

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

**AKUT RENAL HASARLI KÖPEKLERDE BAĞIRSAK
ULTRASONOGRAFİSİ: BAĞIRSAK-RENAL EKSENİ
ODAKLI PROSPEKTİF DEĞERLENDİRMELER**

GAMZE GÖKÇAY
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Songül ERDOĞAN

AYDIN-2023

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim ve öğretimim boyunca her türlü akademik bilgisini benden esirgemeyen, zamanın ilerisinde düşünceleri, hayranlık uyandıran mesleki profesyonelliği ve tecrübesiyle, tanışmaktan ve kendisiyle çalışma imkanı bulmaktan mutluluk duyduğum çok kıymetli, saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Kerem URAL'a mesleğe ilk adımlarımı attığım bu iki yıllık süreçte bana kattığı donanımlı bilgiler, gösterdiği saygı ve sevgi için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu süreçte akademik bilgi ve tecrübesini bizlerden esirgemeyen, her türlü sorununda beni sabırla dinleyen, yardımcı olmaya çalışan bunları yaparken de sevgi ve sabrını hiç eksik etmeyen güzel tebessümüyle hatırlayacağım, odasının kapısını her an heyecanla çalmak isteyeceğim çok kıymetli saygıdeğer hocam Sayın Doç. Dr. Songül ERDOĞAN'a,

Başta tez çalışmam olmak üzere iki yıllık süreçte akademik bilgi ve birikimleriyle yardımlarını benden esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN'a ve Anabilim Dalımız Öğretim Üyeleri Sayın Prof. Dr. Serdar PAŞA ve Doç. Dr. Mehmet GÜLTEKİN'e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, iki yıllık süreçte her an yanımda olan, tez çalışmamda bana yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım, Vet. Hek. Cansu BALIKÇI, Vet. Hekim Zeynep USTAER, Vet. Hek. Sena KAYA'ya, yine bu süreçte saygı ve sevgiyle çalışmaktan mutluluk duyduğum Vet. Hek. Maria MARTINIUC, Vet. Hek. Nilay ARSLAN Vet. Hek. Tansu KARATAŞ, Vet. Hek. İlayda TENDAR'a, örnek toplamamda bana yardımları dokunan, Vet. Hek. Eyüp Can ÖZKILIÇ, Vet. Hek. Mert ÇÖLLÜ, Vet. Hek. Ece Eylül SÖNMEZ, Vet. Hekim Onur YILMAZER'e

7 yıllık eğitim ve öğretim sürecimin her adımında yanımda olan bana benden çok güvenen, hayat arkadaşım Vet. Hek. Hüseyin Can TEMÜR'a

Aldığım her kararda maddi ve manevi destekleriyle arkamda duran, güvenini her an hissettiğim kıymetli abim Emre GÖKÇAY'a, yine destekleriyle yanımda olan halam Sibel GÖKÇAY BEK'e, yüksek lisans eğitimimi tamamlamamda şüphesiz en büyük katkıyı sağlayan aileme saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
RESİMLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Akut Renal Hasarı	2
2.1.1. Etiyoloji ve Patogenez.....	2
2.1.2. Klinik Bulgular	5
2.1.3. Tanı ve Prognoz	6
2.2. Köpeklerde Renal Bağırsak Eksenİ	10
2.3. Ultrasonografi.....	16
2.3.1. Renal Ultrasonografi.....	16
2.3.2. İntestinal Ultrasonografi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Gereç.....	25
3.1.1. Hayvan Materyali ve Çalışma Dizaynı.....	25
3.2. Yöntem	28
3.2.1. Örneklerin Toplanması	28

3.2.2. Laboratuvar Değerlendirme	28
3.2.3. Ultrasonografik Değerlendirme.	31
4. BULGULAR	36
4.1. Hayvanların Demografik Dağılımları ve Klinik Bulgular.....	36
4.2. Kreatinin ve NGAL Bulguları.....	36
4.3. Renal Ultrasonografi Verileri.....	38
4.4. Bağırsak Ultrasonografi Verileri	40
4.4. Bağırsak- Renal Eksenini.....	43
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	52
KAYNAKLAR	53
EKLER	68
Ek 1. ADÜ-HADYEK	68
Ek 2. Bilgi Onam Formu.....	69
BİLİMSEL ETİK BEYANI	70
ÖZ GEÇMİŞ	71

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ARH	: Akut Renal Hasar
KRH	: Kronik Renal Hasar
NGAL	: Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin
K/M	: Kortiko-Medüller
Ao	: Abdominal Aort
BUN	: Kan Üre Nitrojeni
GI	: Gastrointestinal
PRRs	: Kalıp Tanıma Reseptörleri
DC	: Dentritik Hücreler
SCFA	: Kısa Zincir Yağ Asidi
KDZ	: Kapillar Dolum Zamanı
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1.	Sağlıklı bir böbreğin longitudinal ve transversal düzlemlerde görüntüleri....	18
Resim 2.	Renal uzunluk ve aort çapının ölçümünün şematik gösterimi.....	21
Resim 3.	Normal köpek inen duodenumun uzunlamasına ultrason görüntüsü.....	22
Resim 4.	İdrar kesesi ve inen kolonun uzunlamasına görüntüsü.....	23
Resim 5.	Tek tek duvar katmanlarını gösteren duodenumun uzunlamasına görüntüsü.....	24
Resim 6.	Tez çalışması kapsamında araştırmacının laboratuvarında geçirdiği sürece dair fotografik hafıza.....	30
Resim 7.	Analitik ölçüm için kullanılan kuru sistem biyokimya cihazı.....	30
Resim 8.	ELx800 cihazı, NGAL ölçüm solüsyonları ve NGAL ölçümü.....	31
Resim 9.	Fakültemiz kliniğine getirilen sağlıklı grupta bulunan dişi köpek de longitudinal düzlemde sol renal, transversal ve longitudinal aort ultrasonografik görünümü.....	33
Resim 10.	Fakültemiz kliniğine getirilen sağlıklı grupta bulunan 3 yaşında French Bulldog erkek köpekte duodenum tabakalarının ultrasonografik olarak görünümü.....	34
Resim 11.	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Kliniklerinde gerçekleştirilen renal ve intestinal ultrosonografi ölçümleri.....	34
Resim 12.	Fakültemiz kliniğine getirilen sağlıklı grupta bulunan 3 yaşında melez köpeğin bağırsak ultrasonografik görünümü.....	35
Resim 13.	11 yaşlı erkek köpek Zeus'a ait böbrek ve aorta ait ultrasonografik görüntüler. Kreatin değeri 1,8 mg/dL.....	39
Resim 14.	18 yaşında erkek bir köpeğe ait ultrasonografik görüntüler.....	40
Resim 15.	Subklinik ARH'lı köpeklerde duodenum ultrasonografik görünümleri.....	40

Resim 16.	ARH bulunan köpeklerde intestinal duvar kalınlıklarının ölçümü.....	41
Resim 17.	Akut renal hasar bulunan köpeklerde jejenum ultrasonografik görünümü....	42
Resim 18.	Akut renal hasar bulunan iki köpekte kolon ultrasonografik görünümü.....	42
Resim 19.	Akut renal hasar bulunan iki köpekte kolon ultrasonografik görünümü.....	43
Resim 20.	Hastanemize 2-3 gündür devam eden iştahsızlık, sürekli yatma haliyle seyreden hareketsizlik semptomlarıyla gelen, 7 yaşındaki köpeğe (Boncuk) Tübüler zararlı ilişkili akut renal hasar teşhisi konuldu	45



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Akut renal hasarı nedenleri.....	3
Tablo 2.	Köpek gastrointestinal kanal duvar kalınlığının normal ultrasonografik ölçümleri	23
Tablo 3.	IRIS sınıflandırması dahilinde gruplara ayıklanma kriterleri	26
Tablo 4.	Kreatinin ve NGAL bulguları	37
Tablo 5.	Tez çalışmasına dahil edilen hastalara ilişkin sol böbrek/aort oranını gösteren kreatinin ve NGAL tablosu	38
Tablo 6.	Sağlıklı ve böbrek hasarı olan hastalarda kolon, duodenum ve jejunum ortalama duvar kalınlıkları	41
Tablo 7.	Akut renal hasar bulunan hastalara ilişkin veriler	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Nefronlardaki hasara bağlı olarak ARH’da farklı biyobelirteçlerin şeması....	7
Şekil 2.	ARH’lı hastalarda biyobelirteçlerin değerlendirilmesi	8
Şekil 3.	ARH sırasında plazma ve idrarda NGAL'in doğası ve kaynağı.....	9
Şekil 4.	Bağırsak-renal eksenini	12
Şekil 5.	Bağırsak mikrobiyomu ile renal yetmezlik arasındaki çift yönlü ilişki.....	13
Şekil 6.	Böbrek yetmezliği sırasında renal–intestinal eksen.....	14
Şekil 7.	Sağlıklı renal fonksiyonlu köpeklerde regresyon çizgisiyle birlikte aort lümen çapının bir fonksiyonu olarak renal uzunluğunun bir grafiği.....	20
Şekil 8.	Klinik muayene formu.....	27
Şekil 9.	ARH biyobelirteçlerinin sınıflandırılması.....	29
Şekil 10.	Fonksiyonel ve tübüler hasar biyomarkır tabanlı ARH fenotipleri	29
Şekil 11.	Sağlıklı ve böbrek hasarı olan hastalarda kreatinin ve NGAL düzeyleri	37
Şekil 12.	Sağlıklı ve böbrek hasarı olan hastalarda sol böbrek/aort oranı.....	39
Şekil 13.	Akut renal hasar bulunan hastalarda bağırsak duvar kalınlıkları.....	44

ÖZET

AKUT RENAL HASARLI KÖPEKLERDE BAĞIRSAK ULTRASONOGRAFİSİ: BAĞIRSAK-RENAL EKSENİ ODAKLI PROSPEKTİF DEĞERLENDİRMELER

Gökçay G. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2023.

Amaç: İntestinal disbiyozis ile renal hastalıkların patofizyolojileri arasında, gastrointestinal sistem ve renal arasındaki bağlantıdan dolayı bir ilişkili bulunmaktadır. Bu kapsamda belirtilen tez projesi ile akut renal hasarı bulunan köpeklerde renal ve intestinal ilişkinin ultrasonografik olarak belirlenmesi ve ultrasonografik intestinal verilerin akut renal hasarın erken belirteci olup olmayacağının ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Doğal yolla oluşan akut renal hasar tanısı konulan ve herhangi bir şikayeti bulunmayan sağlıklı olmak üzere her iki cinsiyetten ve farklı yaşlardaki (yaş aralığı 1-13) toplamda 64 köpek çalışmaya dahil edildi. Birinci grubu (n=24), kliniğe aşı veya sağlık kontrolü amacıyla getirilen, klinik ve laboratuvar değerlendirilmelerinde herhangi bir anormallik saptanmayan sağlıklı köpekler, ikinci grubu subklinik akut renal hasar (ARH)'li kreatin değerleri normal sınırlar içerisinde olup Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) değerleri yüksek olan köpekler (n=33), üçüncü grubu tübüler zararlı ilişkili ARH bulunan kreatin ve NGAL değerleri yüksek (n=7) köpekler oluşturdu.

Bulgular: Gerek tübüler zararlı ilişkili ARH tanısı grubunda gerekse de subklinik ARH tanısı konulan gruplarda meydana gelen NGAL değişimleri ile yapılan sol böbrek /Aort ölçümleri arasında anlamlı düzeyde bir artış eğiliminin bulunmadığı belirlendi. Subklinik ARH ile, tübüler zararlı ilişkili ARH kreatinin düzeyleri ve tübüler zararlı ilişkili ARH bulunan hastalarla, sağlıklı grup arasında güçlü anlamlı ($p<0,001$) bir farklılık tespit edilmiştir. Tübüler zararlı ilişkili ARH bulunan hastalarda kolon 3.3 ± 0.1 mm, duodenum 5.1 ± 0.4 mm, jejunum 4.4 ± 0.3 mm olarak bulunurken, subklinik ARH grubuna dahil edilen hastalarda duvar kalınlıkları kolon 3.8 ± 0.2 mm, duodenum 5.5 ± 0.2 mm, jejunum 4.6 ± 10.8 mm olarak tespit edilmiştir. Renal intestinal ilişki değerlendirildiğinde yalnızca subklinik ARH'li köpeklerdeki

intestinal değişimler sağlıklıılara kıyasla anlamlı olarak kolon $p<0.001$, duodenum $p<0.01$ ve jejunum $p<0.05$ bulunmuştur.

Sonuç: ARH mevcut olan köpeklerde intestinal duvar kalınlıklarında artış görölmüştür. Elde edilen bu sonuçlar köpeklerde böbrek bağırsak iletişimini desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Akut Renal Hasar, Disbiyozis, Köpek, Ultrasonografi.



ABSTRACT

BOTTOM ULTRASONOGRAPHY IN DOGS WITH ACUTE RENAL INJURY: PROSPECTIVE ASSESSMENTS FOCUSING THE BOTTOM-RENAL AXIS

Gökçay G. Aydın Adnan Menderes University, Institute of Health Sciences, Veterinary Program, Master Thesis, Aydın, 2023.

Objective: There is an association between intestinal dysbiosis and the pathophysiology of renal diseases due to the connection between the gastrointestinal system and the kidney. In this context, it is aimed to determine the renal and intestinal relationship in dogs with acute renal injury ultrasonographically and to reveal whether ultrasonographic intestinal data will be an early indicator of acute renal injury.

Material and Methods: A total of 64 dogs of both sexes and different ages (age range 1-13), healthy, diagnosed with naturally occurring acute renal damage and without any complaints, were included in the study. The first group (n=24) consisted of healthy dogs who were brought to the clinic for vaccination or health check-ups, without any abnormality in their clinical and laboratory evaluations, and the second group (n=24) consisted of healthy dogs with subclinical acute renal injury (ARH) whose creatinine values were within normal limits and Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) values were high (n=33), and the third group consisted of dogs with ARH associated with tubular damage and high creatine and NGAL values (n=7).

Results: It was determined that there was no significant increase trend between NGAL changes and left kidney/aorta measurements in both the group with the diagnosis of ARD associated with tubular damage and the groups with the diagnosis of subclinical ARD. A strong significant ($p<0.001$) trend was found between patients with subclinical ARH, ARH creatinine levels associated with tubular damage, and patients with ARH associated with tubular damage and the healthy group. In patients with ARH associated with tubular damage, colon 3.3 ± 0.1 mm, duodenum 5.1 ± 0.4 mm, jejunum 4.4 ± 0.3 mm, while in patients included in the subclinical ARH group, the wall thicknesses were colon 3.8 ± 0.2 mm, duodenum 5.5 ± 0.2 mm, jejunum 4.6 ± 10.8 . It was determined in mm. When the renal-intestinal

relationship was evaluated, only intestinal changes in dogs with subclinical ARH were found to be significant compared to healthy colon <0.001 , duodenum $p<0.01$ and jejunum $p<0.05$.

Conclusion: An increase in intestinal wall thickness has been observed in dogs with ARH. These results support kidney-intestinal communication in dogs.

Key words: Acute Renal Injury, Dysbiosis, Dog, Ultrasonography.



1. GİRİŞ

Akut renal hasarı (ARH) şiddetli üremiye sebep olan, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip ölümle ilişkili bir hastalıktır (Segev ve diğerleri, 2008; Vaden ve diğerleri, 1997). ARH tedavisindeki ilerlemelere ve renal replasman tedavilerinin artmasına rağmen, ilaçla veya hemodiyalizle tedavi edilen köpekler için %45 ila %60 yüksek bir genel vaka ölüm oranı görülmektedir (Ross, 2011; Vaden ve diğerleri, 1997).

Köpeklerde ARH'nın patofizyolojisinde çeşitli faktörler bulunmaktadır. En yaygın rastlanan patolojiler arasında iskemi, inflamasyon, nefrotoksinlere maruz kalma ve enfeksiyöz hastalıklar yer almaktadır (Legatti ve diğerleri, 2018; Segev, 2011; Vaden ve diğerleri, 1997). Kapsamlı teşhis çalışmalarına rağmen, ARH'lı hayvanların önemli bir kısmında hastalığın seyri boyunca etiyoloji bilinmemektedir, bu nedenle hastalarda etiyoloji prognostik tahminleri etkilememektedir (Segev ve diğerleri, 2008).

Son yıllarda bağırsak mikrobiyatasının renal hastalıklarındaki potansiyal rolü üzerine giderek artan bir ilgi ile karşılaşılmakta, aynı zamanda diyet ile bağırsak mikrobiyatasının değiştirilmesinin konakçı üzerindeki etkileri de yaygın şekilde araştırılmaktadır. Bağırsak mikrobiyatasının modülasyonu ile renal fonksiyonlar üzerinde etkileri bulunan mikrobiyal metabolitleri değiştireceği düşünülmektedir (Pluznick, 2020).

Beşeride yapılan araştırmalarda bağırsak mikrobiyatasının renoprotektif özelliğinin olduğu, bu kapsamda iskemiye bağlı akut renal hasarlarını azalttığı bilinmektedir (Emal ve diğerleri, 2017). Bağırsak mikrobiyatasındaki dengesizliklerin yanı sıra açığa çıkan metabolitlerinde renallerdeki yangı gelişimini düzenlediği görülmektedir. Nitekim bağırsak mikrobiyel ürünü olan kısa zincirli yağ asitlerinin renallerde ve renal arterlerde tanımlanan çeşitli reseptörleri regüle ettiği ve reseptörlerin regülasyonu ile renin-anjiyotensin mekanizmasının devreye girdiği, bağırsak mikrobiyatasının eş zamanlı tansiyon üzerinden de böbreği etkilediği görülmektedir (Gong ve diğerleri, 2019; Lu ve diğerleri, 2020).

Bu çalışmada ARH'lı köpeklerde gerek bağırsak gerekse renal ultrasonografik eşleştirilmiş değerlendirmeler ile yeni biyobelirteçlerden NGAL analizleri eşliğinde bağırsak renal eksenini odaklı çalışma gerçekleştirilmiştir. Ortaya sürülen hipotez doğrultusunda 'bağırsak- renal eksenini' göz önünde bulundurularak çift yönlü trafik ve güncel bir biyobelirteç olan NGAL değerlendirilmeleri ışığında kreatininin tanısal yetersizliğide değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Renal Hasarı

Akut renal hasar, renal fonksiyonunda hızla (genellikle 48 saat içinde) azalma, kreatinin artışı, glomerüler filtrasyon hızında ve idrar çıkışında azalma olarak tanımlanmaktadır (Lieberthal ve Nigam, 2000; McDuffie ve diğerleri, 2010; Mugford ve Humm, 2013; Liu ve diğerleri, 2007).

2.1.1. Etiyoloji ve Patogenez

Akut renal hasarın etiyojisini bilmek hasarın seyri ve prognozu açısından önem arz etmektedir (Mugford ve Humm, 2013). 2022 Yılında ARH' li köpekler üzerinde yapılan bir çalışmaya göre, hastaların %76'sında etiyoji belirlenmiş olup sıklıkla iskemik/inflamatuvar durumlar, ardından da enfeksiyöz ve toksik ajanların yer aldığı bildirilmiştir (Rimer ve diğerleri, 2022). Önceki çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada enfeksiyöz bir etiyojiye sahip köpeklerin vaka ölüm oranı, enfeksiyöz olmayan hastalara kıyasla farklı bulunmamıştır (Rimer ve diğerleri, 2022).

ABD uzmanlaşmış kurumlarda yürütölen retrospektif araştırmalar ARH'ı bulunan köpeklerde gözlenen en yaygın nedenlerin pankreatit, yaygın intravasküler pıhtılaşma, sepsis, hipovolemi, hipotansif şok, karaciğer yetmezliği ve azalmış kalp atımı gibi hastalık süreçlerinden kaynaklanan iskemik olaylar olduğunu göstermiştir (Tablo 1) (Mugford ve Humm, 2013).

Ayrıca yangısal seyir gösteren yaygın, vektör kaynaklı hastalıklardan Babesia (Hasan ve diğerleri, 2019) Ehrlichia, Anaplasma ve Leishmania gibi hastalıklarda da renal hasar gelişebilmektedir (Purswell ve diğerleri, 2020; Rigo ve diğerleri, 2013).

Tablo 1. Akut renal hasarın nedenleri (Mugford ve Humm, 2013).

Azalmış Renal Perfüzyon
○ Şok ○ NSAID' ler ACE inhibitörü (H) ○ Azalmış kalp atımı ○ Konjestif kalp yetmezliği ○ Aritmi ○ Kardiyak arrest ○ Derin anestezi (örn. kapsamlı cerrahi) ○ Şiddetli travma ○ Şiddetli hipertermi veya hipotermi
Uzun süreli idrar yolu tıkanıklığı
○ Üretral obstrüksiyon ○ Üreteral obstrüksiyon (üreterolitiazis veya iyatrojenik ligasyon) (H)
Artan renal vasküler direnç
○ Hiperviskozite/polisitemi
Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
○ Sepsis ○ Çoklu organ disfonksiyonu ○ Pankreatit
Renal hipertansiyonu
○ Malign hipertansiyon ○ Hipertansiyon
Vasküler
○ Renal damar trombozu ○ Koagülopati ○ Yaygın damar içi pıhtılaşma ○ Vaskülit ○ Hepatorenal sendrom
Şiddetli hipoksi
○ Şiddetli pnömoni ○ Anestezi sırasında taze gazın düşük olmaması
İlaç ve toksin
Bulaşıcı
○ Piyelonefrit ○ Leptospiroz ○ Borreliosis (Lyme nefriti) ○ Kedi enfeksiyöz peritoniti ○ Babesiosis ○ Leishmaniosis ○ Bakteriyel endokardit
Neoplazi
○ Tümör lizis sendromu ○ Lenfosarkom (lenfoma) ○ Nefroblastom
Bağışıklık aracılı
○ Transfüzyon reaksiyonu ○ Sistemik lupus eritematoz

Akut renal hasar genellikle dört evrede tanımlanmaktadır. Nedene maruz kalma süresi başlangıç evresi (evre 1) olarak ifade edilmektedir. Renal kan akışının azalması ve renal tübüllere silindir birikimi ve sıvının ‘geri akışı’ nedeniyle tıkanması glomerüler filtrasyon hızını (GFH) azaltmaktadır. Ayrıca renal tübüler hücrelerin enerji ihtiyaçlarını karşılama yeteneğindeki azalma, hücre içi mekanizmaların aktivasyonu hücrel ödeme neden olarak renal tübüllerin daha fazla tıkanmasına yol açmaktadır (Mugford ve Humm, 2013).

Bunu lokalize iskemi, inflamasyon, hücre hasarı ile apoptozu veya nekrozuna yol açan ve daha fazla hasara neden olan hücrel yaralanma ile uzatma evresi (evre 2) takip etmektedir. İskemi, tübüler hücrelerin bazal membrandan ayrılmasına neden olarak renal silindirlerin oluşumuna ve nefronların tıkanmasına yol açmaktadır. İskemi aynı zamanda membran yükünde değişikliklere ve dolayısıyla elektrolitlerin uygunsuz renal kullanımına neden olmaktadır. Serbest radikal üretimi, renal tübüler hücrelerin bazal membrana yeniden bağlanma yeteneğini azaltarak hasara uğramalarına sebep olmaktadır. Nötrofil aktivasyonu renal vasküler geçirgenliğini artırabilmektedir. Yangısal mediatörler bu yanıtı şiddetlendirerek komşu dokularda ilerleyici hasara ve potansiyel renal kapiller tromboza yol açmaktadır (büyük olasılıkla sepsise bağlı ARH'da) (Mugford ve Humm, 2013).

Onarım evresi (evre 3), ARH'ın genellikle tespit edilebildiği aşamasıdır. 3. evrenin seyri değişkenlik göstermektedir, günler hatta haftalarca sürebilmektedir. Bu evrede artan sodyum kaybı, daha fazla miktarda klorürün makula densaya ulaşmasına neden olarak afferent arteriyollerin daralmasına ve iskeminin kötüleşmesine neden olmaktadır. GFH'ın belirgin şekilde azalmasına neden olarak, kreatinin ve ürede hızlı artışlara yol açmaktadır. Anüri genellikle bu aşama da gelişmektedir (Mugford ve Humm, 2013).

İyileşme evresinde (evre 4), nefronun bazal zarı sağlamsa renal tübüller onarılır ve iyileşme gerçekleşebilmektedir aksi takdirde uzun süreli işlev bozukluğu ile sonuçlanan yara oluşumu meydana gelmektedir (Mugford ve Humm, 2013).

Aku renal yetmezliği mekanizması bozulmamış tübüler fonksiyon (prerenal azotemi) veya idrar tıkanıklığı (postrenal azotemi) ile renal vazokonstriksiyona bağlı nitrojen atık birikimini kapsamaktadır. ARH'nin mekanizması hem vasküler hemde tübüler faktörleri içermektedir. ARH'nin nedeni genellikle renaldeki iskemik bir hasardır. Tübül hücrelerine azalan oksijen ve substrat iletimi ile renal kan akışındaki azalma önemli bir iskemik faktör iken, tübül tarafından oksijen talebindeki nispi bir artışın da renal iskemide bir faktör olduğu unutulmamalıdır (Schrier ve diğerleri, 2004).

Akut tübüler nekroz, prerenal ve postrenal azoteminin yokluğunda klinik ARH'ı tanımlamakta kullanılmasına rağmen, çokta doğru bir tanımlama değildir. ARH'de böbreğin histolojik incelemesinde tübüler nekroz varlığı en iyi ifadeyle sadece ara sıra tübül hücrelerinde görülmektedir ve bazı durumlarda saptanamayabilmektedir. ARH'inde net bilinen şey glomerüllerin morfolojik olarak sağlıklı olmasıdır (Schrier ve diğerleri, 2004).

2.1.2. Klinik Bulgular

Akut renal hasarın yaygın klinik bulguları arasında uyuşukluk, anoreksi, kusma, diyare, anüri, poliüri ve polidipsi bulunmaktadır (Segev ve diğerleri, 2008; Tangeman ve Littman, 2013; Vaden ve diğerleri, 1997). Bu belirtiler üremik toksinlerin birikmesinden, diğer vücut organlarının tutulumundan, ayrıca komorbiditelerden ve komplikasyonlardan kaynaklanmaktadır. Üremik toksinlerin varlığında, gastrointestinal hasarın bir sonucu olarak hayatta kalmayan hastalarda diyare oranı daha yüksektir ve bu nedenle azoteminin derecesi veya aşırı hidrasyona bağlı pankreatit veya gastrointestinal ödem gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (Rimer ve diğerleri, 2022). Şiddetli ishal, ARH'ı tetikleyebilecek sıvı kaybı ve dehidrasyonla sonuçlanan hastalığın birincil nedeni olabilmektedir. ARH'daki yüksek solunum hızı, çalışmalarla tutarlı olarak yüksek ölüm oranıyla ilişkilendirilmektedir (Rimer ve diğerleri, 2022; Segev ve diğerleri, 2008). Muhtemel mekanizmalar arasında aşırı hidrasyona bağlı pulmoner ödem, kardiyojenik olmayan pulmoner ödem (şiddetli iltihaplanma veya daha az olasılıkla pnömoniden kaynaklanan) veya kanama yer almaktadır (Rimer ve diğerleri, 2022).

Anüri, köpeklerin %25'inde görülmektedir ve vaka ölüm oranıyla önemli ölçüde ilişkilidir (Rimer ve diğerleri, 2022). Azalmış idrar üretimi, ARH'li hayvanlarda hem de insanlarda tutarlı bir negatif prognostik göstergedir (Keir ve Kellum, 2015; Thoen ve Kerl, 2011; Shema ve diğerleri, 2010; Vaden ve diğerleri, 1997). Azalan idrar üretimi de hastalık şiddetinin bir belirticidir (Segev, 2011). Anürik ve oligürik köpeklerde üremik toksinlerin birikmesi daha hızlıdır, bu da şiddetli azotemiye neden olmaktadır ve sonuç olarak, diyalitik müdahale olmadığında iyileşme daha kısıtlı gerçekleşmektedir (Rimer ve diğerleri, 2022).

Anemi insanlarda ve köpeklerde olumsuz bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (Segev ve diğerleri, 2008; Vaden ve diğerleri, 1997). Anemi genellikle ARH'dan ziyade KBY'nin klinik bulgusu olarak kabul edilmektedir; bununla birlikte ikinci ve üçüncü

derecede ARH'li köpekler, kanama (örneğin, gastrointestinal), inflamasyon anemisi, azalmış eritropoietin üretimi (gelişmekte olan anemiye yeterli yanıtı önleme) ve ayrıca kümülatif kan gibi çeşitli mekanizmalar nedeniyle anemili olarak kabul edilmektedir. Renaller de dahil olmak üzere vücut organlarına oksijen iletiminin azalmasıyla ilişkili anemi ARH'li köpeklerde ölümle ilişkili bulunmaktadır (Daher ve diğerleri, 2014).

Trombositopeni ölen hayvanlarda yaygın olarak görülmektedir. Trombositopeni, leptospirozun ortak bir özelliği olmasına rağmen (Tangeman ve Littman, 2013), enfeksiyöz etiyoloji tanısı konan köpeklerin vaka ölüm oranı diğer etiyolojilere göre daha düşüktür, bu nedenle trombositopenili hayvanlardaki vaka ölüm oranı, beşeri literatürüne uygun olarak leptospiroz ile ilişkili trombositopeni ile açıklanamamaktadır (Guru ve diğerleri, 2016). Trombositopeni, beşeride gösterildiği gibi, renal hasarının kendisinin bir komplikasyonu veya ARH gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (Worwag ve Langston, 2008). Aksi takdirde, ARHi köpeklerde artan vaka ölüm oranı ile ilişkili olduğu gösterilen altta yatan hastalık veya pıhtılaşma bozukluklarına (örn. DIC) atfedilebilmektedir (Segev ve diğerleri, 2008).

2.1.3. Tanı ve Prognoz

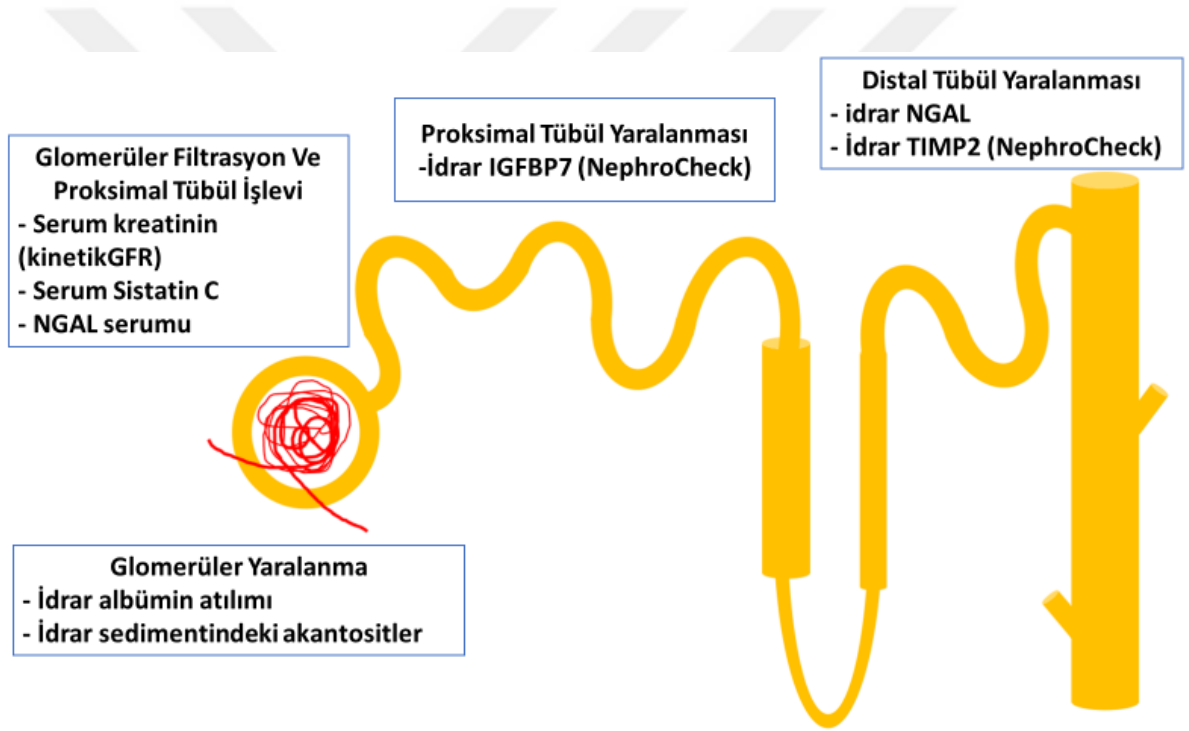
Akut renal hasarının tanısı anemnez bilgisi klinik bulgular özellikle azoteminin yer aldığı biyokimyasal parametreler, abdominal ultrasonografi ve idrar çıkış durumu (oliguri ya da anüri varlığı) ile konulmaktadır.

Böbrek hastalıklarının erken teşhisine yönelik biyobelirteçler açısından yakın zamana kadar önemli aşama kaydedilememiştir. Böbreklerde hızlı fonksiyon kaybının saptanma süreci ile mortalite arasında önemli derecede korelasyon bulunması, mevcut biyokimyasal parametrelerin erken teşhis veya hasarın derecelendirilmesindeki kısmi yetersizlikleri gibi sebeplerden ötürü son zaman diliminde yeni belirteçlere olan ihtiyaç artmaktadır (Şekil 1 ve 2) (Malyszko, 2010). Kreatinin düzeyindeki artış glomerüler fonksiyon hızındaki azalmadan çok daha sonra başlamakta ve renal yetmezliğin teşhisinde en yaygın kullanılan parametre olan kreatinin düzeyinde artış saptandığında renallerdeki fonksiyon kaybı önemli ölçüde başlamış durumda olmaktadır (Mishra ve diğerleri, 2003).

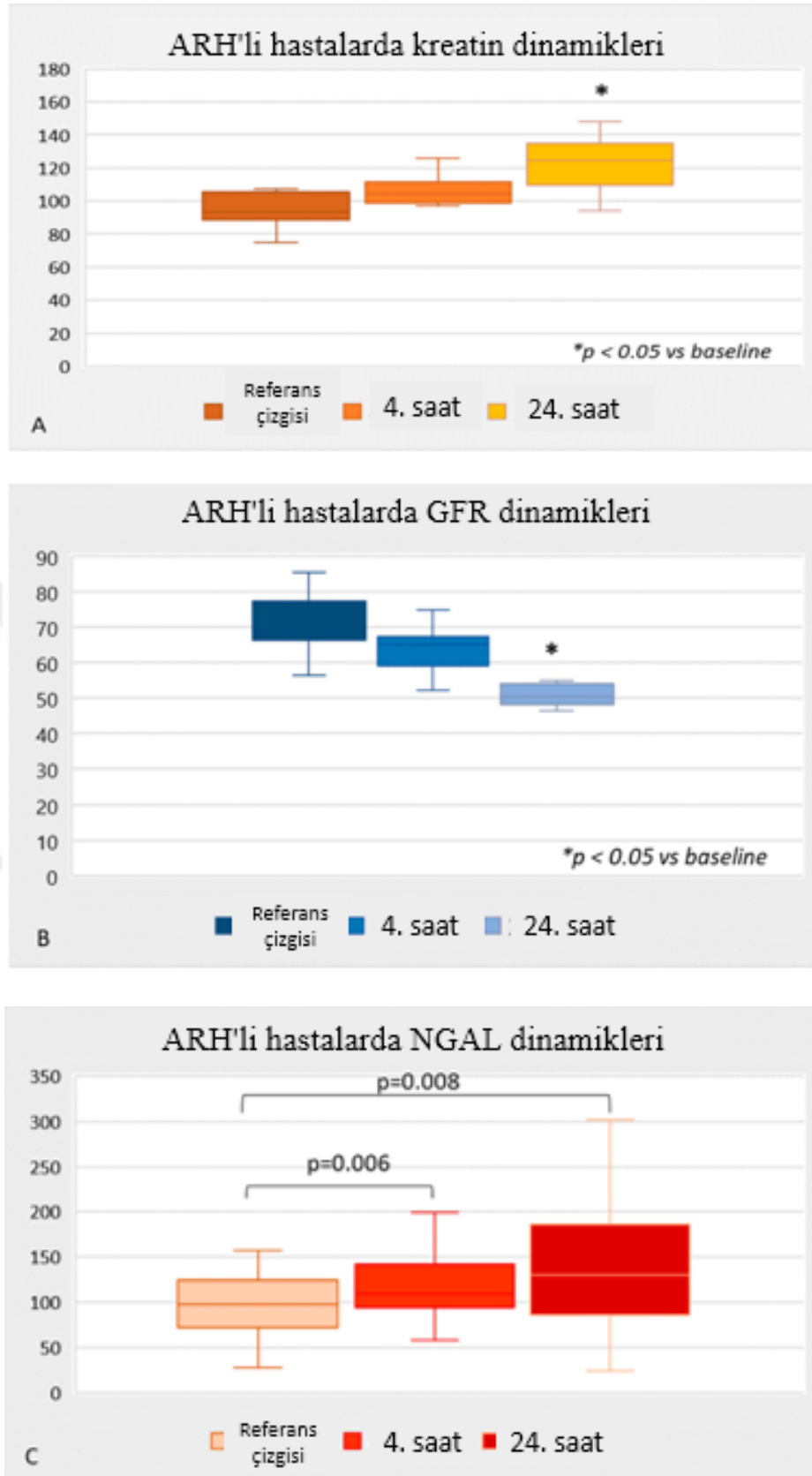
Nötrofil jelatinaz ilişkili Lipokalin (NGAL) ARH'ın tanısında kreatine göre erken tanı konulmasında daha etkili bir biyobelirteçtir. Normalde düşük konsantrasyonlarda salınırken epitel hücresi hasarı veya inflamasyonunda hızla artmaktadır. NGAL akut, iskemik ya da

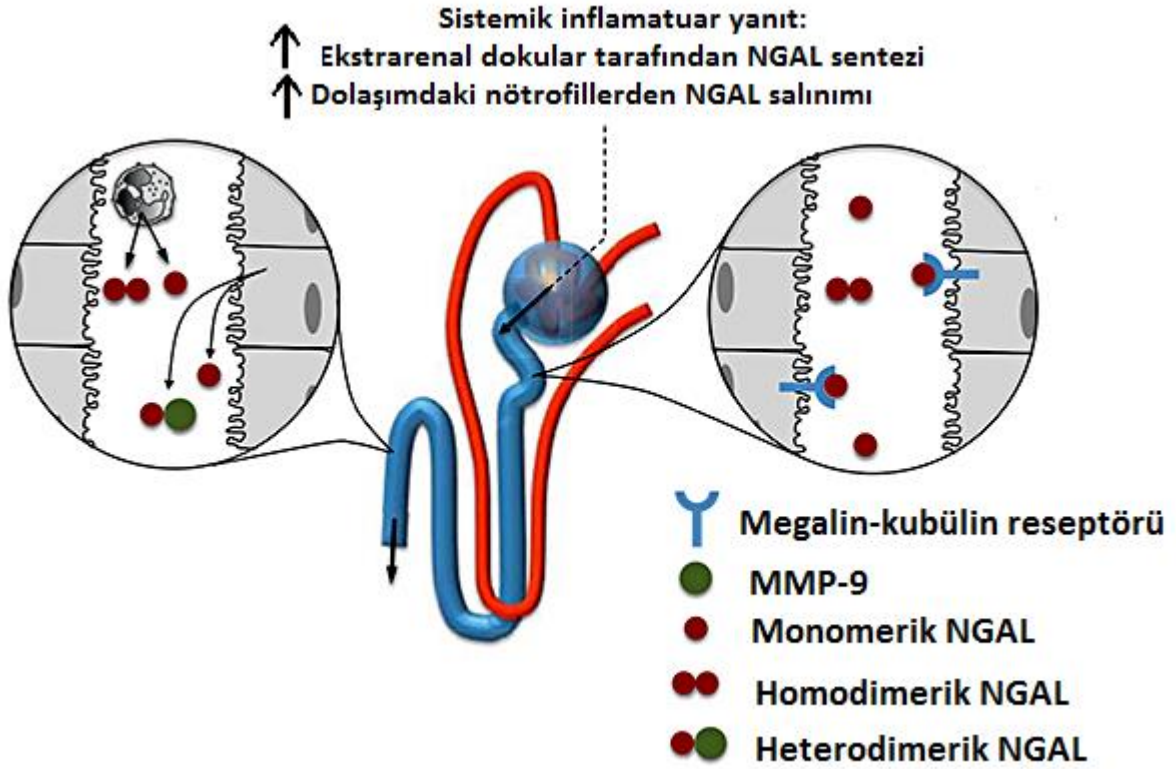
nefrotoksik hasarı takiben renallerde en fazla eksprese olan gen olarak gösterilmektedir (Şekil 3). Akut böbrek hasarı sonrasında kanda ve idrarda NGAL proteini kolaylıkla tespit edilmektedir. Deneysel akut tübül hasarı sonrası böbrekte NGAL mRNA'sının 1000 kat arttığı; Western-blotting tekniyle akut böbrek hasarında plazmada 10 kattan fazla artış gösterdiği kanıtlanmıştır (Yuen ve diğerleri, 2006).

Köpeklerde NGAL düzeylerinin değerlendirilmesi ile ilgili yapılan çalışmalar 2012 yılından itibaren artış göstermektedir. Bu kapsamda ARH'da plazma ve idrar NGAL düzeylerini (Lee Ve diğerleri, 2012; Kai ve diğerleri, 2013; Segev ve diğerleri, 2013; Pedram ve diğerleri, 2014; Zhou ve diğerleri, 2014; Palm ve diğerleri, 2016) gösteren çalışmalar bulunmaktadır.



Şekil 1. Nefronlardaki hasara bağlı olarak ARH'da farklı biyobelirteçlerin şematik gösterimi (Allinovi ve diğerleri, 2023).





Şekil 3. ARH sırasında plazma ve idrarda NGAL'in doğası ve kaynağı. Sistemik inflamasyon, böbrek dışı dokularda NGAL sentezini ve nötrofillerden NGAL salınımını indüklemektedir. Üriner NGAL, filtrelenmiş yükün bozulmuş yeniden emilmesi (proksimal tübüldeki megalin-kubulin reseptörlerinin aşağı regülasyonu), distal nefrondaki stresli tübüler hücrelerden artan sentez ve sızan nötrofiller tarafından salınması nedeniyle artmaktadır. Nötrofiller esas olarak dimerik formu serbest bırakırken, tübüler hücreler esas olarak monomerik formu ve bir dereceye kadar MMP-9 (heterodimerik NGAL) ile konjüge edilmiş NGAL'i üretmektedir (Mårtensson ve Bellomo, 2014).

Köpeklerde ARH'ni değerlendiren son büyük ölçekli retrospektif çalışma yaklaşık 25 yıl önce yayınlanmıştır (Vaden ve diğeleri, 1997). O zamandan beri, etiyolojide bir değişiklik, ARH'nin teşhisi ve tedavisi için yeni kılavuz ve terapötik seçeneklerde iyileştirmeler dahil olmak üzere veterinerlik tıbbında çok sayıda gelişme gerçekleştirilmiştir. Bunların tümü ARH'li köpeklerin akıbetini potansiyel olarak etkilemiştir (Legatti ve diğeleri, 2018; Segev ve diğeleri, 2008).

Tübüler disfonksiyon ortaya çıkmadan akut renal vazokonstriksiyonun erken teşhisi ARH'nin ilerlemesini önleme potansiyeline sahiptir. Azalan kan üre nitrojeni (BUN) seviyesi,

geri dönüşümlü vazokonstriksiyonun varlığını gösterirken, nitrojenli atık ürünlerin, yani BUN ve serum kreatinin gibi kontrolsüz birikimini göstermektedir (Schrier ve diğerleri, 2004). Artan BUN düzeyi ve serum kreatinin konsantrasyonu olan köpeklerde erken teşhisin ARH oluşumunu ve mortalitesini azaltabileceği bilinmektedir (Esson ve Schrier, 2002).

Akut renal hasarı bulunan köpeklerde prognoz kötü olup %50-56 oranında mortaliteyle seyretmektedir (Vaden ve diğerleri, 1997; Thoen ve Kerl, 2011).

Köpeklerde ARH ile ilgili yapılan çalışmalarda prognoz ilişkili risk faktörleri arasında azoteminin derecesi, anemi, proteinüri, elektrolit anormallikleri, azalmış idrar üretimi, artmış anyon açığı ve diğer (yani ilave renal) organ sistemlerinin tutulumu yer almaktadır (Thoen ve Kerl, 2011; Vaden ve diğerleri, 1997). Bunlar arasında, anüri diğerlerine oranla ölüm için uygun risk faktörüdür (Keir ve Kellum, 2015; Thoen ve Kerl, 2011; Vaden ve diğerleri, 1997).

2.2. Köpeklerde Renal Bağırsak Eksen

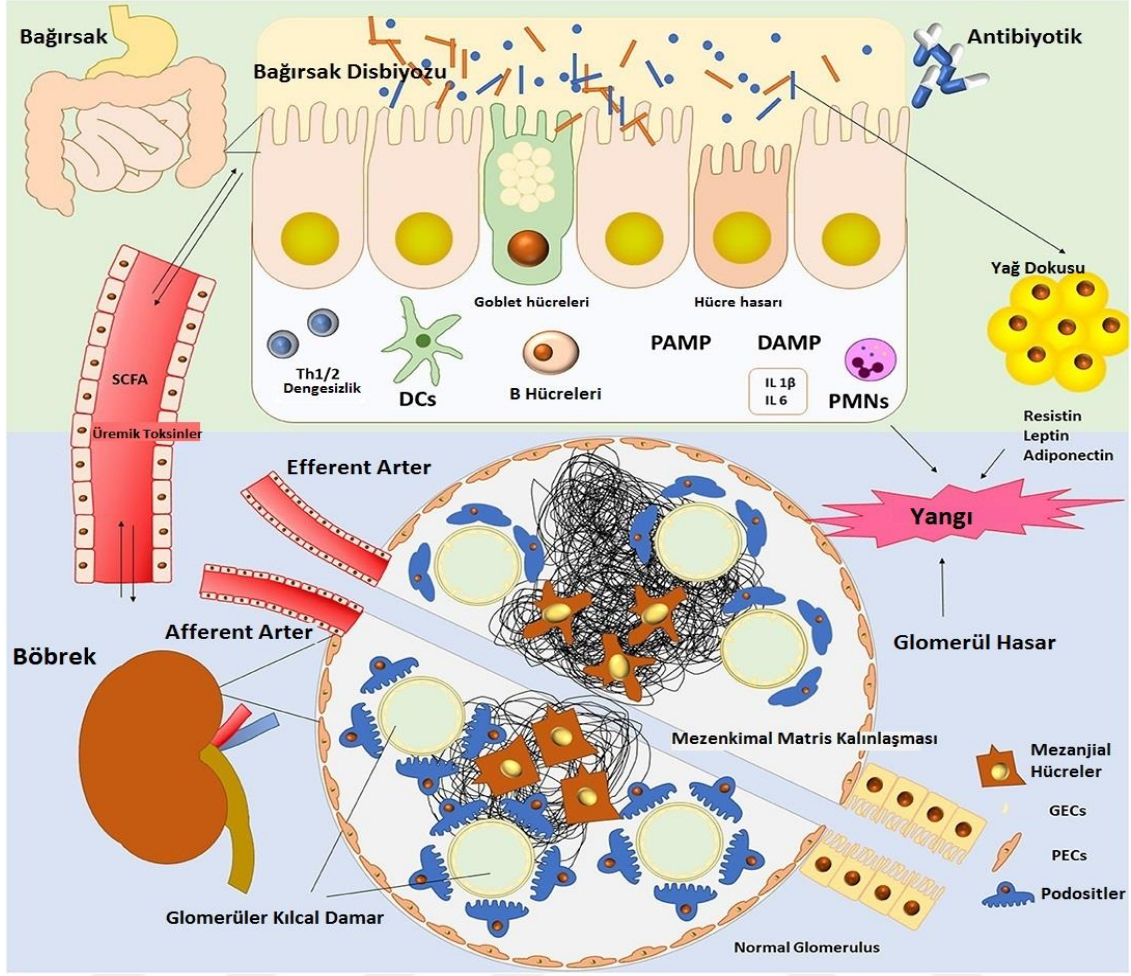
Gastrointestinal sistem bakteri, mantar ve protozoa gibi çeşitli mikroplardan oluşan komplike bir ekosistemi içerisinde barındırmaktadır. Köpek dışkı örneklerinden elde edilen metagenomik dizilime göre bakteriler bağırsak mikrobiyotasının >%98'ini oluşturmaktadır (Barry ve diğerleri, 2012; Swanson ve diğerleri, 2011). Mantar organizmaları, ince ve kalın bağırsakta mikrobiyotanın normal bir bileşeni olarak tanımlanmaktadır, ancak sağlık ve hastalık durumlarına katkıları bilinmemektedir (Foster ve diğerleri, 2013; Suchodolski ve diğerleri, 2008).

Bağırsak mikrobiyomunun neredeyse tamamı özellikle yüksek popülasyonda kalın bağırsaklarda fakültatif anaerobik bakterilerden oluşmaktadır. Köpeklerde baskın filumlar *Firmicutes*, *Fusobacteria* ve *Bacteroidetes*'tir (Honneffer ve diğerleri, 2017; Ritchie ve diğerleri, 2008). Bağırsak bakterileri, gıda moleküllerini veya ilaçları ya üretir ya da bakteriyel kaynaklı metabolitlere dönüştürür ve bağırsak mikrobiyomu önemli bir metabolik organ olarak kabul edilmektedir. Dengeli bir bağırsak mikrobiyomu, bağışıklık sistemini modüle ederek, enterik patojenlere karşı koruyarak besin ve vitamin sağlayarak konakçı sağlığı üzerinde faydalı etkilere sahiptir. Örneğin, diyet karbonhidratları bakteriler tarafından epitel hücrelerine enerji sağlayan, bağırsak hareketliliğini düzenleyen ve iltihap önleyici özelliklere sahip olan kısa zincirli yağ asitlerine fermente edilmektedir (Arpaia ve diğerleri,

2013). Bakteri kökenli diğer birçok metabolit yararlı özelliklere sahiptir, buna bir örnek de diyet amino asit triptofanın bakteriyel bir bozulma ürünü olan indol (Bansal ve diğerleri, 2010) ve karaciğer tarafından salgılanan birincil safra asitlerinden bağırsak bakterileri tarafından dönüştürülen ikincil safra asitleridir (Hang ve diğerleri, 2019).

Bu mikrobiyal etkiler gastrointestinal sistemin ötesine uzanmaktadır. Köpekler üzerinde yapılan araştırmalar, bağırsak mikrobiyomunda veya işlevindeki değişikliklerin yalnızca gastrointestinal (GI) hastalıklarda mevcut olmadığını, (Blake ve diğerleri, 2019; Janeczko ve diğerleri, 2008) aynı zamanda KRH, (Summers ve diğerleri, 2019) kalp hastalığı gibi diğer sistemlerle de ilişkili olduğunu göstermektedir (Li ve diğerleri, 2021). Nörolojik bozukluklar (Jeffery ve diğerleri, 2017), diabetes mellitus, (Kieler ve diğerleri, 2019) ve obezite gibi bozuklukların çoğunun altında yatan kesin mekanizmaların hala araştırılması gerekmesine rağmen, sağlığa ve hastalığa katkıda bulunan birkaç mikrobiyal yolak artık iyi bilinmektedir (Şekil 4) ve bunlardan bazıları çeşitli yöntemler kullanılarak doğrudan değerlendirilebilir. Bağırsak mikrobiyotasının ve işlevlerinin daha iyi anlaşılması, yeni teşhis ve tedavi olanaklarında ilerlemelere yol açacaktır.

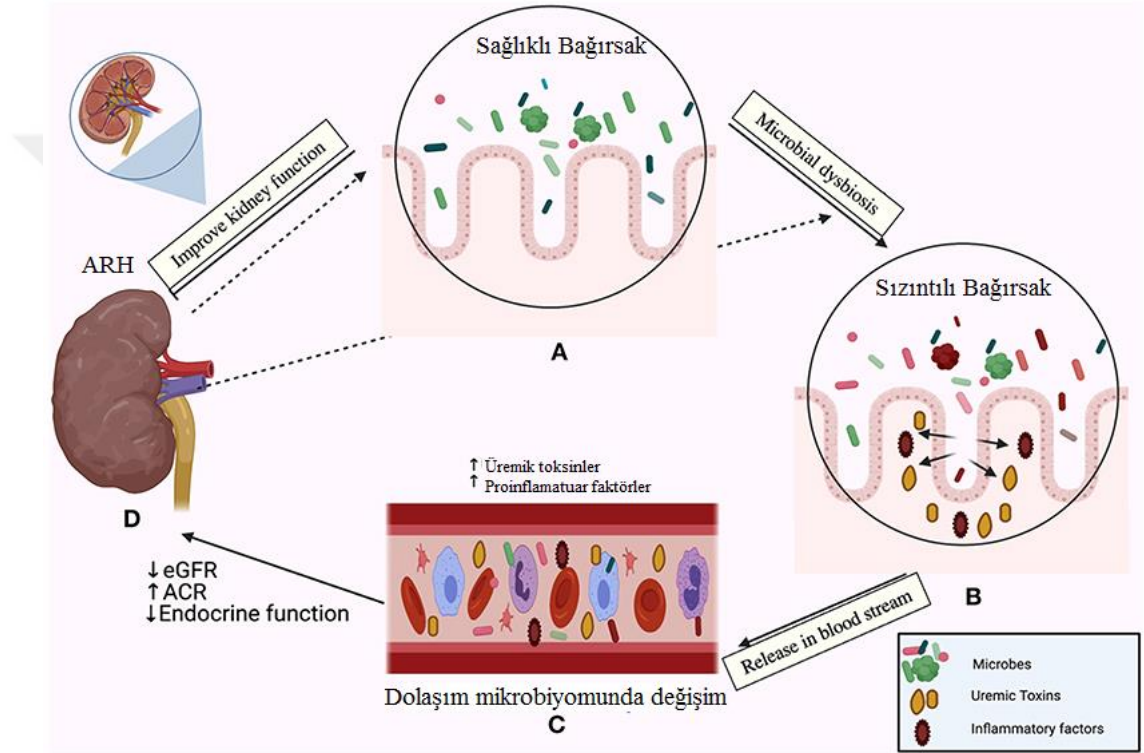
Sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotasını neyin oluşturduğu konusunda net bir anlayış eksikliği olsa da, bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizliğin (disbiyozun) hem bağırsakta hem de diğer organlarda hastalık gelişimi ile ilişkili olduğu giderek daha açık hale gelmektedir. Bağırsak epitel bariyeri, bağırsak mikrobiyota homeostazisinin korunmasında anahtar rol oynamaktadır. Sağlıklı hayvanlarda bu bariyer, bağırsak bakterilerinin ve toksinlerin, bağırsak mukozasını geçerek dolaşıma veya diğer doku ve organlara ulaşmasını büyük ölçüde engellemektedir (Gong ve diğerleri, 2019). Mikrobiyel ekosistem konakçı sağlığı ve hemostazisin de kritik bir role sahiptir. Bu sebeple de mikrobiyata metabolik aktiviteye sahip olarak aktif bir organ olarak nitelendirilmektedir (Guard ve diğerleri, 2017). Konakçı ile mikrobiyata arasındaki çapraz-iletişim ve çapraz-regülasyon bakteriler arasında hemostatik bir denge oluşturmaktadır. Böylelikle potansiyel patojenik bakterilerin aşırı üremesi önlenerek gastrointestinal kanalın sağlıklı kalması sağlanmaktadır. Bu hemostazisin bozulması disbiyozisi tetikleyerek bakteriyel kompozisyon ve metabolitlerinin dengesizleşmesine sebep olmaktadır (Redfern ve diğerleri, 2017). Disbiyozis sonucunda da pek çok sistem etkilenmektedir. Bunlardan bir tanesinde gastrointestinal sistem ve renal arasındaki ilişki olup intestinal disbiyozis ile renal hastalıkların patofizyolojileri ilişkili bulunmaktadır (Stavropoulou ve diğerleri, 2021).



Şekil 4. Bağırsak-renal eksen (Stavropoulou ve diğerleri, 2021)

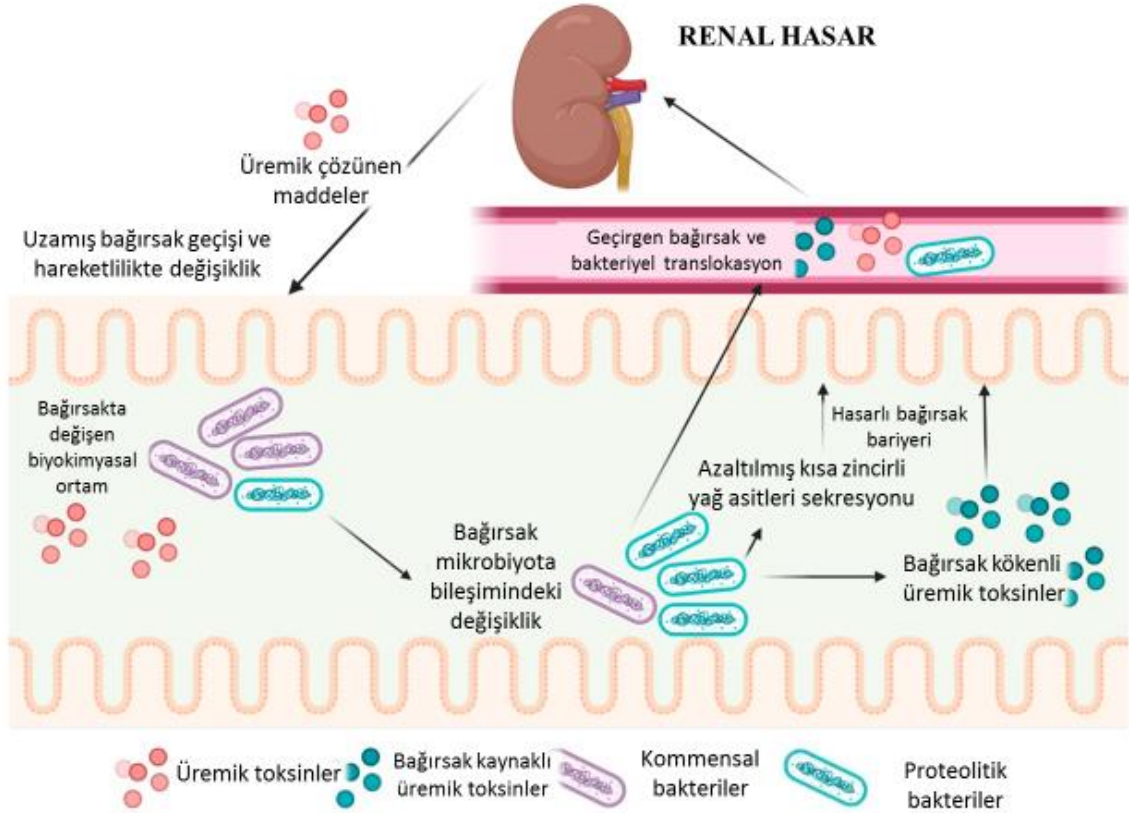
Bağırsak mikrobiyatasının görevi patojenlerin tanımlanması ve uzaklaştırılmasının yanı sıra patojenlerin lokalize olmasına engel olacak mekanizmaların geliştirilmesinde görev almaktadır (Bezirtzoglou ve diğerleri, 2001). Bu yolla konakçı bağışıklık sistemi, bariyer etkisi yoluyla mikrobiyal bağırsak dengesinin korunmasında çok önemli bir role sahiptir (Bezirtzoglou ve diğerleri, 2001). Mikrobiyom bakterileri, bağırsak mukozasına sıkıca bağlıdır ve patojenik bakteriler tarafından kolonizasyonu engeller; buna “kolonizasyon direnişi”denmektedir. Bu biyolojik bir engeldir ve bakteriler, Paneth hücreleri aracılığıyla ya SCFA'lar ve antimikrobiyal proteinler (AMP'ler) üreterek kendilerini desteklerler (Martin-Gallausiaux ve diğerleri, 2021; Schilderink ve diğerleri, 2013). Özellikle, bağırsak mikrobiyomu, bağırsak bariyeri yoluyla hem doğal hem de edinsel bağışıklık sistemlerinin homeostazını ve işlevini yerel ve sistemik olarak düzenlemektedir (Maynard ve diğerleri, 2012). Ayrıca, bağırsak epitel hücreleri, apikal sıkı bağlantıların (TJ'ler) transmembran proteinleri aracılığıyla lümeninden lamina propriaya serbest difüzyonu önleyen bir kalkan

oluşturduğundan, bariyer kavramı fiziksel bir bariyer olarak görünmektedir (Bezirtzoglou ve diğerleri, 2001; Tan ve diğerleri, 2014). Bağırsak mikrobiyotasının mukozal bağışıklık sistemi ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (Şekil 5) (Tan ve diğerleri, 2014), çünkü bağırsak bakterileri ve toksinleri bu mukozayı geçebilir ve bariyer aşıldığında kan dolaşımına, dokulara ve organlara yayılabilmektedir (Bezirtzoglou ve diğerleri, 2001). Bu nedenle, homeostazı korumak için bağışıklık bariyeri aktive edilmektedir (Bezirtzoglou ve diğerleri, 2001; Tan ve diğerleri, 2014).



Şekil 5. Bağırsak mikrobiyomu ile renal yetmezlik arasındaki çift yönlü ilişki. Bir yönde, bağırsak mikrobiyotası böbreği etkiler; (A) Sağlıklı bağırsak, (B) Mikrobiyal disbiyoz ve mukozal tabakanın bozulması nedeniyle sızdıran bağırsak, (C) Kan dolaşımında proinflammatuar faktörlerin salınması ve inflammatuar kaskadın başlaması, üremik toksinlerin birikmesi, (D) Tahmini glomerüler filtrasyon hızında (eGFR) düşüş, albümin kreatinin oranında (ACR) yükselme ve böbreğin endokrin fonksiyonlarında kayıp. Diğer yönden renal yetmezlik bağırsakta disbiyozu tetikler (noktalı oklarla gösterilir) ve bir inflamasyonu başlatmaktadır (Wehedy ve diğerleri, 2022).

Bariyerde meydana gelen “sızıntılı bağırsak” durumunda bağışıklık hücreleri aktive olarak, böbreğe göçen nötrofil tepkisini modüle etmek için gönderdiği düzenleyici sinyallerin yanı sıra proinflamatuvar ve antiinflamatuvar fonksiyonları uyarmaktadır (Dhana ve diğerleri, 2018). Nötrofiller ve makrofajlar, patojenlere karşı spesifik olmayan savunmanın birinci basamak yanıtı olarak doğmasal bağışıklıkta rol oynamaktadır (Şekil 6) (Guiteras ve diğerleri, 2016). Makrofajların fagositik kapasitesinin azalması renal fonksiyonunu olumsuz etkilemekte ve kronik bir inflamasyon durumu oluşturmaktadır (Guiteras ve diğerleri, 2016). Doğmasal bağışıklık, birçok renal hastalığında önemli bir potansiyele sahiptir (Tang ve diğerleri, 2020).



Şekil 6. Böbrek yetmezliği sırasında renal–intestinal eksen (Bartochowski ve diğerleri, 2022).

Kalıp tanıma reseptörlerinin (PRRs; pattern tanıyıcı-tamınlayıcı reseptörler) doğmasal immun yanıtındaki anahtar rolü ve inflamasyon sırasındaki ekspresyonları ortaya çıkarılmıştır (Leemans ve diğerleri, 2014). Özellikle monositler, nötrofiller ve makrofajlar, bağışıklık tepkisini tetikleyen hastalık etkenlerine eşlik eden moleküler yapılar (PAMP) ve hasarla

ilişkili moleküler yapıları (DAMP) yükseltir (Eppensteiner ve diğerleri, 2019). Bilim adamları, membran glikoproteinleri olan Toll-like reseptörler (TLR)' ere özel olarak odaklanarak PRR'leri incelemişlerdir (Leemans ve diğerleri, 2014). TLR'ler, renal hücreler tarafından indüklenen mitojenle aktive olan protein kinaz, nükleer faktör-kB (NF-kB) ve aktivatör protein- (Cowan ve Storey, 2003; De Heer ve Peters, 2008) ile salınmaktadır.

Renal tübüler epitel hücreleri ayrıca kemokinler, sitokinler ve antimikrobiyal bileşiklerin üretimi yoluyla bağışıklığın katılımcılarından (Hong ve diğerleri, 2020). Bu hücreler, T hücre ko-stimulatörlerini (ICOS-L) ve B7-H1 moleküllerini eksprese ettikleri, T hücre yanıtlarını pozitif veya negatif olarak düzenleyebildikleri için inflammatuar süreçlerde önemli bir rol oynamaktadırlar (De Haij ve diğerleri, 2005). Benzer şekilde, dendritik hücreler (DC'ler), makrofajlar ve T düzenleyici hücreler (Treg'ler), adaptif bir bağışıklık tepkisi uyandırmaya katkıda bulunur (Dhana ve diğerleri, 2018). DC'lerin aktivasyonu, interlökin 12 (IL-12), IL-6 (Dhana ve diğerleri, 2018) gibi proinflammatuar sitokinlerin üretimi ile sonuçlanır. Spesifik olarak DC'ler, saf CD4⁺ T hücrelerinin düzenleyici T (Treg) hücrelerine farklılaşmasını ve B hücrelerinin IgA salgılayan hücrelere olgunlaşmasını uyarmaktadır (Dhana ve diğerleri, 2018; Gong ve diğerleri 2019).

Yine de, alternatif otofaji yollarının aktivasyonuna bağlı olarak DC aracılı bir Treg alımı vardır (Alissafi ve diğerleri, 2017). Treg alımı, iltihaplanmadan korunmak ve mikrobiyomu artırarak homeostazı güçlendirmek için stratejik bir nokta gibi görünmektedir (Alikhan ve diğerleri, 2018).

Yukarıdakilerin yardımıyla, bir CD4 T yardımcı (Th) hücreleri alt kümesi olan T yardımcı 17 (Th17) hücrelerinin aktivitesi, proinflammatuar IL-17'nin salgılanmasıyla belirlenir (Gong ve diğerleri, 2019; Mitsdoerffer ve diğerleri, 2010). Benzer şekilde, renal tübüler epitel hücreleri, proinflammatuar yanıtı kontrol eden NF-kB'yi serbest bırakır (Zheng ve diğerleri, 2008).

Bu amaçla, doğuştan gelen lenfoid hücreler (ILC'ler), proinflammatuar sitokinler IL-1 β , IL-12, IL-23, IL-22 ve interferon γ 'nin makrofaj üretimini değiştirerek etki eder (Gong ve diğerleri, 2019; Hazanberg ve Spits, 2014). Bu bağlamda ILC yanıtında (ILC3) IL-22'nin aril hidrokarbon reseptörünün, Treg aracılı bağırsak homeostazını koruyan inflammatuar Th17 hücre yanıtlarının yok olmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Li ve diğerleri 2018). Ayrıca, bağırsaktaki Th17 hücrelerinin baskılanması, renallerde yer değiştirmelerini ve

aktivasyonlarını teşvik etmektedir (Gong ve diğerleri,2019). Bağırsak Th hücreleri böbrekte bir CCL20/CCR6 eksenini aracılığıyla aktive edilebilmektedir (Krebs ve diğerleri, 2016).

Bağırsak mikrobiyotası, mikrobiyal ilişkili moleküler modeller (MAMP'ler) veya SCFA'lar aracılığıyla etkileşime girer ve ayrıca böbrekteki iltihabı azaltmaktadır (Luu ve diğerleri, 2020). Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile tanımlanan 4 farklı reseptörün (GPR41, GPR43, Olfr78 ve GPR109a) renalde ekspresyonu farklı patolojik durumlarla ilişkili ile bulunmuştur (Al-Harbi ve diğerleri, 2018; Mielenz ve diğerleri, 2013; Pluznick ve diğerleri, 2013). SCFA'lar inflamasyonu düzenleyerek renal hasarını etkilemektedir (Luu ve diğerleri, 2020). Hayvanlarda SCFA'ların uygulanması, reaktif oksijen türlerinin seviyelerinin yanı sıra sitokin üretimini de azalttığı görülmektedir (Andrade-Oliveira ve diğerleri, 2015). Ek olarak SCFA'a uygulanan hayvanlarda renal epitel hücrelerinde NF-KB'nin aktivasyonu ile TLR4'ün indüksiyonunun azaldığı görülmüştür (Andrade-Oliveira ve diğerleri, 2015; Gong ve diğerleri,2019). Ayrıca SCFA'ların DC'lerin olgunlaşmasını durdurduğu, saf CD4+ T hücrelerinin Treg hücrelerine farklılaşması ve ayrıca B hücrelerinin IgA salgılayan hücrelere olgunlaşmasını inhibe ettiği ortaya çıkarılmıştır (Andrade-Oliveira ve diğerleri, 2015; Gong ve diğerleri, 2019). Bu amaçla, SCFA'lar mitokondri biyogenezini artırarak renal epitel hücrelerinde üretilen hipoksinin etkilerini modüle etmektedir (Andrade-Oliveira ve diğerleri, 2015; Gong ve diğerleri,2019).

Ayrıca, belirtildiği gibi, bağırsakta Paneth hücreleri tarafından AMP'ler ve IgA üretimi, konakçı mikrobiyota dengesine katkıda bulunmaktadır (Durr ve diğerleri, 2006; Zong ve diğerleri, 2020). Bağırsaktaki laktobasiller, iltihaplanmayı azaltmak için lupus fare modellerinin renallerinde Treg hücrelerini artırabilir ve hastalığa neden olan Th17 hücrelerini azaltabilmektedir (Mu ve diğerleri, 2017).

Köpeklerde ARH ile renal yetmezliği arasındaki ilişkiyi ortaya koyan araştırmaya henüz mevcut olmamakla birlikte kronik renal yetmezliğindeki (KRH) çalışmalara göre yetersizdir. Akut renal yetmezliği gelişen insanlarda probiyoterapinin renal hasarı azaltması veteriner sahada da mikrobiyel ya da endotoksemi kökenli şekillenen hasarında bağırsak mikrobiyotasının rol oynayabileceğine dair ipuçları taşımaktadır.

2.3. Ultrasonografi

2.3.1. Renal Ultrasonografi

Köpeklerin en sık karşılaştığı sağlık sorunlarından biri olan renal rahatsızlıklarının tespiti için ultrasonografi önemli bir araçtır. Köpek renal görüntülemesinde radyografiden daha doğru ve tercih edilen bir yöntemdir. Renal boyutu, şekli ve iç yapısının detaylı görüntülenmesini sağlamaktadır (Larson, 2009; Nyland ve Mattoon, 2002). Bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme gibi daha gelişmiş görüntüleme yöntemleriyle karşılaştırıldığında, ultrasonografi daha erişilebilir, daha ucuz, genel anestezi gerektirmeyen ve gerçek zamanlı prosedürlerin gerçekleştirilmesine olanak tanıyan bir yöntemdir.

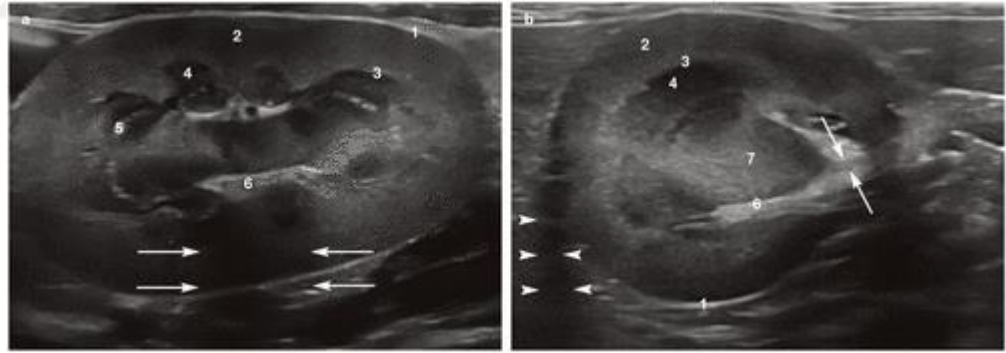
Ultrasonografik incelemeden önce hasta hazırlanırken renallerin dorsal pozisyonunun dikkate alınması önemlidir ve traş dorsal olarak lomber kasın kenarına kadar devam ettirilmelidir. Sağ renal sola göre daha kranial olduğundan, özellikle daha büyük köpeklerde, genellikle traşa son 2-3. interkostal boşluğun dahil edilmesi gerekmektedir. Ultrasonografik jel, görüntüyü optimize etmek için bölgenin tamamına uygulanmalıdır. Görüntüleme yapılacak hayvan dorsal, sol veya sağ yan pozisyonunda yatırılabilir. Hayvanı sırt üstü yatış yerine lateral olarak görüntüleme, mide-bağırsak yolunun komşu bölümlerinin ventral olarak hareket etmesine neden olarak görüntülemeye yardımcı olmaktadır. Sol renal ultrasonografik muayenede ventrolateral yaklaşımla daha iyi görüntülenmektedir. Bazen kolon descendens' teki gaz ve dışkı nedeniyle sol böbreğin değerlendirilmesi sınırlı olabilmektedir. Sağ böbreğe nazaran dalak tarafından sağlanan akustik pencere yardımıyla daha kolay görüntülenmektedir. Sağ renal özellikle derin göğüslü köpeklerde daha kraniodorsal abdomende derin bir yerleşime sahip olduğu için görüntülenmesi daha zor olmaktadır. Karaciğerin kaudal lobunun parantimine temas halinde görüntülenebilmektedir. Özellikle derin göğüslü köpeklerde sağ ventrolateral subcostal yaklaşımla sağ renal, daha kolay görüntülenmektedir. Bazı köpeklerde sağ böbreğin görüntülenmesinde 11-12. İntercostal aralıktan lateral görüntüleme zorunlu olabilmektedir. Özellikle sağ böbreğin descendens duodenum, ascendens kolon veya sekumda bulunan bağırsak içeriğinden dolayı da görüntülenmesi zorlaşmaktadır. Renaller, hayvanların vücut yapılarına göre farklı derinliklerde olabilmektedirler. Küçük köpekler için, daha yüksek frekans aralıklarına sahip lineer proplar, renallerin daha yüksek çözünürlüklü görüntülenmesini sağlamaktadır, ancak

proben daha geniş yüzey alanı, interkostal bir yaklaşım kullanarak böbreğin görüntülenmesini çok zor hale getirebilmektedir. Bu nedenle, mikro-dışbükey problar, büyük ırk hastalarda renal görüntüleme için tercih edilen probdur. Küçük ırk köpeklerde 7.5 MHz veya daha yüksek frekanslı problar, büyük ırk köpeklerde 5 MHz ve daha düşük frekanslı penetrasyon yeteneği daha fazla olan problar kullanılmalıdır.

Anatomik Konum: Sol renal midenin fundusunun hemen kaudalinde, dalağın başının kaudomedialinde ve aortun lateralinde yer alır. Sağ böbreğin kraniyal ucu, karaciğerin kaudal lobunun renal fossasında, ventralde, sıklıkla duodenumun medialinde ve kaudal vena cava'nın lateralinde bulunabilir (Mannion, 2006; Anderson, 2011).

Şekil: Renaller köpeklerde ise fasulye görünümündedir, dış hatları düzgün ve iyi tanımlanmıştır (Mannion, 2006), renal kapsül ince lineer hiperekoik bir yapıdadır, ancak doku arayüzlerinin ultrason ışınına paralel olduğu kutuplarda genellikle görünmemektedir. Bazen kenar gölgeleme mevcut olabilmektedir (Larson, 2009; Mannion, 2006).

İç Yapı: Üç farklı bölge tanımlanabilir: renal korteks, medulla ve sinüs (Resim 1). (Mannion, 2008). Renal pelvis genellikle görüntülenemez.



Resim 1. Sağlıklı bir böbreğin longitudinal (a) ve transversal (b) düzlemlerdeki ultrason görüntüleri. 1 = renal kapsül; 2 = korteks; 3 = kortikomedüller bağlantı; 4 = medulla; 5 = soluk medüller kenar; 6 = sinüs (Griffin, 2020).

Normal renal korteks, karaciğer parankimine (sağ renal) kıyasla genellikle hafif hipo veya izoekoiktir ve dalak parankimine (sol renal) kıyasla hipoekoiktir. Homojen granüler bir doku görülmektedir. Ancak sağlıklı kedilerde proksimal tübüler epitelin sitoplazmasında yağ birikmesi kortikal ekojenitenin artmasına neden olabilmektedir (Drost ve diğerleri, 2000; Mannion, 2008; Nyland ve diğerleri, 2002). Bu durumlarda renal korteks karaciğere göre

hiperekoik hale gelebilir (Larson, 2009; Debruyn ve diğerleri, 2012). Bu renaller ayrıca daha büyük olma eğilimindedir (Drost ve diğerleri, 2000; Yeager ve Anderson, 1989). Renal korteksindeki yağ miktarının cinsiyet hormonları ve yaşla ilişkili olduğunu, ancak vücut ağırlığıyla ilgili olmadığı bilinmektedir. Bu nedenle, renal fonksiyon bozukluğu olmayan yaşlı, kısırlaştırılmış erkek kediler ve gebelerde kortikal ekojenite artışı tespit edilebilmektedir (Nyland ve diğerleri, 2002). Normal olarak, medulla ile karşılaştırıldığında hiperekoik bir korteks ile korteks ve medulla arasında net bir sınır mevcuttur (Larson, 2009; Debruyn ve diğerleri, 2012).

Renal pelvisi çevreleyen medulla tam hipoekoik, neredeyse anekoik özelliktedir. Lineer ekojeniteler (resesler veya divertikül) ve eşlik eden interlobar damarlar tarafından kesilir. Bu damarlar sinüsten kortekse medulladan geçer ve akustik gölgelenme oluşturabilir. Bu durum taşla karıştırılmamalıdır (Mannion, 2008). Bazı sağlıklı kediler, medullanın dış bölgesindeki (medüller kenar işareti olarak adlandırılan) kortikomedüller bileşkeye paralel olan ince bir lineer, tam veya eksik hiperekoik bant gösterir (Anderson, 2011). Histolojik olarak bu, proksimal renal tübüllerin lümenindeki kalsiyum birikimlerinden kaynaklanmaktadır (Anderson, 2011; Larson, 2009). Medüller halka işareti ayrıca akut tübüler nekroz (etilen glikol toksisitesi), kedi enfeksiyöz peritonite bağlı piyogranülomatöz vaskülit, kronik interstisyel nefrit ve hiperkalsemiye sekonder renal kalsifikasyon gibi çoklu patolojik durumların bir özelliği olabilir (Biller ve diğerleri, 1992; Mantis, 2008).

Renal hilusta merkezi olarak yer alan ve renal pelvisi çevreleyen renal sinüs, peripelvik yağ ve yoğun fibröz bağ dokusunun varlığı nedeniyle hiperekoiktir (Mannion, 2006; Larson, 2009). Özellikle obez kedilerde belirgindir ve soluk distal akustik gölgelenme gösterebilir (Debruyn ve diğerleri, 2012). Normal yağ ve fibröz dokunun mineralizasyon alanları ile karıştırılmamasına dikkat edilmelidir (Anderson, 2011).

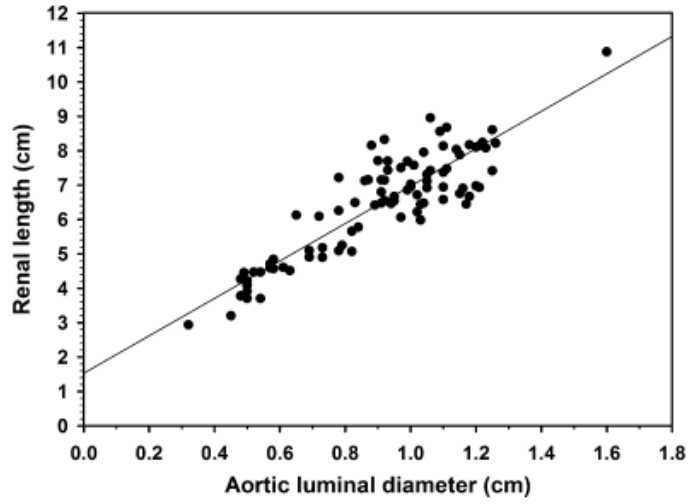
Genellikle görüntü netleşmese de, renal pelvis bazen sinüsün merkezinde 1-2 mm genişliğinde dar anakoik bir yarık olarak görülmektedir. Renal pelvisin lümeni Y veya V şeklindedir ve en iyi transvers veya sagittal plan görüntülerinde görülür (Debruyn ve diğerleri, 2012).

İnterlobar arterler ve damarlar pelvik divertikül içindeki oluklarda bulunur ve renal pelvisten kortekse doğru uzanan lineer hipo/aneikoik yapılar olarak görülmektedir. Arkuat arterler, kortikomedüller bileşkeye bitişik anekoik merkezleri olan küçük hiperekoik odaklar

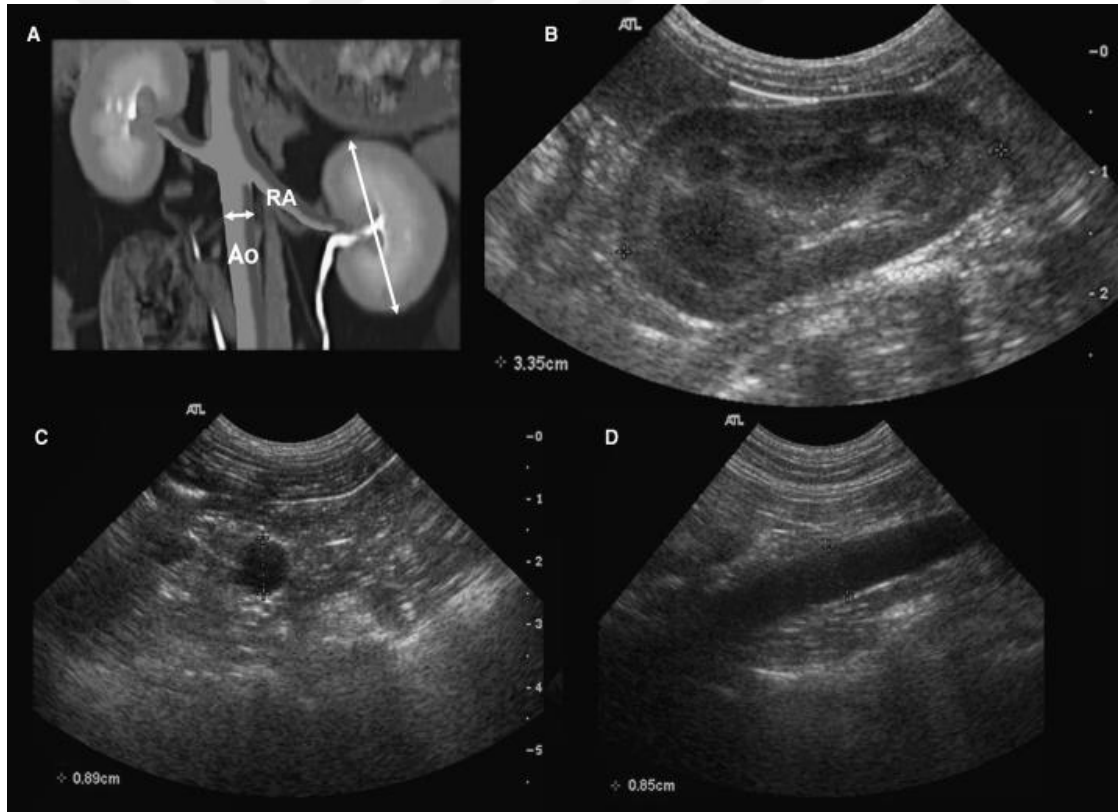
olarak görünür. Gölgeleme veya kırılma genellikle akustik gölgeleme ile sonuçlanır ve mineralizasyon alanları ile karıştırılmamalıdır (Debruyne ve diğerleri, 2012).

Üreterler normalde tanımlanmaz. Hilusa giren ve çıkan renal arter ve ven tanımlanabilir olmalıdır. İntravenöz sıvı uygulaması sırasında hafif derecede pyelektazi görülebilir (Debruyne ve diğerleri, 2012).

Boyut: Bazı köpek hastalıkları renal boyutundaki değişikliklerle ilişkili olabilmektedir. Bu nedenle, renal boyutunun doğru bir şekilde değerlendirilmesi faydalı klinik bilgiler sağlamaktadır. Köpeklerde ventrodorsal radyografi renal uzunluğunu ikinci bel omurunun uzunluğuyla karşılaştırarak renal boyutunu tahmin etmek için kullanılabilir. Farklı ırklar arasında vücut büyüklüğü ve konformasyondaki büyük farklılıklar nedeniyle, bu yapılar arasında 2.5-3.5 normal bir oran önerilmiştir ve yaygın olarak kullanılmaya devam edilmektedir. Bu oranın mutlak renal ölçümden daha güvenilir olduğu kabul edilir, ancak birkaç faktörle sınırlıdır. Gerçekten de, renallerin derinliği ve eğimi değişebilir, bu da oranı etkileyebilecek değişken radyografik büyütme ve distorsiyona neden olabilmektedir. Ek olarak, normal köpeklerde, özellikle sağ böbreğin renal konturunu görmek zor olmaktadır. Peritoneal veya retroperitoneal efüzyon ve kaşeksi nedeniyle karın detayındaki herhangi bir kayıp renal görünürlüğünü etkileyebilmektedir. Renal görünürlüğünü iyileştirmek için boşaltım ürografisi gibi daha invaziv teknikler kullanılabilir; bununla birlikte, renal yetmezliği olan köpeklerde kontrast artışı yetersiz kalabilmektedir. Ultrasonografi, renallerin daha doğru bir şekilde görüntülenmesini sağlayarak, intravenöz kontrast madde kullanımını gerektirmemektedir. Köpeklerde ırklar arası boyut farklılığından dolayı, renal uzunluk abdominal aort çapı ile kıyaslanmaktadır (Mareschal ve diğerleri, 2007). Bu oran, azami renal uzunluğun aort çapına bölünmesiyle elde edilmektedir. Aorta renaller seviyesinde, kardiyak siklus süresince azami genişlemeye ulaştığı anda ölçülmelidir. Renal uzunluk/Abdominal aort (Ao) oranı 5,5–9,1 arasında olmalıdır. Aort çapı ile renal uzunluğu arasında pozitif bir doğrusal ilişki vardır (Şekil 7) (Resim 2). Renal uzunluk/Ao oranı 5,5'den küçük ise renal hacmin azaldığı, 9,1'den büyük ise renal hacmin arttığı anlaşılmalıdır.



Şekil 7. Sağlıklı renal fonksiyonlu köpeklerde regresyon çizgisiyle birlikte aort lümen çapının bir fonksiyonu olarak renal uzunluğunun grafiği (Mareschal ve diğerleri, 2007).



Resim 2. (A). Renal uzunluk ve aort çapının (Ao) ölçümünün şematik gösterimi, ikincisi sol renal arter (RA) seviyesinin hemen kaudalinde elde edilmiştir. (B) Renal uzunluk, (C-D) aortun maksimum luminal çapı (Mareschal ve diğerleri, 2007).

2.3.2. İntestinal Ultrasonografi

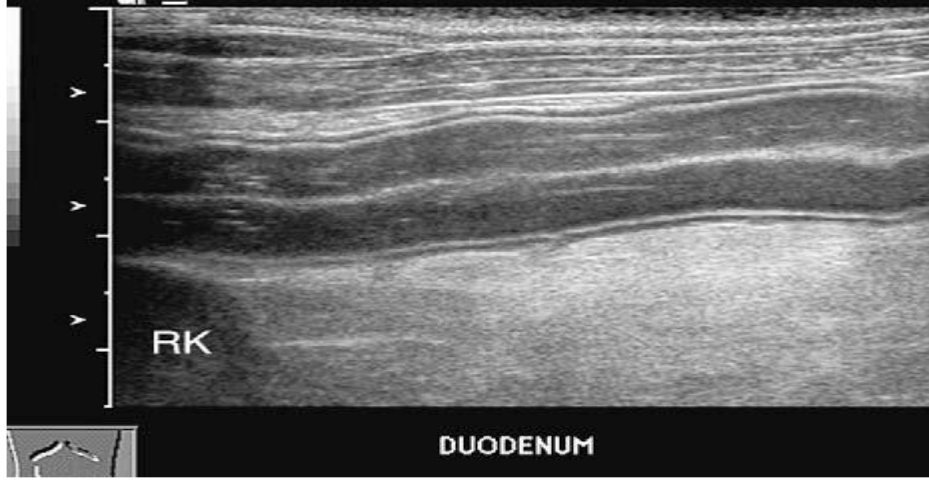
Köpeklerde GI sistemin normal ve anormal ultrason görüntülemesine aşinalık, hastalıkların tanısında belirgin bir avantaj sunmaktadır. Gaz tam görüntülemeyi engellese de, çoğu durumda ultrasonografi de şüpheli bir hastalığı doğrulayabilmekte veya ekarte edebilmektedir. GI ultrasonla değerlendirilmesi, bağırsak duvar kalınlığı ve katmanları, hareketliliğin değerlendirilmesi, lenf düğümleri ve periton gibi önemli bitişik yapıların görselleştirilmesi hakkında bilgi sağlamaktadır (Puylaert, 2001). Deneyimli sonografi uzmanlarının yaptığı abdominal ultrason, birçok durumda GI kontrast çalışmalarına duyulan ihtiyacın yerini alarak zamandan, paradan, radyasyona maruz kalma ve hastanın stres durumlarında kurtarıcı olmaktadır (Larson ve diğerleri, 2009).

Teknikler ve yaklaşımlar, hastanın yapısına ve pozisyonuna göre biraz farklılık göstermektedir. Hastayı ventrodorsal pozisyonunda taramak, mide ve bağırsağın ayrı bölümlerinde gaz ve sıvıyı yeniden dağıtmak için sağ ve sol lateral pozisyonlara ihtiyacı gerekli kılsada, GI yolunun nispeten tam olarak değerlendirilmesinde ventrodorsal yatış pozisyonu imkan sağlamaktadır. Sağ lateral interkostal pencereler, derin göğüslü köpeklerde pilor ve proksimal duodenumun görüntülenmesinde sıklıkla yardımcı olmaktadır. Çoğu hastada ince bağırsaklar, kolon duvar kalınlığı ve katmanlarının daha iyi görüntülenmesi için yüksek frekanslı probalar (7.5 MHz veya daha yüksek) kullanılmaktadır. Bir sektör veya eğrisel probalar, küçük temas alanı nedeniyle interkostal pencereler için en iyisidir (Larson ve diğerleri, 2009).

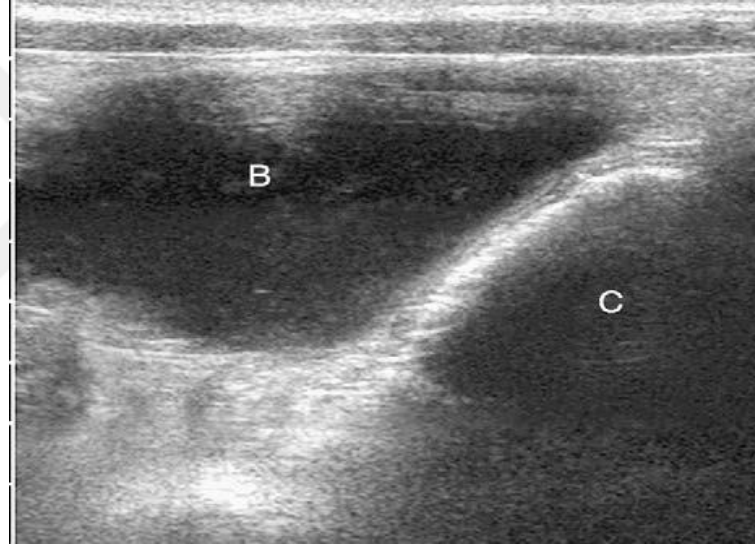
Köpek inen duodenum sağ lateral abdominal duvar boyunca tam ventralde ve sağ böbreğin ya mediali yada lateralinde yer almaktadır (Resim 3). Köpekte, inen duodenumun çapı daha geniştir ve bitişik jejunal segmentlerden daha lineer bir kranial-kaudal yolu takip etmektedir (Goggin ve diğerleri, 2000; Penninck ve diğerleri, 1989).

Kolon, intraluminal gaz ve fekal materyal nedeniyle genellikle GI sistemin değerlendirilmesi en zor kısmıdır. Transversal kolon midenin hemen kaudalinde yer almaktadır. İnen kolon kaudal olarak takip edilebilir, burada mesanenin hemen dorsalinde bulunmaktadır (Resim 4).

Genellikle boş olan ince bağırsaklar ayrıca sıvı, gaz ve bazen de sindirilmiş gıda maddelerini içerebilmektedir. Fekal materyal ve gaz tipik olarak kolonu doldurur, duvar ölçümlerini zorlaştırır. Tipik olarak, ince bağırsaklar dakikada yaklaşık üç ila beş kasılmaya uğramaktadır (Goggin ve diğerleri, 2000).



Resim 3. Normal köpek inen duodenumun uzunlamasına ultrason görüntüsü. (Goggin ve diğerleri, 2000; Penninck ve diğerleri, 1989)



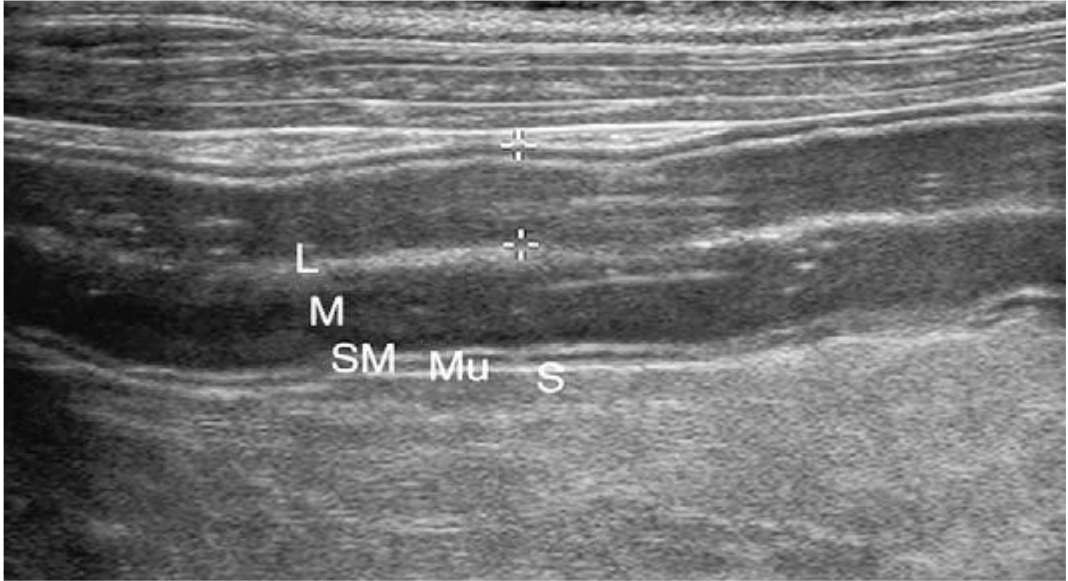
Resim 4. İdrar kesesi (B) ve inen kolonun (C) uzunlamasına görüntüsü. Gazla dolu kolon normalde kaudal karında mesanenin hemen dorsalinde görülür. Solda kranial ile ventral görüntünün üst kısmındadır (Goggin ve diğerleri, 2000).

Bağırsak duvarında beş farklı katman görülmektedir (Resim 3). Merkezde, mukoza zarının ve lümenin parlak bir hiperekoik sınırı görülmektedir. Bu arayüzün periferi, hipoeikoik bir mukozal tabaka ve ardından ince bir hiperekoik submukozal tabakadır. Periferde ince bir hipoeikoik kas tabakası devam eder, bunu en dışta hiperekoik seroza izlemektedir. Mukozal tabaka genellikle ince bağırsağın diğer tabakalarından daha kalındır. Duvar katmanları en iyi şekilde yüksek frekanslı probalar ile incelenmektedir. Normal bağırsak duvarı kalınlıklarına ilişkin veriler Tablo 2 de görülmektedir (Goggin ve diğerleri, 2000; Penninck ve diğerleri,

1989). Köpeklerde duodenal ve jejunum kalınlıkları vücut ağırlığına göre değişmektedir. Tüm duvar kalınlığı ölçümleri, mukozanın iç yüzeyinden serozanın dış yüzeyini kapsayacak şekilde ölçülmektedir (Resim 5).

Tablo 2. Köpek Gastrointestinal Kanal Duvar Kalınlığının Normal Ultrasonografik Ölçümleri. ^a: Vücut ağırlığı ile orantılıdır (Delaney ve diğerleri, 2003).

	Duvar Kalınlığı
Duodenum	3-6 mm ^a
Jejunum	2-5 mm ^a
İleum	2-4 mm
Kolon	2-3 mm
Cecum	1.5 mm



Resim 5. Tek tek duvar katmanlarını gösteren inen duodenumun uzunlamasına görüntüsü. Hiperekoik mukozal-luminal arayüz (L) merkezi olarak bulunur ve onu belirgin hipoekoik mukozal tabaka (M) izlemektedir. Submukoza (SM) mukozaya bitişik ince bir hiperekoik tabakadır ve onu periferik olarak ince hipoekoik muskularis tabakası (Mu) takip etmektedir. Çoğu periferik ince hiperekoik serozal tabakadır (S). Katmanlar arasındaki kalınlığa dikkat edilmelidir; mukoza tabakası sağlıklı bir bağırsakta en kalın olanıdır (Goggin ve diğerleri, 2000).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Bu çalışmanın, hayvan materyalini Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniklerine teşhis ve sağaltım amacıyla getirilen köpekler oluşturmaktadır. Tüm köpeklerin eşgal, anamnez bilgileri, fiziksel muayene bulguları ve laboratuvar analiz sonuçları kayıt altına alındı. Çalışmaya dahil edilen her köpek için biyokimyasal analizler (kreatin ve NGAL değeri) ve ultrasonografik bulgular (renal uzunluk, aort çapı, duodenum, jejunum ve kolon duvar kalınlıkları) değerlendirildi. Klinik muayene formu dolduruldu (Şekil 8).

3.1.1. Hayvan Materyali ve Çalışma Dizaynı

Çalışma süresi 12 ay olarak belirlenmiş, bu süre boyunca ARH'a ilişkin semptomlar olabileceği şüphesiyle kliniğine getirilen hastalar tez kapsamında çalışmaya dahil edilmiştir. Doğal yolla oluşan ARH tanısı konulan ve herhangi bir şikayeti bulunmayan sağlıklı olmak üzere her iki cinsiyetten ve farklı yaşlardaki (yaş aralığı 1-13) toplamda 40 köpek çalışmaya dahil edildi. Şekil 9 ve Şekil 10'da (Stanski ve diğerleri, 2022) ilgili literatür kapsamında gösterildiği üzere NGAL ve kreatinin arasındaki kolerasyon (+/-) baz alınarak kategorizasyon gerçekleştirildi. Çalışmamızda en zorlu koşullardan birisi kurdaki dalgalanma dolayısıyla NGAL test kitlerinin beklenen süreden çok daha geç sürede elimize ulaşmasıydı. Bir handikap olarak kreatinin seviyesinde değişim olmayan ancak akut renal hasar şüpheli olgularda NGAL sonuçlarının eldesi beklendi. Prof. Dr. Kerem URAL'ın (Gönüllü danışmanım) özel çaba ve gayretleriyle pandemi koşullarına rağmen özel lojistik destek ile temin edilen NGAL test kitleri (Shanghai Coon Koon Biotech Co., Ltd, Türkiye) ile analizler gerçekleştirildikten sonra gerçek verilere ve gerçek tanıya ulaşıldı. Şöyleki kreatinin sonuçları 1.6 mg/dl' nin altında olan 33 vaka farklı bir grupta değerlendirildi. Birinci grubu (n=24), kliniğe sağlık kontrolü amacıyla getirilen, klinik ve laboratuvar değerlendirilmelerinde herhangi bir anormallik saptanmayan (hızlı test kiti ile vektör aracılıklı hastalıklar yönünden negatif) köpekler oluşturdu. İkinci grubu fonksiyonel ARH'lı kreatin değeri 1,6 mg/dl'den

(Tablo 3) yüksek olup, NGAL değerleri normal olan köpekler (n=0), üçüncü grubu subklinik ARH'lı kreatinin değerleri normal sınırlar içerisinde olup NGAL değerleri yüksek olan köpekler (n=33), dördüncü grubu tübüler zararlı ilişkili ARH'ı bulunan kreatinin ve NGAL değerleri yüksek (n=7) köpekler oluşturdu.

Tablo 3. IRIS sınıflandırması dahilinde gruplara ayıklanma kriterleri.

ARH Aşama	Kan Kreatin	Klinik Tanım
Aşama I	<1,6 mg/dl (<140 µmol/l)	Azotemik olmayan ARH: a. Belirlenmiş ARH: (ARH'ın geçmiş, klinik, laboratuvar veya görüntüleme kanıtları; klinik oligoüri/anüri; hacim duyarlılığı ve/veya b.Serum kreatinininde progresif azotemik artış: >0,3 mg/dl (>26,4 µmol/l), 48 saat içerisinde c.Altı saatin üzerinde oligouri (<1 mL/kg/saat) veya anürinin gözlenmesi
Aşama II	1.7–2,5 mg/dl (141-220 µmol/l)	Hafif ARH: a. Belirlenmiş ARH ve statik veya progresif azotemi b.Serum kreatinininde progresif azotemik artış: >0,3 mg/dl (>26,4 µmol/l), 48 saat içerisinde veya hacim duyarlılığı c.Altı saatin üzerinde oligouri (<1 mL/kg/saat) veya anürinin gözlenmesi
Aşama III	2.6-5,0 mg/dl (221-439 µmol/l)	Orta ile şiddetli ARH a. Belirlenmiş ARH, azotemi ve renal yetmezliğin şiddetinin artması
Aşama IV	5.1-10,0 mg/dl (440-880 µmol/l)	
Aşama V	>10,0 mg/dl (>880 µmol/l)	

Çalışmaya dahil edilen köpeklerin tamamında Şekil 8'de belirtilen klinik muayene formları doldurulmuştur.

Protokol No:

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

HASTA SAHİBİ (AD-SOYAD):

(TEL):



HASTA Adı:

Cinsiyet: ☐  ☐  ☐

CA (kg):

Aşılama-Antiparaziter Durum:

ANAMNEZ:

Beslenme:

Hastalık geçmişi/yapılan tedavi:

ANALİZ BULGULARI:



Biyokimyasal Parametreler

NGAL Değeri:

Kreatin Değeri:



Renal Uzunluğu

Sağ Renal

Sol Renal

Aort Lümen Çapı

Renal uzun. / Aort lümen Çapı



Bağırsak Duvar Kalınlığı

Duodenum

Jejunum

Kolon

Şekil 8. Klinik muayene formu.

3.2. Yöntem

3.2.1. Örneklerin Toplanması

Gruplandırılan hayvanların tamamından 1'er ml kan örneği *V. cephalica antebrachii*'den ilgili serum biyokimyasal analizlerin yapılması için alınmıştır. Alınan kanlar 3000 rpm 10 dk santrifüj edilerek serumları elde edildi (Resim 6). Elde edilen serumlardan, Fakülte Merkez Laboratuvarında yer alan tam otomatik biyokimya cihazı ile, kreatin ölçümleri gerçekleştirildi (Resim 7). Kalan serumlar ependorflara bölünerek NGAL, düzeyleri çalışılincaya kadar -20°C'de saklandı. NGAL seviyeleri ELISA (enzim linked-immunosorbent assay) metoduyla ölçüldü. Bu ölçümler için, ELx800 (BIO-TEK Instruments, Inc./USA brand ELISA) cihazı kullanıldı (Resim 8).

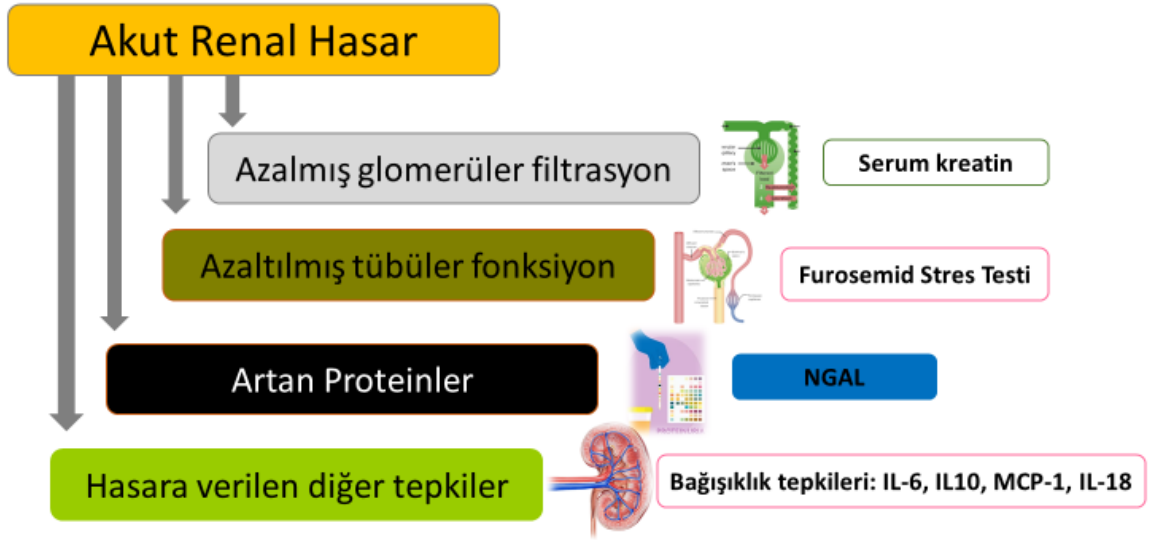
3.2.2. Laboratuvar Değerlendirme

NGAL ölçümüne ait metodoloji

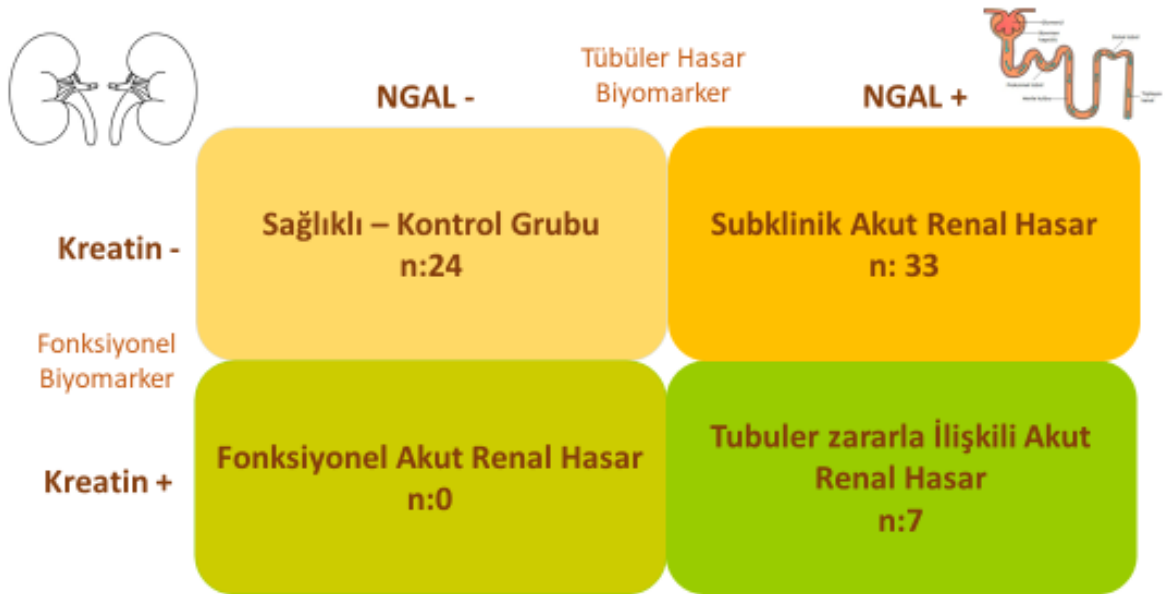
Standart eğri aralığı: 2 pg/ mL-800 pg/ mL

Duyarlılık: 1.0 pg/mL

Testin çalışma prensibi çift antikorlu sandwich teknolojisi enzim bağlantılı immünosorbent tahlili (ELISA) prensibine dayanmaktadır. ELISA kiti, çift antikorlu sandwich teknolojisi ilkesine dayanmaktadır. Kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Objektif antikorla önceden kaplanmış kuyulara Standart numune eklendi, ardından bir bağışıklık kompleksi oluşturmak için HRP-Konjuge reaktif eklemesi yapıldı, kuluçka ve yıkıma yoluyla, bağlanmamış enzimin çıkarılması, ardından substrat A ve B eklendi. Çözelti önce maviye ardından asit eklemesiyle sarı renge döndü. Renk derinliği veya ışık NGAL konsantrasyonu ile pozitif kolerasyonla tespit edildi.



Şekil 9: ARH biyobelirteçlerinin sınıflandırılması (Moledina ve diğerleri, 2008).



Şekil 10: Fonksiyonel ve tübüler hasar biyomarkır tabanlı ARH fenotipleri (Stanski ve diğerleri, 2022).



Resim 6: Tez çalışması kapsamında araştırmacının laboratuvarda geçirdiği sürece dair fotografik hafıza



Resim 7: Analitik ölçüm için kullanılan kuru sistem biyokimya cihazı



Resim 8: ELx800 (BIO-TEK Instruments, Inc./USA brand ELISA) cihazı, NGAL ölçüm solüsyonları ve NGAL ölçümü

3.2.3. Ultrasonografik Değerlendirme

Kreatinin ve NGAL düzeyleri yüksek çıkan hastalar ve sağlıklı olarak çalışmaya alınan tüm köpeklere ultrasonografik değerlendirme yapıldı. Ultrasonografik inceleme ultrasonografi cihazı (Mylab30 CV, Esaote, İtalya) ile 5-8 MHz aralığında, konveks prop kullanılarak yapıldı. Hastaların tüyleri traş edilip, alınacak görüntüleri optimize etmek için

bölgeye önce alkol ardından ultrason jeli uygulandı. Hastalar öncelikle sol lateral pozisyonda yatırılarak sol renal, sağ lateral pozisyonda yatırılarak sağ renal incelendi ve gerekli ölçümler yapıldı (Resim 11). Ardından her hastalıklı köpek sırt üstü pozisyonda yatırılarak, transversal ve longitudinal düzlemde duodenum, jejunum ve kolon segmentlerinin motilitesi, duvar kalınlığı ve tabakalar incelendi. Bağırsak duvar kalınlıklarının değerlendirilmesinde Gladwin ve diğerlerinin yapmış olduğu çalışma baz alınmıştır (2014). Duvar kalınlıkları, mukoza, submukoza, muskularis ve serozayı içeren tüm katmanları kapsayacak şekilde yapıldı. Duvar kalınlığı, imlecin seroza tabakasının dış yüzeyine ve mukozal tabakanın iç yüzeyine gelecek şekilde yerleştirilip ölçüldü.

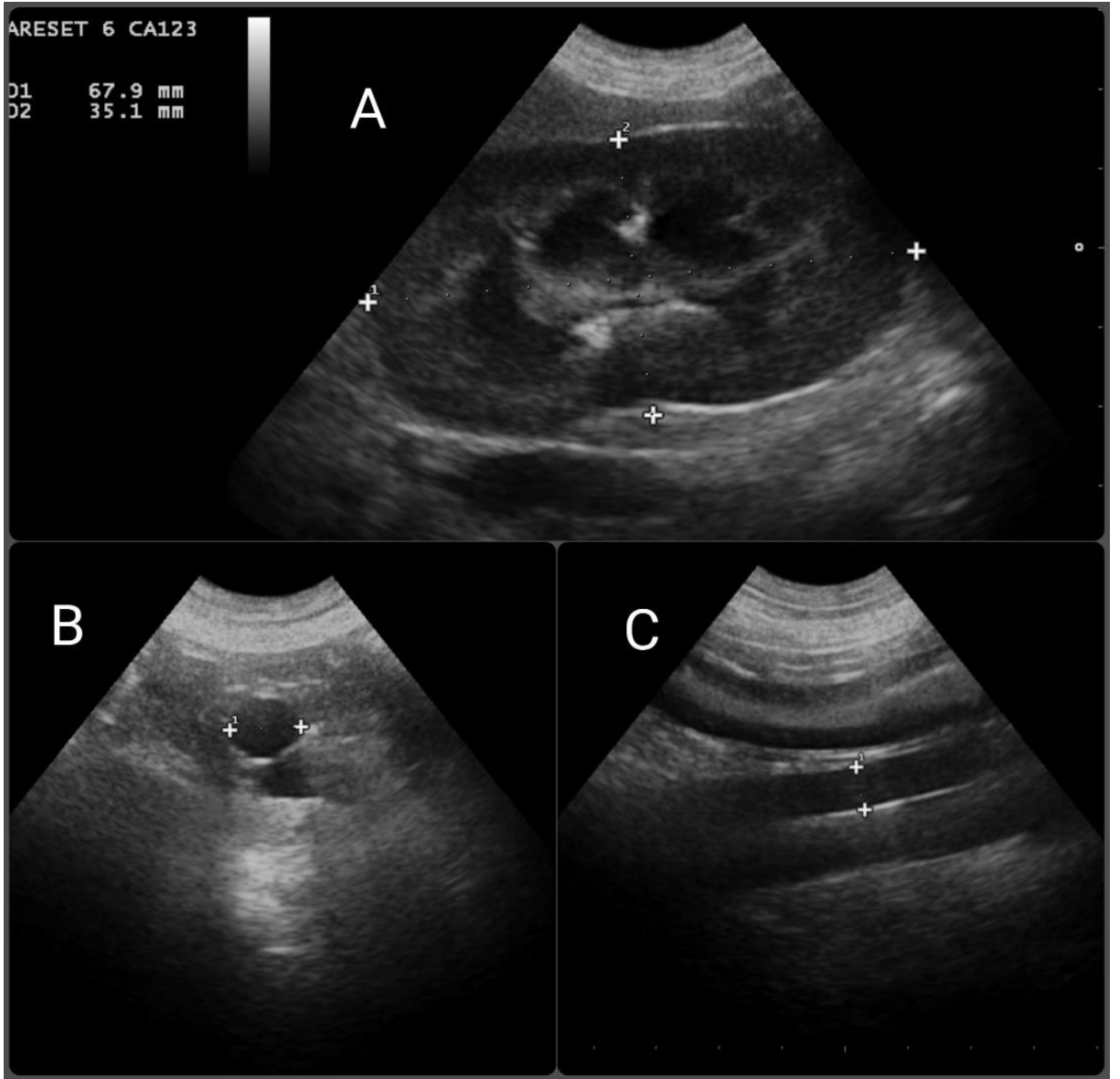
Renal ultrasonografide her renal subcostal veya intercostal ventrolateral yaklaşımla değerlendirildi ve renaller maksimum uzunluktaiken ölçümler gerçekleştirildi (Resim 9). Hata payını en aza indirmek için her ölçümde prob medialden, caudale düzgün bir şekilde döndürüldü ve pelvisin görüş alanı içerisinde olunmasına özen gösterildi Aortik lümen çapı sol renal arterin çıkışının hemen caudalinde, (renaller seviyesinde) kardiak siklus süresince azami genişliğe ulaştığı anda hem transversal hem de longitudinal olarak iki kez ölçüldü. Aort nabzını hesaba katmak için cineloop çerçeveler incelendikten sonra, maksimum lümen çapından elde edilen görüntüler baz alındı. Damar duvarları hariç tutularak, imleç lümen kenarlarına yerleştirilerek ölçümler yapıldı (Mareschal 2007) (Resim 10 ve Resim 12).

Her bir böbreğin maksimal uzunluğu ve aortun maksimal lümen çapı, ölçümlerinin yapılmasının ardından böbreğin maksimal uzunluğu, aortun maksimal lümen çapına bölündü. Bu ölçüm 5.5'den küçük ise renal hacmin azaldığı, 9.1'den büyük ise arttığı kayıt edildi (Mareschal 2007).

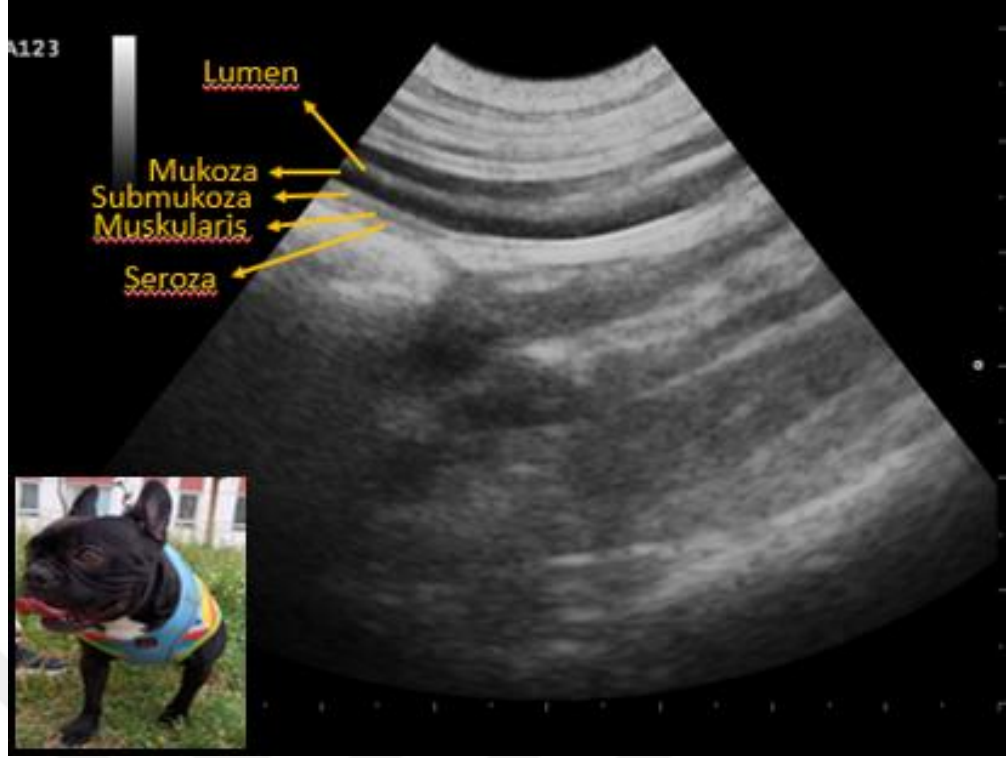
Her köpek için renal ultrason bulguları aşağıda gösterildiği gibi için gözden geçirilmiştir (Bragato ve diğerleri, 2017; Nyland ve diğerleri, 2002; Kealy ve diğerleri, 2010).

1. Renal Kontur: düzenli veya düzensiz kontur.
2. Kortiko-medüller bağlantı (K/M bağlantısı): normal veya anormal. K/M bağlantısı, gölgeli veya yok, gelişmiş veya hiperekoik farklılaşma için anormal kabul edildi.
3. Kortikal ekojenite: normal veya anormal (karaciğer ve dalağın ekojenitesine kıyasla artmış kortikal ekojenite).
4. Medüller ekojenite: normal veya anormal (renal korteksin ekojenitesine kıyasla artmış medüller ekojenite).
5. Kistler

6. Mineralizasyon: Renal mineralizasyon, dağınık hiperekoik odaklar olarak tanımlandı.
7. Enfarktüsler: İnfarktüsler, renal yüzeyinde geniş bir tabanı olan, kortikomedüller bileşkeye doğru daralan, korteksin lokalize incelmesine ve renal kontur defektine neden olan kama şeklindeki hiperekoik alanlar olarak tanımlandı.
8. Piyelektazi: Piyelektazi $>3-4$ mm renal pelvis dilatasyonu olarak tanımlandı.
9. Peri-renal efüzyon: peri-renal sıvının varlığı veya yokluğu.



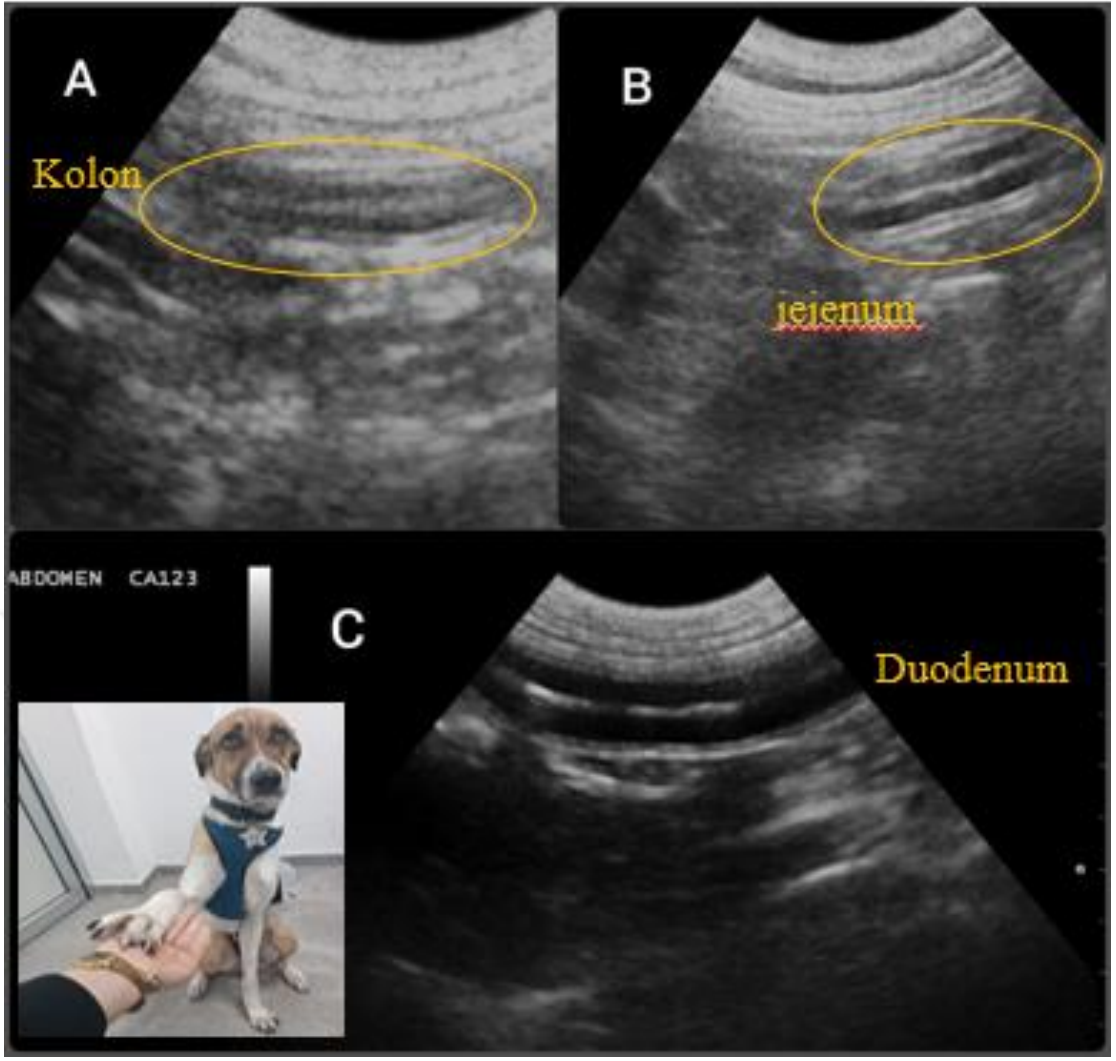
Resim 9. Fakültemiz kliniğine getirilen sağlıklı grupta bulunan dişi köpek de (A) longitudinal düzlemde sol renal, (B) transversal ve (C) longitudinal aort ultrasonografik görünümü



Resim 10. Fakültemiz kliniğine getirilen sağlıklı grupta bulunan 3 yaşında French Bulldog erkek köpekte duodenum tabakalarının ultrasonografik olarak görünümü



Resim 11. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Kliniklerinde gerçekleştirilen renal ve intestinal ultrasonografi ölçümleri



Resim 12. Fakültemiz kliniğine getirilen sağlıklı grupta bulunan 3 yaşında melez köpeğe ait (A) kolon, (B) jejunum, (C) duodenum ultrasonografik olarak görüntülenmesi.

4. BULGULAR

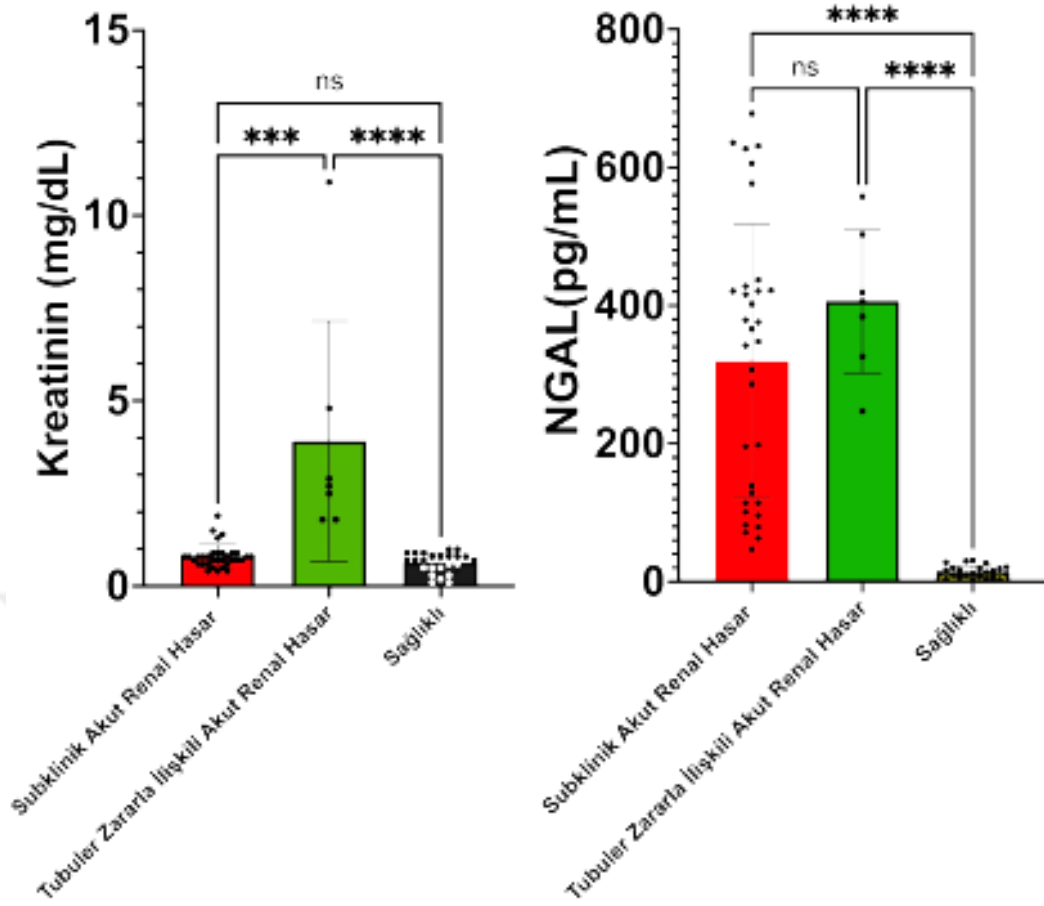
4.1. Hayvanların Demografik Dağılımı ve Klinik Bulguları

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniklerine teşhis ve sağıltım amacıyla getirilen köpeklerde yapılan anamnez, klinik ve laboratuvar muayeneleri sonucunda ARH teşhisi konulan hastalara yönelik bulgular Tablo 7’de gösterilmiştir. 1-13 yaş arası, 21 erkek, 19 dişiden oluşan, ARH teşhisi konulan 40 hastadan 12 tanesinde hiperemik, 13 tanesinde anemik mukozalar ve 22 tanesinde lenfadenopati görölmüştür. Hayvanların kilo dağılımlarına bakıldığında sağılıklı gruptaki köpekler 17.7 ± 2.5 kg, subklinik ARH’lı 25.9 ± 1.9 kg, tübüler ilişkili ARH’lı köpekler 21.6 ± 3.2 kg olarak kaydedilmiştir.

4.2. Kreatinin – NGAL Bulguları

Subklinik ARH’ lı 33 köpekte kreatin düzeyleri normal sınırlar içerisinde olup, NGAL değerleri 40 pg/ mL’ den yüksek düzeyde seyretmiştir. NGAL minimum değeri 46 pg/ mL, maksimum değeri 678 pg/ mL değerinde saptanmıştır. Tübüler zararlı ilişkili ARH bulunan 7 hastanın kreatin değerleri 1.6 mg/dl’ den, NGAL değerleri 40 pg/mL’den yüksek düzeyde tespit edildi. Hastaların ortalama kreatin değerleri sağılıklı grupta 0.7 ± 0.1 mg/dl, NGAL değerleri 14.5 ± 1.8 pg/ mL subklinik ARH’lı köpeklerde kreatin değeri 0.7 ± 0.5 mg/dl, NGAL değeri 323.1 ± 35.3 pg/ mL, tübüler zararlı ilişkili ARH’lı köpeklerde 3.7 ± 1.1 mg/dl NGAL değeri ise 379.9 ± 43 pg/ mL düzeyinde tespit edilmiştir (Tablo 4).

Subklinik ARH ile, tübüler zararlı ilişkili ARH arasında kreatin düzeyleri arasında güçlü anlamlı eğilim ($p < 0,01$) ve tübüler zararlı ilişkili ARH bulunan hastalarla, sağılıklı grup arasında güçlü anlamlı ($p < 0,001$) eğilim mevcuttur. Subklinik ARH’lı hastalar ve sağılıklı grup arasında anlamlı bir eğilim mevcut değildir (Şekil 11A). Diğer yandan köpeklerin NGAL düzeyleri karşılaştırıldığında tübüler zararlı ilişkili ARH’lı grupla, sağılıklı grup arasında ve subklinik ARH’lı grupla yine sağılıklı kontrol grubu arasında güçlü anlamlı eğilim tespit edilmiştir ($p < 0,001$) (Şekil 11B).



Şekil 11. Sağlıklı ve böbrek hasarı olan hastalarda kreatinin ($p < 0,01$), ($p < 0,001$) ve NGAL ($p < 0,001$) düzeyleri.

Tablo 4. Kreatinin ve NGAL bulguları

Sınıflandırma	Kreatinin	NGAL
Sağlıklı	0.7 ± 0.1 mg/dL ^a	14.5 ± 1.8 pg/mL ^a
Tübüler zararlı ilişkili Akut Renal Hasar	3.7 ± 1.1 mg/dL ^b	379.9 ± 43 pg/mL ^b
Subklinik akut renal hasarlı köpekler	0.7 ± 0.5 mg/dL ^a	323.1 ± 35.3 pg/mL ^b

^{a,b}: Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen değerler istatistiksel anlamlı farklıdır ($p < 0,001$)

4.3. Renal Ultrasonografi Verileri

Klinik muayene ve laboratuvar analizleri sonucunda akut böbrek yetmezliği teşhisi konulan, yaşları 1-18 ve vücut ağırlıkları 13-40 kg arasında değişen, çeşitli ırklardan 40 köpek de renal ultrasonografi gerçekleştirildi. Her köpek için iki taraftan böbrek ölçümleri yapıldı, sol böbreğin sınırlarının tespit edilmesi sağ böbreğin kranial sınırına göre daha kolay olmasından dolayı, hacim ölçümlerinde sol böbrek baz alındı (Resim 13 ve Resim 14).

Böbrek uzunluğu ölçülen hastalarda maksimum renal uzunluk 67,5 mm ve minimum 33,5 mm tespit edildi. Abdominal aort 5,1-11,3 mm aralığında ölçüldü. Sağlıklı bir böbrekte 5,5–9,1 mm (Mareschal ve diğerleri, 2007) arasında olması gereken renal uzunluk /Ao oranı, maksimum 9,7 mm ve minimum olarak da 5,4 mm olarak ölçülmüştür. Renal ultrasonografi ölçümleri sonucunda ARH, böbrek uzunluğu veya hacmi arasında bir ilişki saptanmadı.

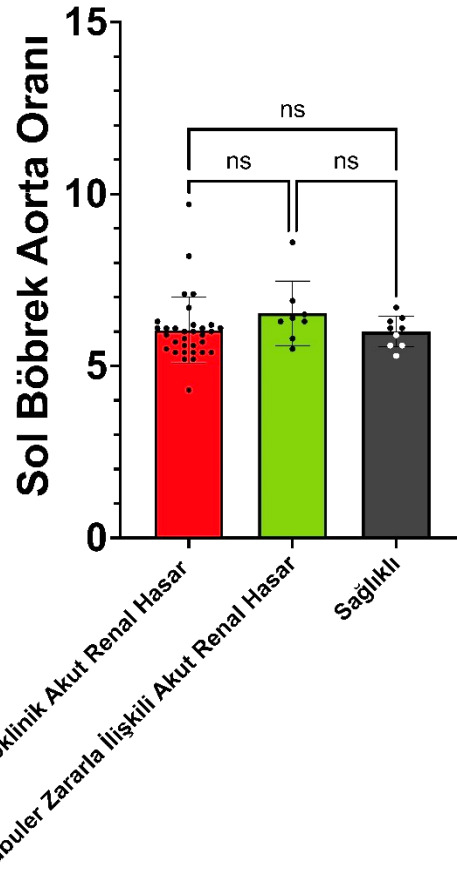
Ortalama sol böbrek/ Aort oranı sağlıklı grupta 6.5 ± 0.3 mm, tübüler zararlı ilişkili ARH da 6.1 ± 0.3 mm, subklinik ARH'lı köpeklerde 6.0 ± 1.5 mm olarak tespit edilmiştir (Tablo 5).

Gerek tübüler zararlı ilişkili akut renal hasar tanısı grubunda gerekse de subklinik akut renal hasar tanısı konulan gruplarda meydana gelen NGAL değişimleri ile yapılan sol böbrek/ aort ölçümleri arasında anlamlı düzeyde bir artış eğiliminin bulunmadığı belirlendi (Şekil 12).

Tablo 5. Tez çalışmasına dahil edilen hastalara ilişkin sol böbrek/aort oranını gösteren kreatinin ve NGAL tablosu

Sınıflandırma	Kreatinin	NGAL	Sol Böbrek/Aort
Sağlıklı	0.7 ± 0.1 mg/dL ^a	14.5 ± 1.8 pg/mL ^a	6.5 ± 0.3 mm
Tübüler zararlı ilişkili Akut Renal Hasar	3.7 ± 1.1 mg/dL ^b	379.9 ± 43 pg/mL ^b	6.1 ± 0.2 mm
Subklinik akut renal hasarlı köpekler	0.7 ± 0.5 mg/dL ^a	323.1 ± 35.3 pg/mL ^b	6.0 ± 1.5 mm

^{a,b}: Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen değerler istatistiksel anlamlı farklıdır ($p < 0,001$)



Şekil 12. Sağlıklı ve böbrek hasarı olan hastalarda sol böbrek/aort oranı



Resim 13. 11 yaşlı erkek köpek Zeus'a ait böbrek ve aorta ait ultrasonografik görüntüler.

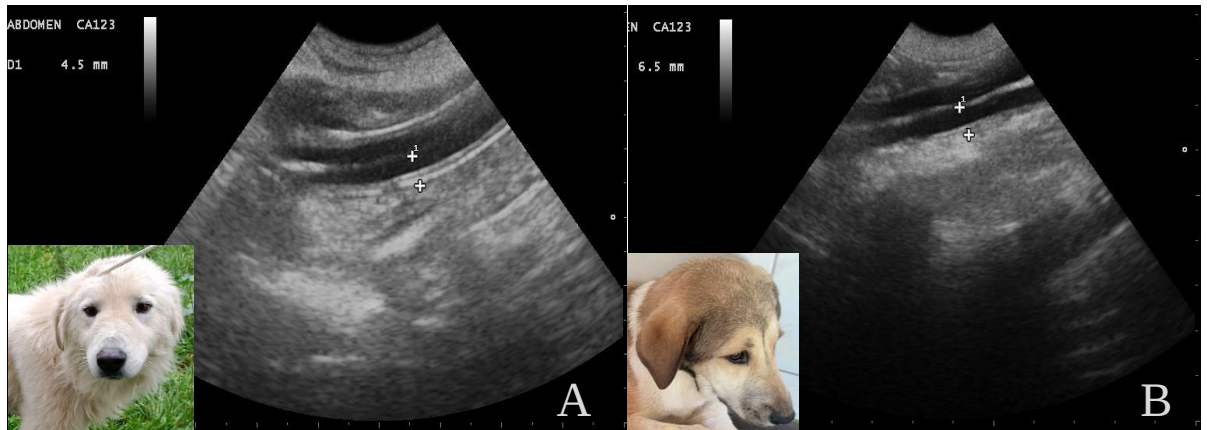
Kreatin değeri 1,8 mg/dL



Resim 14. 18 yaşında erkek bir köpeğe ait ultrasonografik görüntüler. Böbrek/aort oranı (6,7 mm) ve kreatinin sonucu (0,7 mg/dL) normal sınırlar içerisinde seyreden bu hastada, NGAL değeri 348 pg/ml olarak sonuçlanmıştır.

4.4. Bağırsak Ultrasonografi Verileri

Klinik muayene ve laboratuvar analizlerini takiben ARH'lı köpeklerde bağırsak ultrasonografisi yapılmıştır (Resim 15, 16, 17, 18 ve 19). Sağlıklı köpeklere ilişkin ortalama duvar kalınlıkları kolon 2.6 ± 0.1 mm, duodenum 4.3 ± 0.2 mm ve jejunum 3.8 ± 0.2 mm, tübüler zararlı ilişkili ARH tanısı konulan hastalarda ortalama bağırsak duvar kalınlıkları kolon 3.3 ± 0.2 mm, duodenum 5.1 ± 0.4 mm, jejunum 4.4 ± 0.3 mm, subklinik ARH'lı köpeklerde kolon 3.8 ± 0.2 mm, duodenum 5.5 ± 0.2 mm, jejunum 4.6 ± 10.8 mm olarak tespit edildi (Tablo 6).

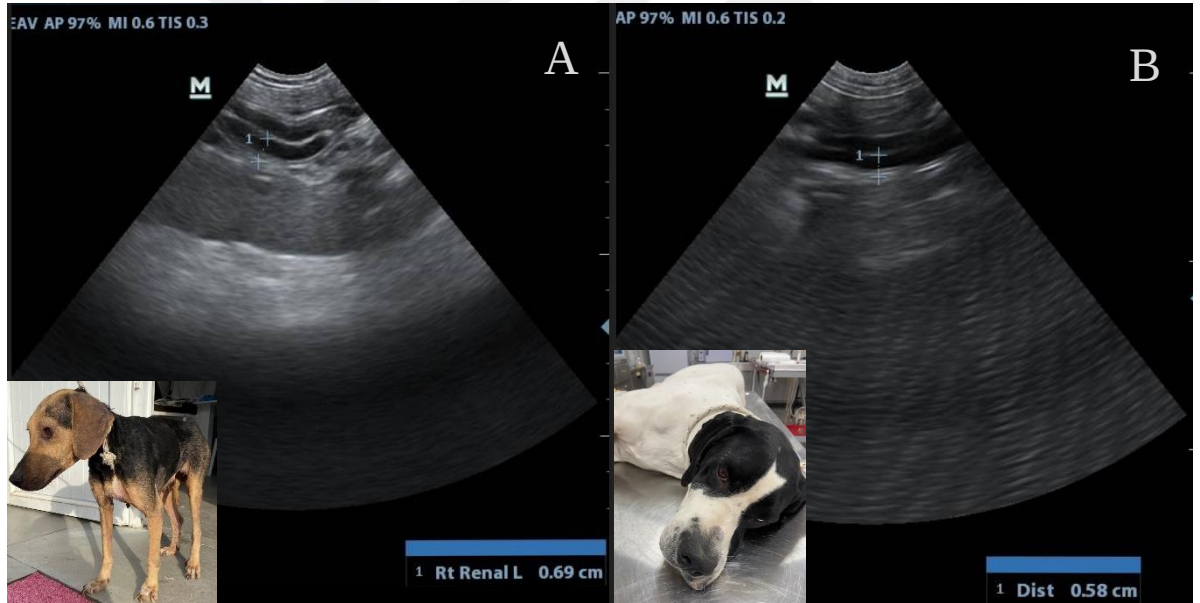


Resim 15. Subklinik ARH'lı köpeklerde duodenum ultrasonografik görünimleri.

Tablo 6. Sağlıklı ve böbrek hasarı olan hastalarda kolon, duodenum ve jejunum ortalama duvar kalınlıkları

Sınıflandırma	Kolon	Duodenum	Jejunum
Sağlıklı	2.6±0.1 mm ^a	4.3±0.2 mm ^a	3.8±0.2 mm ^a
Tübüler zararlı ilişkili Akut Renal Hasar	3.3±0.1 mm	5.1±0.4 mm	4.4±0.3 mm
Subklinik akut renal hasarlı köpekler	3.8±0.2 mm ^b	5.5±0.2 mm ^b	4.6±10.8 mm ^b

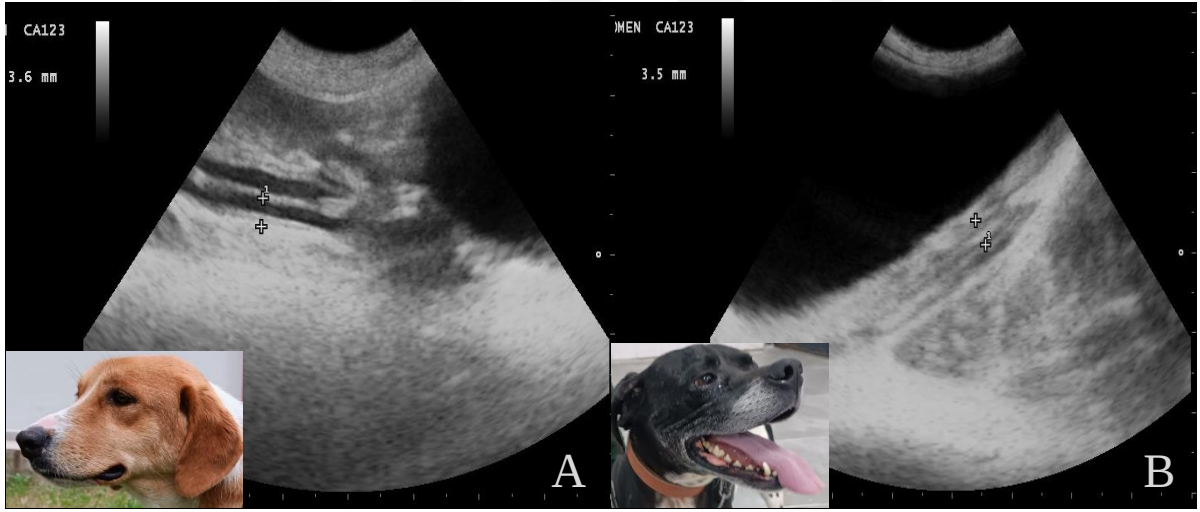
^{a,b}: Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen değerler istatistiksel anlamlı farklıdır (p<0,001)



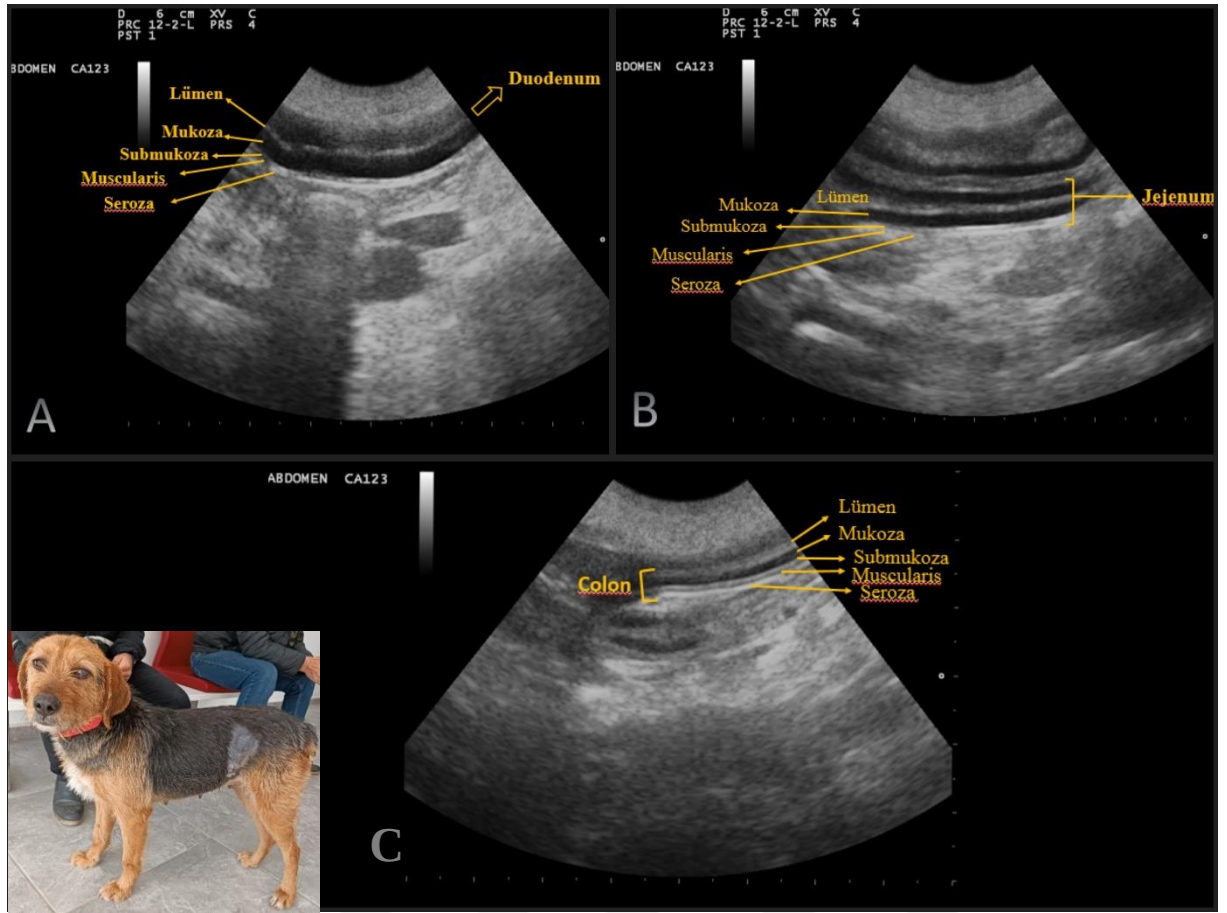
Resim 16. ARH bulunan köpeklerde intestinal duvar kalınlıklarının ölçümü. A) 3 yaşında erkek ARH'lı köpeğe ait duodenum ultrasonografik görüntüsü. Duvar kalınlığı 6,9 mm tespit edilmiştir. B) 4 yaşında erkek ARH bulunan köpeğe ait jejunum duvar tabakasının görüntüsü 5,8 mm olarak ölçülmüştür.



Resim 17. Akut renal hasar bulunan köpeklerde jejunum ultrasonografik görünümü. A) Subklinik akut renal hasar bulunan köpekte jejunum duvar kalınlığının 5.9 mm ile patolojik sınırlar içerisinde seyrettiği bir hastaya ait ultrasonografi bulgusu. B) Subklinik akut renal hasarlı köpeğe ait ultrasonografi verisi jejunum duvar kalınlığı 4.6 mm tespit edilmiştir.



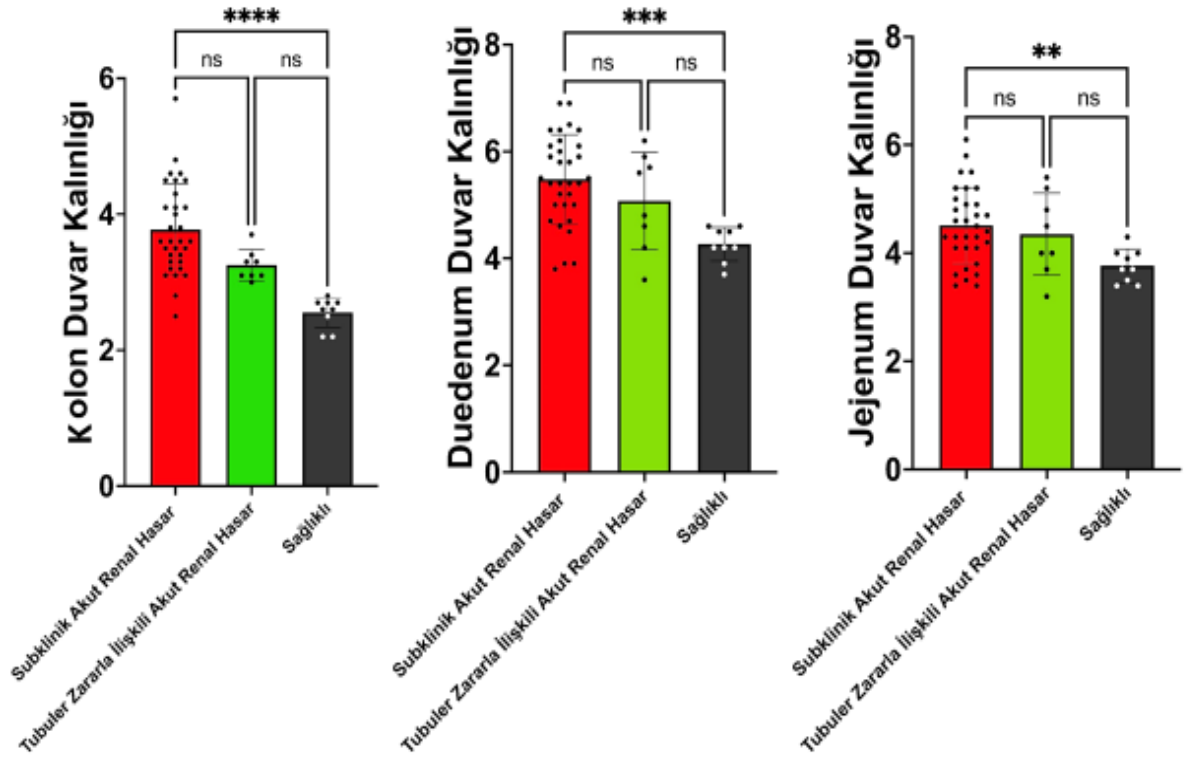
Resim 18. Akut renal hasar bulunan iki köpekte kolon ultrasonografik görünümü. A) Subklinik akut renal hasar bulunan köpekte kolon duvar kalınlığının 3.6 mm. B) Subklinik akut renal hasarlı köpekte kolon duvar kalınlığı 3.5 mm.



Resim 19. Akut böbrek yetmezlikli köpeğe ait ultrasonografik veriler. A) Duodenum, B) Jejunum, C) Kolon ultrasonografik görüntüleri, Bağırsağın üç kısmında da duvar kalınlaşması tespit edilmiştir.

4.5. Bağırsak-Renal Ekseninde Morfolojik Ölçümler

Akut renal hasarı bulunan hastalarda gerçekleştirilen intestinal ultrasonografide mümkün olduğunca, maksimum bağırsak duvarı kalınlıkları ölçüldü. Akut renal hasar bulunan hastalara ilişkin veriler Tablo 7’de verilmiştir. Elde edilen verilerde tübüler zararlar ilişkili ve subklinik renal hasarlı köpeklerde sağlıklara kıyasla her üç bağırsak segmentinde kalınlaşma görülmesin rağmen, bu artış yalnızca subklinik akut renal hasarlı ile sağlıklı köpekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (kolon $p<0,001$, duodenum $p<0.01$ ve jejunum $p<0.05$) (Şekil 13) (Resim 20). Kolon, duodenum ve jejunum duvar kalınlığı subklinik akut renal hasarlı köpekler ve sağlıklı grup arasında güçlü anlamlı eğilim göstermiştir.

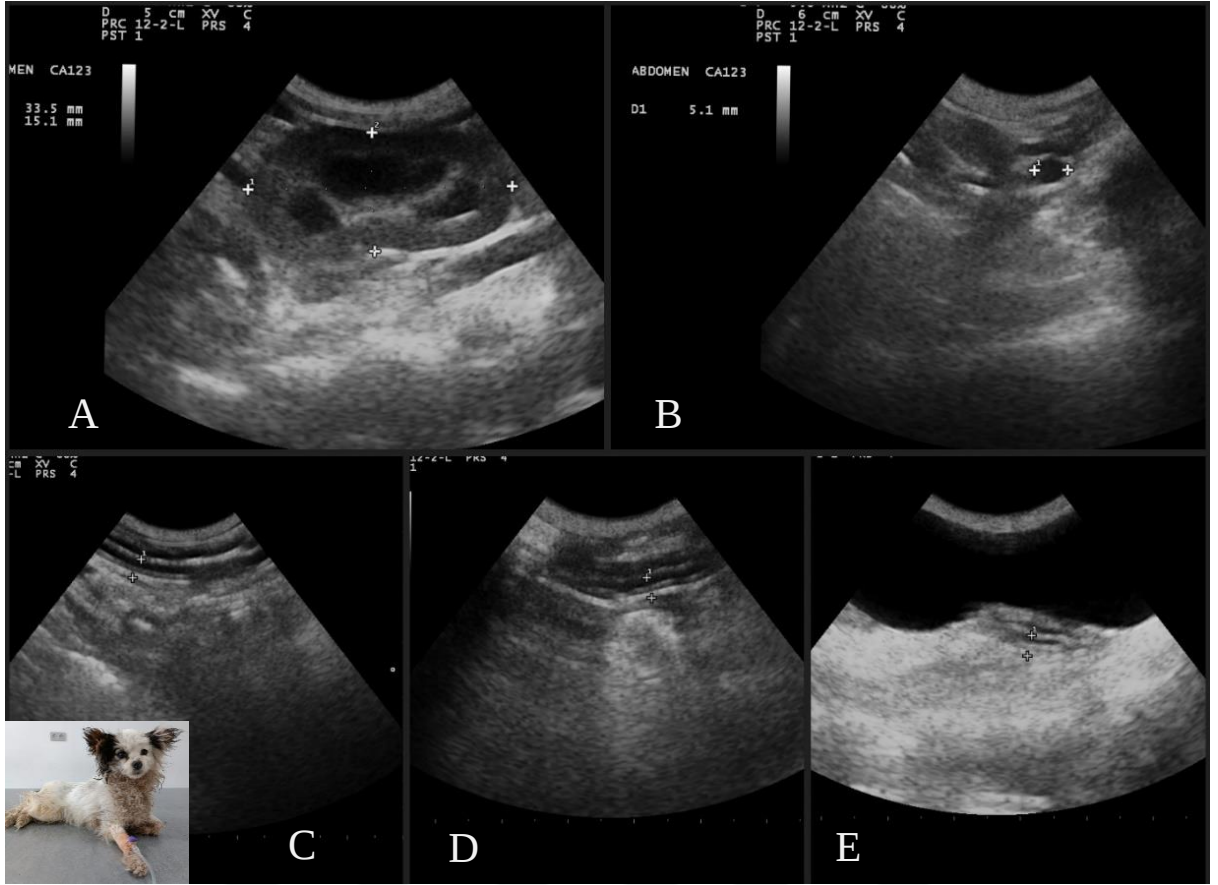


Şekil 13. Akut renal hasar bulunan hastalarda bağırsak duvar kalınlıkları. Kolon ($p<0,001$), duodenum ($p<0,01$), jejunum ($p<0,05$).

Tablo 7. Akut renal hasar bulunan hastalara ilişkin veriler

Sınıflandırma	Kolon	Duodenum	Jejunum	Sol böbrek/ Aort
Sağlıklı	2.6±0.1 mm ^a	4.3±0.2 mm ^a	3.8±0.2 mm ^a	6.0±1.5 mm
Tübüler zararlarla ilişkili Akut Renal Hasar	3.3±0.1 mm	5.1±0.4mm	4.45±0.3 mm	6.5±0.3 mm
Subklinik akut renal hasarlı köpekler	3.8±0.2 mm ^b	5.5±0.2 mm ^b	4.6±10.8 mm ^b	6.1±0.2 mm

^{a,b}: Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen değerler istatistiksel anlamlı farklıdır ($p<0,001$)



Resim 20. Hastanemize 2-3 gündür devam eden iştahsızlık, sürekli yatma haliyle seyreden hareketsizlik semptomlarıyla gelen, 7 yaşındaki köpeğe (Boncuk) tübüler zararlar ilişkili akut renal hasar teşhisi konuldu. A) Sol böbrek, B) Abdominal Aort, C) Duodenum, D) Jejunum, E) Kolon. Renal hacim 6,5 mm tespit edilen hastada kolon duvarında 0,01 mm’lik kalınlaşma mevcuttur.

5. TARTIŞMA

Akut renal hasar, veteriner tıbbında yaygın olarak görülen morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. ARH'lı köpekler, yüksek maliyetli tanı ve tedavi giderlerini kapsayan ve KRH geliştirme riski bulunan bir hastalıktır (Vaden ve diğerleri, 1997). Vaka ölüm oranı ve prognozu değerlendirmeye yönelik bilgiler klinik karar verme sürecinde hem de hasta sahibine rehberlik etmesi açısından önemlidir. ARH etiyolojilerinde devam eden değişim (Segev ve diğerleri, 2008), ARH' nin teşhisi ve yönetimi için yeni tedavi yöntemlerinin oluşturulması (Cole ve diğerleri, 2020) ve ilerleyen tedavi kapasitesi (çoğunlukla renal replasman tedavilerinin artan mevcudiyeti), son yıllarda ARH'li köpeklerin prognozunun daha iyi olmasını sağlamıştır. Bu çalışmada ARH tanısına yönelik olarak kreatinin ile NGAL seviyeleri ölçülürken bağırsak böbrek ekseninde hem bağırsak duvar kalınlıklarının hemde renal morfolojik ölçümlerin gerçekleştirilmesi sağlandı. Şöyleki grup teşekküründe kreatin pozitif yada negatif ile NGAL pozitif yada negatif ilişki değerlendirildi. Bu bağlamda kreatin pozitif NGAL negatif olan hastalar subklinik ARH (n=33), kreatin negatif NGAL pozitif olan hastalar tübüler zararlı ilişkili ARH (n=7) olarak gruplandırılmıştır.

Serum kreatinin (sCr) konsantrasyonu ölümle ilişkili değildir; bu nedenle prognoz, sunumdaki sCr'ye göre belirlenmemelidir (Segev ve diğerleri, 2008). Ancak yakın zamanda yapılan bir çalışmaya göre hem pik sCr hem de IRIS derecesi ARH'li ile ilişkili bulunmuştur (Rimer ve diğerleri, 2022). Üremik toksinler bütün vücut organlarına dağıldığından ve ardından organ işlev bozukluğuna, ölüme yol açtığından, azoteminin şiddeti ve IRIS derecesi iyileşme için bir fırsat penceresi yaratmaktadır. Bu nedenle, şiddetli üremi ve yüksek IRIS derecesi olan hayvanların, özellikle diyalitik müdahale olmadığında hayatta kalma olasılığı daha düşüktür. Azoteminin derecesi hastalığın ciddiyetini temsil etse de, büyük ölçüde altta yatan nedene bağlı olan hasarın geri dönüşümlü olma olasılığını göstermemektedir (Segev ve diğerleri, 2016). Bu tez çalışmasında ARH tanısı konulan 40 olgunun 7 tanesinde kreatin düzeyinde artış mevcuttur. Hastaların ortalama kreatinin değerleri sağlıklı grupta 0.7 ± 0.1 mg/dl, subklinik ARH'li köpeklerde sCr değeri 0.7 ± 0.5 mg/dl, tübüler zararlı ilişkili ARH'li köpeklerde 3.7 ± 1.1 mg/dl düzeyinde tespit edilmiştir.

Renal yetmezliklerinde renal filtrasyon kapasitesinin azalması atık ürünlerin kanda depolanmasına ve birikmesine neden olmaktadır (Khan ve Khan, 2015). Bu azotlu atık

ürünlerin bağırsaklarda ve kanda birikmesi ile bağırsak lümeninin pH'sı artar, bağırsak homeostasis dengesi bozulur ve intestinal hastalıklara predispozisyon artar (Felizardo ve diğerleri, 2016). Ayrıca renal fonksiyonun azalmasıyla kolon böbrek gibi davranarak üre ve ürik asit ekskresyonunun yapıldığı primer alan haline gelir (Hatch ve Vaziri, 1994). Kolon epitel hücrelerinin sürekli üreye maruz kalması hücrelerin yaşanabilirliğini, epitel bariyer fonksiyonunun azalmasına ve kolon sıkı bağlantı proteinlerinin (klaudin, okludin ve zonulaokludens) tahrip olmasına neden olmaktadır (Vaziri ve diğerleri, 2012; 2013). Bu kapsamda endotoksin ve bakteriyel ürünlerin sağlıklılara göre artış gösterdiği renal yetmezliği olan bireylerde sızıntılı bağırsakla ilişkili renal fonksiyonun azalması metabolik artık ürünlerin kanda daha fazla birikmesine sebep olarak üremi gelişmesine neden olmaktadır (Yang ve diğerleri, 2018). Bu tez çalışmasında bizim bilğimiz dahilinde alanımızda ilk kez bağırsak böbrek eksenine dahil köpeklerde öncü bir çalışma gerçekleştirilmiş olup hem bağırsak duvarı kalınlıklarındaki değişim hemde renal morfolojik tablo mukayeseli olarak ortaya konulmuştur.

Lipokalin 2 veya lcn2 olarak da adlandırılan nötrofil jelatinazla ilişkili lipokalin (NGAL), granülosit olgunlaşması sırasında kemik iliğinde sentezlenen moleküler ağırlığı 25 kDa olan bir glikoproteindir (Alvelos ve diğerleri, 2011; Mori ve Nakao, 2007; Nicolle ve diğerleri, 2007; Xu ve diğerleri, 1994). NGAL başlangıçta aktif nötrofillerde bulunmasına rağmen, renal tübüllerinin, kolonun, karaciğerin ve akciğerin epitel hücreleri dahil olmak üzere diğer birçok hücre NGAL üretebilmektedir (Soni ve diğerleri, 2010). Bu hücrelerde hasar meydana gelmesi durumunda belirgin bir şekilde salınır ve epitel hasar gördüğünde konsantrasyonu önemli ölçüde artmaktadır (Jung ve diğerleri, 2018). Beşeride yapılan araştırmalar, NGAL'in renal hasarını kreatinin'den daha erken belirlemede yeni bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir (Aghel ve diğerleri, 2010; Alvelos ve diğerleri, 2011). Veteriner hekimlikte, akut ve kronik renal yetmezliklerde serum ve idrarda yüksek NGAL konsantrasyonları meydana gelmektedir (Cobrin ve diğerleri, 2013; Kai ve diğerleri, 2013; Segev ve diğerleri, 2013).

Akut renal yetmezlikli köpekler üzerinde yapılan bir çalışmaya göre NGAL kreatinin artışından önce yükselmiştir (Palm ve diğerleri, 2016). Köpeklerde gentamisin kaynaklı nefrotoksisite modelinin kullanıldığı bir çalışmada, NGAL ve serum kreatinin sırasıyla 3. ve 10. günlerde önemli ölçüde artmış olduğu görülmüştür (Kai ve diğerleri, 2013). İnsanlarda yapılan bir çalışma, NGAL'deki artışın serum kreatinin artışından 24-48 saat önce gerçekleştiğini de göstermiştir (Cruz ve diğerleri, 2010; Haase ve diğerleri, 2009). Serum

kreatininine kıyasla NGAL'de bir artışın daha erken saptanması, bu biyobelirteçlerdeki artışın altında yatan mekanizmalarla açıklanabilmektedir. Serum kreatinin konsantrasyonu, toplam nefron fonksiyonunun en az %75'i kaybolana kadar değişim göstermemektedir (Braun ve diğerleri, 2013). Artmış NGAL seviyesi, renal fonksiyon kaybından birkaç gün önce gelen tübüler hasarın göstergesidir; serum kreatinin düzeyindeki bir artış, renal boşaltım fonksiyonuna müteakip bir kayıp olduğunu düşündürmektedir (Haase ve diğerleri, 2011). Renal tübülleri azalan perfüzyona ve hipoksik hasara duyarlı olduğundan GFR koruyarak renal korteks bozulmadan kalırken tübüllerin hasar görmesi mümkündür (Van ve diğerleri, 2014). Renal kan akışı, GFR' nın belirgin şekilde etkilemeden %30-40 oranında azalabilmektedir. Bu faktörler ele alındığında NGAL tübüler belirteçlerden biri olan kreatine göre daha duyarlıdır (Van ve diğerleri, 2014). Çalışmamızda subklinik ARH bulunan köpeklerde NGAL değeri 323.1 ± 35.3 pg/mL ve tübüler hasarla ilişkili ARH bulunan köpeklerde, 379.9 ± 43 pg/ mL düzeyinde tespit edilmiştir.

Köpeklerdeki bağırsak segment kalınlıklarının ultrasonografik değerlendirilmelerinin hayvanların kilo ve boyutlarına göre farklılık gösterdiği belirtilmektedir (Delaney ve diğerleri, 2003; Gladwin ve diğerleri, 2014). Delaney ve diğerleri (2003) tarafından 20 kg ın altındaki köpeklerde jejunum ≤ 4.1 mm, 20-40 kg arasındaki köpeklerde ≤ 4.4 mm ve 40 kg üzerindeki köpeklerde ≤ 4.7 mm referans aralığı olarak belirtilmektedir. Yine aynı araştırmada kilolara göre sırasıyla duodenum kalınlıkları ≤ 5.1 , ≤ 5.3 ve ≤ 6 mm şeklinde tanımlanmaktadır. Yine benzer şekilde Gladwin ve diğerleri (2014) tarafından yapılan araştırmada hayvanın boyutuna göre mukozal katmanlarında farklılık gösterdiği ve total kolon duvar kalınlıklarının küçüklerde 1.5 ± 0.3 mm, orta 1.4 ± 0.5 mm ve büyük köpeklerde 1.6 ± 0.4 mm olduğu bildirilmiştir. Yine sağlıklı köpeklerde yapılan bir çalışmada kolon duvar kalınlıkları 2-3 mm olarak kabul edilmiştir (Penninck ve diğerleri, 1989). Araştırmamızda sağlıklı hayvanların ortalama canlı ağırlıkları 17.7 ± 2.5 kg olup bu köpeklerde kolon duvar kalınlığı 2.6 ± 0.1 mm, duodenum duvar kalınlığı 4.3 ± 0.2 mm ve jejunum duvar kalınlığı 3.8 ± 0.2 mm şeklinde ölçülmüştür. Elde edilen veriler çalışmalarla uyumluluk göstermektedir.

Akut pankreatit belirlenen altmışaltı köpekte yapılan ultrasonografik incelemede köpeklerin % 71'inde primer intestinal değişimin duodenumda olduğu ve bu köpeklerin büyük bir çoğunluğunda anormal duvar katman değişimlerinin ve kalınlaşmanın şekillendiği belirlenmiştir (Heardwick ve diğerleri, 2022). Yine hipoadrenokortizimli köpeklerde ultrasonografik duvar kalınlıkları ve ekojenitesinde sağlıklılara kıyasla farklılığın olmadığı gösterilmiştir (Reagan ve diğerleri, 2022). Parvoviral enteritli 40 yavru köpek üzerinde

yapılan ultrasonografik incelemede duodenum ve jejunum mukozal tabaka kalınlıkları, ortalama duodenum 1,7 mm ve jejunal 1,0 mm olarak tespit edilmiştir. Bunlara ek olarak duodenum ve jejunumda yaygın hiperekoik beneklere sahip mukozal tabaka, belirsiz duvar katmanları ve düzensiz ince bağırsak kıvrımları belirlenmiştir (Stander ve diğerleri, 2010). Histolojik olarak tanı koyulmuş 13 inflamatuvar bağırsak hastalığı olan köpekte submukozaya göre muskularis tabakasında normal değerin üzerinde kalınlaşma tespit edilmiştir (Collins-Webb ve diğerleri, 2023). Yukarıda belirtildiği gibi farklı hastalıklarda bağırsak duvar değişimlerinin ultrasonografiyle incelendiği araştırmalar olduğu halde daha önce renal hasarı bulunan köpeklerde ultrasonografi ile bağırsak duvar kalınlıkları ve anormalliğinin belirlendiği herhangi bir araştırmayla karşılaşılmamıştır. Bizim çalışmamızda subklinik ARH'lı köpeklerde kolon 3.8 ± 0.2 mm, duodenum 5.5 ± 0.2 mm ve jejunum 4.6 ± 10.8 mm ve tübüler zararlı ilişkili ARH bulunan köpeklerde kolon 3.3 ± 0.1 mm, duodenum 5.1 ± 0.4 mm ve jejunum 4.4 ± 0.3 mm olarak tespit edilmiştir. Elde ettiğimiz bulgular subklinik akut renal hasarlı (kreatinin negatif NGAL pozitif olan) gruptaki bağırsak duvar segment kalınlıklarının tübüler zararlı ilişkili akut renal hasarlı (kreatinin ve NGAL pozitif) gruba ve sağlıklılara kıyasla anlamlı eğilim göstermiştir. NGAL erken hasar belirteci olarak kullanıldığına göre kreatininin yükselmediği ancak NGAL artışının pozitif olduğu subklinik grubundaki değişimlerin önemli olduğu görülmüştür. Bu araştırma köpeklerde ilk verilerin ortaya konulması açısından oldukça önemli ve değerlidir. Subklinik akut renal hasarlı gruptaki tübüler zararlı ilişkili akut renal hasarı ve sağlıklı gruba kıyasla kolon, jejunum ve duodenum bağırsak segmentlerinde kalınlaşma görülmüştür.

Renal uzunluğu ve aortik maksimal lümen çapına orantılayarak yapılan çalışmada tutarlı bir şekilde böbrek boyutunun ölçülebildiğini gözlemledik. Aort maksimal lümen çapını ölçmek için transversal yöntem kullanmak ölçümlerin daha anlamlı ve doğru çıkmasını sağladı. Sağ böbreğin kraniyal sınırı her köpek için ölçülememiş olsa da, her hastada sol böbrek/Ao arasındaki hacim değerlendirilmesi gerçekleştirildi. Ayrıca, erkek ve dişi köpekler arasında farklı bir oran tespiti yapılmadı. Böbrek/Ao oranı <5.5 ise renal hacin azaldığı, 9.1'in üzerinde ise arttığı kabul edildi (Mareschal 2007). Kırk köpek arasında yapılan ölçümlerde benzer vücut yapısına sahip köpekler arasında renal hacim açısından anlamlı bir sonuç gözlemlenmedi, bu durum yapılan önceki çalışmalara istinaden tutarlı bir sonuçtur (Barr ve diğerleri, 1990; Mareschal ve diğerleri, 2007). Böbreğin patolojik bir durum arz etmesi için sadece boyutunda bir değişiklik olmadığı unutulmamalıdır (Fınca, 1995). Bu nedenle, bu oranlar yalnızca anormal renal boyutu belirtmek için ve renal hastalığının

ultrasonografik değerlendirmesinde yalnızca bir parametre olarak kullanılmalıdır (Mareschal ve diğerleri, 2007). Bbbrek fonksiyonunu ve yapısını değerlendirmek için diğer klinik ve ultrasonografik parametrelerden de yararlanılmalıdır. Bbbrek/Ao oranının kullanılabilirliğini değerlendirmek, bbbrek fonksiyon bozukluğu olan köpeklerde bbbrek boyutunu belirlemek için bu yönteme ilişkin yapılan ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim alışmamızda ortalama sol bbbrek/ Aort oranı sağlıklı grupta 6.5 ± 0.3 mm, tübüler zararlı ilişkili ARH da 6.1 ± 0.3 mm, subklinik ARH'lı köpeklerde 6.0 ± 1.5 mm olarak tespit edilmiştir. Gruplar arası belirli bir istatistiksel fark tespit edilmedi.

Kronik bbbrek yetmezlikli insanlarda bağırsak motilitesinin azaldığı buna karşın intestinal permeabilitenin arttığı ince bağırsaklarda aşırı bakteriyel kolarinizasyon, bakteriyel translokasyon ve yine intestinal orjinli yangı tespit edilmiş olup (Cosola, 2021; Strid, 1942; Wang, 2012) bunların hemen tamamı disbiyozis ile ilişkide olmaktadır. Kronik bbbrek yetmezlikli insanlarda intestinal disbiyozisin ana sebebi tam olarak açıklığa kavuşturulamasa da düşük lifli (Chiavaroli, 2015) düşük proteinli (Hsu, 2021) diyet, ilaçlar ve sağlıtım girişimleri (Kortman, 2017; Luo, 2021; Yoshifuji, 2018) ile azalan renal fonksiyon bağırsak mikrobiyomunun modifikasyonu üzerinde etkili olmaktadır. Bağırsakları işgal eden mikroorganizma topluluklarına ait ekosistem etkilendiğinde disbiyozis gelişebilmekte oluşagelen disbiyosiz açığa çıkması muhtemel metabolitlerle beraber bbbrek yetmezliğini daha da alevlendirmektedir. Üremik sendrom gastrointestinal kanalı etkileyerek anoreksi, mide bulantısı, ülser, malnutrisyon ve protein kayıplarıyla sonuçlanmaktadır (Fouque, 2008). Kronik bbbrek yetmezliği üremik toksin üreten bakterilerin çoğalmasını kolaylaştırmakta, buna paralel olarak karbonhidrat fermente eden bakterilerin bağıl bolluğunda azalma görülmekle birlikte kısa zincirli yağ asitlerinin retimide sekteye uğramaktadır (Wong, 2014). Burada üzerinde durulması gereken en iyi husus kısa zincirli yağ asitlerinin glisemik ve yağ metabolizmasında, immun sistemin cevap teşekkülünde kan basıncıyla intestinal bariyer fonksiyonlarının düzenlenmesinde aktif rol aldığıdır (He, 2020). Bu yönleriyle bağırsak bbbrek eksenindeki değişimler gerek bbbrek yetmezliklerine gerekse komorbitideye ya da kardiyovasküler hastalıklara neden olmaktadır. Çalışmamızda dahil edilen köpeklerin neredeyse tamamının benzeşmeyen ticari köpek mamalarıyla beslendiği omega 6/3 oranlarının ciddi farklılıklar arz ettiği yine hemen tamamının glisemik indeki ve karbonhidrat yüzdesi yüksek mamalarla beslendiği tespit edildi. Bunların dışında lif oranlarının yetersiz olduğu dikkati çekti. Çalışmamızda her ne kadar klinik beslenme parametreleri dahil edilmesede akut renal hasar gelişiminde etkili olabileceği dşnld. Söz konusu farklı

beslenme modellerine rağmen yüksek glisemik indeks, omega 6/3 denegsizlikleri düşük dereceli sistemik enflamasyonu ve ARH gelişimi tetikleyici faktörler arasında yerini alabilir.

Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, insan tıbbında ARH'ın gerçek zamanlı bir göstergesi olarak kullanılan bir proteindir. ARH'lı köpekler, sağlıklı köpekler ve KRH'ı olan köpeklerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek plazma NGAL konsantrasyonuna ve idrar NGAL- kreatinin oranına sahip olabilmektedir. Steinbach ve diğerlerinin (2014) 18 sağlıklı, 17 KRH'lı ve 48 ARH'lı köpek üzerinde yapmış olduğu çalışmada renal azotemisi olan tüm köpekler prospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda KRH ve ARH'lı köpeklerde medyan (aralık) NGAL plazma konsantrasyonu sırasıyla 10,7 ng/mL (2,5–21,2), 22,0 ng/mL (7,7–62,3) ve 48,3 ng/mL (5,7–469,0) olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada renal azotemili köpeklerin, sağlıklı köpeklere göre önemli ölçüde daha yüksek NGAL konsantrasyonlarına sahip olduğuna dikkat çekilmektedir ($P<.0001$). Plazma NGAL konsantrasyonu ARH'lı köpeklerde KRH'lı köpeklerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksektir ($P=.027$) (Steinbach ve diğerleri 2014). Beşeride kardiyak cerrahi sonrası gelişen böbrek hasarında kreatinin ve NGAL düzeylerindeki yükselmelerin kıyaslandığı bir çalışmada operasyon sonrası NGAL düzeyleri altıncı saatte pik yaparken, kreatinindeki yükselmenin ikinci günde başladığı gözlemlenmiştir (Parikh ve diğerleri, 2011). Bizim bu çalışmamızda ortalama NGAL değerleri sağlıklı köpeklerde 14.5 ± 1.8 pg/mL, subklinik ARH'lı köpeklerde, 323.1 ± 35.3 pg/ mL, tübüler zararla ilişkili ARH'lı köpeklerde 379.9 ± 43 pg/mL düzeyinde tespit edilmiştir. Köpeklerin NGAL düzeyleri karşılaştırıldığında tübüler zararla ilişkili ARH'lı grupla, sağlıklı grup arasında ve subklinik ARH'lı grupla yine sağlıklı kontrol grubu arasında güçlü anlamlı eğilim tespit edilmiştir ($p=0$).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmaya 24 sağlıklı ve 40 ARH bulunan toplamda 64 hasta dahil edilmiştir. 35 erkek 29 dişiden oluşan hasta grubunda üç ayrı sınıflandırma yapılmıştır. Subklinik akut renal hasarlı 33 köpekte kreatin düzeyleri normal sınırlar içerisinde olup, tübüler zararlı ilişkili akut böbrek hasarı bulunan 7 hastanın kreatin değerleri 1.6 mg/dl'den yüksek tespit edilmiştir. NGAL değerleri her iki grup içinde 46-678 pg/mL değer aralığında saptanmıştır. Bu değer aralıkları kreatin değeri yüksek yada düşük olan her iki grup içinde akut renal hasar teşhisi koyabilecek niteliktedir. Yapılan tez çalışmasında ARH teşhisinde belirteç olarak kreatinin kullanımının yetersizliğini ve yetmezliğin daha ileri evrelerinde teşhis konusunda yardımcı olduğunu gördük. NGAL erken dönem akut böbrek yetmezliği tansında önemli bir biyobelirteçtir.

Maksimum böbrek uzunluğu/aort arasında gerçekleştirilen renal hacim ölçümleri için belirlenen değer aralığı oldukça geniştir. Bu aralık benzer vücut ağırlığına sahip köpekler arasında daha dar bir çerçeve de tutulmalıdır.

ARH teşhisi konulan hastalarda intestinal ultrasonografik ölçümler, böbrek-bağırsak arasındaki etkileşimi göstermektedir. NGAL değeri yüksek olan hastalar da kolon duvar kalınlığında 3 mm üzerinde artış görüldü. Bununla birlikte jejunum ve duodenum duvar kalınlıklarındaki artışta bunu destekler düzeyde kanıtlamaktadır.

NGAL'deki artış, serum kreatinin artışından çok daha erken meydana geldiğinden, köpeklerde ARH' nın teşhisinde hassas ve spesifik bir biyobelirteç olarak görülmektedir. Ülkemizde veteriner hekimlerin akut böbrek yetmezliği tanısında ve prognozunda NGAL ölçümünün yapılması konusunda bilgilendirilmesi aynı zamanda rutin klinik tanıda bu parametrenin kritik olgularda tespit amacı ile NGAL'in renal azotemiye prerenal azotemiden ayırmaya yardımcı olup olmayacağını, risk altındaki hastaların daha erken bir aşamada tespit edilip edilemeyeceğini veya NGAL'in prognostik bir gösterge olarak kullanılıp kullanılamayacağını değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Aghel, A., Shrestha, K., Mullens, W., Borowski, A., Tang, W. W. (2010). Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. *Journal of Cardiac Failure*, 16(1), 49-54. doi:10.1016/j.cardfail.2009.07.003
- Anderson, K. L. (2011). Ultrasonography of Upper Urinary Tract. *College of Veterinary Medicine, University of Minnesota*.
- Andrade-Oliveira, V., Amano, M. T., Correa-Costa, M., Castoldi, A., Felizardo, R. J., de Almeida, D. C., Câmara, N. O. S. (2015). Gut bacteria products prevent AKI induced by ischemia-reperfusion. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(8), 1877-1888. doi:10.1681/ASN.2014030288
- Alvelos, M., Pimentel, R., Pinho, E., Gomes, A., Lourenço, P., Teles, M. J., Bettencourt, P. (2011). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the diagnosis of type 1 cardio-renal syndrome in the general ward. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(3), 476-481. doi:10.2215/CJN.06140710
- Al-Harbi, N. O., Nadeem, A., Ahmad, S. F., Alotaibi, M. R., Alasmari, A. F., Alanazi, W. A., Ibrahim, K. E. (2018). Short chain fatty acid, acetate ameliorates sepsis-induced acute kidney injury by inhibition of NADPH oxidase signaling in T cells. *International Immunopharmacology*, 58, 24-31. doi:doi.org/10.1016/j.intimp.2018.02.023
- Alissafi, T., Banos, A., Boon, L., Sparwasser, T., Ghigo, A., Wing, K., Verginis, P. (2017). Tregs restrain dendritic cell autophagy to ameliorate autoimmunity. *The Journal of Clinical Investigation*, 127(7), 2789-2804. doi:10.1172/JCI92079
- Allinovi, M., Sessa, F., Villa, G., Cocci, A., Innocenti, S., Zanazzi, M., ... Minervini, A. (2023). Novel Biomarkers for Early Detection of Acute Kidney Injury and Prediction of Long-Term Kidney Function Decline after Partial Nephrectomy. *Biomedicines*, 11(4), 1046. doi: 10.3390/biomedicines11041046
- Arpaia, N., Campbell, C., Fan, X., Dikiy, S., Van Der Veeken, J., Deroos, P., ... Rudensky, A. Y. (2013). Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*, 504(7480), 451-455. doi:10.1038/nature12726

- Bansal, T., Alaniz, R. C., Wood, T. K., Jayaraman, A. (2010). The bacterial signal indole increases epithelial-cell tight-junction resistance and attenuates indicators of inflammation. *Proceedings of The National Academy of Sciences*, 107(1), 228-233. doi:10.1073/pnas.0906112107
- Barr, F. J., Holt, P. E., Gibbs, C. (1990). Ultrasonographic measurement of normal renal parameters. *Journal of Small Animal Practice*, 31(4), 180-184. doi:10.1111/j.1748-5827.1990.tb00764.x
- Barry, K. A., Middelbos, I. S., Vester Boler, B. M., Dowd, S. E., Suchodolski, J. S., Henrissat, B., Swanson, K. S. (2012). Effects of dietary fiber on the feline gastrointestinal metagenome. *Journal of Proteome Research*, 11(12), 5924-5933. doi:10.1021/pr3006809
- Bartochowski, P., Gayrard, N., Bornes, S., Druart, C., Argilés, A., Cordaillat-Simmons, M., Duranton, F. (2022). Gut–Kidney Axis Investigations in Animal Models of Chronic Kidney Disease. *Toxins*, 14(9), 626. doi: 10.3390/toxins14090626
- Bezirtzoglou, E., ve Stavropoulou, E. (2011). Immunology and probiotic impact of the newborn and young children intestinal microflora. *Anaerobe*, 17(6), 369-374. doi:10.1016/j.anaerobe.2011.03.010
- Biller, D. S., Bradley, G. A., Partington, B. P. (1992). Renal medullary rim sign: ultrasonographic evidence of renal disease. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 33(5), 286-290. doi:10.1111/j.1740-8261.1992.tb00145.x
- Braun, J. P., Lefebvre, H. P., Watson, A. D. J. (2003). Creatinine in the dog: a review. *Veterinary Clinical Pathology*, 32(4), 162-179. doi:10.1111/j.1939-165X.2003.tb00332.x
- Bragato, N., Borges, N. C., Fioravanti, M. C. S. (2017). B-mode and Doppler ultrasound of chronic kidney disease in dogs and cats. *Veterinary research communications*, 41, 307-315. doi:10.1007/s11259-017-9694-9
- Chiavaroli, L., Mirrahimi, A., Sievenpiper, J. L., Jenkins, D. J. A., Darling, P. B. (2015). Dietary fiber effects in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *European Journal of Clinical Nutrition*, 69(7), 761-768. doi: 10.1038/ejcn.2014.237
- Cobrin, A. R., Blois, S. L., Kruth, S. A., Abrams-Ogg, A. C. G., Dewey, C. (2013).

- Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. *Journal of Small Animal Practice*, 54(12), 647-655. doi: 10.1111/jsap.12150
- Cole, L. P., Jepson, R., Dawson, C., Humm, K. (2020). Hypertension, retinopathy, and acute kidney injury in dogs: a prospective study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(5), 1940-1947. doi:10.1111/jvim.15839
- Collins-Webb, A. G., Chong, D. L., Cooley, S. D. (2023). Ultrasonographic intestinal muscularis thickening in dogs with histologically confirmed inflammatory bowel disease: 13 cases (2010–2021). *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 64(2), 345-350.
- Cosola, C., Rocchetti, M. T., di Bari, I., Acquaviva, P. M., Maranzano, V., Corciulo, S., Gesualdo, L. (2021). An innovative synbiotic formulation decreases free serum indoxyl sulfate, small intestine permeability and ameliorates gastrointestinal symptoms in a randomized pilot trial in stage IIIb-IV CKD patients. *Toxins*, 13(5), 334. doi:10.3390/toxins13050334
- Cowan, K. J., ve Storey, K. B. (2003). Mitogen-activated protein kinases: new signaling pathways functioning in cellular responses to environmental stress. *Journal of Experimental Biology*, 206(7), 1107-1115. doi:10.1242/jeb.00220
- Cruz, D. N., de Cal, M., Garzotto, F., Perazella, M. A., Lentini, P., Corradi, V., ... Ronco, C. (2010). Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Medicine*, 36, 444-451. doi: 10.1007/s00134-009-1711-1
- Daher, E. F., Silva Junior, G. B., Silveira, C. O., Falcao, F. S., Alves, M. P., Mota, J. A., ... Liborio, A. B. (2014). Factors associated with thrombocytopenia in severe leptospirosis (Weil's disease). *Clinics*, 69, 106-110. doi: 10.6061/clinics/2014(02)06
- De Haij, S., Woltman, A. M., Trouw, L. A., Bakker, A. C., Kamerling, S. W., Van Der Kooij, S. W., ... Van Kooten, C. (2005). Renal tubular epithelial cells modulate T-cell responses via ICOS-L and B7-H1. *Kidney International*, 68(5), 2091-2102. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00665
- Debruyne, K., Paepe, D., Daminet, S., Combes, A., Duchateau, L., Peremans, K., Saunders, J. H. (2013). Comparison of renal ultrasonographic measurements between healthy cats of three cat breeds: Ragdoll, British Shorthair and Sphynx. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(6), 478-482. doi:10.1177/1098612X12471057

- De Heer, E., & Peters, D. J. M. (2008). Innate immunity as a driving force in renal disease. *Kidney International*, 73(1), 7-8. doi:10.1038/sj.ki.5002658
- Dhana, E., Ludwig-Portugall, I., Kurts, C. (2018). Role of immune cells in crystal-induced kidney fibrosis. *Matrix Biology*, 68, 280-292. doi: 10.1016/j.matbio.2017.11.013
- Drost, W. T., Henry, G. A., Meinkoth, J. H., Woods, J. P., Lehenbauer, T. W. (2000). Quantification of hepatic and renal cortical echogenicity in clinically normal cats. *American Journal of Veterinary Research*, 61(9), 1016-1020. doi:10.2460/ajvr.2000.61.1016
- Dürr, U. H., Sudheendra, U. S., Ramamoorthy, A. (2006). LL-37, the only human member of the cathelicidin family of antimicrobial peptides. *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes*, 1758(9), 1408-1425. doi:10.1016/j.bbamem.2006.03.030
- Eppensteiner, J., Kwun, J., Scheuermann, U., Barbas, A., Limkakeng, A. T., Kuchibhatla, M., ... Lee, J. (2019). Damage-and pathogen-associated molecular patterns play differential roles in late mortality after critical illness. *Journal of Clinical Investigationinsight*, 4(16). doi:10.1172/jci.insight.127925
- Emal, D., Rampanelli, E., Stroo, I., Butter, L. M., Teske, G. J., Claessen, N., Dessing, ... M. C. (2017). Depletion of gut microbiota protects against renal ischemia-reperfusion injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(5), 1450-1461. doi:10.1681/ASN.2016030255
- Esson, M. L., ve Schrier, R. W. (2002). Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis. *Annals Of Internal Medicine*, 137(9), 744-752. doi:10.7326/0003-4819-137-9-200211050-00010
- Felizardo, R. J. F., Castoldi, A., Andrade-Oliveira, V., Câmara, N. O. S. (2016). The microbiota and chronic kidney diseases: a double-edged sword. *Clinical & Translational Immunology*, 5(6), e86. doi: 10.1038/cti.2016.36
- Finco, D. R. (1995). Canine and feline nephrology and urology. *Urinary Protein Loss*, 211-215. doi:10.1111/j.1939-1676.2006.tb02850.x
- Finco, D. R., Kneller, S. K., Stiles, N. S., Lewis, R. E., Barrett, R. B. (1971). Radiologic estimation of kidney size of the dog. *Amer Vet Med Ass J*.
- Foster, M. L., Dowd, S. E., Stephenson, C., Steiner, J. M., Suchodolski, J. S. (2013).

Characterization of the fungal microbiome (mycobiome) in fecal samples from dogs. *Veterinary Medicine International*, 2013. doi:10.1155/2013/658373

Gladwin, N. E., Penninck, D. G., Webster, C. R. (2014). Ultrasonographic evaluation of the thickness of the wall layers in the intestinal tract of dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 75(4), 349-353. doi: 10.1038/sj.ki.5002585

Griffin, S. (2020). Feline abdominal ultrasonography: what's normal? what's abnormal? The kidneys and perinephric space. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 22(5), 409-427. doi:10.1177/1098612X20917598

Gong, J., Noel, S., Pluznick, J. L., Hamad, A. R. A., Rabb, H. (2019, January). Gut microbiota-kidney cross-talk in acute kidney injury. In *Seminars In Nephrology* (Vol. 39, No. 1, pp. 107-116). WB Saunders. doi:10.1016/j.semnephrol.2018.10.009

Goggin, J. M., Biller, D. S., Debey, B. M., Pickar, J. G., Mason, D. (2000). Ultrasonographic measurement of gastrointestinal wall thickness and the ultrasonographic appearance of the ileocolic region in healthy cats. *Journal of The American Animal Hospital Association*, 36(3), 224-228. doi:10.5326/15473317-36-3-224

Guard, B. C., Mila, H., Steiner, J. M., Mariani, C., Suchodolski, J. S., Chastant-Maillard, S. (2017). Characterization of the fecal microbiome during neonatal and early pediatric development in puppies. *PloS One*, 12(4), e0175718. doi:10.1371/journal.pone.0175718

Guiteras, R., Flaquer, M., ve Cruzado, J. M. (2016). Macrophage in chronic kidney disease. *Clinical Kidney Journal*, 9(6), 765-771. doi:10.1093/ckj/sfw096

Guru, P. K. Singh, T. D., Akhoundi, A., Kashani, K. B. (2016). Association of thrombocytopenia and mortality in critically ill patients on continuous renal replacement therapy. *Nephron*, 133(3), 175-182. doi:10.1159/000447543

Haase-Fielitz, A., Bellomo, R., Devarajan, P., Story, D., Matalanis, G., Dragun, D., Haase, M. (2009). Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery—a prospective cohort study. *Critical Care Medicine*, 37(2), 553-560. doi:10.1097/CCM.0b013e318195846e

Haase, M., Devarajan, P., Haase-Fielitz, A., Bellomo, R., Cruz, D. N., Wagener, G., ... Mertens, P. R. (2011). The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(17), 1752-1761.

doi:10.1016/j.jacc.2010.11.051

- Hang, S., Paik, D., Yao, L., Kim, E., Trinath, J., Lu, J., ... Huh, J. R. (2019). Bile acid metabolites control TH17 and Treg cell differentiation. *Nature*, 576(7785), 143-148. doi: 10.1038/s41586-019-1785-z
- Hardwick, J. J., Reeve, E. J., Hezzell, M. J., Reeve, J. A. (2022). Prevalence of ultrasonographic gastrointestinal wall changes in dogs with acute pancreatitis: A retrospective study (2012-2020). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36(3), 947-956. doi:10.1111/jvim.16414
- Hasan, K., Manjunatha, D. R., Ramesh, D., Satheesha, S. P., Shivakumar, M. (2019). Therapeutic management of canine babesiosis associated with acute renal failure. *Journal of Entomology and Zoology Studie*, 7(4), 552-555.
- Hatch, M., ve Vaziri, N. D. (1994). Enhanced enteric excretion of urate in rats with chronic renal failure. *Clinical Science*, 86(5), 511-516. doi:10.1042/cs0860511
- Hazenbergh, M. D., ve Spits, H. (2014). Human innate lymphoid cells. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 124(5), 700-709. doi:10.1182/blood-2013-11-427781
- He, J., Zhang, P., Shen, L., Niu, L., Tan, Y., Chen, L., ... Zhu, L. (2020). Short-chain fatty acids and their association with signalling pathways in inflammation, glucose and lipid metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6356. doi:10.3390/ijms21176356
- Honneffer, J. B., Steiner, J. M., Lidbury, J. A., Suchodolski, J. S. (2017). Variation of the microbiota and metabolome along the canine gastrointestinal tract. *Metabolomics*, 13, 1-20. doi:10.1007/s11306-017-1165-3
- Hsu, C. K., Su, S. C., Chang, L. C., Shao, S. C., Yang, K. J., Chen, C. Y., ... Wu, I. W. (2021). Effects of low protein diet on modulating gut microbiota in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of international studies. *International Journal of Medical Sciences*, 18(16), 3839. doi:10.7150/ijms.66451
- Janeczko, S., Atwater, D., Bogel, E., Greiter-Wilke, A., Gerold, A., Baumgart, M., ... Simpson, K. W. (2008). The relationship of mucosal bacteria to duodenal histopathology, cytokine mRNA, and clinical disease activity in cats with inflammatory

bowel disease. *Veterinary Microbiology*, 128(1-2), 178-193.
doi:10.1016/j.vetmic.2007.10.014

- Jeffery, S., Abalos, D., Prodana, M., Bastos, A. C., Van Groenigen, J. W., Hungate, B. A., Verheijen, F. (2017). Biochar boosts tropical but not temperate crop yields. *Environmental Research Letters*, 12(5), 053001. doi:10.1088/1748-9326/aa67bd
- Jung, H. B., Kang, M. H., Park, H. M. (2018). Evaluation of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel biomarker of cardiorenal syndrome in dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 30(3), 386-391. doi:10.1177/10406387187584
- Kai, K., Yamaguchi, T., Yoshimatsu, Y., Kinoshita, J., Teranishi, M., Takasaki, W. (2013). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a sensitive urinary biomarker of acute kidney injury in dogs receiving gentamicin. *The Journal of Toxicological Sciences*, 38(2), 269-277. doi:10.2131/jts.38.269
- Khan, T. M., Khan, K. N. M. (2015). Acute kidney injury and chronic kidney disease. *Veterinary Pathology*, 52(3), 441-444. doi: 10.1177/0300985814568358
- Kealy, J. K., McAllister, H., Graham, J. P. (2010). *Diagnostic radiology and ultrasonography of the dog and cat*. Elsevier Health Sciences.
- Keir, I., ve Kellum, J. A. (2015). Acute kidney injury in severe sepsis: pathophysiology, diagnosis, and treatment recommendations. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 25(2), 200-209. doi: 10.1111/vec.12297
- Kortman, G. A., Reijnders, D., Swinkels, D. W. (2017). Oral iron supplementation: Potential implications for the gut microbiome and metabolome in patients with CKD. *Hemodialysis International*, 21, S28-S36. doi: 10.1111/hdi.12553
- Krebs, C. F., Paust, H. J., Krohn, S., Koyro, T., Brix, S. R., Riedel, J. H., ... Panzer, U. (2016). Autoimmune renal disease is exacerbated by S1P-receptor-1-dependent intestinal Th17 cell migration to the kidney. *Immunity*, 45(5), 1078-1092. doi:10.1016/j.immuni.2016.10.020
- Larson, M. M., ve Biller, D. S. (2009). Ultrasound of the gastrointestinal tract. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 39(4), 747-759. doi:10.1016/j.cvsm.2009.04.010
- Leemans, J. C., Kors, L., Anders, H. J., Florquin, S. (2014). Pattern recognition receptors and

- the inflammasome in kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 10(7), 398-414. doi:10.1038/nrneph.2014.91
- Legatti, S. A. M., El Dib, R., Legatti, E., Botan, A. G., Camargo, S. E. A., Agarwal, A., Paes, A. C. (2018). Acute kidney injury in cats and dogs: a proportional meta-analysis of case series studies. *PLoS One*, 13(1), e0190772. doi:10.1371/journal.pone.0190772
- Li, S., Bostick, J. W., Zhou, L. (2018). Regulation of innate lymphoid cells by aryl hydrocarbon receptor. *Frontiers in Immunology*, 8, 1909. doi:10.3389/fimmu.2017.01909
- Lieberthal, W., Nigam, S. K. (Eds.). (2000). Acute renal failure. II. Experimental models of acute renal failure: imperfect but indispensable. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 278(1), F1-F12. doi:10.1152/ajprenal.2000.278.1.F1
- Liu, J., Song, K. H., You, M. J., Son, D. S., Cho, S. W., Kim, D. H. (2007). The effect of oculo-acupuncture on recovery from ethylene glycol-induced acute renal injury in dogs. *The American Journal of Chinese Medicine*, 35(02), 241-250. doi:10.1142/S0192415X07004783
- Luo, D., Zhao, W., Lin, Z., Wu, J., Lin, H., Li, Y., ... Peng, H. (2021). The effects of hemodialysis and peritoneal dialysis on the gut microbiota of end-stage renal disease patients, and the relationship between gut microbiota and patient prognoses. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 579386. doi: 10.3389/fcimb.2021.579386
- Luu, M., Monning, H., Viserkruna, A. (2020). Exploring the molecular mechanisms underlying the protective effects of microbial SCFAs on intestinal tolerance and food allergy. *Frontiers in Immunology*, 11, 1225. doi:10.3389/fimmu.2020.01225
- Mannion, P. (2006). Urinary tract. *Diagnostic Ultrasound in Small Animal Practice*. 1st ed. Blackwell Science, Oxford. 109-127.
- Mannion, P. (Ed.). (2008). *Diagnostic ultrasound in small animal practice*. John Wiley & Sons.
- Mantis, P. (2008). *Ultrasonography of the urinary and genital system of the dog and cat*.
- Malyszko, J. (2010). Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clinica Chimica Acta*, 411(19-20), 1412-1420. doi:10.1016/j.cca.2010.06.019
- Mareschal, A., D'ANJOU, M. A., Moreau, M., Alexander, K., Beauregard, G. (2007).

- Ultrasonographic measurement of kidney-to-aorta ratio as a method of estimating renal size in dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 48(5), 434-438. doi:10.1111/j.1740-8261.2007.00274.x
- Mårtensson, J., ve Bellomo, R. (2014). The rise and fall of NGAL in acute kidney injury. *Blood purification*, 37(4), 304-310. doi: 10.1159/000364937
- Martin-Gallausiaux, C., Marinelli, L., Blottière, H. M., Larraufie, P., Lapaque, N. (2021). SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proceedings of the Nutrition Society*, 80(1), 37-49. doi: 10.1017/S0029665120006916
- Maynard, C. L., Elson, C. O., Hatton, R. D., Weaver, C. T. (2012). Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature*, 489(7415), 231-241. doi:10.1038/nature11551
- McDuffie, J. E., Sablad, M., Ma, J., Snook, S. (2010). Urinary parameters predictive of cisplatin-induced acute renal injury in dogs. *Cytokine*, 52(3), 156-162. doi:10.1016/j.cyto.2010.06.005
- Mielenz, M., Kuhla, B., Hammon, H. M. (2013). Abundance of adiponectin system and G-protein coupled receptor GPR109A mRNA in adipose tissue and liver of F2 offspring cows of Charolais German Holstein crosses that differ in body fat accumulation. *Journal of Dairy Science*, 96(1), 278-289. doi:10.3168/jds.2012-5816
- Mishra, J., Ma, Q., Prada, A., Mitsnefes, M., Zahedi, K., Yang, J., Devarajan, P. (2003). Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(10), 2534-2543. doi:10.1097/01.ASN.0000088027.54400.C6
- Mitsdoerffer, M., Lee, Y., Jäger, A., Kim, H. J., Korn, T., Kolls, J. K., ... Kuchroo, V. K. (2010). Proinflammatory T helper type 17 cells are effective B-cell helpers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(32), 14292-14297. doi:10.1073/pnas.1009234107
- Moledina, D. G., Parikh, C. R. (2018, January). Phenotyping of acute kidney injury: beyond serum creatinine. In *Seminars in nephrology* (Vol. 38, No. 1, pp. 3-11). WB Saunders. doi: 10.1016/j.semnephrol.2017.09.002
- Mori, K., ve Nakao, K. (2007). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney International*, 71(10), 967-970.

doi:10.1038/sj.ki.5002165

- Mu, Q., Zhang, H., Liao, X., Lin, K., Liu, H., Edwards, M. R., ... Luo, X. M. (2017). Control of lupus nephritis by changes of gut microbiota. *Microbiome*, 5(1), 1-12. doi:10.1186/s40168-017-0300-8
- Mugford, A., Li, R., Humm, K. (2013). Acute kidney injury in dogs and cats 1. *Pathogenesis and Diagnosis. In Practice*, 35(5), 253-264. doi:10.1136/inp.f2868
- Nicolle, A. P., Chetboul, V., Allerheiligen, T., Pouchelon, J. L., Gouni, V., Tessier-Vetzel, D., & Lefebvre, H. P. (2007). Azotemia and glomerular filtration rate in dogs with chronic valvular disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(5), 943-949. doi:10.1111/j.1939-1676.2007.tb03047.x
- Nyland, T. G., Mattoon, J. S. (1995). *Veterinary Diagnostic Ultrasound*. WB Saunders.
- Nyland, T. G., ve Mattoon, J. S. (2002). Small animal diagnostic ultrasound. Elsevier health sciences.
- Palm, C. A., Segev, G., Cowgill, L. D., LeRoy, B. E., Kowalkowski, K. L., Kanakubo, K., Westropp, J. L. (2016). Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker for identification of acute kidney injury and recovery in dogs with gentamicin-induced nephrotoxicity. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(1), 200-205. doi:10.1111/jvim.13819
- Parikh, C. R., Coca, S. G., Thiessen-Philbrook, H., Shlipak, M. G., Koyner, J. L., Wang, Z., TRIBE-AKI Consortium. (2011). Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(9), 1748-1757.
- Penninck, D. G., Nyland, T. G., Fisher, P. E., Kerr, L. Y. (1989). Ultrasonography of the normal canine gastrointestinal tract. *Veterinary Radiology*, 30(6), 272-276. doi:10.1111/j.1740-8261.1989.tb01799.x
- Petrova, I., Alexandrov, A., Vladimirov, G., Mateev, H., Bogov, I., Paskaleva, I., Gotcheva, N. (2023). NGAL as Biomarker of Clinical and Subclinical Damage of Kidney Function after Coronary Angiography. doi:10.20944/preprints202301.0054.v1
- Pluznick, J. L. (2020). The gut microbiota in kidney disease. *Science*, 369(6510), 1426-1427. doi:10.1126/science.abd8344

- Pluznick, J. L., Protzko, R. J., Gevorgyan, H., Peterlin, Z., Sipos, A., Han, J., Caplan, M. J. (2013). Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(11), 4410-4415. doi: 10.1073/pnas.1215927110
- Purswell, E. K., Lashnits, E. W., Breitschwerdt, E. B., Vaden, S. L. (2020). A retrospective study of vector-borne disease prevalence in dogs with proteinuria: Southeastern United States. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(2), 742-753. doi:10.1111/jvim.15610
- Puylaert, J. B. C. M. (2001). Ultrasound of acute GI tract conditions. *European Radiology*, 11(10), 1867-1877. doi:10.1007/s003300101076
- Redfern, A., Suchodolski, J., Jergens, A. (2017). Role of the gastrointestinal microbiota in small animal health and disease. *Veterinary Record*, 181(14), 370-370. doi:10.1136/vr.103826
- Reagan, K. L., McLarty, E., Marks, S. L., Sebastian, J., McGill, J., Gilor, C. (2022). Characterization of clinicopathologic and abdominal ultrasound findings in dogs with glucocorticoid deficient hypoadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36(6), 1947-1957. doi: 10.1111/jvim.16564
- Rigo, R. S., Carvalho, C. M. E., Honer, M. R., Andrade, G. B. D., Silva, I. S., Rigo, L., Barreto, W. T. G. (2013). Renal histopathological findings in dogs with visceral leishmaniasis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 55, 113-116. doi:10.1590/S0036-46652013000200008
- Rimer, D., Chen, H., Bar-Nathan, M., Segev, G. (2022). Acute kidney injury in dogs: etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and outcome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36(2), 609-618. doi:10.1111/jvim.16375
- Ritchie, L. E., Steiner, J. M., Suchodolski, J. S. (2008). Assessment of microbial diversity along the feline intestinal tract using 16S rRNA gene analysis. *FEMS Microbiology Ecology*, 66(3), 590-598. doi:10.1111/j.1574-6941.2008.00609.x
- Ross, L. (2011). Acute kidney injury in dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 41(1), 1-14. doi:10.1016/j.cvsm.2022.01.005
- Salavati, M., Pérez-Accino, J., Tan, Y. L., Liuti, T., Smith, S., Morrison, L., Salavati Schmitz, S. (2021). Correlation of minimally invasive imaging techniques to assess intestinal

- mucosal perfusion with established markers of chronic inflammatory enteropathy in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(1), 162-171. doi: 10.1111/jvim.15997
- Schrier, R. W., Wang, W., Poole, B., Mitra, A. (2004). Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *The Journal of Clinical Investigation*, 114(1), 5-14. doi:10.1172/JCI22353.
- Schilderink, R., Verseijden, C., de Jonge, W. J. (2013). Dietary inhibitors of histone deacetylases in intestinal immunity and homeostasis. *Frontiers In Immunology*, 4, 226. doi:10.3389/fimmu.2013.00226
- Segev, G., Kass, P. H., Francey, T., Cowgill, L. D. (2008). A novel clinical scoring system for outcome prediction in dogs with acute kidney injury managed by hemodialysis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(2), 301-308. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0063.x
- Segev, G. (2011). Outcome prediction of acute kidney injury in dogs and cats. *Isr J Vet Med*, 66(3), 82-88. doi:10.1016/j.cvsm.2010.09.003
- Segev, G., Palm, C., LeRoy, B., Cowgill, L. D., Westropp, J. L. (2013). Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of kidney injury in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(6), 1362-1367. doi:10.1111/jvim.12180
- Segev, G., Langston, C., Takada, K., Kass, P. H., Cowgill, L. D. (2016). Validation of a clinical scoring system for outcome prediction in dogs with acute kidney injury managed by hemodialysis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(3), 803-807. doi:10.1111/jvim.13930
- Shema-Didi, L., Ore, L., Geron, R., Kristal, B. (2010). Is anemia at hospital admission associated with in-hospital acute kidney injury occurrence? *Nephron Clinical Practice*, 115(2), c168-c176. doi:10.1159/000312881
- Soni, S. S., Cruz, D., Bobek, I., Chionh, C. Y., Nalesso, F., Lentini, P., Ronco, C. (2010). NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *International Urology and Nephrology*, 42, 141-150. doi:10.1007/s11255-009-9608-z
- Strid, H., Simrén, M., Stotzer, P. O., Ringström, G., Abrahamsson, H., Björnsson, E. S. (1942). Patients with chronic renal failure have abnormal small intestinal motility and a high prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. *Digestion*, 67(3), 129-137. doi:10.1159/000071292

- Suchodolski, J. S., Camacho, J., Steiner, J. M. (2008). Analysis of bacterial diversity in the canine duodenum, jejunum, ileum, and colon by comparative 16S rRNA gene analysis. *FEMS Microbiology Ecology*, 66(3), 567-578. doi:10.1111/j.1574-6941.2008.00521.x
- Summers, S. C., Quimby, J. M., Isaiah, A., Suchodolski, J. S., Lunghofer, P. J., Gustafson, D. L. (2019). The fecal microbiome and serum concentrations of indoxyl sulfate and p-cresol sulfate in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), 662-669. doi: 10.1111/jvim.15389
- Stander, N., Wagner, W. M., Goddard, A., Kirberger, R. M. (2010). Ultrasonographic appearance of canine parvoviral enteritis in puppies. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 51(1), 69-74.
- Stanski, N. L., Krallman, K. A., Chima, R. S., Goldstein, S. L. (2022). A risk-stratified assessment of biomarker-based acute kidney injury phenotypes in children. *Pediatric Research*, 1-7. doi:10.1038/s41390-022-02233-2
- Stavropoulou, E., Kantartzi, K., Tsigalou, C., Konstantinidis, T., Romanidou, G., Voidarou, C., Bezirtzoglou, E. (2021). Focus on the gut–kidney axis in health and disease. *Frontiers in Medicine*, 7, 620102. doi:10.3389/fmed.2020.620102
- Swanson, K. S., Dowd, S. E., Suchodolski, J. S., Middelbos, I. S., Vester, B. M., Barry, K. A., ... Fahey, G. C. (2011). Phylogenetic and gene-centric metagenomics of the canine intestinal microbiome reveals similarities with humans and mice. *The ISME Journal*, 5(4), 639-649. doi:10.1038/ismej.2010.162
- Tan, J., McKenzie, C., Potamitis, M., Thorburn, A. N., Mackay, C. R., Macia, L. (2014). The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Advances in Immunology*, 121, 91-119. doi:10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9
- Tang, P. C. T., Zhang, Y. Y., Chan, M. K. K., Lam, W. W. Y., Chung, J. Y. F., Kang, W., ... Tang, P. M. K. (2020). The emerging role of innate immunity in chronic kidney diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), 4018. doi:10.3390/ijms21114018
- Tangeman, L. E., ve Littman, M. P. (2013). Clinicopathologic and atypical features of naturally occurring leptospirosis in dogs: 51 cases (2000–2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243(9), 1316-1322. doi:10.2460/javma.243.9.1316

- Thoen, M. E., ve Kerl, M. E. (2011). 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*, 21(6), 648-657. doi: 10.1111/j.1476-4431.2011.00689.x
- Thompson, M. F., Litster, A. L., Platell, J. L., Trott, D. J. (2011). Canine bacterial urinary tract infections: new developments in old pathogens. *The Veterinary Journal*, 190(1), 22-27. doi: 10.1016/j.tvjl.2010.11.013
- Vaden, S. L., Levine, J., Breitschwerdt, E. B. (1997). A retrospective case-control of acute renal failure in 99 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11(2), 58-64. doi:10.1111/j.1939-1676.1997.tb00074.x
- Van Deursen, V. M., Damman, K., Voors, A. A., van der Wal, M. H., Jaarsma, T., van Veldhuisen, D. J., Hillege, H. L. (2014). Prognostic value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for mortality in patients with heart failure. *Circulation: Heart Failure*, 7(1), 35-42. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000242
- Vaziri, N. D., Yuan, J., Rahimi, A., Ni, Z., Said, H., Subramanian, V. S. (2012). Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: a likely cause of CKD-associated inflammation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(7), 2686-2693. doi:10.1093/ndt/gfr624
- Vaziri, N. D., Yuan, J., Norris, K. (2013). Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease. *American Journal of Nephrology*, 37(1), 1-6. doi:10.1159/000345969
- Wang, F., Jiang, H., Shi, K., Ren, Y. I., Zhang, P. A. N., Cheng, S. (2012). Gut bacterial translocation is associated with microinflammation in end-stage renal disease patients. *Nephrology*, 17(8), 733-738. doi:10.1111/j.1440-1797.2012.01647.x
- Wehedy, E., Shatat, I. F., Al Khodor, S. (2022). The human microbiome in chronic kidney disease: A double-edged sword. *Frontiers in Medicine*, 8, 2986. doi:10.3389/fmed.2021.790783
- Wong, J., Piceno, Y. M., DeSantis, T. Z., Pahl, M., Andersen, G. L., Vaziri, N. D. (2014). Expansion of urease-and uricase-containing, indole-and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *American Journal of Nephrology*, 39(3), 230-237. doi:10.1159/000360010

- Worwag, S., Langston, C. E. (2008). Acute intrinsic renal failure in cats: 32 cases (1997–2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(5), 728-732. doi:10.2460/javma.232.5.728
- Xu SY, Carlson M, Engstrom A, Garcia R, Peterson CG, Venge P (1994): Purification and characterization of a human neutrophil lipocalin (HNL) from the secondary granules of human neutrophils. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 54, 365–376. doi:10.3109/00365519409088436
- Yang, T., Richards, E. M., Pepine, C. J., Raizada, M. K. (2018). The gut microbiota and the brain–gut–kidney axis in hypertension and chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 14(7), 442-456. doi:10.1038/s41581-018-0018-2
- Yeager, A. E., Anderson, W. I. (1989). Study of association between histologic features and echogenicity of architecturally normal cat kidneys. *American Journal of Veterinary Research*, 50(6), 860-863.
- Yoshifuji, A., Wakino, S., Irie, J., Matsui, A., Hasegawa, K., Tokuyama, H., ... Itoh, H. (2018). Oral adsorbent AST-120 ameliorates gut environment and protects against the progression of renal impairment in CKD rats. *Clinical and Experimental Nephrology*, 22, 1069-1078. doi:10.1007/s10157-018-1577-z
- Zheng, L., Sinniah, R., Hsu, S. I. H. (2008). Pathogenic role of NF- κ B activation in tubulointerstitial inflammatory lesions in human lupus nephritis. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 56(5), 517-529.
- Zong, X., Fu, J., Xu, B., Wang, Y., Jin, M. (2020). Interplay between gut microbiota and antimicrobial peptides. *Animal Nutrition*, 6(4), 389-396. doi:10.1016/j.aninu.2020.09.002