dimer yükselmesi tespit edilmiştir (Mohammed ve Khalil, 2016). Bu bulgular 18 diyabetik nefropati hastasında yapılan çalışmalarla desteklenmiş ve nefrosklerozlu 16 hipertansif hastada D-dimer anlamlı olarak yükselmiştir. Çalışmada ayrıca D-dimer seviyesi ile GFH arasındaki ilişkiyi değerlendirme amaçlanmış ancak korelasyon bulunmamıştır (Mohammed ve Khalil, 2016). Çalışmada D-dimerin hastalığın süresi ile ilişkili olarak anlamlı olduğu, en yüksek düzeylerin 3 yıldan fazla hastalığı olan hastalarda bulunduğunu gözlemlenmiştir. Diğer taraftan diyaliz süresi ile D-dimer yüksekliği arasında bir ilişki bulunmamıştır (Mohammed ve Khalil, 2016).

D-dimer seviyesi sağlıklı hayvanlarda 0.1 mg/L'den düşük olmalıdır (Mohammed ve Khalil, 2016; Lindner ve ark, 2014). Tez çalışmamıza dahil edilen tüm ARH'li olgularda D-dimer seviyesi 0.1 mg/L'den yüksek bulunmuştur. Bazı olgularda cihazın maksimum ölçüm değeri olan 10 mg/L aşıldığı için değer tam olarak tespit edilememiştir. Bizim çalışmamızda kontrol grubundaki 10 köpekte D-dimer seviyeleri ortalama olarak $0,56 \pm 0,64$ (0.10-1.60), hasta grubundaki köpeklerde 10 olguda D-dimer seviyeleri ortalama olarak $4,59 \pm 3,94$ (0.2-10.00) bulunmuştur. Akut renal hasarlı grup ve kontrol grubu köpeklere ait verilerin değerlendirilmesi sonucu ARH'li köpeklerde D-dimer seviyelerinde istatistiksel anlamlı artış belirlenmiştir ($p < 0.001$). Yapılan çalışmalara paralel olarak böbreklerdeki fonksiyon kaybı ve hasara bağlı olarak D-dimer seviyelerinin, normal biyokimya ve idrar değerlerine sahip hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak akut renal hasarlı köpeklerde prefibrinolitik aktivitenin bir göstergesi olarak fibrin yıkılma ürünü olan D-dimer seviyelerinin yükselebileceği, normal ve rutin serum biyokimyasal analizlerin yanı sıra D-dimer seviyelerinin de ölçülmesinin gerek prognostik açıdan gerekse teşhis ve sağaltım yönünden önem arz ettiği öne sürülebilir. D-dimer seviyelerinin yükseldiği olgularda tromboemboli dışlanmalı, doku doppleri ile desteklenen non-invaziv görüntülemenin yanı sıra renal arterlerin de gözden geçirilmesi ve bu bağlamda buna yönelik sağaltım protokollerinin uygulanması mümkün kılınabilir. Altta yatan etiyolojik sebeplerin ortadan kaldırılmasının yanı sıra düşük moleküler ağırlıklı heparin türevlerinin sağaltıma ek olarak eşlik ettirilmesi tromboembolik olayların engellenmesine olanak sağlayabilir. Veteriner hekimliği alanında klinik pratiğe yönelik olarak akut renal hasarlı köpeklerde evrelendirmeyi müteakip D-dimer analizlerinin gerçekleştirilmesi hastalığın sağaltım süresince tekrarlanan analizlerin yapılması yarar sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- Abuelo JG.** Normotensive ischemic acute renal failure. *The New England Journal of Medicine* 2007, 357(8), 797-805.
- Akbaş SH, Can M, Kılıçaslan İ, Özdem S, Çete Y, Gültekin M.** Acil Servise Başvuran Yüksek D-dimer Düzeyli Hastalarda Tanı Dağılımı ve D-dimer Düzeylerinin Hastaneye Yatış ve Ölüm Oranları ile İlişkisi. *Türkiye Acil Tıp Dergisi* 2004, 4(4), 149-154.
- Ash SR.** An explanation for uremic hypothermia. *The International Journal of Artificial Organs* 1991, 14(2), 67-69.
- Awad AS, Rouse M, Huang L, Vergis AL, Reutershan J, Cathro HP, Linden J, Okusa MD.** Compartmentalization of neutrophils in the kidney and lung following acute ischemic kidney injury. *Kidney International* 2009, 75(7), 689-698.
- Behrend EN, Grauer GF, Mani I, Groman RP, Greco DS.** Hospital-acquired acute renal failure in dogs: 29 cases (1983-1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1996, 208, 537-541.
- Bellomo R, Bonventre J, Macias W, Pinsky M.** Management of early acute renal failure: focus on post-injury prevention. *Current Opinion in Critical Care* 2005, 11, 542-547.
- Binns SH.** Pathogenesis and pathophysiology of ischemic injury in cases of acute renal failure. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian North American Edition* 1994, 16(1), 31-40.
- Birdane FM.** Köpek ve Kedilerde Akut Renal Yetmezlik/Akut Böbrek Hasarı, *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Science* 2013, 4(2), 1-9.
- Blomback B, Hessel B, Hogg D, Therkildsen L.** A two-step fibrinogen–fibrin transition in blood coagulation. *Nature* 1978, 275, 501-505.
- Braun JP, Lefebvre HP, Watson AD.** Creatinine in the dog: a review. *American Society for Veterinary Clinical Pathology* 2003, 32(4), 162-179.
- Brown S.** Physiology of the kidneys. In: Bartges J, Polzin DJ (eds), *Nephrology and Urology of Small Animals*, Blackwell Publishing, 2011, 10-17.

Brown S, Brown C, Surdyk K. The Importance of Proteinuria and Microalbuminuria. WSAVA/FECAVA/CSAVA Congress. Prag, 2006, 9-11.

Brown SA. The use of microalbuminuria as a screening tool in practice. The North American Veterinary Conference. Orlando, 2005, 516-7.

Campbell A. Grapes, raisins and sultanas, and other foods toxic to dogs. *UK-Vet Companion Animal* 2007, 12(1), 1-3.

Chen H, Busse LW. Novel Therapies for Acute Kidney Injury. *Kidney International Reports* 2017, 2, 785-799.

Chew DJ, Gieg JA. Fluid therapy during intrinsic renal failure. In: DiBartola SP (ed), Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice. 3rd Edition, St. Louis (MO), Saunders Elsevier; 2006, 518-540.

Chew DJ. Fluid therapy during intrinsic renal failure. In: DiBartola SP (ed), Fluid Therapy in Small Animal Practice, Philadelphia, PA:WB Saunders, 2000, 410-427.

Cianciolo RE, Bischoff K, Ebel JG, Van Winkle TJ, Goldstein RE, Serfilippi LM. Clinicopathologic, histologic, and toxicologic findings in 70 cats inadvertently exposed to pet food contaminated with melamine and cyanuric acid. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2008, 233(5), 729-737.

Coşkun V. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Akut Böbrek Hasarını Saptamada PRIFLE, AKIN ve NRIFLE Kriterlerinin Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun 2013, 49.

Cowgill LD, Francey T. Acute uremia. In: Ettinger SJ, Feldman EC (eds), Textbook of Veterinary Internal Medicine, Volume 2. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2005, 1731-1751.

Cowgill LD, Francey T. Hemodialysis. In: DiBartola SP (ed), Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice. 3rd edition. St. Louis (MO), Saunders Elsevier, 2006, 650-677.

Cowgill LD, Langston C. Acute kidney insufficiency. In: Bartges J, Polzin DJ (eds), Nephrology and Urology of Small Animals, Blackwell Publishing, 2011, 472-523.

Çivilibal M, Yavaş Aksu B. Güncel Kılavuzlar Eşliğinde Akut Böbrek Hasarı, *Haseki Tıp Bülteni* 2015 53, 116-119.

- De Loor J, Daminet S, Smets P, Maddens B, Meyer E.** Urinary Biomarkers for Acute Kidney Injury in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2013, 27, 998-1010.
- Depner TA.** Uremic toxicity: urea and beyond. *Seminars in Dialysis*, 2001, 14(4), s 246-251.
- Devarajan P.** Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* 2006, 17(6), 1503-1520.
- Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM.** Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *The Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007, 5, 296-304.
- Dobson RLM, Motlagh S, Quijano M, Cambron RT, Baker TR, Pullen AM, Regg BT, Bigalow-Kern AS, Vennard T, Fix A, Reimschuessel R, Overmann G, Shan Y, Daston GP.** Identification and Characterization of Toxicity of Contaminants in Pet Food Leading to an Outbreak of Renal Toxicity in Cats and Dogs. *Toxicological Sciences* 2008, 106(1), 251-262.
- Forrester AD, Little SE.** The etiopathogenesis of acute renal failure. *Veterinary Medicine* 1994, 89(3), 204-211.
- Fowler WE, Erickson HP, Hantgan RR, McDonagh J, Hermans J.** Cross-linked fibrinogen dimers demonstrate a feature of the molecular packing in fibrin fibers. *Science* 1981, 211, 287-289.
- Froehling DA, Daniels PR, Swensen SJ, Heit JA, Mandrekar JN, Ryu JH, Elkin PL.** Evaluation of a quantitative D-dimer latex immunoassay for acute pulmonary embolism diagnosed by computed tomographic angiography. *Mayo Clinic proceedings* 2007, 82, 556-560.
- Grauer GF.** Acute renal failure and chronic kidney disease. In: Nelson RW, Couto CG (eds), *Small Animal Internal Medicine*. 4th edition. St. Louis (MO), Mosby Elsevier; 2009, 645-659.
- Grauer GF.** Cystoscopy. In: Elliot J, Grauer GF (eds), *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*. 2 nd ed. England, 2007, 192-197.
- Grauer GF.** Diagnostic imaging of the urinary tract. In: Elliot J, Grauer GF (eds), *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*. 2 nd ed. England, 2007, 126-158.
- Grauer GF.** Management of acute renal failure. In: Elliot J, Grauer GF (eds), *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*. 2 nd ed. England, 2007, 215-222.

Greenberg CS, Devine DV, McCrae KM. Measurement of plasma fibrin D-dimer levels with the use of a monoclonal antibody coupled to latex beads. *American journal of clinical pathology* 1987, 87, 94-100.

Hau AK, Kwan TH, Li PK. Melamine Toxicity and the Kidney. *Journal of the American Society of Nephrology* 2009, 20, 245-250.

Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney International* 2004, 66, 1115-1122.

Holloway A, O'Brien R. Perirenal effusion in dogs and cats with acute renal failure. *Radiology & Ultrasound* 2007, 48(6), 574-579.

Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, Sanicola M. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is upregulated in renal cells after injury. *Journal of Biological Chemistry* 1998, 273, 4135-4142.

IRIS (2006). International Renal Interest Society. Available at: <http://www.iris-kidney.com/index.shtml> (accessed January 7, 2010).

John MA, Elms MJ, O'Reilly EJ, Rylatt DB, Bundesen PG, Hillyard CJ. The simpliRED D dimer test: a novel assay for the detection of crosslinked fibrin degradation products in whole blood. *Thrombosis Research* 1990, 58, 273-281.

Kovalkovicova N, Sutiakova I, Pıstl J, Sutiak V. Some food toxic for pets. *Interdisciplinary Toxicology* 2009; 2(3), 169-176.

Kovarikova S. Urinary biomarkers of renal function in dogs and cats: a review. *Veterinarni Medicina* 2015, 60 (11), 589-602.

Koyner JL, Parikh CR. Clinical utility of biomarkers of AKI in cardiac surgery and critical illness. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2013, 8, 1034-1042.

Köse Sİ, Maden M. Üriner Biyobelirteçler. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2015, 6(1), 7-18.

- Labato MA.** Strategies for management of acute renal failure. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 2001, 31(6), 1265-1287.
- Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R.** Acute kidney injury. *Lancet* 2008, **372**(9653), 1863-1865.
- Langston CE.** Acute Kidney Injury. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E (eds), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 8th ed. Elsevier, Canada, 2017, 4650-4685.
- Le Garreres A, Laroute V, De La Farge F, Boudet KG, Lefebvre HP.** Disposition of plasma creatinine in nonazotaemic and moderately azotaemic cats. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 2007, 9(2), 89-96.
- Lee YJ, Hu YY, Lin YS, Chang CT, Lin FY, Wong ML, Hsu KH, Hsu WL.** Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute canine kidney injury. *BMC Veterinary Research* 2012, 8, 248.
- Lees GE.** Early diagnosis of renal disease and renal failure. *Veterinary clinics of North America. Small animal practice* 2004 34(4), 867–886.
- Legatti SAM, El Dib R, Legatti E, Botan AG, Camargo SAE, Agarwal A, Barretti P, Paes AC.** Acute kidney injury in cats and dogs: A proportional meta-analysis of case series studies. *Public Library of Science One* 2018, 13(1).
- Lindner G, Funk GC, Pfortmueller CA, Leichtle AB, Fiedler GM, Schwarz C, Exadaktylos AK, Puig S.** D-dimer to Rule Out Pulmonary Embolism in Renal Insufficiency. *The American Journal of Medicine* 2014, 127, 343-347.
- Malyszko J.** Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *International journal of clinical chemistry* 2010, 411(19-20), 1412-1420.
- Marques-Sampaio BP, Pereira-Sampaio MA, Henry RW, Favorito LA, Sampaio FJ.** Dog kidney: anatomical relationships between intrarenal arteries and kidney collecting system. *Anatomical Record* 2007, 290(8), 1017-1022.
- Mathews KA, Monteith G.** Evaluation of adding diltiazem therapy to standard treatment of acute renal failure caused by leptospirosis: 18 dogs (1998–2001). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2007, 17, 149-158.

- Mehta RL, Kellum JA, Shah S, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A.** Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care* 2007, 11(2), 31.
- Michel BC, Seerden RJ, Rutten FH.** The cost-effectiveness of diagnostic strategies in patients. *Health Economics* 1996, 5, 307-318.
- Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Yang J, Mitsnefes M, Barasch J, Devarajan P.** Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Journal of American Society of Nephrology* 2004, 15, 3073-3082.
- Mohammed NMS, Khalil HBE.** D-dimer Levels in Patients Presenting Chronic Kidney Disease in Sudan. *American Journal of Medicine and Medical Sciences* 2016, 6(3), 120-122.
- Monaghan K, Nolan B, Labato M.** Feline acute kidney injury: 1. Pathophysiology, etiology and etiology-specific management considerations. *The Journal of Feline Medicine and Surgery* 2012, 14(11), 775-784.
- Mosesson MW.** Fibrinogen and fibrin structure and functions. *The Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005, 3, 1894-1904.
- Murray PT, Palevsky PM.** Acute kidney injury and critical care nephrology. *Nephrology Self-Assessment Program* 2005, 8(3), 173-226.
- Nickel R, Schummer A, Seiferle E, Sack WO.** Urinary organs. In: *The Viscera of the Domestic Mammals*. Springer, New York, 1973.
- Osborne CA, Low DG, Finco DR.** Applied anatomy of the urinary system. In: *Canine and Feline Urology*. WB Saunders, Philadelphia, 1972.
- Özatlı D.** D-Dimer Laboratuvarıdan Güncel Pratiğe. Samsun 35. Ulusal Hematoloji Kongresi, 48-50, 7-10 Ekim 2009, Antalya.
- Padanilam BJ.** Cell death induced by acute renal injury: a perspective on the contributions of apoptosis and necrosis. *American Journal of Physiology Renal Physiology* 2003, 284(4), 608-627.
- Parikh CR, Devarajan P.** New biomarkers of acute kidney injury. *Critical Care Medicine* 2008, 36(4), 159-165.

Price PM, Safirstein RL, Megyesi J. The cell cycle and acute kidney injury. *Kid Intern* 2009, 76(6), 604-613.

Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nature Reviews Nephrology* 2010, 6(2), 107-115.

Radi ZA. Immunopathogenesis of Acute Kidney Injury. *Toxicologic Pathology* 2018, 1-14.

Robert-Ebadi H, Bertolotti L, Combescure C, Le Gal G, Bounameaux H, Righini M. Effects of impaired renal function on levels and performance of D-dimer in patients with suspected pulmonary embolism. *Thrombosis and Haemostasis* 2014, 112(3), 614-620.

Rosner MH. Urinary biomarkers for the detection of renal injury. In: Makowski GS, (ed) *Advances in Clinical Chemistry*, Vol 49. San Diego, CA: Elsevier Academic Press Inc, 2009, 73-97.

Ross L. Acute Kidney Injury in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 2011, 41, 1-14.

Ross L. Acute renal failure. In: Bonagura JD, Twedt DC (eds), *Current Veterinary Therapy*, XIV. St. Louis (MO): Saunders Elsevier, 2009, 879-882.

Segev G. State-of-the-art lecture update on the diagnosis and management of acute kidney injury in the dog. 43rd World Small Animal veterinary association Congress and 9th FASAVA Congress, s 611-612, 25-28 Eylül 2018, Singapur.

Senior DF. Diseases of Urinary System. In: Dunn J (ed), *Textbook of Small Animal Medicine*. WB Saunders, London, 2000, 619-623.

Shitrit D, Heyd J, Raveh D, Rudensky B. Diagnostic value of the D-Dimer test in deep vein thrombosis: improved results by a new assay method and by using discriminate levels. *Thrombosis Research* 2001, 102, 125-131.

Sigrist NE. Use of dopamine in acute renal failure. *Journal of veterinary emergency and critical care* 2007, 17(2), 117-126.

Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Leeper Jr KV, Popovich, Jr J, Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapson VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *The New England Journal of Medicine* 2006, 354, 2317-2327.

Toen ME, Kerl ME. Characterization of acute kidney injury in hospitalized dogs and evaluation of a veterinary acute kidney injury staging system. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2011, 21(6), 648–657.

Tvedten H. Hemostatic Abnormalities. In: Willard MD, Tvedten H (eds), *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*. 5 th ed. Elsevier Saunders, USA, 2012, 92-111.

Vaden SL, Levine J Breitschwerdt EB. A retrospective case-control of acute renal failure in 99 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1997, 11, 58-64.

Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of Acute Kidney Injury *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 2008, 48, 463-493.

Vonderen IK, Kooistra HS, Rijnberk A. Intra- and Interindividual Variation in Urine Osmolality and Urine Specific Gravity in Healthy Pet Dogs of Various Ages. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1997, 11(1), 30-35.

WEB_1 (2019). http://yesko.com/medical_illustrations/stock-illustration-dog-anatomy-06.htm (13.06.2019)

WEB_2 (2020). <https://sharedhealthsupplies.co.uk/product/dirui-h13-cr-13-parameter-urine-test/> (14.01.2020)

WEB_3 (2020). <https://www.healfo.com/productinfo/1181853.html> (18.01.2020)

Worwag S, Langston CE. Acute intrinsic renal failure in cats: 32 cases (1997-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2008, 232(5), 728-732.

EK-1

15.02.2014 tarih ve 28914 sayılı Resmi gazetede yayınlanan Hayvan Deneyleti Etik Kurulu alışma Usul ve Esaslarına dair yonnetmeliğın 2. maddesinin (b) bendinde “Deneysel olmayan klinik veteriner hekimliğı uygulamaları”nda etik kurul onayına gerek olmadığı açık şekilde ifade edilmiştir. Bu çalışmada da sağık durumlarının kontrolü amacıyla hasta hayvanlardan alınan kan numunelerinde çalışıldığından, deneysel araştırma yapılmadığından bu araştırma için etik kurul onayına gerek bulunmamaktadır.