



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**KEDİ VE KÖPEK BÖBREK LEZYONLARININ
PATOMORFOLOJİK VE İMMUNOHİSTOKİMYASAL
YÖNTEMLERLE KARŞILAŞTIRMALI OLARAK
İNCELENMESİ**

Tuncer KUTLU

**PATOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Günay ALÇIĞIR**

**ANKARA
2017**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KEDİ VE KÖPEK BÖBREK LEZYONLARININ
PATOMORFOLOJİK VE İMMUNOHİSTOKİMYASAL
YÖNTEMLERLE KARŞILAŞTIRMALI OLARAK
İNCELENMESİ**

Tuncer KUTLU

**PATOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Günay ALÇIĞIR**

**ANKARA
2017**

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Kedi ve Köpek Böbrek Lezyonlarının Patomorfolojik ve İmmunohistokimyasal Yöntemlerle Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Tuncer KUTLU

Tarih: 11.10.2017

İmza:

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Patoloji Anabilim Dalı'nda Tuncer KUTLU tarafından hazırlanan "Kedi ve Köpek Böbrek Lezyonlarının Patomorfolojik ve İmmunohistokimyasal Yöntemlerle Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ/OY ÇOKLUĞU ile kabul/ret edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 11/10/2017

Prof. Dr. Şeküre Hilal KARAGÜL

Ankara Üniversitesi

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Şule YURDAGÜL ÖZSOY

Prof. Dr. Günay ALÇIĞIR

Mustafa Kemal Üniversitesi

Ankara Üniversitesi

Raportör

Üye

Prof. Dr. Mustafa Kemal ÇİFTÇİ

Prof. Dr. Sevil ATALAY VURAL

Selçuk Üniversitesi

Ankara Üniversitesi

Üye

Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mehmet AKAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür Vekili

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ÖNSÖZ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
ÇİZELGELER	xiii
1.GİRİŞ	1
1.1. Böbrek Morfolojisi ve Fizyolojisi	2
1.2. Böbrek Hastalıklarının Sınıflandırılması	6
1.3. Böbrek Hastalıkları Epidemiyolojisi	9
1.4. Böbrek Hastalıklarının Etiyopatogenezi	12
1.4.1. Konjenital Gelişim Bozuklukları	13
1.4.2. Atrofi, Hipertrofi ve Rejenerasyon	15
1.4.3. Dolaşım Bozuklukları	16
1.4.4. Nefrozisler (Nephrosis)	17
1.4.5. Nefritisler (Nephritis)	22
1.4.5.1 Glomerulonefritis	23
1.4.5.2. İntersitisyel Nefritisler (Tubulointersitisyel Nefritis)	25
1.4.6. Kronik Böbrek Değişikliklerinin Gelişimi	29
1.4.7. Fibroziste Epitelyal Mezenşimal Dönüşüm'ün Rolü	33
1.4.8. Böbrek Tümörleri	38
1.4.9. Böbrek Hastalıklarının Klinik Sonucu: Böbrek Yetmezliği	39
1.4.9.1. Akut Böbrek Yetmezliği	39
1.4.9.2. Kronik Böbrek Yetmezliği	41
1.4.9.3 Üremi	42
1.5. Patolojik Bulgular	43
1.5.1. Konjenital Gelişim Bozuklukları	43
1.5.2. Atrofi, Hipertrofi ve Rejenerasyon	44
1.5.3. Dolaşım Bozuklukları	44
1.5.3. Nefrozis (Nephrosis, Nephrose)	45
1.5.4. Nefritisler (Nephritis)	48
1.5.5. Kronik Böbrek Değişiklikleri	53
1.5.6. İmmunohistokimyasal Bulgular	55
2. GEREÇ VE YÖNTEM	62
2.1. Gereç	62
2.2. Yöntem	62
2.2.1. Makroskopik İnceleme	62
	iv

2.2.2. Histopatolojik İnceleme	63
2.2.3. İmmunohistokimyasal İnceleme	63
2.2.4. Histopatolojik ve İmmunohistokimyasal Bulguların Derecelendirilmesi	66
3. BULGULAR	68
3.1. Makroskopik ve Histopatolojik Bulgular	68
3.1.1. Köpeklerde Rastlanılan Histopatolojik Bulgular	70
3.1.1.1. Nefrozise İlişkin Bulgular	71
3.1.1.2. Nefritise İlişkin Bulgular	76
3.1.1.3. Köpeklerde Rastlanan Diğer Bulgular	81
3.1.2. Kedilerde Rastlanılan Histopatolojik Bulgular	82
3.1.2.1. Nefrozise İlişkin Bulgular	83
3.1.2.2. Nefritise İlişkin Bulgular	86
3.1.2.3. Kedi Böbreklerinde Rastlanılan Diğer Lezyonlar	89
3.2. İmmunohistokimyasal Bulgular	90
3.2.1. Fibrozisli Köpek Böbreklerinin EMT Yönünden İncelenmesi	90
3.2.2. Kedilerde İmmunohistokimyasal Bulgular	96
4.TARTIŞMA	102
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	113
ÖZET	116
SUMMARY	118
KAYNAKLAR	120
Ek-1. Etik Raporu	134
ÖZGEÇMİŞ	135

ÖNSÖZ

Böbrek hastalığı her hayvan türünde görülmekle beraber, hastalık ve ölüm sebebi farklı olsa da çoğu kez yaşlı köpek ve kedilerin nekropsilerinde veya histopatolojik incelemeleri sırasında az çok bir lezyonla karşılaşılması dikkatleri bu türler üzerine çevirmiştir. Yine identik olmasa da köpek böbrek hastalıklarının, insanlardakilere benzemesi dolayısıyla insan böbrek hastalıklarının etiopatogenezisinin aydınlatılmasında bu türün model teşkil edeceği görüşü giderek önem kazanmış ve çoğu araştırmacının bu konu üzerine eğilmesine sebep olmuştur.

Böbrek hastalığının tedavisi, prognozu ve kısmen de etiolojisinin belirlenmesi için klinikte biyokimyasal (idrar, kan analizleri, vd.), mikrobiyolojik incelemeler ile görüntüleme (röntgen, ultrason vd.) sistemlerine başvurulur. Ancak hastalığın çehresi patomorfolojik tanı yöntemleriyle belirginleşir. Bu bağlamda böbrek dokusu örneklerinin rutin histopatolojik incelenmesinden ziyade sitolojik, elektron mikroskopik, immünohistokimyasal ve moleküler patolojik yöntemler; tanıya ulaşmada, etioloji ve patogenezisi aydınlatmada daha güvenilir sonuç verir.

Bu tez çalışmasında, doğal olgulardan elde edilen ve hastalıktan şüpheli kedi ve köpek böbreklerinde görülen lezyonlar ile kronik olgularda karşılaşılan fibrozisin patogenezi patomorfolojik ve immünohistokimyasal yöntemlerle karşılaştırmalı şekilde incelenerek iki tür arasındaki benzerlik ve farkların belirlenmesi araştırılmıştır.

Bu çalışmanın giderleri Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı (ÖYP) tarafından karşılandı. Gerek doktora eğitimimde gerekse tez çalışmamda büyük katkıları olan danışman hocam Prof. Dr. Günay ALÇIĞIR'a; tez izleme jüri üyeleri Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Şeküre Hilal KARAGÜL'e ve Prof. Dr. Sevil ATALAY VURAL'a; Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Rıfki HAZIROĞLU'na ve Öğretim üyesi Prof. Dr. Osman KUTSAL'a; tez çalışmamda yardımlarını

esirgemeyen Uzman Dr. Mehmet Eray ALÇIĞIR'a, Araş. Gör. Dr. Gözde YÜCEL TENEKECİ'ye, Araş. Gör. Dr. Arda Selin TUNÇ'a, Araş. Gör, Ozan AHLAT'a; Araş. Gör. Uzman Yanad Abou MONSEF'e, Araş. Gör. Kürşat FİLİKCI'ye, Araş. Gör. Özgür ZNER'e ve Anabilim Dalı alışanları Lalegl BARAN, Habibe DÖNMEZ, Cem ERZAR'a ve son olarak aileme sonsuz teşekkür ederim.



SİMGELER VE KISALTMALAR

AA amiloid	A protein Amiloid
ABC-P	Avidin-Biotin Complex Peroksidase
ADH	Anti Diüretik Hormon
AL amiloid	Lenfositer Amiloid
α -SMA	Alpha-Smooth Muscle Actin
ATN	Akut Tubulus Nefrozu
BBM:	Bowman Bazal Membranı
BUN	Blood Urea Nitrogen
DAP	3'3- Diaminobenzidin
DIC	Dissemine İntravasal Coagulation
ECM	Extracellular Matrix
EMT	Epithelial Mesenchymal Transition
EndMT	Endothelial Mesenchymal Transition
ESRD	End Stage Renal Disease
FeLV	Feline Leukemia Virus
FSP-1	Fibroblast Spesific Protein-1
FTO geni	Fat mass and obesity-associated gene
GBM	Glomerul Bazal Membran
GFH	Glomerul Filtrasyon Hızı
HCC	Hepatitis Contagiosa Canis
HE:	Hematoksilen Eozin
ICGN:	Immune Complex Glomerulonephritis
Ig	İmmunglobulin
IL	Interleukin
IVRPS	International Veterinary Renal Pathology Service
LDL	Low-Density Lipoprotein

MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
MET	Mesenchymal Epithelial Transition
MHI	Mononükleär Hücre İnfiltrasyonu
MHC	Major Histocompatibility Complex
MIP-1	Macrophage Inflammatory Proteins-1
ml	Mililitre
µm	Mikrometre
MMMP-2	Matrix Metalloproteinase-2
Non-ICGN	Non - Immune Complex Glomerulonephritis
NPN	Non-Protein Nitrogen
PAS	Periodic Acide Schiff
PBS	Phosphat Buffer Saline
PDGF	Platelet - Derived Growth Factor
PGE2	Prostaglandin E2
PKD	Polycystic Kidney Disease
PPARs	Peroxisome Proliferator-Activated Receptors
TBM	Tubul Bazal Membran
TGF-β1	Transforming Growth Factor - Beta 1
UVNS	Utrecht Veterinary Nephropathology Service
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization

ŞEKİLLER

- Şekil 1.1.** İşemik akut böbrek yetmezliğinin patogenezi (Bonventre ve Weinberg, 2003) 19
- Şekil 1.2.** Proteinürinin, intersitisyel yangı ve fibrozis ile ilişkisi (Eddy, 2004) 29
- Şekil 1.3.** Progresif böbrek hastalıklarının şekillenme mekanizması (Brenner ve ark., 1982) 33
- Şekil 1.4.** Akut böbrek yetersizliğinin etiyojisi (Chew ve ark., 2011) 40
- Şekil 3.1.** A: Kronik nefritis. Granüler görünümde böbrek yüzeyi, kedi. B: Böbreğin kesit yüzünde kortekste kist (ok), köpek. C: Korteksten medullaya uzanan üçgen şeklinde (oklar) veya yaygın kanamalı nekroz alanları, kedi. D: Hidronefroz; böbrek pelvisi oldukça genişlemiş, korteksi incelmış görünümde, köpek. 70
- Şekil 3.2.** Köpeklerde tanımlanan patolojik bulguların dağılımları 71
- Şekil 3.3.** Nefrozis, köpek. Tubul epitellerinde akut hücre şişkinliği (ok başı) ve hidropik dejenerasyon (oklar), 200x, Hematoksilen eozin (HE). 72
- Şekil 3.4.** Nefrozis, köpek. A: Tubul lümenlerinde diffuz kristal birikimi (oklar) 50x, HE. B: Kolemik nefrozis; tubul epitellerinde safra pigmenti birikimi (oklar), 200x, HE. C: İntersitisyel alanda artan bağ dokuda hiyalinizasyon (ok başları) ve tubul bazal membranında kalınlaşma (oklar), 200x, HE. D: Kireçlenme; tubul lümenlerinde kalsiyum birikimi (oklar), 200x, HE. 74
- Şekil 3.5.** Nefritis, köpek. A: İntertubuler ödem (oklar) 100x, HE. B: Damarda bakteri kümesi (ok) ve tromboz, 200x, HE. C: Bowman pariyetal yaprağında bazal membran kalınlaşması (oklar) ve boşluğunda genişleme (ok başları); intersitisyel bağ dokusu artışı (yıldızlar), 100x, Masson'un trikrom boyaması. D: Segmental glomeruloskleroz (ok) 400x, HE. E: Kresentik glomerulonefritis (ok) 200x, HE. F: Tubullerde tiroidizasyon (yıldız) 100x, HE. 78
- Şekil 3.6.** A: Nefritis, köpek. Tubullerde kistik genişleme (yıldızlar) ve papiller hiperplazi (oklar), 100x, HE. B: Tubul epitellerinde hipertrofi (oklar), 400x, HE. 79
- Şekil 3.7.** A: Köpekte renal adenom: Tubullerde papiller üremeler (oklar), 100x, HE. B: Köpekte lenfoma: Atipik lenfoid hücreler, 400x, HE. 82

- Şekil 3.8.** Kedilerde tanımlanan patolojik bulguların dağılımları 83
- Şekil 3.9.** Nefrozis, kedi. A: Tubul epitellerinde yağlı dejenerasyon (oklar) ve mononükleer hücre infiltrasyonu (yıldızlar), 200x, HE. B: Glomeruloskleroz (ok), tubul lümenlerinde kristaller (ok başı) ve tubullerde kistik genişlemeler (yıldızlar) 100x, HE. 84
- Şekil 3.10.** Nefritis, kedi. A: Nötrofil lökosit ve bakteri kümelerinden oluşan mikroapse; 200x, HE, B: İntersitisyel bölgede MHİ (yıldız) ve glomerul kapillarlarının bazal membranda kalınlaşma (fenestrasyon) (oklar) ile Bowman kapsülünün bazal membranda kalınlaşma (okbaşı); 400x, HE, C: İntersitisyel bölgede MHİ (yıldız) ve glomerul kapillar bazal membranda kalınlaşma (ok başı) ile Bowman kapsülü pariyetal yaprak bazal membranda kalınlaşma, 400x, Periyodik Asit Schiff (PAS) D: İntersitisyel MHİ (yıldız); kistik Bowman boşluğu (ok başı), atrofik glomerul ve hiyalinize (oklar) glomeruller 100x, HE. 87
- Şekil 3.11.** ABC-P yöntemi, köpek A: Kistik tubul epitel hücreleri (oklar) ile bazal membranı kalınlaşmış Bowman kapsülünün pariyetal hücrelerinde (ok başı) TGF- β 1 pozitifliği, 100x, B: Fibroze eşlik eden yangısal hücrelerde (yıldızlar) TGF- β 1 pozitifliği, 200x, C: Kontrol kesiti böbrek dokusu, TGF- β 1 negatif, 50x. D: Normal tubul epitel hücrelerinin sitoplazmasında E kaderin pozitifliği (oklar); hidropik dejenerasyona veya akut hücre şişkinliğine uğramış tubul epitellerinde E kaderin negatifliği (ok başları), 200x. 91
- Şekil 3.12.** ABC-P yöntemi, köpek. A: Fibrozis bölgelerindeki kistik dilate tubul epitellerinde azalan (ok başı) veya kaybolan (yıldızlar) sitokeratin pozitifliği, 200x. B: Fibrozis bölgelerindeki dejenere tubul epitellerinde azalan (ok başları) veya kaybolan (yıldızlar) sitokeratin pozitifliği; 400x, C: İntersitisyel bölgelerdeki mekik şekilli hücrelerde şiddetli vimentin pozitifliği (ok başı), tubul epitellerinin sitoplazmalarında hafif pozitiflik (ok), 100x. D: Glomerular podositlerde güçlü vimentin pozitifliği (yıldız), glomerulosklerozis şekillenenlerde hafif pozitiflik (ok başları), hasar görmüş Bowman kapsülünün pariyetal epitel hücreleri ile periglomeruler alandaki mekik şekilli hücrelerde (oklar) hafif pozitiflik, 400x. 92
- Şekil 3.13.** ABC-P yöntemi, köpek. A: Fibrozis şekillenen böbrekte hasarlı glomerullerin çevresinde α -SMA pozitif miyofibroblastlar (oklar), 200x. B: Dejenere tubullerin çevresindeki proliferatif bağ dokusu alanlarında α -SMA pozitif miyofibroblastlar (yıldız) ve normal damar düz kas hücreleri (oklar), 400x. C: Normal böbreklerde S100A4 ekspresyonu. Glomerul endotel hücrelerinde şiddetli pozitiflik (oklar), 400x, D: Kistik dilate tubullerin çevresindeki mekik şekilli hücreler (oklar) ile bölgedeki mononükleer hücrelerin (yıldız) çoğunda güçlü S100A4 pozitifliği, 200x. 94
- Şekil 3.14.** ABC-P yöntemi, köpek. A: Normal glomerul podositlerinin nestin yönünden pozitifliği (oklar), 400x,. B: Hasarlı, hiyalinize veya atrofik 95

glomerullerin podositlerinde azalmış nestin pozitifliği (yıldız), 400x.,

Şekil 3.15. ABC-P yöntemi, kedi. A: Bağ dokusu proliferasyonu bölgelerinde tubul epitelleri ile yangısal hücrelerde TGF- β 1 pozitifliği, 200x. B: Yoğun bağ dokusu proliferasyonu bölgelerindeki tubul epitel hücrelerinin bir kısmında E kaderin pozitifliğinin kaybolduğu (yıldızlar) veya azaldığı (oklar), 200x. C: Yoğun bağ dokusu proliferasyonu bölgelerindeki bir kısım tubul epitellerinde sitokeratin pozitifliği (oklar); kistik dilate tubul epitellerinde negatiflik (yıldızlar), 200x. D: Dejenere tubullerin (ok) ve kalınlaşmış Bowman kapsülünün çevresindeki mekik şekilli hücreler (ok başları) ile glomeruler podositlerde (yıldız) vimentin pozitifliği, 400x. 98

Şekil 3.16. ABC-P yöntemi, kedi A: Bowman kapsülünde kalınlaşma; Bowman boşluğunda kapıllarları kısmen ilmik şeklinde (fenestere) görülen hasarlı glomeruller; peritubuler (ok), periglomeruler (ok başları) bölgelerindeki miyofibroblastlarda α -SMA pozitifliği, 200x. B: Bağ doku proliferasyonunun arttığı intersitisyel bölgelerde α -SMA pozitif miyofibroblastların yoğunlaşması (ok), 100x. C: Peritubuler (ok başı) ve periglomeruler (ok) sahalardaki mekik şekilli hücrelerde orta şiddette ve homojen görünümde S100A4 pozitifliği, 200x. D: Kalınlaşan Bowman kapsülünün pariyetal epitelleri (ok başı) ile glomerulün bazı podositlerinde (oklar) ve dejenere tubul epitel hücrelerinde (yıldızlar) granüler tarzda nestin pozitifliği, 400x. 100

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Böbrek hastalıklarının insan ve hayvanlarda yapılan sınıflandırmaları	8
Çizelge 1.2. Kedi ve köpeklerde, hipoksik akut böbrek yetersizliğinin nedenleri (Breshears ve Confer, 2017; Chew ve ark., 2011; Monaghan ve ark., 2012)	17
Çizelge 1.3. Evcil hayvanlarda yaygın olan nefrotoksinler (Breshears ve Confer, 2017; Chew ve ark., 2011; Hatipoğlu ve Erer, 2016; Jeong ve ark., 2006; Monaghan ve ark., 2012; Morrow ve ark., 2005; Vaden ve ark., 1997 ve Worwag ve Langston 2008)	20
Çizelge 1.4. Köpek ve kedilerde immün komplekse ilişkin glomerulonefritis sebepleri (Aytug ve ark., 1997; Breshears ve Confer, 2017; Chew ve ark., 2011; Grant ve Forrester, 2001; Harley ve Langston, 2012 ve Vaden, 2011)	25
Çizelge 1.5. Köpek ve kedilerde meydana gelen intersitisyel nefritisler ve pyelonefritislerin nedenleri	26
Çizelge 2.1. Kullanılan antikörlerin sulandırma oranı, inkubasyon süresi, inkubasyon sıcaklığı ile antijen retrieval ve endojen biyotin blokajı	66
Çizelge 3.1. Tez kapsamında incelenen köpek ve kedi böbreklerinde karşılaşılan patolojik bulgular.	68
Çizelge 3.2. Köpeklerde saptanan nefrozislerin histopatolojik bulguları	75
Çizelge 3.3. Nefrozis görülen köpeklerin yaş, ırk ve cinsiyet yönünden dağılımı	76
Çizelge 3.4. Nefritis görülen köpek böbreklerinde histopatolojik bulgular	80
Çizelge 3.5. Nefritis görülen köpeklerin yaş, ırk ve cinsiyet yönünden dağılımı	81
Çizelge 3.6. Nefrozis ve nefritis dışında rastlanılan lezyonlar	82
Çizelge 3.7. Kedilerde saptanan nefrozislerin histopatolojik bulguları	85
Çizelge 3.8. Nefrozis görülen kedilerin yaş, ırk ve cinsiyet yönünden dağılımı	85
Çizelge 3.9. Nefritis görülen kedi böbreklerinde histopatolojik bulgular	88

Çizelge 3.10. Nefritis görülen kedilerin yaş, ırk ve cinsiyet dağılımı	89
Çizelge 3.11. Nefrozis ve nefritis dışında rastlanılan lezyonlar	90
Çizelge 3.12. Kronik değişiklikler şekillenen köpek böbreklerinin immunohistokimyasal değerlendirilmesi	96
Çizelge 3.13. Kronik değişiklikler şekillenen kedi böbreklerinin immunohistokimyasal değerlendirilmesi	101



1.GİRİŞ

Böbrekler, ureter, idrar kesesi ve üretradan oluşan üriner sistem, idrarın oluşumunu ve idrarın dışarı atılmasını sağlar. Zararlı maddelerin idrarla atılması yanında vücudun su, asit-baz ve elektrolit dengesi, kan basıncının sabit tutulması; metabolizma ve endokrin gibi çeşitli işlevleri olan böbrekler kompleks yapıda bir organdır. Böbrek hastalıkları da böbreğin yapısı kadar karmaşıktır. Bu nedenle böbrek hastalıkları çok farklı nedenlerden oluştuğu gibi sonuçları da bütün vücut fonksiyonlarını, yaşam kalitesini ve süresini etkileyebilir (Chew ve ark., 2011; Guyton ve Hall, 1996; Jenette ve ark., 2014 ve Van dijk ve ark., 2007).

Böbrek lezyonlarının patomorfolojik değerlendirilmesinde, farklı patogeneze sahip bulguların benzer tablo çizmesi; şekillenen primer ve sekonder lezyonların karışması gibi noktalar teşhisi güçleştirir. Özellikle son dönem böbrek hastalığına giden progresif böbrek hasarlarında nonspesifik kronik değişiklikler esas patolojik tabloyu tamamen maskeleyebilir (Cohen, 2006; Haynes ve Winearls, 2010; Jenette ve ark., 2014 ve Matovinovic, 2009).

Kronik böbrek hastalıkları, progresif olarak azalan böbrek fonksiyonu gösteren, başlangıç nedeninden bağımsız şekillenen glomerulosklerozis ve tubulointersitisyel fibrozis ile karakterizedir. Bu durumda progresif böbrek fibrozisini önleyip organ fonksiyonunu koruyacak spesifik bir tedavi de yoktur (Grande ve ark., 2015; Matovinovic, 2009 ve Nahas ve Bello, 2005). Bu bağlamda en önemli nokta fibrozisin önlenmesine yönelik tedavi yöntemindeki başarıdır. Ancak bu hedefe ulaşabilmek için de fibrozis başlangıç mekanizmasının, diğer bir ifadeyle patogenezinin aydınlatılması gerektirmektedir (Boor ve Papisotiriou, 2015).

Böbrek hastalıkları klinik yansımalarına göre akut böbrek yetersizliği ve kronik böbrek yetersizliği şeklinde sonuçlanır. Akut böbrek yetersizliğinde böbrek kısmen

çalışmaz hale gelir, fakat sonuçta iyileşmesi mümkündür. İyileşerek böbrekler hemen hemen normal fonksiyonuna kavuşabilir. Kronik böbrek yetersizliğinde ise gittikçe artan sayıda ve geri dönüşümsüz şekilde nefron kaybı söz konusudur. Bu durumda böbrekler özelliğini yitirir ve artık fonksiyonunu yerine getiremez (Chew ve ark., 2011; Guyton ve Hall, 1996; Haynes ve Winearls, 2010 ve Stoller ve ark., 2014).

Kronik böbrek hastalıklarında: Vücutta asidoz, ödem; kanda üre ve diğer protein olmayan azotlu maddelerin (NPN) artışıyla üremi, azotemi; eritropoetin salgısının azalması veya durmasıyla anemi; D vitamini yapımının bozulması ve böbreklerden fosfat retensiyonuyla osteomalazi gibi sağlığı tehdit eden farklı semptomlar ortaya çıkar (Cortadellas ve ark., 2010; Ece, 2013; Elliott ve ark., 2003 ve Guyton ve Hall, 1996).

Köpek ve kedilerde böbrek hastalıklarının sıklıkla görülmesi ve identik olmasa da insanlardakine benzemesi dikkate alınarak bu türlerdeki böbrek hastalıklarının çeşitli yönlerden ele alınıp değişik yöntemlerle araştırılmasının insanlardaki böbrek hastalıklarına da çözüm getireceği çoğu araştırmacının ortak görüşü olmuştur (Aresu ve ark., 2008; Choi ve ark., 1991; Grant ve Forrester, 2001; Mitanı ve ark., 2012; Scaglione ve ark., 2008; Yabuki ve ark., 2010 ve Yhee ve ark., 2010).

1.1. Böbrek Morfolojisi ve Fizyolojisi

Üriner sistem bir çift böbrek, bir çift üreter ile mesane ve üretradan oluşur. Bu sistem, içinde çeşitli metabolik artık ürünlerin bulunduğu idrarı üreterek vücutta homeostazın devam etmesine yardımcı olur. Böbreklerden üretilen idrar üreterler aracılığı ile mesaneye geçerek burada geçici olarak depolanır ve daha sonra üretradan dışarı atılır (Cohen, 2006; Junquera ve ark., 1998 ve Yaman, 1999).

Böbrekler, vücutta sıvı içeriğinin dengede tutulmasını, idrar içeriğinin ve

hacminin ekstrasellüler sıvı içeriğine uygun kalmasını düzenleyen yaşamsal organlardır (Ece, 2013 ve Kalaycıoğlu ve ark., 2000). Kan basıncını, kan kompozisyonunu ve vücudun sıvı hacmini ayarlar. Vücudun asit-baz dengesini sağlar. Buna ek olarak böbreklerden renin ve eritropoetin üretilir. Renin böbrekler için uygun filtrasyonu sağlayan kan basıncını ayarlar. Peritubuler ağın endotelinden salındığı belirtilen eritropoetin, kırmızı kemik iliğindeki eritrosit yapımını (eritropoezis) başlatır. Böbrekler D vitamini yapılmasında rol alır. Böbrek proksimal tubul epitellerinde, 25-hidroksikoli-kalsiferol (D3 vitamini; kalsidiol) 1- α -hidroksilazın etkisiyle D vitaminin aktif formu olan 1.25 dihidroksikolikalsiferole (kalsitriole) dönüşür (Eroschenko, 2001; Guyton ve Hall, 1996; Kalaycıoğlu ve ark., 2000 ve Zeisberg ve Kalluri, 2015). Hipotalamustan salgılanan Anti Diüretik Hormon'un (ADH, Vasopressin) hedef organı böbrek tubulleri olup kanda su miktarı azaldığında, başka bir deyişle osmatik basınç yükseldiğinde distal tubullerden fazla su emilmesini sağlar (Guyton ve Hall, 1996; Yaman, 1999 ve Zeisberg ve Kalluri, 2015).

Böbrekler tüm evcil memeli hayvanlarda regio lumbaliste bulunurlar. İki böbreğin duruşu asimetriktir (Akers ve Denbow, 2013). Köpeklerde koyu kahverengimsi kırmızı renkte iken yetişkin kedilerde solgun kırmızımsı sarı renktedir. Erişkin kedilerde böbreğin sarı renkte veya kil renginde olması proksimal tubullerdeki yağ fazlalığındandır (Jones ve ark., 1997).

Böbrek dışta korteks ve içte medulla olmak üzere iki bölüme ayrılır (Junquera, 1998). Kortekste tubuller ve glomeruller bulunur. Korteks ayrıca arterleri ve lopçuklararası (interlobüler) venleri içerir (Eroschenko, 2001 ve Tanyolaç, 1999).

Medulla çok sayıda renal piramit içerir. Her piramit tabanı ile kortekse komşu olarak yerleşir. Renal piramitlerin tepeleri, küçük kaliks içerisine uzanan papillayı oluşturur (Cohen, 2006; Akers ve Denbow, 2013 ve Şen, 2005).

Böbreğin fonksiyonel birimi nefrondur. Nefron sayısı türler arasında değişiklik gösterir. Kedide her bir böbrekte 190 000, köpekte 430 000 ve sığırdada 4 000 000 civarında nefron bulunur (Turgut, 2000). İnsanlarda ise 2 milyondan fazla nefron vardır. Nefronların herbirinin uzunluğu yaklaşık 50 mm kadardır. Bir böbrekteki nefronların uzunluğu 50 km'yi bulur. İnsanda yaklaşık her iki böbrekteki 2 milyon glomerulden saate 1700 litre kan geçer. Böbrekler nefronları yenileyemezler. Bu nedenle, böbrek hasarı, hastalık veya normal yaşlanma ile böbreklerdeki nefron sayısı giderek azalır (Eroschenko, 2001; Guyton ve Hall, 1996; Kalaycıoğlu ve ark., 2000 ve Stoller ve ark., 2014).

Nefron, glomerulus ve tubullardan oluşur. Böbrek cisimciği (Korpuskulum renis), Bowman kapsülü adı verilen epitelyal hücrelerin bir çift tabakası ile sarılı olan ve glomerul olarak adlandırılan kapillar yumağından oluşur (Eroschenko, 2001; Guyton ve Hall, 1996 ve Tanyolaç, 1999).

Bowman kapsülünün pariyetal tabakası ince bir retiküler kat ve bazal lamina ile içte tek katlı yassı epitelden oluşur. İdrar kutbu tek katlı prizmatik epitelle döşeli proksimal tubule açılır. Embriyonal gelişim sırasında pariyetal tabakanın epiteli nispeten değişmeksizin kalırken içteki viseral tabaka büyük ölçüde modifiye olur. Bu iç tabakadaki hücrelerin gövdelerinden birkaç primer uzantı şekillenir ve bu hücreler podosit adını alır. Her bir primer uzantı pedisel denen çok sayıda sekonder uzantı oluşturur. Pediseller glomerulün kapillerlerine sarılmış durumdadır (Breshears ve Confer, 2017; Junquera, 1998; Grant ve Forrester, 2001; Junquera, 1998 ve Stoller ve ark., 2014).

Glomerulusa afferent arteriyolle gelen kan, kapillar ağ oluşturduktan sonra efferent arteriyolle glomerulusu terkeder. Buradaki kapillar damarlar, ince bir bazal membran üzerine oturan çok dar sitoplazmalı endotel hücrelerinden ibarettir (Tanyolaç, 1999; Grant ve Forrester, 2001). Kapillar ağdan kan basıncı sayesinde süzülen kan sıvısına primer filtrat adı verilir. Bu aktivitelerin sonunda, filtratın

volümünde belirgin bir azalma ve karakterinde değişimler sonucu idrar meydana gelir (Jones ve ark., 1997 ve Turgut, 2000).

Glomerular filtrat böbrek cisimciğini terkeder ve toplayıcı tubullere ulaşmadan nefronun farklı kısımları boyunca akar. İlk olarak proksimal tubule girer. Filtrat, tubul lümeninde bazı komponentlerin sekresyonu ve filtrat içinde erimiş bazı maddelerin reabsorpsiyonuyla modifiye olur (Eroschenko, 2001 ve Turgut, 2000).

Jukstaglomeruler aparat, glomerulusun damar kutbundaki aferent ve eferent arteriyol kısmında; distal konvulut tubulusun bu bölümündeki yüksek prizmatik hücrelerden gelişen makula densa'dan ve arteriyoller arasındaki hücre topluluklarından oluşur (Cohen, 2006 ve Eroschenko, 2001).

Böbrek tubulleri farklı histolojik ve fonksiyonel bölgelere sahiptir. İlki böbrek cisimciğinden başlayan ileri derecede kıvrımlı olan proksimal tubuldür. Proksimal kıvrımlı tubul epiteli sitoplazmasında fazla mitokondri bulunduğundan iyi boyanır. Eozinofilik granüler sitoplazmalı tek sıralı, fırçamsı kenarlı, büyük kübik hücreler tarafından döşenir. Lümenleri dar ve düzensizdir. Ancak kesitlerde her zaman iyi korunamazlar. Proksimal tubuller kortekte bulunur ve medullaya inerek Henle kulpu ile devam eder (Brown ve ark., 2007; Cohen, 2006; Tanyolaç 1999 ve Yaman, 1999).

Henle kulpu proksimal kıvrımlı tubulün devamıdır. Kalın inen kısmı, ince bir çıkan parça vardır. Bu kısım distal tubulle devam eder. Distal tubul, proksimal tubulden daha kısa ve daha az kıvrımlıdır. Distal tubuller az sayıda olup daha küçük kübik hücre ile döşelidir. Lümenleri ise daha büyüktür. Hücrelerin sitoplazmaları organel yönünden fakir olduğundan zayıf boyanır. Fırçamsı kenarları görülmez. Glomerular filtrat distal kıvrımlı tubulden toplayıcı tubule doğru akar. Toplayıcı tubul nefronun bir parçası değildir. Çok sayıda toplayıcı tubul birleşerek papiller kanal olarak adlandırılan ve içeriklerini küçük kalikse boşaltan daha geniş, düz toplayıcı kanalları oluşturur (Brown ve ark., 2007; Eroschenko, 2001; Guyton ve

Hall, 1996 ve Yaman, 1999).

Glomeruler kapillar damar duvarı ultrafiltrasyonun oluştuğu çok katlı bir yapıdadır. Albümin gibi büyük moleküller filtre edilmez. Üre, kreatinin, küçük moleküler ağırlıklı proteinler, glikoz, Na⁺, K⁺, Cl⁻ ve H₂CO₃ filtre edilir (Kalaycıoğlu ve ark., 2000; Turgut, 2000 ve Yaman, 1999).

Proksimal tubulde su ve glomerulustan filtre edilen erimiş maddelerin % 80'i rezorbe edilir. Proksimal tubulde glikoz ve amino asitlerin tamamı ile, Ca²⁺, K⁺, P⁻, HCO₃⁻, Na⁺ ve Cl⁻'un büyük bir bölümü geri emilir. Henle kulpunun desendens kolu suya karşı geçirgen olduğundan suyun uzaklaşmasıyla buradaki filtrat plazmaya göre hipertondiktir. Distal tubullerde ve toplama kanallarında Na⁺ ve Cl⁻ geri emilir. Bunun biyolojik avantajı vucüt için gerekli olan moleküller tekrar alınırken, vücuttan atılması gereken maddelerin idrarla atılmasıdır (Kalaycıoğlu ve ark., 2000 ve Turgut, 2000).

Böbrek papillası, toplayıcı tubullerin terminal kısımlarını, papilla kanallarını içerir. Bu kanallar geniş lümeneye sahip olup uzun, soluk boyanan prizmatik hücrelerle döşelidir. Bu bölgede aynı zamanda Henle kulpunun ince kısımlarının enine kesitleri ve distal tubullerin çıkan düz kısımları da görülür. Bölgedeki bağ dokusu böbreğin herhangi bir yerinden daha fazladır. Bu nedenle toplayıcı tubuller birbirine yakın değildir. Burada çok sayıda küçük kan damarları da bulunur. Enine kesitte Henle kulpunun ince parçaları kapillerleri veya venülleri andırır (Cohen, 2006 ve Eroschenko, 2001).

1.2. Böbrek Hastalıklarının Sınıflandırılması

Evcil hayvanlarda, alt üriner sistem ve böbreklerden oluşan üriner sistemde görülen hastalıklar genellikle yangısal reaksiyonlar olmakla birlikte dejeneratif

hastalıklar, anomaliler, tümörler ve hidronefrozlarda şeklinde ortaya çıkar (Maxie ve Newman, 2007; Van Dijk ve ark., 2007 ve Yhee ve ark., 2010).

Köpek ve kedi böbrek hastalıklarının sınıflandırılması konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Köpeklerdeki böbrek hastalıklarının etiyojisi ve patogeneziindeki farklılıklarından ötürü Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization [WHO]) kriterlerine göre sınıflandırılmasının uygun olmayabileceği ifade edilmiştir (Yhee ve ark., 2010). Ancak, köpek böbrek hastalığına ait patolojik bulguların ve tedaviye yönelik çalışmaların insan için iyi bir model olabileceği de ileri sürülmüştür (Aresu ve ark., 2008).

Böbrek hastalıkları böbreği oluşturan glomerul, tubul, intersitisyum ve damar yapılarından birini ve veya birkaçını etkiler (Jenette ve ark., 2014). Konjenital, toksik, infeksiyöz, işemik gibi nedenlerle oluşan böbrek hastalıklarının sınıflandırılması farklı kriterler baz alınarak yapılır. Bunlar: hastalığın süresine göre akut, subakut, kronik; lokalizasyonuna göre glomeruler, tubuler, intersitisyel, pelvik veya vasküler; hasarın şekline göre yapılan sınıflamalardır. Ayrıca yangının türüne göre (purulent, nonpurulent, granülomatöz) ve etiyojisiine göre de (immün ilişkili, infeksiyöz, konjenital, obstrüktif, işemik) bir sınıflandırmaya gidilir (Breshears ve Confer, 2017; Chew ve ark., 2011; Jenette ve ark., 2014; Maxie ve Newman, 2007;

Sarioğlu ve ark., 2012 ve Yhee ve ark., 2010). Bu bağlamda insan ve hayvanlarda örnek teşkil edecek bazı sınıflandırmalar Çizelge 1.1’de verilmiştir.

Çizelge 1.1. Böbrek hastalıklarının insan ve hayvanlarda yapılan sınıflandırmaları

	İnsanlardaki sınıflandırma		Hayvanlardaki sınıflandırma	
	Kumar ve ark., (2007)	Sarioğlu ve ark., (2012)	Maxie ve Newman, (2007)	Breshears ve Confer, (2017)
Glomerul bozuklukları	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nefrotik sendrom ▪ Kresentrik glomerulonefritis ▪ Kronik glomerulonefritis 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Minimal değişiklik hastalığı ▪ Fokal segmental glomeruloskleroz ▪ IgM nefropatisi ▪ C1q nefropatisi ▪ Membranöz nefropati ▪ Membranoproliferatif glomerulonefritis ▪ Akut streptokoklara bağlı glomerulonefritis ▪ IgA nefropatisi ▪ Hızlı ilerleyici glomerulonefritis 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glomerulonefritis ▪ Amiloidozis ▪ Glomeruler lipidozis 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ İmmun sistem ilişkili glomerulonefritis ▪ Glomerulosklerozis ▪ Glomeruler amiloidozis ▪ Akut supuratif glomerulonefritis (embolik) ▪ Viral ▪ Kimyasal Glomerulonefritis
Tubul ve intersitisyum bozuklukları	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tubulointersitisyel nefritis ▪ Akut tubuler nekroz 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Akut tubuler zedelenme ▪ Akut ve kronik piyelonefritisler ▪ Obstruktif üropati ve hidronefroz ▪ Nefrolitiazis ▪ Akut ve kronik tubulointersitisyel nefritisler 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tubul hastalıkları <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Akut tubuler nekrozu <input type="checkbox"/> Nefrotoksik tubuler nekroz <input type="checkbox"/> Çeşitli tubulus bozuklukları ▪ Tubulointersitisyel hastalıklar <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Purulent intersitisyel nefritis <input type="checkbox"/> Nonpurulent intersitisyel nefritis <input type="checkbox"/> Embolik purulent nefritis <input type="checkbox"/> Piyelonefritis 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ İntersitisyum: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> İntersitisyel nefritis <input type="checkbox"/> Tubulointersitiyel nefritis ▪ Tubuler hastalıklar: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Akut tubuler nekroz
Pelvis bozuklukları				<ul style="list-style-type: none"> ▪ Böbrek pelvis hastalıkları: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Piyelonefritis <input type="checkbox"/> Hidronefrozis

1.3. Böbrek Hastalıkları Epidemiyolojisi

İnsan hekimliğinde böbrek hastalıklarına ilişkin epidemiyolojik veriler daha ziyade ülkelerin ulusal böbrek biyopsi kayıtlarından elde edilir (Covic ve ark., 2006). Romanya’da insanlar üzerinde yapılan bir araştırmada, böbrek hastalıkları: Nefrotik sendrom (% 52,3), nefritik sendrom (% 21,9), akut böbrek yetersizliği (% 12,4), kronik böbrek yetersizliği (% 10,2) ve asemptomatik üriner anomalileri (% 3,3) şeklinde klinik yönden sınıflandırılmış; bunların genel histolojik bulguları ise primer glomerulonefritis (% 66,2), sekonder glomerulonefritis (% 26,4), vasküler nefropatiler (% 2,3) ve tubulointerstitiyel nefropatiler (% 1,5) şeklinde dağılım gösterdiği belirtilmiştir (Covic ve ark., 2006).

Köpek ve kedi böbrek hastalıklarının Türkiye’deki durumuna ilişkin bilgiler 1933-1960 yılları arasını kapsayan retrospektif çalışmada yer almış; incelenen 728 nekropsi ve biyopsinin 72 (% 9,9)’sinde böbreklerde lezyon bulunduğu kaydedilmiştir (Pamukçu ve ark., 1961). 1973-1984 yılları arasında da 523 köpek üzerinde yapılan bir benzeri araştırmada, nefritislerin % 5,4 oranında ölüm nedenlerinden biri olduğuna işaret edilmiştir (Berkin ve Alçığır, 1986). Berkin ve Alçığır (1986), köpeklerde üriner sistemle ilgili hastalıkların dağılımını % 65,1 nefritis, % 27,9 nefroz, % 4,7 infarktüs ve % 4,7 sistitis şeklinde belirtmişlerdir.

Kedilerdeki durum ise 1971-1986 tarihleri arasında incelenen 248 kedinin patoloji raporu sonuçlarına göre açıklanmış; 48 kedinin (% 19,4) ölüm nedeni üriner sistem hastalığına bağlanmıştır. Bunların 5’i (% 13,2) nefroz, 38’i (% 86,8) ise nefritis olarak kaydedilmiştir (Alçığır ve Berkin, 1988).

Böbrek hastalıklarının köpek ölümlerinin ikinci sebebi olduğu ve neoplazilere ilişkili ölümlerden sonra geldiği kaydedilmiştir (Bronson, 1982 ve Vaden ve ark., 2005). Sonsar ve ark. (2003), kliniğe getirilen köpeklerin % 12’sinde, kedilerin de % 17’sinde böbrek yetersizliği saptandığını; köpeklerde akut böbrek yetersizliğinin

ortalama 9,2 yaşlarda, kronik böbrek yetersizliğinin ortalama 8,7 yaşlarda görüldüğünü; kedilerde ise kronik böbrek yetersizliğinin ortalama 10,4 yaşlarda çıktığını açıklamışlardır.

Köpeklerde görülen böbrek hastalıklarının % 52'sinin glomeruler, % 48'inin ise non-glomeruler hastalıklar olduğu ifade edilmiştir (Macdougall ve ark., 1986). Başka bir çalışmada, böbrek hastalıkları: Glomeruler hastalıklar (% 22,9), tubulointersitisyel hastalıklar (% 8,6), neoplastik hastalıklar (% 8,6) üriner sistemdeki tıkanmalara ilişkin hastalıklar (% 24,3) ve diğer hastalıklar (% 35,7) şeklinde kaydedilmiştir (Yhee ve ark., 2010). Böbrek hastalıkları içinde köpeklerde glomerulonefritis oranının insanlardaki orana göre düşük olduğu, ancak üriner obstrüksiyon ve son dönem böbrek hastalıklarının (ESRD: End Stage Renal Disease) görülen diğer böbrek hastalıkları içindeki oranının insanlara göre yüksek olduğu bildirilmiştir (Choi ve ark., 1991 ve Yhee ve ark., 2010).

Glomerulonefritisler hem kedi hem de köpeklerde görülmekle birlikte köpeklerde daha sıktır. Köpeklerde genelde 7 yaşın üstünde görülürken; kedilerde ortalama 3-4 yaşlı veya genç olanlarda rastlanır. Köpeklerde cinsiyet yönünden fark belirtilmemiş; ancak erkek kedilerde daha fazla olduğu ileri sürülmüştür (Grant ve Forrester, 2001).

Membranöz ve membranoproliferatif glomerulonefritisler, orta yaşlı veya yaşlı hayvanlarda yaygın şekilde ortaya çıkarken mezengiyal lezyonlar (mezengiyal-proliferasyon ve mezengiyal skleroz) özellikle 1 yaşın altındaki genç hayvanlarda tespit edilmiştir (Peddinghaus ve Trautwein, 1977b). Bu bağlamda, insanlarda özellikle Streptokokal sekonder glomerulonefritisler çocuklarda fazlayken diğer sekonder glomerulonefritislerin çoğunlukla yetişkinlerde rastlandığı bildirilmiştir (Choi ve ark., 1991).

Glomerulonefritislerin bir kısmı idiopattiktir. Bir kısmı ise diğer organların

hastalıklarına ilişkin olarak sekonder gelişir (Grant ve Forrester, 2001). Primer idiopatik glomerulonefritisler bütün türlerde görülmekle birlikte kedi ve köpeklerde klinik yönden önem arz eder (Slauson ve Lewis, 1979). Membranöz nefropati, kedilerde en sık görülen immun sistem ilişkili glomerulonefritis türü olup genellikle Feline Leukemia Virüs (FeLV) ile bağlantılı bulunmuştur (Alan ve ark., 1978). Doğal yoldan viseral leishmaniazis'e yakalanan köpeklerin % 32,7'sinde mezengiyal proliferatif immun sistem ilişkili glomerulonefritis, % 30,9'unda membranoproliferatif glomerulonefritis ve % 18,2'sinde fokal segmental glomerulosklerozis tespit edilmiştir (Costa ve ark., 2003).

Köpek ve kedilerde proteinürinin en yaygın nedeni glomerulonefritislerdir. (Grant ve Forrester, 2001). Böyle proteinüri görülen köpeklerin % 30,5'inde immun sistem ilişkili membranöz glomerulonefritis, % 26'sında renal amiloidozis, % 20'sinde glomeruloskleroz ve % 15'inde intersitisyel yangı ile primer tubuler dejenerasyon olduğu görülmüş; % 8,5'inde herhangi bir morfolojik lezyona rastlanmamıştır (Jaenke ve Allen, 1986).

Kronik böbrek hastalıklarının gün geçtikçe arttığını; kedi hastalıkları içinde % 1,5 olduğu ve 10 yaşın üzerindeki kedilerde % 7,9 oranında görüldüğünü; köpeklerde de % 1,5 dolayında saptandığı açıklanmıştır (Lefebvre, 2011 ve Lefebvre 2013). Chew, (2015) kedilerdeki insidansının köpeklerden 2-3 kat fazla olduğuna dikkat çekmiştir. Köpeklerde, kronik böbrek hastalıklarının prevalansı yaş, ırk, cüsse ve periodontal hastalıklara göre % 0,05-%3,74 arasında değişmektedir (O'Neill ve ark., 2013 ve Sonsar, 2003). Yine kalp hastalıkları ile kronik böbrek hastalıkları arasında ilişki bulunduğu; kronik böbrek hastalığı prevalansının bu durumda % 0,37 bulunduğu ifade edilmiştir (O'Neill ve ark., 2013). Başka bir çalışmada ise yaşlı kedilerde kronik böbrek hastalığı görülme prevalansının yaşlı köpeklere göre iki kattan fazla olduğu ifade edilmiştir (Brown ve ark., 2016).

1.4. Böbrek Hastalıklarının Etiyopatogenezi

Böbreklerin idrar oluşumu yanında vücudun elektrolit ve asit-baz dengesi ile kan basıncının düzenlenmesi; hormon salgılaması, hemapoetik aktivitede rol alması gibi çeşitli görevleri vardır. Bu sebepten böbreklerde oluşan bozukluklar, diğer organ ve sistemleri; diğer organ ve sistemlerdeki bozukluklar da böbrekleri etkiler. Bu etkileşim dikkate alınarak böbrek hastalıkları: Prerenal (kalp hastalıkları, dehidrasyon, şok vd.), renal (yangı, dejenerasyon, neoplazi, malformasyon vd.) ve postrenal (idrar yollarının tıkanması) olmak üzere üç ana başlık altında toplanan çok sayıda etiyolojik faktöre dayanır (Aytuğ, 1997; Chew ve ark., 2011; Guyton ve Hall, 1996; Kurtdeve ve Borkü, 1998; Matovinovic, 2009 ve Stoller ve ark., 2014).

Konjenital/genetik etkiler, dolaşım bozuklukları (anemi, oligemi, işemi), hipoksik-toksik, enfeksiyöz etkiler; immunolojik ve metabolik bozukluk ile birikimler, primer veya metastatik neoplaziler böbrek hastalıklarının belli başlı sebepleri arasındadır (Matovinovic, 2009; Şen, 2005; Van Dijk ve ark., 2007 ve Yhee, 2010). Bu etkiler böbreğin glomerul, tubul, intersitisyum ile damar yapılarından birinde veya tümünde patolojik değişiklikler oluşturur. Sonuçta anomalilere (malformasyon); atrofi veya hipertrofiye; neoplazik değişikliklere; nefritis ve nefrozise ilişkin çeşitli karakterde patomorfolojik bulgular ortaya çıkar (Breshears ve Confer, 2017; Jenette ve ark., 2014; Şen, 2005 ve Van Dijk ve ark., 2007).

Klinikte böbrek hastalığı tanısı konulsa bile, etiyolojisinin çeşitliliği dolayısıyla çoğu olgunun altında yatan sebebe ulaşılamaz ve idiopatik olarak kayıtlara geçer (Osborne ve Vernier, 1973 ve Short, 1999). Nitekim, Çek Cumhuriyetinde yapılan bir çalışmada, kedi ve köpeklerde böbrek yetersizliğinin etiyolojisi: % 10,8 kalp bozukluğuna, % 6,5'i neoplaziye, % 3,6'sı pyometraya, % 2,9'u diabetes mellitusa, % 2,2'si leptospirozise, % 2,2'si karaciğer yetmezliğine ve % 1,4'ü pankreatitise bağlanmasına rağmen % 67,6'sının etiyolojisi aydınlatılamamıştır (Sonsar ve ark.,

2003).

Segev ve ark. (2013), kedilerde akut böbrek hastalığının etiyojisine ilişkin araştırmalarında: Hastalığın ortalama 83 aylık hayvanlarda meydana geldiğini; bunların % 35'inin üreteral obstrüksüyondan, % 9,1'inin etilen glikol zehirlenmesinden, % 5,3'ünün piyelonefritisten, % 4,5'inin zambak zehirlenmesinden (*Lilium spp.*) ve % 2,3'ünün böbrek lenfomasından kaynaklandığını; ancak % 40,1'inin sebebinin belirlenemediğine değinerek hastalığa ve sonuçlarına ilişkin bilgilerin yetersizliğine dikkat çekmişlerdir.

1.4.1. Konjenital Gelişim Bozuklukları

Konjenital gelişim bozukluklarından agenezi, aplazi, hipoplazi, displazi, ektopik böbrek, at nalı böbrek, polikistik böbrek hastalığı ve renal telangiektazi genelde ailesel olup genetik yatkınlığı olan bazı köpek ırklarında ortaya çıkar. Ayrıca gebelik esnasında çevresel etkiler de göz ardı edilmez. Fakat çoğunun etiopatogenezi yeterince açıklanmamıştır (Chew ve ark., 2011; Jones ve ark., 1997; Kurtde ve Börkü, 1998; Picut ve Levis, 1987b ve Rey, 2013). Böbreklerin kaudal ya da kranial uçlarının kaynaşmasıyla şekillenen at nalı şekilli böbrek her türde görülebilir. Kaynaşma sonucu iki üreterli büyükçe bir böbrekle karşılaşılır. Böbrek genel yapı ve fonksiyonu bakımından normaldir (Breshears ve Confer, 2017 ve Maxie ve Newman, 2007). Renal displazi, nefrogenezis sırasında böbrek parankiminin anormal farklılaşmasından kaynaklanır. Unilateral veya bilateral olabilir; böbreğin tamamında ya da bir kısmında şekillenebilir (Hoppe ve ve Karlstam 2000; Morita ve ark., 2005 ve Picut ve Levis, 1987a).

Böbreklerde kist oluşumu, etiopatogenezi ayrı olması sebebiyle *kistik böbrek* ve *böbrek kisti* olmak üzere iki farklı şekilde tanımlanır. Böbrek kisti, doğumdan sonra hayatın herhangi bir döneminde kronik nefritis ve nefrozun sonuçlarından biri olarak ortaya çıkar. Değişik büyüklükte bir veya birkaç kistten

ibarettir. *Kistik böbrek* ise doğuştan olan ve sporadik karşılaşılan anomalidir (malformasyondur). Birçok nefronda çok sayıda kistlerle ortaya çıktığından *polikistik böbrek* olarak da tanımlanır ve bu durumda böbrek sabun köpüğü manzarasını alır. Kalıtsal veya konjenital gen mutasyonlarına ilişkindir. Söz gelimi, bazı köpek ırklarında (Cairn ve West highland White Terier) kalıtsaldır. Pers kedilerinde (Perser katze) ve Bull Terrier köpek ırklarında konjenital gen mutasyonuna bağlıdır (Breshears ve Confer, 2017; Chew ve ark., 2011; Jones ve ark., 1997; O'leary ve ark., 2002; Rey, 2013 ve Weiss, 2007).

İnsanlarda polikistik böbrek hastalığı (Polycystic Kidney Disease [PKD]) otozomal dominant veya resesif görülür. 16. kromozomdaki PKD 1 ve 4. kromozomdaki PKD 2 genlerinden birinin veya ikisinin mutasyonu sonucu bu genlerin kodladığı membran proteinlerinden polikistin-1 (polycystin-1) ve polikistin-2'nin (polycystin-2) fonksiyon bozukluğundan ileri geldiği açıklanmıştır (Eaton ve ark., 1997; Joshi ve ark., 2016; Kumar ve ark., 2007). İnsanlara göre hayvanlarda az incelenmekle beraber polikistin-1 ve polikistin-2 proteinlerini ekspresse eden gen mutasyonları üzerinde durulmuş; polikistin-1'in PKD1'e; polikistin-2'nin PKD2'ye yol açtığı belirtilmiştir. Polikistin-1 ekstraselüler alanla ilişkili hücre oluşumunda rol alır. Hücre proliferasyonu ve apoptozis proseslerine katılır. En iyi bilinen fonksiyonu ise hücre desmazomlarının esansiyel kısmına katılarak hücrelerin adezyonunu ve hücreler arası sinyallerin iletilmesini sağlamasıdır. Kiste nasıl sebep olduğu hakkındaki bilgiler ise yeterince irdelenmemiştir. Fakat polikistin-1 eksikliğinde tubul yapılanmasının ve tubul hücre gelişiminin oldukça bozulması kist oluşumunun da bundan ileri gelebileceğini düşündürmüştür. Polikistin-2 ise hücre membranındaki kalsiyum iyonu kanallarında lokalize olur. Bunun fonksiyon yetersizliği de insanlardaki gibi kistik böbrek oluşumundan sorumlu tutulmuştur (Breshears ve Confer, 2017; Eaton ve ark., 1997; Jones ve ark., 1997; Joshi ve ark., 2016; Karabağlı ve Kaymaz, 2009 ve Şen, 2005).

Böbrek kistlerinin patogenezi tam anlaşılmış olmamakla birlikte; tubulusların

obstrüksiyonu, tubul bazal membranlarındaki yapısal değişiklikler ve tubul epitel hücrelerindeki gelişim bozuklukları sonucu geliştiği kaydedilir (Eaton ve ark., 1997; Jones ve ark., 1997 ve Maxie ve Newman, 2007). Glomerulokistik böbrek hastalığı ise Bowman boşluğunun kistik genişlemesi ve glomerulün atrofisi ile karakterizedir. Bowman bazal membranının kalınlaşması ve periglomeruler fibrozis sonucunda glomerul boşluğunun üriner kutup tarafındaki glomerulo-tubuler bağlantı yerindeki stenoza bağlı olarak şekillenir (Takahashi ve ark., 2005).

1.4.2. Atrofi, Hipertrofi ve Rejenerasyon

Yaşlılığa ilişkin senil atrofisine çoğu kez yaşlı köpek ve kedilerde rastlanır. Basınç (kompresiyon) atrofisi böbreklerin çevresinde gelişen kist, tümör, apse gibi lezyonların yaptığı basınçtan kaynaklanır. Ayrıca böbreğin pelvisinde gelişen hidronefroz da böbrek medullası ve korteksinde basınç atrofisine sebep olur. Böbreğin çalışmasını engelleyen bu gibi durumlar aynı zamanda nefronlarda inaktivite atrofisinin sebebidir (Haynes ve Winearls, 2010; Jones ve ark., 1997 ve Weiss, 2007).

Böbrekte hipertrofi bir böbreğin veya bir böbrekteki nefronların fazla fonksiyonunu gerektiren hallerde ortaya çıkar (Jenette ve ark., 2014; Jones ve ark., 1997). Nefronlardaki hipertrofi ise esas itibarıyla kronik böbrek hastalıklarında gelişir. Harap olup fonksiyon dışı kalan nefronların görevini sağlam kalan nefronlar hipertrofiye uğrayarak üstlenir. Ancak fonksiyon bakımından yeterli olmadığından hastalık devam eder (Jenette ve ark., 2014 ve Remuzzi ve Bertani, 1998).

Böbrekte rejenerasyon esas itibarıyla tubullerde tespit edilir. Bazal membranı harap olmayan tubul epitelleri rejenere olabilir. Ancak glomeruller için rejenerasyon söz konusu değildir (Guyton ve Hall, 1996).

1.4.3. Dolaşım Bozuklukları

Böbrek, dolaşım bozuklukları ve anemilerden en fazla etkilenen organlardan biridir. Genel toksik, septisemik hastalıklar ve akut nefritisler sırasında böbreklerde hiperemi veya kanamalara rastlanır. Travmatik etkiler, genelde bir böbrekte veya böbrek kapsülü altında kanamalara sebep olur. Şiddetli subkapsular kanamalar hematomla sonuçlanır (Breshears ve Confer, 2017; Hatipoğlu ve Erer, 2016; Jones ve ark., 1997 ve Kurtdede ve Börkür, 1998).

Dolaşım bozukluğu, genel ve lokal dolaşım bozukluklarına ilişkindir. Lokal dolaşım bozukluğunun en ciddişi işemidir. Tromboz ve embolilerle böbrek arterlerinin tam tıkanmasıyla gelişen anoksiden kaynaklanır. İnfarktüs olarak tanımlanan üçgen şeklinde koagülasyon nekrozuyla sonuçlanır (Aytuğ, 1997; Breshears ve Confer, 2017 ve Kumar ve ark., 2007). Purulent endokarditislerden kaynaklanan septik emboliler veya aseptik emboliler (neoplazik emboliler) de böbrek damarlarını tıkayarak benzeri sonuç yaratır. Oligemide (oligemia), hipoksi nedeniyle tubul epitellerinde dejenerasyon; hafif süregen durumlarda ise böbrekte atrofi oluşur. Ağır kan kaybı (hemorajik anemi), dehidrasyon ve diyarede intravazal kan hacminin azalması (hipovolemi) böbreğe az kan gelmesine (anemiye) sebep olur. Sonuçta, hipoksi ve buna ilişkin de tubuler dejeneratif bozukluklar (tubulonefroz) baş gösterir (Aytuğ, 1997; Matovinovic, 2009 ve Maxie ve Newman, 2007).

Farklı etiyojolojiye dayanan dolaşım şokunda işemik tubulonefrozla karşılaşılır. Özellikle kapillar damarlardaki disemine mikrotrombozlar (disemine intravazal koagülasyon, Dissemine Intravasal Coagulation [DIC]) glomerüllerde hasara sebep olur. İrreversible hale dönerek böbrek yetmezliği ile sonuçlanır. *Şok böbreği*, genellikle gram negatif bakteriyel enfeksiyonlarda veya yaygın tavlmalarda gelişen endotoksik şokta da meydana gelir. Böbreğin tümü veya korteksinin geniş bölümü nekroza uğrar. Hemorajik ve anemik alanlar nedeniyle nekropside harita manzarasını alır (Jones ve ark., 1997; Kumar ve ark., 2007; Şen, 2005 ve Weiss, 2007) .

1.4.4. Nefrozisler (Nephrosis)

Tubul epitel hücreleri, hipoksi ve toksinlere karşı hassastır ve akut tubulus nefrozu (ATN) çoğu kez böyle etkilerden kaynaklanır. Tubuler nefrozis, akut tubuler zedelenme, tubuler disfonksiyon, alt nefron nefrozisi gibi diğer tanımlar da ATN ile eş anlamlıdır. Klinikte ise akut böbrek yetmezliğinin esas sebepleri arasındadır (Chew ve ark., 2011; Jennette ve ark., 2014; Kumar ve ark., 2007; Maxie ve Newman, 2007 ve Sarıoğlu ve ark., 2012). Breshears ve Confer (2017), 32 kedide tespit ettikleri böbrek yetersizliği sebebinin; 18 olguda toksik etkilerden; 4 olguda ise dolaşım bozukluğuna ilişkin hipoksiden kaynaklandığını belirtmişlerdir.

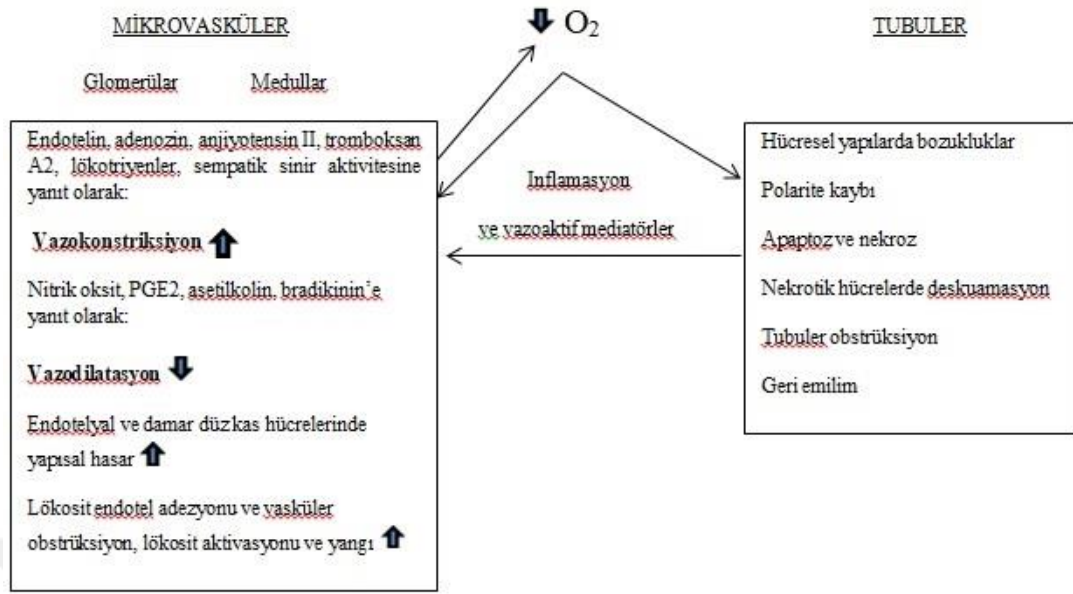
İntravazal hipovolemiyle sonuçlanan etkiler (kusma, diyare, denidrasyon, ağır kan kaybı); kalp yetmezliği (konjestif kalp yetmezliği, kalp aritmisi) ve dolaşım şokuna ilişkin hipotansiyon; renal veya sistemik vazokonstriksiyon ile kanın viskozitesindeki artış, renal işemi ve dolayısıyla da renal hipoksinin sıkça sözü edilen sebepleridir (Çizelge 1.2) (Aytuğ ve ark., 1997; Breshears ve Confer, 2017 ve Maxie ve Newman, 2007; Monaghan ve ark., 2012).

Çizelge 1.2. Kedi ve köpeklerde, hipoksik akut böbrek yetersizliğinin nedenleri (Breshears ve Confer, 2017; Chew ve ark., 2011; Monaghan ve ark., 2012)

İntravasküler kan hacminin azalması	Dehidrasyon, kusma, diyare, şok, termal yanıklar, kan kaybı, travma, hipoalbuminemi, hipoadrenokortisizm, hiponatremi
Kalp hastalıkları	Konjestif kalp yetmezliği, düşük atım debisi, restriktif perikardiyal hastalıklar, tamponlar, aritmiler, pozitif basınç ventilasyonu
Renal ve sistemik vasküler değişiklikler	Renal vazokonstriksiyon, sirkülasyondaki katekolaminler, renal sistemik nervöz stimülasyon, vazopressin, anjiyotensin II, hiperkalsemi, amfoterisin B, hipotermi, miyoglobinüri, hemoglobinüri, sistemik vazodilatasyon, arteriyoler veya miks vazodilatör terapi, anafilaksi, anestezi gazları, sepsis, sıcak çarpması
Kan viskozitesinde artış	Multiple myeloma, polisitemi
Hipotansiyon düzenlenmesinde kullanılan ilaçlar	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

Renal hipokside, hücrenin enerji kaynağı olan adenozin trifosfat azalır ve buna ilişkin de hücre membranının fonksiyonu bozulur. Neticede, hücre içi kalsiyum seviyesi artar. Hücreler fazla su çekerek akut hücre şişkinliğine, hidropik (vakuolar) dejenerasyona uğrar (Aytuğ 1997; Jenette ve ark., 2014; Monaghan ve ark., 2012; Schrier ve ark., 2004 ve Stoller ve ark., 2014).

Tubuler zedelenme ile kan akımında düzelmeyen dengesizliğin devamı, lezyonların ciddi boyut kazanması bakımından kritik noktadır. İntrarenal vazokonstrüksiyon, glomerul filtrasyon hızında (GFH) azalmaya neden olur (Kumar ve ark., 2007; Matovinovic, 2009 ve Sarioğlu ve ark., 2012). Proteaz ve fosfolipidlerin aktivasyonu ve serbest radikallerin artmasıyla doku hasarı ilerler. Tubul epitellerinde polarite kaybı, apoptozis, nekroz; deskuame olmuş hücre artıklarıyla tubul lümenlerinde obstrüksiyon; glomerul ve medullar damarlarda vazokonstriksiyonda artış, vazodilatasyonda azalış ile damar endotel ve düz kas hücrelerinde yapısal bozukluklar şekillenir. Sitokin, kemokinlerin tetiklenmesiyle lökosit aktivasyonu ve yangısal reaksiyon gelişir. Klinikte akut böbrek yetmezliği ile son bulur (Bonventre ve Weinberg, 2003; Chew ve ark., 2011; Kumar ve ark., 2007; Monaghan ve ark., 2012; Sarioğlu ve ark., 2012 ve Schrier ve ark., 2004). Bonventre ve Weinberg (2003), insanlarda işemik akut böbrek yetmezliğinin patogenezini Şekil 1.1'deki gibi şematize etmişlerdir.



Şekil 1.1. İşemik akut böbrek yetmezliğinin patogenezi (Bonventre ve Weinberg, 2003)

Toksik tubuler nefroz, glomerular filtreyi geçen endojen ve eksojen toksinlerin tubullerden emilmesi; hücrelerin enzim sistemlerini bozmasıyla şekillenir. Özellikle glomeruler filtratın döküldüğü proksimal tubuller toksik maddelerden daha fazla etkilenir. Bununla beraber, civa içerikli (sublimat, kalomel) bazı toksinler; Henle Kulpu gibi daha alt tubullerde yoğunlaşarak alt nefron nefrozuna da sebep olabilir. Patomorfolojik bulguları işemik tubulonefroza benzer. Başlangıçta akut hücre şişkinliği, hidropik dejenerasyon veya yağlı dejenerasyon şeklindedir. Ancak lezyonlar daha fazla nefronu kapsar ve daha üniformdur. Yaygın koagülasyon nekrozuna eğilimi de fazladır (Chew ve ark., 2011; Maxie ve Newman, 2007; Sarıoğlu ve ark., 2012 ve Şen, 2005).

Kurşun zehirlenmesi geniş getirenlerden sonra köpeklerde sıkça görülür. Kronik zehirlenme şekli de siktir. Hipokromik anemi ve diğer organlardaki (karaciğer, merkezi sinir sistemi) bulguları yanında; böbreklerin özellikle proksimal tubul epitellerinde hidropik dejenerasyona ve hücre çekirdeğinde inklüzyona rastlanır (Alper 2015 ve Weiss, 2007).

Worwag ve Langston (2008), kedilerde böbrek yetersizliğinin % 56 oranında nefrotoksinlerden kaynaklandığını açıklamışlardır. Köpeklerde ise nefrotoksinler akut böbrek yetersizliğinin ikinci önemli sebebi olarak gösterilmiştir (Vaden ve ark., 1997).

Kedi ve köpeklerde toksik nefrozis genellikle gıdalardaki toksik maddeler, uygun olmayan veya yüksek dozdaki ilaçlar aracılığı ile ortaya çıkar. Dobson ve ark. (2008), böbreklerde tubuler blokaj ve dejenerasyona neden olan kristallerin köpek, kedi mamalarına katılan az çözünen melamin ve siyanürik asit etkisiyle oluştuğunu açıklamışlardır. Köpeklerde üzüm ve üzüm çekirdeği akut renal tubuler nekrozun sebebi olarak bildirilmiştir (Morrow ve ark., 2005). Worwag ve Langston (2008), özellikle kedilerde kıllara bulaşıp yalama esnasında ağızdan alınan zambak (*Lilium spp.*) polenlerinin ilginç bir nefrotoksikozis etkeni olduğuna dikkat çekmişlerdir. Bunun dışında yüksek dozda kullanılan aminoglikozit, sülfonamid gibi antibiyotikler ve antifungal ilaçlar ile kurşun, etilen glikol ve civa zehirlenmeleri; okratoksin A gibi mikotoksinler eksojen nefrotoksik etkenlerdir (Çizelge 1.3). Ayrıca vücutta oluşan intoksikasyon sırasında da endojen nefrotoksinler söz konusudur (Chew ve ark., 2011 ve Jeong ve ark., 2006).

Çizelge 1.3. Evcil hayvanlarda yaygın olan nefrotoksinler (Breshears ve Confer, 2017; Chew ve ark., 2011; Hatipoğlu ve Erer, 2016; Jeong ve ark., 2006; Monaghan ve ark., 2012; Morrow ve ark., 2005; Vaden ve ark., 1997 ve Worwag ve Langston 2008)

Ağır metaller	Civa, kurşun, arsenik, kadmiyum, talyum, bakır sülfat, fosfor, talyum
Antibakteriyel ve antifungal ilaçlar	Aminoglikozidler, sülfonamidler, tetrasiklinler, amfoterisin B, doksorubisin, operasyonda uygulanan nafsilin
Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar	Aspirin, fenilbutazon, carprofen, fluniksin meglumine, ibuprofen, neproksen
Mikotoksinler	Okratoksin A, sitrinin
Antifriz	Etilenglikol (antifriz), halogeton,
Vitamin D	Vitamin D ilaveleri, kalsiferol içeren rodentisitler
Antineoplastik ilaçlar	Cisplatin, yüksek doz doksorubisin
Diğer etkiler	İntra radyografik kontrast ajanlar, mannitol, zambak bitkisi, mamalarda bulunan melamin, siyanürik asit gibi maddeler, üzüm ve üzüm çekirdeği (köpeklerde)

Toksik nefrozis dışında, tubul lumenlerinde biriken oksalat kristalleri mekanik etkiyle tubul epitellerinde hasara sebep olur. Bu tip nefrozisler oksalat nefrozisi olarak tanımlanır. Ayrıca oluşmalarına sebep olan toksik maddelerin direkt etkisi de söz konusudur (Chaplin, 1977; Nasr ve ark., 2008 ve Weiss, 2007).

Etilenglikol tatlı olması sebebiyle evcil hayvanlar tarafından alınır. Kedi ve sıklıkla köpeklerde zehirlenmeye sebep olur. Ağızdan alınıp bağırsaktan emilen etilen glikol böbrek ve diğer organlarda (karaciğer, akciğer, beyinde) hasar meydana getirir. Böbrekte alkol dehidrogenaz üzerinden glioksilik asit, oksalik asite döner. Oksalik asit dokudaki Ca iyonu ile birleşerek tubul lümenlerinde ve kısmen de intersitisyumda kalsiyum oksalat kristallerinin oluşumuna yol açar. Bu arada bir miktar formik asit aldehit, glikolat ve laktat da oluşur. Tubul epitellerinde büyük vakuollü hidropik dejenerasyonunun oluşması ise toksik etkisine veya oksalat kristallerinin mekanik irritasyonuna bağlanır. Oksalat kristalleri idrarla atılır. Ayrıca hipokalsemiye sebep olabilir (Leth ve Gregersen, 2005; Maxie ve Newman, 2007 ve Monaghan ve ark., 2012).

Sülfonamid zehirlenmesinde de böbrek tubullerinde oksalat kristalleriyle karşılaşılabilir. Ancak doku kesitlerinin hazırlanması sırasında su ile muamele yapıldığında kristaller erir ve tespit edilemez (Maxie ve Newman, 2007 ve Weiss, 2007).

Böbrekte ve idrar yollarında oluşan kristallerin etrafına epitel, lökosit, eritrosit ve bakteri artıkları ile fibrin ve proteinlerin çökmesiyle kongrementler meydana gelir. Bu bakımdan kristalüri, ürolitiazis için bir risktir. Ürolitiazis, idrar yollarında oluşan taşlardan (kongrementlerden) kaynaklanan hastalığın genel adıdır (Chew ve ark., 2011 ve Kalaycıoğlu ve ark., 2000). Esas itibarıyla idrar yollarında (ureter, uretra, idrar kesesinde) yerleşir. Bununla beraber böbrek dokusunda ve özellikle pelvis renaliste şekillenir ve nefrolitiazis (nephrolithiasis) adını alır. Taşların kimyasal kompozisyonu farklıdır. Karnivorlarda idrarın pH değeri 5-6 olduğundan

oksalat, urat, sistin (cystin) taşlarına daha çok rastlanır (Berent, 2013; Chew ve ark., 2011 ve Jones ve ark., 1997).

Yangısal etkiler, idrarın durgunlaşıp koyulaşması ve pH değişimi taş oluşumunda predispoze faktörlerdir. Gıdaların ve içme sularının minarellerden zengin olması; susuzluk ve hava sıcaklığı, su kaybı sebebiyle idrarın yoğunlaşması; metabolizmal bozukluk, A vitamini eksikliği de diğer sebeplerdir (Chandrashekar ve ark., 2012 ve Maxie ve Newman, 2007). Kondrodistrofik küçük cüsseli köpekler idrar taşlarına eğilimlidir. Dalmaçya köpek ırklarında urat taşlarına karşı predispozisyon tespit edilir ve karaciğerde oluşan ürikaz enzim yetersizliğiyle ilişkili görülür. Dackel ırkında ise sistin taşları daha siktir. Genetik nedenden sistinin tubullerden emiliminin bozulmasına ilişkin görülür. Sistinüri (cystinürie) ile seyreder (Weiss, 2007).

İdrar kanallarını tıkayan taşlar, tıkanan bölgenin üst kısmında idrar birikmesine sebep olur. Özellikle böbrek pelvisinde biriken idrar hidronefroz ile sonuçlanır; böbrek pelvisinin genişlemesiyle birlikte böbrek parankimi de atrofiye uğrar. Tıkanma üreter düzeyinin altında olduğu zaman iki taraflı hidronefroz ortaya çıkar. Eğer tıkanma üreterler düzeyinde ya da yukarda ise lezyon tek taraflıdır (Aytuğ, 1997; Breshears ve Confer, 2017 ve Kumar ve ark., 2007).

Böbrekte kireçlenme metestatik ve distrofik nedenlere bağlıdır. Metastatik kireçlenme hiperkalsemi, D3 hipervitaminoz veya sekonder hiperparatiroidi durumunda oluşur. Distrofik kireçlenme ise nekrotik olgularda, hipokloremiye sebep olan şiddetli kusmalarda ve üremilerde gözlenir (Chaplin, 1977 ve Weiss, 2007)

1.4.5. Nefritisler (Nephritis)

Nefritis, enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan etkilerle böbreğin glomerulus, intersitium, tubul ve damarlarında gelişen; farklı morfolojik karakterde olan akut,

subakut, kronik seyirli yangısal değişikliklerdir. Etkenler böbreklere ya kan yoluyla (dessendens) ya da alt idrar yollarından ürojen (assendens) ulaşır. Yangının hangi bölümde ilk önce geliştiği ve daha ağırlık kazandığı dikkate alınarak glomerulonefritis veya intersitisyel nefritisten söz edilir (Alper, 2015; Jones ve ark., 1997; Kumar ve ark., 2007; Segev, 2013 ve Urman, 1983).

1.4.5.1 Glomerulonefritis

Primer glomerular bozukluklar immun komplekslerin glomerullere çökmesi; kapillar damarlarda tromboemboli sonucu veya piyemilerde bakteriyel emboliler ya da virusların glomerulleri doğrudan etkilemesinden kaynaklanır. Glomerullerde nekroz, hücre infiltrasyonu; glomerulerin kapillar damarlarında tromboz; glomerular hücre ve membranlarda proliferasyon böyle durumlarda göze çarpan belli başlı morfolojik bulgulardır (Cohen, 2006; Grant ve Forrester, 2001 ve Jenette ve ark., 2014). Glomerulonefritisler etiyolojisi ve kısmen de morfolojileri dikkate alınarak immun sisteme ilişkili (immun mediated glomerulonephritis, immun kompleks glomerulonefritis) olanlar ve immun sistem ilişkili olmayan şekilde ayrılır. İmmun sistem ilişkili glomeruler hastalıklarda hedef filtrasyon bariyeri iken non immun glomeruler hastalıklarda etkilenen kısım endotel hücrelerdir (Chew ve ark., 2011; Cianciolo ve ark., 2013 ve Jones ve ark., 1997). İmmun sistem ilişkili olmayan glomerulonefritislerin bir kısmı enfeksiyöz bir kısmı ise proteinuri, toksin gibi enfeksiyon dışı etkilere ileri gelir. Kronik olgularda ise glomerulosklerozis gelişir (Chew ve ark., 2011; Cohen, 2006 ve Remuzzi ve Bertani, 1998).

İmmun sistem ilişkili olmayan glomerulonefritislerde çoğu kez akut septik-embolik nefritis (purulent glomerulitis) tablosuyla karşılaşılır. Bakteriyemi sonucu etkenlerin glomerul kapillarlara tutunmasıyla gelişir. Etken kan yoluyla geldiğinden genellikle iki böbreği etkiler ve dokuda diffuz yayılır. Bazı sistemik viral enfeksiyonlar böbrekleri de etkiler. Örneğin, köpeklerin enfeksiyöz hepatitis hastalığında (Hepatitis Contagiosa Canis [HCC]) glomerul kapillar epitelinde virusun

replikasyonu sonucunda glomerulonefritis şekillenir (Breshears ve Confer, 2017 ve Jones ve ark., 1997).

Glomerul endotel hücreleri intraglomeruler hipertansiyon, hiperlipidemi veya proteinüriden de etkilenebilir (Chew ve ark., 2011). Kimyasal glomerulonefritisler; adriamisin, immunsupresif ilaçlar, siklosporin A gibi maddeler kimyasal glomerulonefritislere sebep olur. Glomerulün epitel veya endotel hücrelerinin zedelenmesi; renal kan akımının etkilenmesiyle yangısal reaksiyon tetiklenir (Breshears ve Confer, 2017).

İmmun kompleks glomerulonefritisleri köpek ve kedilerde farklı etiyojiye dayanır (Çizelge 1.4). Ancak çoğu zaman altında yatan nedene ulaşılamaz. Dolayısıyla olguların çoğu idiyopatik olarak değerlendirilir (Chew ve ark., 2011 ve Cohen, 2006; Grant ve Forrester, 2001).

Başlıca iki şekilde gelişir. Bunlardan birisi dolaşımdaki antijen-antikor komplekslerinin glomerullere çökmesidir. İkincisi ise anti glomerular bazal membran nefritisidir ki bu durumda ya otoimmün bozukluk neticesi dokunun tip IV kollajen gibi kendi antijenlerine (otoantijenine) ya da bazal membran üzerine çökmüş yabancı antijenik yapılara karşı oluşan antikorlar aracılığıyla ortaya çıkar (Chew ve ark., 2011; Cohen, 2006; Grant ve Forrester, 2001 ve Slauson ve Lewis, 1979).

İmmun komplekslerin direkt etkisi glomerullerde hafif hasar meydana getirir. Esas hasar bu komplekslerce komplement sistemin aktive edilmesi ve yangısal reaksiyonun başlamasıyla ortaya çıkar (Couser, 1990; Slauson ve Lewis, 1979). Bu bağlamda komplementin en önemli etkisi: Komplement komponentlerinden C3, C5'in ve trimoleküler kompleks C5-6-7'nin aktive olması; bunların da kemotaksis ile nötrofilleri bölgeye çekmesidir (Cohen, 2006 ve Henson ve Cochrane, 1971). Ayrıca komplementten türeyen peptidler, mast hücrelerinden histaminin salınmasına sebep olarak kapıllar damarlarda permeabilite artışına neden olur (Couser, 1990 ve Henson

ve Cochrane, 1971).

Çizelge 1.4. Köpek ve kedilerde immun komplekse ilişkin glomerulonefritis sebepleri (Aytug ve ark., 1997; Breshears ve Confer, 2017; Chew ve ark., 2011; Grant ve Forrester, 2001; Harley ve Langston, 2012 ve Vaden, 2011)

Köpek	Kedi
Enfeksiyöz köpek hepatitisi	Feline leukemi virüs enfeksiyonu
Kronik hepatitis	Feline enfeksiyöz peritonitis
Kronik bakteriyel hastalıklar	Feline immunodeficiency virüs
Endometritis (pyometra; E.coli'nin neden olduğu (Maddens ve ark., 2010)	Progresif poliartritis
Dirofilariozis (Casey ve Splitter, 1975)	Brusellozis
Sistemik lupus eritematozus	Sistemik lupus eritamatozu
İmmun ilişkili poliartritis	Poliartritis
Neoplazi (lenfositik lösemi, transiyonel hücre karsinomu, lenfoma, bronşogenik adenokarsinoma, mastositoma)	Diabetes mellitus
Hereditör C3 noksanlığı	Neoplazi (lenfoma, myeloproliferatif bozukluklar ve mast hücre tümörleri)
Kronik pankreatitis, kronik deri hastalıkları, kronik prostatitis,	Pankreatik yağ nekrozu
Leishmaniozis, Brusellosis, Ehrlichiosis, Trypanosomiasis, Borreliosis,	
Endokrin (hyperadrenokortisizm, diabetes mellitus)	

1.4.5.2. İntersitisyel Nefritisler (Tubulointersitisyel Nefritis)

İntersitisyel bölgenin doğrudan etkilenmesiyle sadece bu bölgede lokalize olan yangıdır. Lenfoplazmositer infiltrasyonu ve bir miktar da diğer lökositleri içerir. Ancak intersitisyumda gelişen primer yangısal olaylar hemen her zaman tubulleri; tubullerde oluşan hasar da intersitisyumu etkiler. Bu nedenle intersitisyel nefritis, tubulointersitisyel nefritis olarak adlandırılır (Alper, 2015; Breshears ve Confer, 2017 ve Jenette ve ark., 2014). Hatta pyelonefritis de intersitisyuma yayılıp tubulleri etkilediğinden bu kapsamda değerlendirilir (Maxie ve Newman, 2007 ve Yhee ve

ark., 2010). Bu anlamda tubulointersitisiyel nefritis tanımı, glomerul dışındaki böbrek yapılarını etkileyen akut veya kronik yangılar için kullanılır. Bazen sekonder olarak glomeruller de etkilenir. Bu durumda sadece akut veya kronik nefritisten söz edilmesi gerekir (Alper, 2015 ve Cohen, 2006).

Tubulointersitisiyel nefritis çoğunlukla hematojen kaynaklıdır ve sistemik enfeksiyonları izler. Bu nedenle genelde her iki böbrekte şekillenir. Ayrıca pyelonefritisle birlikte seyreden urojen enfeksiyon da az değildir (Kumar ve ark., 2007 ve Segev, 2013) (Çizelge 1.5). Akut dönemde, endojen ve eksojen etkenlerle tubul epitellerinin, intersitisiyel damarların hasara uğraması; kemotaktik sitokinlerin aktivasyonunu takiben damar permeabilitesinde artış; yangısal hücre infiltrasyonu ve ödem şekillenir (Alper, 2015 ve Cohen, 2006).

Çizelge 1.5. Köpek ve kedilerde meydana gelen intersitisiyel nefritisler ve pyelonefritislerin nedenleri

Pyelonefritis	E. coli, Enterokokus sp, Proteus sp., Klepsiella sp., Stafilokok sp., Streptokok sp., Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp., Aerobacter sp., (Breshears ve Confer, 2017; Litster ve ark., 2011; Monaghan ve ark., 2012 ve Yhee, 2000)
Purulent nefritis	Streptokok sp., Stafilokok sp., E.coli vs. (Breshears ve Confer, 2017 ve Hatipoğlu ve Erer, 2016)
Nonpurulent nefritis	Leptospira, Adenovirus, Herpesvirus (Breshears ve Confer, 2017 ve Segev, 2013)
Granüloamatöz nefritis	Feline coronavirus, Mycobacteri sp., Aspergillus sp., Toxocara sp. (Breshears ve Confer, 2017)

Karşılaşılan tablo yangısal süreç ve süreye göre değişir. Polimorfnükleer nötrofil lökositler çoğu bakteriyel enfeksiyonun erken safhalarında görülürken, enfeksiyonun 7.-10. günlerinde bunların yerini lenfositler, plazma hücreleri ve monositler ile histiyositler alır (Cohen, 2006 ve Jentte ve ark., 2014). Tubullerde dejeneratif, nekrotik değişikliklerle karşılaşılır. Bu şekilde tablo çizen akut ve subakut intersitisiyel nefritisler; kronik intersitisiyel nefritislere dönebilir. Kronikleştiğinde intersitisiyel bağ dokusu artışı (fibrozis) gelişir. İkisi arasındaki ayırım, infiltre olan hücre türüne bakılmaksızın akut olaylarda ödemin, kronik

olaylarda fibrozisin görülmesine göre yapılır (Cohen, 2006 ve Jenette ve ark., 2014).

Viral ve *Leptospira sp.* gibi ajanlardan ileri gelen yangıda ise başlangıçtan itibaren lenfosit infiltrasyonu hakimdir ve nonpurulent intersitisyel nefritis olarak tanımlanır (Cohen, 2006 ve Weiss, 2007). Purulent intersitisyel nefritis septisemi veya septik embolilerle *streptokok sp.*, *stafilokok sp.*, *E.coli* ve diğer piyojenik bakterilerin hematojen yolla böbreklere ulaşmalarıyla meydana gelir. Yangıda hakim hücre tipi nötrofil lökositlerdir. Ayrıca bakteriler hematojen yayılma sırasında glomeruleri de etkiler. Dokuda diffuz yayılır. Fokal irinli erimelere zamanla apseleşmeye sebebiyet verirler (Hatipoğlu ve Erer, 2016; Kumar ve ark., 2007; Maxie ve Newman, 2007 ve Urman, 1983).

Leptospira sp., *adenoviruslar* ve *herpesviruslar* gibi ajanlar nonpurulent intersitisyel nefritis oluşturur. Kedilerin *kedi enfeksiyöz peritonitis virüsü* (coronavirus) sık olarak şiddetli primer vaskulitise bağlı olarak sekonder multifokal pyogranulomatöz nefritise sebep olur. *Aspergillus sp.*, *Phycomycetes* veya *Histoplasma capsulatum* gibi mantarlar, *Prototecha sp.* gibi algler ve *Mycobacterium sp.* gibi bakteriler de granülomatöz nefritis nedenleri arasında sıralanmıştır (Breshears ve Confer, 2017 ve Hatipoğlu ve Erer, 2016).

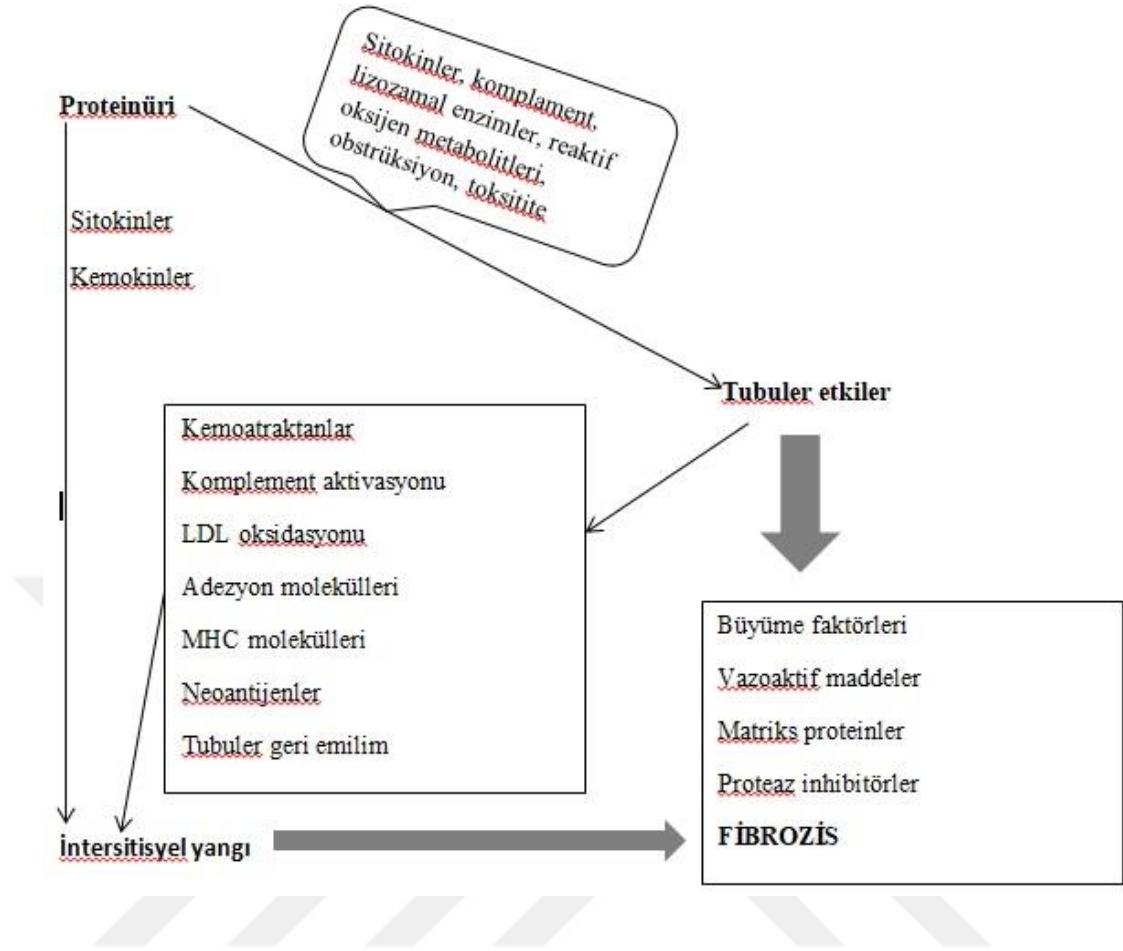
Pyelonefritis böbrek pelvisinde lokalize olur. Genelde purulent seyreder. Çoğunlukla ürinojen (assendens) yoldan oluşur. Bakteriler idrar kesesi ve idrar yolları mukozasına yapışarak idrar akımının tersine hareketle böbreğin pelvisine ulaşmasından meydana gelir. Üreter ve idrar kesesi yangılarında normal peristaltığın bozulması ve reflüks oluşumu hazırlayıcı faktördür. Özellikle dişi hayvanlar, alt idrar yolları enfeksiyonlarına daha fazla yakalandığından pyelonefritise daha duyarlıdır (Breshears ve Confer, 2017; Kumar ve ark., 2007; Segev, 2013 ve Yhee ve ark., 2010).

Köpek ve kedilerde idrar durgunluğu, tıkanıklığı veya ürolitiazis gibi etkilerin

de yardımıyla *E. coli*, *Proteus spp.*, *Stafilokok sp.* ve *Streptokok sp.* (daha nadir) gibi mikroorganizmalar böbreğe ulaşarak pyelonefritise sebep olur. Ayrıca *Klepsiella sp.* ve *Pseudomonas aeruginosa* tüm hayvan türlerinde, alt idrar yolları enfeksiyonu ve pyelonefritisin yaygın sebepleridir (Börkü ve ark. 2000; Jones ve ark., 1997 ve Maxie ve Newman, 2007).

Antibiyotikler (sentetik penisilin, sentetik rifampin) ve analjezikler (non streoid antiinflamatuvar) nonenfeksiyöz intersitisyel nefritislerin patogenezinde yer alırlar. İnsanlarda yaygın kullanılan bu tür ilaçlar; tubul hücrelerinin bazı sitoplazmik ya da ekstrasellüler komponentlerine bağlanıp hapten etkisi yaratarak immunolojik reaksiyon oluşturur (Alper, 2015 ve Kumar ve ark., 2007).

İntersitisyel nefritislerin bir diğer oluşum mekanizması proteinürüdür (Şekil 1.2). Glomerulustan fazla protein filtrasyonu tubulointersitisyel hasara sebep olur. Kronikleştiğinde fibrozis dolayısıyla böbrek yetersizliği baş gösterir (Remuzzi ve Bertani, 1998). İnsan ve hayvanlarda başlangıç lezyonundan bağımsız gelişen kronik proteinürik nefropatiler böbrek hasarının ilerlemesine ve son dönem böbrek hastalığının şekillenmesine sebep olur. Patogenezinde yer alan esas nokta, glomerulün artan protein filtrasyonu ile tubullerin lümeninde aşırı proteinin birikmesidir. Tubullerden emilen veya tubul yırtılması (tubuloreksis) ile açığa çıkan protein, sekonder intersitisyel hasarın oluşumuna neden olarak vazoaktif ve yangısal olayları tetikler. Proteinürinin tedavisiyle ekstrasellüler matriks birikimi ve intersitisyel yangının durdurulması da patogenezin bu şekilde olduğunu kanıtlar (Eddy, 2004; Harley ve Langston 2012 ve Remuzzi, 2000). Mikroskopta, hem tubul lümenlerinde protein kitlelerinin (hyalin silindirlerinin) bulunması hem de proksimal tubul epitellerinde hyalin damlacıklarının yer alması proteinüriye yol açan glomeruler hastalığı akla getirir (Chew ve ark., 2011).



Şekil 1.2. Proteinürinin, intersitisyel yangı ve fibrozis ile ilişkisi (Eddy, 2004)

1.4.6. Kronik Böbrek Değişikliklerinin Gelişimi

Normalde böbreğin intersitisyel bölgesinde fibroblast ve fibrositler (bağ dokusu hücreleri) ile ekstraselüler matriks (Extracellular Matriks [ECM]) yer alır. Ekstraselüler matriks kollajenler, proteoglikan ve fibronektin gibi komponentlerden zengindir (Strutz ve Zeisberg, 2006). Glomerullerin mezangial bölgesinde de mezenşimal kökenli mezangial hücreler ve ECM bulunur. Böbrekte onarılmayacak derecedeki parankim hasarları bağ dokusu proliferasyonu (fibrozis) ve matriksin artışıyla kapatılır (Matovinovic, 2009; Sarıoğlu ve ark., 2012 ve Strutz ve Zeisberg, 2006).

Kronik nefritis glomerulosklerozis ve tubulointersitisyel fibrozis tiplerinde ortaya çıkar. Ancak her ikisinin bulgularının bir kısmının veya tümünün birlikte görüldüğü olgular hayli fazladır. Bu durumda sadece kronik nefritisten söz edilir. Öte yandan nefrozis de kronikleştiğinde kronik nefritise benzeyen ve ondan ayrılması zor bir tablo çizer. Kronik nefropati olarak da tanımlanır (Alper ve ark., 2015; Cohen, 2006 ve Jenette ve ark., 2014). Fibrozis yangısal, dejeneratif, immunolojik, metabolik ve tubuler obstrüktif karakterdeki progresif birçok hastalıkta böbrek dokusu hasarı sonucunda ortaya çıkar ve gelişmesiyle irreversible diğer değişiklikleri beraberinde getirir (Haynes ve Winearls, 2010; Matovinovic, 2009 ve Meran ve Steadman, 2011). Nitekim, kronik böbrek hastalıkları yaşlı kedilerde yaygındır ve bilinen patomorfolojik bulgusu tubulointersitisyel fibrozistir (Lawson ve ark., 2015). Prevalansının son yıllarda artması ise diyetlerdeki fosfor, sodyum miktarları gibi beslenme değişikliklerine; çevresel faktörlere, evde bakım ve rutin aşılamalara bağlanmaya çalışılmıştır (Brown ve ark., 2016). Ayrıca proteinüri, hipoksi, yaşlanma ve hiperfosfotemi gibi birçok faktörün üzerinde durulmuş; ancak belli bir etiyojolojiye ulaşılamamıştır (Lawson ve ark., 2015). Bu nedenle kronik böbrek hastalıkları, başlangıç nedeninden bağımsız gelişen; fakat onu izleyen fibrozis ile karakterizedir. Buna paralel olarak da böbrek fonksiyonu giderek azalır (Haynes ve Winearls, 2010; Grande ve ark., 2015 ve Matovinovic, 2009).

Glomerulonefritis sonunda glomerullerde fibröz doku ve mezengiyal matriksin artması, damarların kaybolmasıyla glomerulosklerozis gelişir. Fonksiyonunu kaybeden böyle glomeruller hiposelüler ve küçüktür. İleri aşamada yapısal elemanları tamamen ortadan kalkar. Nonfibriller, homojen hiyalinize bir manzaraya dönüşür. Glomeruldeki primer değişiklikler sekonder olarak tubulleri de etkiler. Çünkü tubuller, glomeruller efferent arteriyollerden köken alan vasa recta ile beslenir. Glomeruloskleroziste kan akımının azalmasına bağlı hipoksi neticesinde tubul epitellerinde dejenerasyon, apoptozis ve tubullerde atrofi şekillenir (Jenette ve ark., 2014; Jones ve ark., 1997; Matovinovic, 2009; Sarioğlu ve ark., 2012). Mizuno ve ark. (2000)'da diffuz mezengiyal sklerozis ile karakterize glomerulosklerozda vasküler yapının zarar gördüğünü; renal dokuda hipoksiye neden olduğunu ve bu

durumun tubulointersitisyel fibrozise de yol açtığını bildirmişlerdir.

Tubulointersitisyel fibroziste tubullerde atrofi şekillenir. Tubuler atrofi sadece tubul çapının daralması olmayıp bazal membranın düzensiz kalınlaşması veya büzüşmesini de kapsar. Tubuler atrofinin bir başka şekli ise epitel hücrelerinin endotel hücreleri gibi yassılaşması, lümeninin dilate olarak içinde hiyalin silindirlere bulunmasıdır. Bazen birbirine yakın ve çok sayıdaki böyle tubuller gruplar halinde bulunduğu mikroskopik incelemede tiroid dokusu izlenimi (thyroidization) verir (Cohen; 2006; Jenette ve ark., 2014; Matovinovic, 2009 ve Sarıoğlu ve ark., 2012).

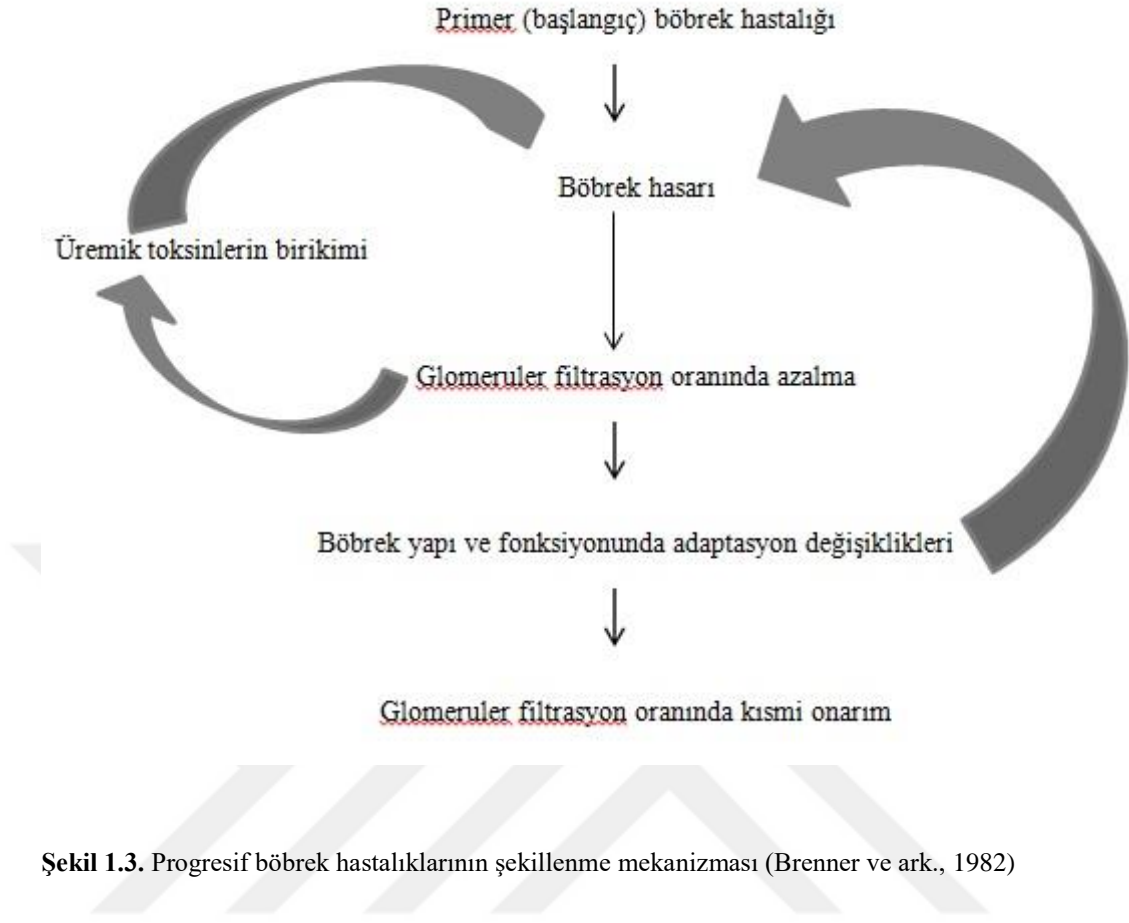
Isobe ve ark. (2012), marmosetlerde spontan olarak karşılaştıkları progresif nefropatide: Glomeruler mezengiyal matriksin yaşla birlikte arttığını ve glomeruler lezyonların sekonder tubulointersitisyel değişikliklere yol açtığını kaydetmişlerdir. Kronik progresif nefropatiyi takiben oluşan sekonder tubulointersitisyel lezyonların patogenezi ise glomeruler bazal membranının artan protein geçirgenliğine bağlamışlardır.

Bazı olgularda kompenzasyon sebebiyle böbrek fonksiyonu devam eder (Jenette ve ark., 2014). Laboratuvar hayvanlarında yapılan çalışmalar, böbreğin büyük bölümlerinin alınması halinde kalan nefronlarda uyum sağlayıcı değişiklikler geliştiği; sağlam glomerullerdeki kan akımının artışıyla glomeruler hipertansiyon ve glomeruler filtrasyonun arttığı görülmüştür. Bu değişikliklerden hangi mekanizmanın sorumlu olduğu yeterince anlaşılmamakla birlikte; geri kalan nefronlardaki hipertrofinin yanı sıra vasküler direnci ve tubuler geri emilimi azaltan fonksiyonel değişikliklerin buna sebep olduğu düşünülmüştür (Guyton ve Hall, 1996; Haynes ve Winearls, 2010; Matovinovic, 2009 ve Remuzzi ve Bertani, 1998).

Brown ve ark. (1997), kedi ve köpeklerde böbreğin 3/4 veya 7/8'inin nefrektomi ile uzaklaştırılmasından 1 ay sonra, preglomeruler afferent arteriyolde

genişleme ve glomeruler basınçta artış gözlemiştir. İnsanlarda böbrek kitlesinin % 20-30 kadarı kaldığında dahi normal miktarda idrar atımına imkan veren böyle uyum sağlayıcı değişikliklerin görülebileceği; ancak birkaç yıl sonra fazla renal fonksiyon yükü dolayısıyla, nefronlarda ve özellikle bunların glomerullerinde tahribat olacağı kaydedilmiştir (Guyton ve Hall, 1996 ve Haynes ve Winearls, 2010).

Tubul, glomerul ve intersitium arasındaki birbirini tetikleyen değişiklikler kısır döngü halinde devam ettiğinde böbrek fonksiyonunu kaybeder (Brenner ve ark., 1982; Jenette ve ark., 2014 ve Remuzzi ve Bertani, 1998). Herhangi bir böbrek dokusu hasarında, böbrek yapı ve fonksiyonlarında adaptasyon değişiklikleri görülse de sonradan glomeruler filtrasyon azalır (Şekil 1.3). Yeniden böbrek hasarına neden olacak üremik toksinlerin dokuda birikmesiyle fibrozis artar; nefrosklerozis (büzüşmüş böbrek) tanımlanan bir yapı arz eder. Bu durumda böbrek tamamen fonksiyonunu kaybeder. Atrofik, bozumsu renkte sert kıvamlıdır. Yüzeyi girintili çıkıntılı olup kesitinde korteksi düzensizdir (Brenner ve ark., 1982; Jenette ve ark., 2014; Jones ve ark., 1997 ve Remuzzi ve Bertani, 1998).



Şekil 1.3. Progresif böbrek hastalıklarının şekillenme mekanizması (Brenner ve ark., 1982)

1.4.7. Fibroziste Epitelyal Mezenşimal Dönüşüm'ün Rolü

Kronik nefrozis ve nefritislerde fibrozis üzerinde durulmuş; patomorfolojik bulgulara dayanan veriler dikkate alınmakla birlikte immunohistokimyasal ve diğer yöntemlerle fibrozisin patogenezi araştırılmıştır (Asada ve ark., 2011; Borthwick ve ark., 2013; Liu, 2006; Meran ve Steadman, 2011; Wynn, 2008 ve Zeisberg ve Kalluri, 2015). Çünkü bağ dokusu ve ekstraselüler matriks artışıyla karakterize glomerulosklerozis ve tubulointersitisyel fibrozis progresif kronik böbrek hastalıklarının kaçınılmaz bir sonucudur. İntersitisyel fibrozis tubullerde dejenerasyona sebep olduğu gibi glomerul ve tubullerdeki hasar da fibrozise sebep olur. Ayrıca böyle olgularda prognozun belirlenmesi, glomeruler değişikliklerden ziyade intersitisyel fibrozisin yaygınlığına bağlıdır (Kaisling ve ark., 2013; Liu, 2006

ve Strutz ve Zeisberg, 2006).

Böbrekte fibrozisin gelişimi üzerinde farklı görüşler ileri sürülmüştür. Bunlardan birisi, özellikle kortikal intertubullerde yerleşen ve eritropoetin üretip hemopoetik aktiviteyi düzenleyen fibroblastların aynı morfolojik görünümüne sahip fakat Anti-Düz Kas Antikoru (Alpha-Smooth Muscle Actin [α -SMA]) pozitif olan miyofibroblastlara dönüşmesiyle fibrozisin geliştiği görüşüdür (Asada ve ark., 2011 ve Zeisberg ve Kalluri, 2015). İmmunohistolojik incelemelerde normalde ve myelin protein zero-Cre (PO-Cre) ekspresyonu da gösteren eritropoetin üreten fibroblastların hasarlı böbreklerde azalıp kaybolması bu görüşü destekler nitelikte bulunmuştur. Kronik böbrek hastalıklarında karşılaşılan anemi de bu sebebe bağlanmıştır (Asada ve ark., 2011; Meran ve Steadman, 2011 ve Zeisberg ve Kalluri, 2015).

Üzerinde daha fazla durulan görüş ise fibrozisin epitelyal mezenşimal dönüşüm (Epitelyal Mezenşimal Transformasyon, Epithelial Mesenchymal Transition, EMT) sonucu geliştiğidir (Cherng ve ark., 2008; Güzel ve ark., 2006; Mizuno ve ark., 2000 ve Taube ve Mani, 2010). Nitekim embriyonal dönemden itibaren epitel ve mezenşim hücreleri arasında ilginç bir dönüşüm vardır (Zeisberg ve ark., 2005). Bu dönüşüm sayesinde embriyoda çok fonksiyonelli hücre, doku ve organların şekillenmesi sağlanır. Böbreğin embriyonal gelişiminde, metanefrik mezenşim epitelin oluşumuna katılır. Buna mezenşimal epitelyal dönüşüm (MET: Mezenşimal Epitelyal Transformasyon, Mesenchymal Epithelial Transition) denir. Patolojik süreçte, bu dönüşümün tersi taklit edilir. Hasar görmüş böbreklerde epitel hücreleri EMT ile fibroblast oluşumuna katılır ve fibrozis şekillenir. EMT sırasında epitel hücreleri adezyon ve diğer özelliklerini kaybeder. Mezenşimal hücre fenotipini kazanarak miyofibroblasta dönüşür (Hewitson, 2009; Taube ve Mani, 2010 ve Zeisberg ve ark., 2005).

Böbrekte epitel hücrelerinin miyofibroblasta dönüşümü birkaç aşamadan oluşan kompleks bir süreçtir. Bu aşamalar: Tubul epitel hücrelerinin mekik şekilli

mezenşimal hücre morfolojisi kazanması, aktin reorganizasyonu, E kaderin azalmasıyla hücreler arası adezyon kaybı; böyle hücrelerin artan migrasyon ve invazyon yeteneği ile bozulan bazal membrandan intersitisyuma geçişi şeklinde açıklanmıştır (Lan, 2003; Taube ve Mani, 2010 ve Zeisberg ve ark., 2008). Yang ve Liu (2001) ve Nandhini (2014), ise bu süreci dört aşamada tanımlamışlardır. Bu aşamalar: 1. Epitel hücrelerinde adezyon kaybı 2. α -SMA ekspresyonu ve aktin reorganizasyonu 3. Tubuler bazal membran yırtılması 4. Artan migrasyon ve invazyon yeteneği şeklinde özetlenmiştir.

Sağlıklı böbrekte, tubul epitel hücreleri adezyon molekülü E kaderinin yönlendirmesiyle birbirine sıkıca bağlıdır. Tubuler hasarın başlangıç fazlarında ise infiltre olan mononükleer hücrelerden salınan Transforming Growth Factor-Beta 1 (TGF-beta1 [TGF- β 1]) ve/veya matriks metalloproteinaz 2 (MMP2)'a yanıt olarak epitel hücreleri aktif duruma geçer. Eğer etki devam ederse, aktif durumdaki epitel hücreleri ya apoptozise uğrar ya da EMT ile mezenşimal özellik kazanır (Zeisberg ve ark., 2008). İntersitisyumda fibroblast görünümlü düz kas hücrelerinin özelliğini taşıyan miyofibroblastlar (modifiye fibroblast) şekillenir (Cherng ve ark., 2008; Güzel ve ark., 2006 ve Mizuno ve ark., 2000). Aynı şekilde damar endotel hücreleri ile glomeruler podositler de fibroblast ve miyofibroblastlara dönüşür (Liu, 2010). Bu nedenle miyofibroblastlar primer kollajen (ekstraselüler matriks) üreten hücreler olarak fibroziste anahtar rol oynarlar. Resident mezenşimal hücrelerden, EMT ile epitel hücrelerden, endotelial mezenşimal dönüşüm (endothelial-mesenchymal transition, EndMT) ile endotel hücrelerden ve hatta kemik iliği stem hücrelerinden köken alır (Borthwick ve ark., 2013; Wynn, 2008 ve Zeisberg ve ark., 2008).

Miyofibroblastların oluşumu farklı mekanizmalar üzerinden aktive edilir. Sitokinler (Interleukinler [IL-13, IL-21], TGF- β 1), kemokinler (monosit kemoatraktan protein-1 [Monocyte Chemoattractant Protein-1, MCP-1], makrofaj inflamatuvar protein-1 [Macrophage Inflammatory Proteins-1, MIP-1] angiogenik faktörler (Vascular Endothelial Growth Factor [VEGF]), growth faktörler (Platelet-

Derived Growth Factor, PDGF), Peroksizom Proliferatör-Aktivated Reseptörler (PPARs), akut faz proteinler, kaspazlar ve renin-anjiyotensin-aldestreron sistem (ANG II) miyofibroblast oluşumu ve dolayısıyla fibrozisi regule eden başlıca faktörlerdir (Wynn, 2008).

Epiteliyal-mezenşimal dönüşümde üzerinde en çok durulan TGF- β faktörüdür. TGF- β 'nın 1-2-3 şeklinde birbirine benzer biyolojik aktiviteye sahip üç izoformu vardır. TGF- β 1 fibrozis ile doğrudan ilişkilidir (Borthwick ve ark., 2013). İnsanlarda trombositlerden izole edilmekle birlikte monosit, makrofaj ve mezengiyal hücre kültürlerinde de tespit edilir (Border ve ark., 1994). İn vitro çalışmalarda, TGF- β 1'in ECM sentezini uyardığı, mezengiyal hücrelerin, intersitisyel fibroblastların ve tubul epitel hücrelerinin miyofibroblastlara dönüşümü tetiklediği belirlenmiştir (Nandhini, 2014). Yine in vitro araştırmalardan elde edilen sonuçlara göre; epitel hücreleri TGF- β 1 ile inkube edildiğinde, epitel hücresi özelliğini yansıtan E kaderin ve sitokeratin ekspresyonu kaybolur. Vimentin, α -SMA, Fibroblast Spesifik Protein-1 (FSP-1), intersitisyel matriks komponent tip I kollojen ve fibronektin ekspresyonuna sahip mezenşimal hücrelere dönüşür (Fan ve ark., 1999; Liu, 2010 ve Ng ve ark., 1998).

Membranöz ve membranoproliferatif glomerulonefritisli köpeklerde de tubul epitelleri sitokeratin ekspresyon özelliğini kaybeder. Mezenşimal doku belirteci olan anti vimentin serumu ile pozitif reaksiyon verir (Aresu ve ark., 2007). Nefrotik sendromda, tubullerdeki fazla protein TGF- β 1 üretimini artırır. Bu bakımdan şiddetli proteinüriye sahip insanların böbreklerinde tubul epitelleri TGF- β 1'in sentez yeri olarak düşünülür. Pozitiflik, intersitisyel hücrelerde de belirlenir. Glomerullerde ise sadece mezengiyal proliferasyon alanlarında dikkati çeker (Goumenos ve ark., 2002). Mizuno ve ark. (2000), diffuz mezengiyal sklerozis ile karakterize glomeruloskleroz olgularında: Vasküler yapının zarar gördüğünü; gelişen hipoksinin ekstraglomeruler TGF- β 1 ekspresyonunu artırarak tubulointersitisyel fibrozisi yoğunlaştırdığını bildirmişlerdir.

Muchaneta-Kubara ve Nahas (1997), ratlarda her bir böbreğin 5/6'sının uzaklaştırılması halinde: Tubulointersitisyel fibrozis arttıkça intersitisyel hücrelerdeki α -SMA ekspresyonunun arttığı; TGF- β 1 ekspresyonu da görüldüğü; böbrek skarlaşmasının ileri döneminde bazı atrofik tubul epitel hücrelerinin vimentin pozitif olduğu kaydedilmiştir. Ayrıca, glomerullardaki vimentin pozitifliğinin zamanla arttığı; ancak glomerulosklerozis ilerledikçe pozitifliğin azaldığını ve aksine α -SMA pozitifliğinin arttığı açıklanmıştır.

Yabuki ve ark. (2010), köpek ve kedilerdeki kronik böbrek hastalıklarının patogenezinin farklı olduğunu kaydederek kedilerde tubuler vimentin pozitiflik ile intersitisyel fibrozis arasında korelasyon tespit etmelerine karşılık köpeklerde aynı korelasyona rastlayamadıklarını; α -SMA ile intersitisyel fibrozis arasındaki korelasyonun ise sadece kedilerde değil köpeklerde de bulunduğunu ve bunun kronik böbrek hastalığı şiddetinin belirteci olarak kullanılabileceğini ifade etmişlerdir.

Schmiedt ve ark. (2016), kedilerde unilateral işemi oluşturularak yaptıkları çalışmada; işeminin erken dönemlerinde, özellikle kortikomedüller bölgedeki tubul epitel hücrelerinde rejenerasyon ve şiddetli nekroz tespit etmişlerdir. Bunu takip eden aşamada ise tubuler atrofi, intersitisyel yangı ve α -SMA pozitif miyofibroblast artışı gözlemişlerdir. Araştırma sonunda kedilerde işemik böbrek zedelenmesinin fibrozis, intersitisyel yangı ve tubuler atrofiyi tetiklediği kanısına varmışlardır.

Bazı böbrek hastalıkları üzerindeki model çalışmalarda, tubul epitellerinde α -SMA tespiti EMT'ye kanıt olarak gösterilir. Bir kısım çalışmada ise dejenere tubullerin çevresindeki intersitisyel bölgede α -SMA pozitifliğine rastlanması ve tubul epitellerinin negatif olması; epiteliyal mezenşimal dönüşüm görüşüne itiraz için dayanak teşkil eder (Kriz ve ark., 2011).

Zou ve ark. (2006), ratlarda yaptıkları çalışmada: Podositlerin mezenşim belirteci olan anti-vimentin, kas belirteci anti-desmin ve neuroepitel belirteci anti-

nestin ile ilginç şekilde pozitif reaksiyon verdiği; puromisin aminonükleosidaz ile oluşturulan nefroziste bu pozitifliğin arttığı kaydedilmiştir Ayrıca, hasarlara yanıt olarak podositlerin intermedier filamentlerinde morfolojik değişiklikler tespit edilmiştir. Baskands ve ark. (2007), tubuler nestin ekspresyonu ile intersitisyel nestin ekspresyonunun eş zamanlı olduğunu; nestin yönünden pozitif olan bütün tubul epitel hücrelerinin aynı zamanda mezenşim belirteci olan anti vimentin ile de pozitif reaksiyon verdiğini; ancak nestin pozitif tubul epitellerinin hiçbirinin E kaderin pozitifliği göstermediğini açıklamışlardır.

1.4.8. Böbrek Tümörleri

Primer böbrek tümörleri nadir görülmekte olup görülen tüm böbrek tümörleri içindeki oran % 0,3-2,5 arasında değişmektedir (Klein ve ark., 1988 ve Meuten 2002). Köpeklerde karsinomlar, kedilerde ise lenfomlar sık görülen böbrek tümörlerdir (Güzel, 2006).

Köpeklerde böbrek tümörleri orta yaşlarda, daha çok erkeklerde görülmekte ve ırk predispozisyonu bulunmadığı bildirilmektedir (Hayes ve Fraumeni, 1977). Köpek böbrek tümörlerinin % 85'nden fazlasını malignant tümörler oluşturur. Primer kanin böbrek tümörlerinin görülme yüzdeleri; karsinom % 69, transisyonel hücre karsinom % 9, adenom ve papillom % 7, sarkom % 7, nefroblastom % 4, fibrom % 2 ve lenfoma % 2 şeklindedir (Eddlestone ve ark., 1999 ve Klein ve ark., 1988).

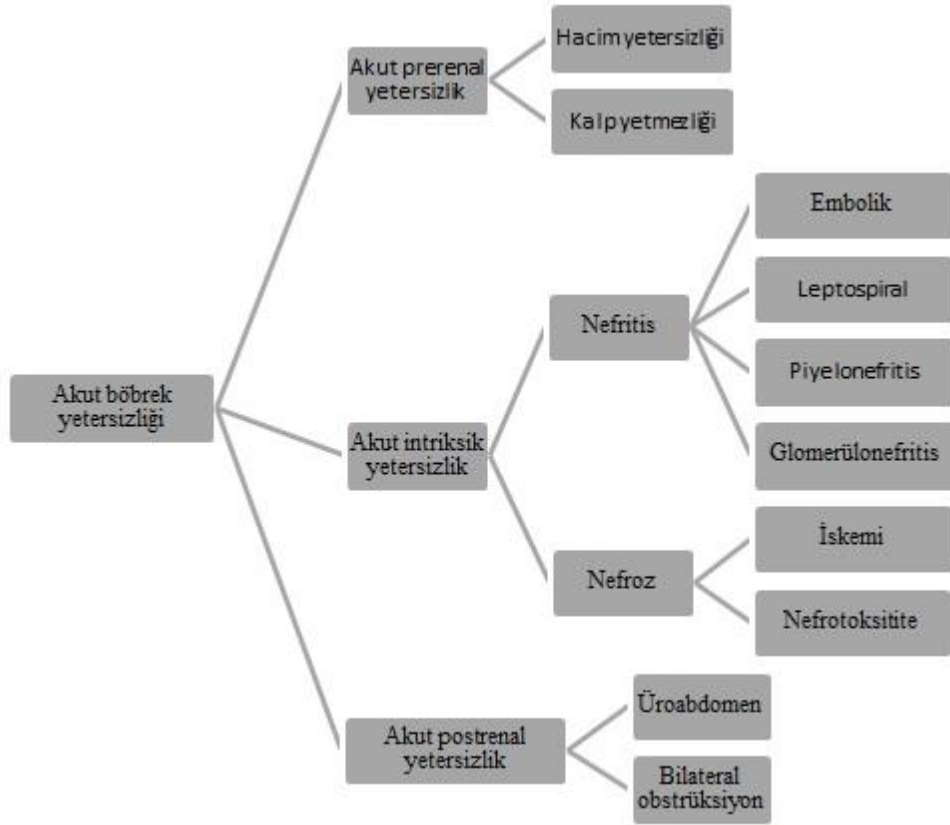
Başka organlarda oluşan karsinom ve sarkomlar, sıklıkla iki böbreği de tutacak şekilde metastaz yapabilirler. Örneğin kedilerde, retrovirus enfeksiyonu sonucu oluşan multisentrik lenfomalar böbreklere de metastaz yapabilmektedir (Breshears ve Confer, 2017).

1.4.9. Böbrek Hastalıklarının Klinik Sonucu: Böbrek Yetmezliği

Böbrek yetmezliği genelde klinik tanımdır. Böbrek hasarı sonucu idrarın süzülmemesi; kanda azotemi ve üremi tespitiyle ortaya çıkar. Azotemi, kanda üre ($\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$), ürik asit ($\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$) şeklindeki üre nitrojen (Blood Urea Nitrogen [BUN]) ve kreatinin gibi azotlu bileşiklerin artmasıdır. Kandaki üre miktarı diğer azotlu maddelerden fazla olduğundan, bunların içinde en önemlisi üremidir. Seyrine göre akut ve kronik böbrek yetmezliğinden söz edilir (Ece, 2013; Kumar ve ark., 2007; Monaghan ve ark., 2012 ve Weiss, 2007).

1.4.9.1. Akut Böbrek Yetmezliği

Yetmezlik birden bire gelişir. Anüri veya oligüri ile karakterizedir. Reversible olup iyileştiği gibi ilerleyip irreversible hale de döner. Toksinlere veya şoka bağlı işemiye ilişkin hipoksik tubulonefrozlar ile akut glomerulonefritis bu tipin çokça rastlanan sebepleridir (Chew ve ark., 2011 ve Guyton ve Hall, 1996) (Şekil 1.4). Nadiren her iki böbrekte ortaya çıkıp idrarın atılmasını engelleyen pyelonefritis gibi bozukluklar da söz konusudur (Kurtdeve ve Börkür, 1998 ve Şen, 2005).



Şekil 1.4. Akut böbrek yetersizliğinin etiyojisi (Chew ve ark., 2011)

Genel dolaşım bozukluğuna (dolaşım şokunda) ilişkin arterlerde kan hacminin azalmasıyla olduğunda böbrek perfüzyonunun azalması glomeruler filtrasyon hızını düşürür. Prerenal azotemi meydana gelir. Bu durumda kanda üre nitrojen artar; ancak kreatin değeri fazla etkilenmez. Su ve tuz retansiyonu sebebiyle idrarın dansitesi ve osmolaritesi artar; idrarla atılan sodyum miktarı azalır. Doğrudan böbrek hasarına ilişkin renal sebepten olduğunda ise kanda kreatinin de yükselir. Asidoz, hiperfosfatemi, hipokalsemi gelişebilir. İdrarın dansitesi ve osmolaritesi düşüktür. Fakat idrarla sodyum kaybı artar (Brenner ve ark., 1982; Ece, 2013; Monaghan ve ark., 2012; Schrier ve ark., 2004 ve Turgut, 2000)

Esas sebep tubullerden Na^+ rezorpsiyonunun engellenmesidir. Sodyumun rezorpsiyonu ise enerji gerektirir ve dolayısıyla oksijene ihtiyaç vardır. Eğer toksik, işemik etkilerle oksijen azalırsa sodyumun vücutta tutulması için oligüri ve anüri

şekillenir. Devamı halinde idrarla üre ve azotlu metabolizmal artıklar atılamadığından azotemi ve üremi oluşur. Vücutta su tutulması artar ve ödem gelişir. Asit-baz dengesi bozulur asidoz şekillenir (Elliot ve ark., 2003; Monaghan ve ark., 2012 ve Weiss, 2007).

Diyaliz uygulandığında hayat devam eder. Bundan sonra poliüri (poliurie) ve hipostenüri (hyposthenurie) ile ortaya çıkar (düşük dansiteli fazla idrar). Azotemi (azotemie) yeniden normalleşir. Bu safhanın komplikasyonu, hipokalemi ve bakteriyel enfeksiyonlara alınganlıktır. Bir hafta ile bir ay içinde ya tam ya da kısmi iyileşme sağlanabilir veya kronikleşir (Guyton ve Hall, 1996, Stoller ve ark., 2014 ve Weiss, 2007).

1.4.9.2. Kronik Böbrek Yetmezliği

Glomerular filtrasyonunun progresif şekilde azalmasıdır. Esas sebep nefrosklerozis ile sonuçlanan kronik değişikliklerdir. Böbrek kistleri ve böbrek korteksinin hipoplazisi gibi diğer lezyonlar da sorumlu olabilir. Belirli safhalar halinde ilerler. Nefroskleroz, böbrek fonksiyonun tamamen ortadan kalkması ve diğer organ bulgularıyla sonuçlanır (Börkür ve ark., 2000; Jones ve ark. 1997 ve Kumar ve ark., 2007).

Başlangıç döneminde böbrek normal görülse de glomeruller filtrasyon azalmıştır. İdrar filtrasyonu % 40'a kadar düşer. Kompensasyon döneminde (intermediyer fazda) glomeruler filtrasyon % 10' kadar iner. İzostenüri (isosthenurie, düşük konsantrasyonlu idrar), kanda üre ve kreatinin yükselmesi; metabolik asidoz ve renal anemi baş gösterir. Metabolik asidoz H^+ ve karboanhidraz ve amonyum mekanizmasının bozulması neticesi NH_3 'nin tubuler sekresyonunun azalmasına ilişkindir. Renal anemi, böbrekte eritropoietin üretilmemesinden ileri gelir. Renal osteopati D3 vitamini rezistanlığına bağlıdır. Kronik böbrek bozukluğuna ilişkin fosfat retensiyonu, metabolik asidoz bulgularıyla tanımlanır

(Elliot ve ark., 2003; Guyton ve Hall, 1996; Weiss, 2007 ve Zeisberg ve Kalluri, 2015). D3 vitamininin aktif ara ürünü olan 1,25 - dihydroxycholecalciferol (kalsitriol) böbrekte işlenemez ve dolayısıyla da karaciğere taşınıp 25-hydroxycholecalciferol (D3 vitamini) şeklini alamaz. D3 vitamini olmayınca bağırsaklardan kalsiyum emilmez ve hipokalsemi (hypocalcemia) baş gösterir. Kanda kalsiyum ve fosfor oranı bozulur (Ece, 2013; Cortadellas ve ark. 2010; Turgut, 2000 ve Vaden, 2011). Bunu düzeltmek için sekonder (regülatif) hiperparatroidizm (hyperparathyroidism) gelişir. Fosfat rezorpsiyonu azalır. Kemik metabolizmasını etkileyen bütün bu etkiler kemiklerde osteomalasi ve osteodistrofi temelini oluşturur (Kurtdeve ve Börkü, 1998; Moe ve Chen, 2004 ve Weiss, 2007).

Dekompenzasyon retensiyon (preüremi) fazında hiperfosfatemi, hiperkalemi ve izostenüri ile birlikte kanda üre artar. Üremik faz ise üremiye ilişkin intoksikasyon bulgularının tam hakim olduğu dönemdir (Chew ve ark., 2011 ve Guyton ve Hall, 1996).

1.4.9.3 Üremi

Üremide parankim hücreleri doğrudan etkilenir, damar permeabilitesi bozulur. Üremik toksinler mukoza ve diğer dokularda toplanır. Örneğin ağız mukozasında toplandığında, bakterilerin saldıkları üreaz etkisiyle ürik asitten amonyak meydana gelir. Üremi sonucu kedi ve köpeklerde eroziv-ülseratif stomatitis; midede üremik (eroziv-ülseratif) gastritis gelişir. Nekropside mide açıldığında amonyak kokusu yayılır. Mide, trahea ve larinks mukozası ile kostal plörada kireçlenmeye rastlanır (Chew ve ark., 2011; Jones ve ark., 1997; Maxie ve Newman, 2007 ve Vaden, 2011). Arteritise sebep olur. Damarlardaki değişiklikler genelde orta çaplı arterlerde fibrinoid dejenerasyon (özellikle midede) ve damar permeabilitesi bozukluğuna ilişkin kanamalar şeklindedir. Beyindeki değişikliklerle (demyelinasyon, astrosit aktivasyonu artışı, nöron dejenerasyonu) sinirsel bulgular; kaslarda tikler görülür.

Endokarditis, adrenlerde hiperplazi ve üremik pnömoni de tabloya eklenir (Aytuğ, 1997; Chew ve ark., 2011; Vaden, 2011 ve Weiss, 2007).

1.5. Patolojik Bulgular

1.5.1. Konjenital Gelişim Bozuklukları

Böbrek gelişim anomalilerinden agenezi ve aplazi böbreklerden birinde ya da her ikisinde şekillenir. Bilateral aplazi sporadiktir. Böyle hayvanların yaşama şansı yoktur. Unilateral aplazide ise diğer böbrek normal olduğundan eksiklik kompanse edilir. Hayvan canlılığını sürdürebilir ve bu durum ancak nekropside fark edilir (Jones ve ark., 1997; Maxie ve Newman, 2007 ve Şen, 2005).

Hipoplazide böbrekler doğuştan küçük olmakla birlikte yapısal yönden normaldir. Küçülmüş, sertçe kıvamlı, yüzeysel granüllüdür ve korteksi dardır. Böyle hayvanlar çoğunlukla üremiden ölürlür (Urman, 1983 ve Maxie ve Newman, 2007). Ektopik böbrek, fetal gelişim sırasında, böbreklerin anormal göçü sonucu sublumbal bölge yerine özellikle pelvis veya inguinal bölgede yer almasıyla meydana gelir. En çok köpek ve domuzlarda görülür. Genellikle tek böbrekte şekillenir. Böbrekler yapı ve fonksiyon bakımından normal olmasına rağmen üreterlerin uygun olmayan pozisyonda bulunması sebebiyle üreterde obstrüksiyon ve buna bağlı olarak hidronefroz meydana gelir (Breshears ve Confer, 2017 ve Şen, 2005).

Displazik böbrekler küçük, lobullü, solgun renkte olup ince, düzensiz bir kortekse sahiptir. Böbrek kapsülü kortekse yapışmıştır. Kesitinde kortekse yakın konumda çok sayıda kist ile karşılaşılır (Hoppe ve Karlstam, 2000 ve Picut ve Lewis, 1987a). Mikroskopik incelemede, küçük hipersellüler glomeruller bulunur. Metanefrik kanallar gibi hiperkromatik çekirdekli epitellerin yer aldığı veya adenoid görümlü atipik tubulerin olması, kıkırdak veya kemik dokunun bulunması gibi değişiklikler görülebilir (Hoppe ve ve Karlstam, 2000; Morita ve ark., 2005; Picut ve

Levis, 1987a; Rey, 2013 ve Şen, 2005).

1.5.2. Atrofi, Hipertrofi ve Rejenerasyon

Yaşlılığa ilişkin senil atrofide, böbrekler normalden küçük ve kıvamlıdır. Rengi, köpeklerde kırmızı kahvemsî renkte; kedilerde kurşuni boz renktedir. Yüzeyi düzgün veya granüllü olabilir. Kesit yüzünde küçük kistlere rastlanabilir. Bu tip değişiklikleri nefroskleroz (büzüşmüş böbrek) ile karıştırmamak gerekir. Basınç (kompresyon) atrofisi ise böbreklerin çevresinde gelişen kist, tümör, apse gibi lezyonların yaptığı basınçtan kaynaklanır. Ayrıca böbreğin pelvisinde gelişen hidronefroz da böbrek medullası ve korteksinde basınç atrofisine sebep olur. Böbreğin çalışmasını engelleyen bu gibi durumlar aynı zamanda nefronlarda inaktivite atrofisinin sebebidir (Jones ve ark., 1997 ve Weiss, 2007).

Böbrekte hipertrofi bir böbreğin veya bir böbrekteki nefronların fazla fonksiyonunu gerektiren hallerde ortaya çıkar. Kompensasyon hipertrofisine uğrayan böbrek hacimca oldukça artmıştır. Artış bazen % 80'e kadar ulaşır. Nefronlardaki hipertrofi ise esas itibarıyla kronik böbrek hastalıklarında gelişir (Jenette ve ark., 2014; Jones ve ark., 1997 ve Weiss, 2007). Böbrekte rejenerasyon tubullerde tespit edilir. Bazal membranı harap olmayan tubul epitelleri rejenere olabilir. Ancak glomeruller için rejenerasyon söz konusu değildir (Guyton ve Hall, 1996).

1.5.3. Dolaşım Bozuklukları

Aktif hiperemi ve venöz hiperemi (konjesyon) durumunda böbrekler şişkin ve koyu renktedir. Venöz hiperemide kesit yüzü kanlıdır; medullada kırmızı çizgiler şeklinde görülebilir. Mikroskopik olarak arteriyel ve venöz damarlar kan ile genişler (Jones ve ark., 1997 ve Weiss, 2007).

Dolaşım şokunda böbrekler şişkin, solgun ve kesiti nemlidir. Histolojik

incelemede tubuller dilate, intersitisyum ödemlidir. Bu değişikliklerin devamı durumunda işemiye ilişkin hipoksi sebebiyle özellikle proksimal tubul epitellerinde akut hücre şişkinliği, hidropik dejenerasyon ve nekroz gelişir. Glomeruler kapillarda mikrotrombozlar göze çarpar. Hafif ve kısa süren olgularda iyileşme görülürse de şiddetli olgular akut böbrek yetmezliği ile sonuçlanır. Şok böbreğinin bir diğer şekli endotoksik şoka ilişkindir. Yaygın travmalara bağlı intoksikasyon ve özellikle gram negatif bakterilerin toksik etkisinden ileri gelir. Her iki böbrekte şekillenir. Böbrekler hemorajik ve anemik alanlar nedeniyle harita manzarasını alır. Histolojik incelemede afferent arteriol ve glomeruler kapillarda fibrinli trombozlar; kortikal bölgede geniş nekroz alanlarıyla karşılaşılır. Agonide tubuller arası bölgede genişleme ve pasif hiperemi dikkat çeker. Hemorajiler böbreklerde daha çok septisemik ve toksemik hastalıklarda gözlenir. Özellikle peteşiyel tarzdadır. Travmalar sonrası oluşan kanamalar da kapsül altında şekillenir ve şiddetli ise hematomla sonuçlanır. Anemik böbrekler ise soluktur (Jones ve ark., 1997; Maxie ve Newman, 2007; Şen, 2005 ve Weiss, 2007).

Renal infarktüstü çevresi hemorajik bölgeyle kuşatılmış, korteksten medullaya uzanan üçgen şeklinde boz sarımtırak renkte koagülasyon nekrozu ile karşılaşılır. Zamanla nekrotik doku rezorbe edilir. Enfekte septik infarktüsler apseleşmeye eğilimlidir. Mikroskopik incelemede infarkt bölgenin merkezinde nefronlar (tubuller, glomerulus ve intersitisyum dahil) nekroze uğrar. Çevresinde hiperemik damarlar ve kanama alanları bulunur. Birkaç gün geçtikten sonra nekroze bölgenin sınırında çoğunluğu lökositlerden, daha az olarak da makrofaj ve lenfositlerden oluşan yangısal hücre infiltrasyonu görülür. Bölge temizlenip, çevresinde gelişen granülasyon dokusuyla doldurulur. Zamanla bu dokuda nedbeleşir (Breshears ve Confer, 2017 ve Jones ve ark., 1997).

1.5.3. Nefrozis (Nephrosis, Nephrose)

Nefrozisler, glomerulonefrozis ve tubulonefrozis şeklinde gelişir. Glomeruler

nefrozis, akut halde glomeruler lipidoz ve amiloid nefroz tiplerinde görülür. Tubuler nefrozis ise etiyojisi de dikkate alınarak işemik-hipoksik, toksik, birikim ve konkrement nefrozisleri şeklinde ortaya çıkar (Cianciolo ve ark., 2013 ve Weiss, 2007).

Glomeruler lipidoz daha çok Beagle ırkı köpeklerde görülür. Fokal veya birçok glomerulusda lipidi fagosite etmiş köpük şeklinde mezengiyum hücrelerine rastlanır (Urman, 1983).

Böbrekte amiloid biriktiğinde, tiplerinin (primer amiloid [AL], sekonder amiloid [AA], kalıtsal amiloid) morfolojik ayrımı yapılamaz. Amiloid, evcil hayvanlarda başlıca glomerulusta birikirken, kedilerde genellikle medullar intersitisyumda yer alır. Glomerular amiloidozisli böbrekler makroskopik olarak şişkin, solgundur; elastikiyeti azalmıştır. Yüzeyi düzgün ya da ince granüllüdür. Kesitinde korteksi ince granüler yapıda ve bal mumu rengindedir. Mikroskopik incelemede glomeruler amiloidin, hem mezengiumda hem de glomeruler kapillarların subendotelyal bölgesinde toplandığı gözlenir. Segmental birikim olduğunda, glomerulusun bir kısmında homojen eozinofilik bir materyal bulunur. Amiloid glomerulun tümüne yayılırsa, kapillar damarın lümeni tıkanır. Glomeruller hiposelüler, eozinofilik, hiyalinize bir görünüm alır. Amiloid tubul bazal membranlarında da birikebilir. Membranın geniş ve hiyalinize görünmesine sebep olur (Breshears ve Confer, 2017; Jones ve ark., 1997 ve Weiss, 2007).

Tubullerde birikim nefrozislerinin sebepleri çoğunlukla hemoglobin, myoglobin, hemosiderin, safra renkli maddeleri ve lipofuskindir. Buna karşın, melanin ve porfirin gibi pigmentlerin meydana getirdiği nefrozisler seyrekir (Jennette ve ark., 2014 ve Urman, 1983).

Akut tubulus nefrozunun makroskopik tanımı güçtür. Bununla beraber böbrekler hacimce artar (Sarioğlu ve ark., 2012). Korteksi düzgün, solgun veya koyu kırmızı kahverenkliktedir. Kesit yüzü taşkın ve oldukça nemlidir. Radial tarzda, tam belli olmayan çizgiler fark edilir. Medulla solgun ya da diffuz hiperemiktir (Jones ve

ark., 1997). Schmiedt ve ark. (2016), kedilerde unilateral işemi oluşturularak yaptıkları araştırmalarında; işemik böbreklerin soluk sarı renkte, şişkin olduğunu ve kortikomedullar bölgenin hiperemik görüldüğünü kaydetmişlerdir.

Jennette ve ark. (2014), akut tubul değişikliklerini morfolojik olarak akut tubuler nekroz (koagülasyon nekrozu, piknoz, karyoreksis), nekroza uğramayan akut tubuler hasar (proksimal tubul epitellerinde villus kaybı, tubul lümeninde genişleme, tubul epitelinde düzleşme) ve diğer akut tubuler bozukluklar (hidropik değişiklikler, hiyalin veya yağ damlacıkları) şeklinde ayırmışlardır.

Mikroskopik incelemede; zedelenmenin şiddetine, zedeleyici ajana maruz kalma süresine ve zedelenme ile ölüm arasında geçen süreye göre farklı patomorfolojik tablolarla karşılaşılr (Breshears ve Confer, 2017 ve Sarıoğlu ve ark., 2012). Bunlar tubul epitellerinde dejenerasyondan nekroza varan reversible ve irreversible değişikliklerdir (Chew ve ark., 2011; Cohen, 2006 ve Monaghan ve ark., 2012). Başlangıçta, proksimal tubul epitelleri akut hücre şişkinliğine ve hidropik dejenerasyona uğrar. Böyle hücreler bulanık granüler veya vakuollüdür. Şiddetli durumlarda ve zamanla koagülasyon nekrozu şekillenir. Nekroza giden hücrelerin çekirdeğinde piknoz, karyoreksis ve karyolizis şekillenir. Son aşamada hücreler tubul lümenine dökülür (Nasr ve ark., 2008; Sarıoğlu ve ark., 2012 ve Schrier ve ark., 2004). Çevredeki tubul lümenleri, proteinöz eozinofilik kitleler (hiyalin silindirleri) ve dökülmüş hücre artıklarıyla genişleyip tıkanır (Chew ve ark., 2011 ve Schrier ve ark., 2004).

Brown ve ark. (2007), melamin ve siyanürik asit ile kontamine mamaların köpek ve kediler tarafından tüketilmesiyle nefrotoksik böbrek bozukluğu oluştuğunu; histolojik olarak distal tubul ve toplayıcı kanallarında, şekilleri farklı, yeşilden maviye kadar değişen renklere, polarize kristaller gözlemişlerdir. Ayrıca distal tubullerde dilatasyon, tubul epitellerinde dökülme, bazılarında rejenerasyona belge mitotik figürler ile medullada intratubuler ve peritubuler nötrofillerle karakterize tubulitise rastlamışlardır. Etilen glikol zehirlenmesine bağlı oluşan oksalat nefrozunda kristallerin çoğu proksimal tubullerde dir. Tubul lümenlerinde oksalat

kristalleri ve büyük vakuollü hidropik dejenerasyonu ile karşılaşılır (Brown ve ark., 2007; Jenette ve ark., 2014 ve Nasr ve ark., 2008).

Metastatik kireçlenme Bowman kapsülü, damarların duvarında ve intersitisyumda kireç çöküntüleri halinde yer alır. Böbrek papillalarının uç kısımlarında rastlanır. Protein- kalsiyum silindirleri köpeklerde distal tubullerde yer alıp tubul epitellerinde hasara sebep olur. Distrofik kireçlenme ise nekrotik tubulonefroza gözlenir (Breshears ve Confer, 2017 ve Weiss, 2007).

1.5.4. Nefritisler (Nephritis)

Böbreğin glomerul, tubul, intersitisyum ve intersitisyel damar bölgelerinde cereyan eden yangısal değişikliklerdir. Yangının patomorfolojik karakteri, süresi ve lokalizasyonu dikkate alınarak klasifiye edilir. Lokalizasyonuna göre glomerulonefritis ve intersitisyel nefritis veya tubulointersitisyel nefritis şeklinde iki ana başlık altında incelenir. Ancak kronik olgularda yangının nereden başladığına karar vermek güçtür (Jenette ve ark., 2014; Şen, 2005 ve Weiss, 2007). Glomerulonefritis, süresine göre akut ve kronik glomerulonefritis olarak ayrılır. Yangı böbreğin tüm alanlarındaki glomerullere yayılmışsa diffuz; birkaçında lokalize olmuşsa fokal glomerulonefritis tanımına girer. Ayrıca yangının her bir glomerul içindeki dağılımına göre de tanımlama yapılır. Buna göre, yangı glomerulün bir bölümüne yerleşmişse segmental glomerulonefritisten; tümünü kapsamışsa global glomerulonefritisten söz edilir (Maxie ve Newman, 2007; Peddinghaus ve Trautwein, 1977a ve Sarıoğlu ve ark., 2012). Böbreğin diğer kısımlarını tutmayan akut glomerulonefritisin teşhisi daha kolaydır (Stoller ve ark., 2014). Ancak insanlarda dahi glomerulonefritisten patomorfolojik bulgular eşliğinde detaylı teşhisi oldukça zordur. Elektron mikroskopik, immunolojik yöntemler ve klinik verilerin desteğiyle bu zorluk insanlarda oldukça aşılmakla beraber; köpekler başta olmak üzere hayvanlarda sorun devam etmektedir. İnsan ve hayvan glomerulonefritistenin birbirine benzese de birebir örtüşmemesi de bu zorluğun bir başka sebebidir

(Scaglione ve ark., 2008 ve Weiss, 2007).

Glomerulonefritler, çok sayıda hayvan türünde, önemsenecek derecede morbidite ve mortaliteden sorumludur. Bütün hayvan türlerinde görülmekle beraber klinik olarak özellikle kedi ve köpeklerde önemlidir (Grant ve Forrester, 2001; Slauson ve Lewis, 1979).

Uluslararası Veteriner Böbrek Patoloji Merkezi (International Veterinary Renal Pathology Service [IVRPS]) ile Utrech Veteriner Nefropatoloji Merkezi (Utrecht Veterinary Nephropathology Service [UVNS]) glomerulonefritleri; immun kompleks glomerulonefritler (Immune Complex Glomerulonephritis [ICGN]) ve immun kompleks olmayan glomerulonefritler (non- ICGN) şeklinde iki başlık altında toplamışlardır (Cianciolo ve ark., 2013).

İmmun komplekse ilişkin olmayan purulent glomerulonefritte, makroskopik olarak subkapsular ve renal korteksin kesit yüzünde; yaygın multifokal, taşkın, sarımsı kahve renkte, toplu iğne başı büyüklüğünde glomeruller fark edilir. Mikroskopik olarak glomeruler kapillarlarda nekrotik debris ile glomerulusu tıkayacak ölçüde yoğun nötrofil lökositler ve bakteri kolonileri bulunur. Glomeruler veya intersitisyel kanama meydana gelebilir (Jones ve ark., 1997 ve Weiss, 2007).

Akut viral glomerulonefritte böbrekler hafif şişkin, kapsül yüzeyi düzgündür. Rengi normal veya solgundur. Kesit yüzünde, kortekste glomeruller kırmızı noktalar halinde belli belirsiz seçilebilir. Mikroskop altında kapillar damarlarda endotelial hipertrofi, geniş ve ödematöz mezengiyum, hemoraji ve endotel nekrozu görülür. Klinikte glomerulitise bağlı geçici proteinüri ile karşılaşılır (Breshears ve Confer, 2017).

İmmun kompleks glomerulonefritlerinin makroskopik bulguları tanıtıcı değildir. Böbrekler hafifce şişkin, düzgün bir kapsül yüzeye sahiptir. Normal veya solgundur. Eğer lezyonlar subakut ve kronik hal alırsa korteks küçülür ve kapsülün

yüzeyinde yaygın ince granüller görülür. Zamanla tüm korteks nedbeleşebilir (Breshears ve Confer, 2017 ve Slausen ve Lewis, 1979).

İmmunkompleks glomerulonefritisler evcil hayvanlarda; *proliferatif*, *membranöz* ve *membranoproliferatif* olmak üzere üç alt tipe ayrılır. *Proliferatif* tipte, pariyetal ve viseral epitel hücreleri ile endotel ve mezangiyal hücrelerinin hücresel şişmesi ya da artışıyla ortaya çıkar. Aynı zamanda nötrofil lökosit ve monosit infiltrasyonunda görülebilir. Glomerul, Bowman boşluğunu dolduracak oranda hacimce artar (Grant ve Forrester, 2001; Maxie ve Newman, 2007 ve Şen, 2005). *Membranöz* tipte subepitelyal immunglobulin birikiminden dolayı uniform, diffuz bazal membran kalınlaşması ile karşılaşılır. Böbrekler makroskopik olarak hacimce artar ve solgun görülür (Grant ve Forrester, 2001; Peddinghaus ve Trautwein, 1977b ve Şen, 2005). *Membranoproliferatif* tipte ise glomeruler endotelial ve mezangiyal proliferasyonundan dolayı glomeruller hiperselüler görülür. Aynı zamanda glomerul kapillar bazal membranı ve mezangiyum da genişler (Benz ve Aman, 2009; Breshears ve Confer, 2017 ve Peddinghaus ve Trautwein, 1977b). Genişleyen bazal membran gümüş boyalarla çift yapılı, tramvay rayı görünümü alır ve “reduplikasyon” olarak isimlendirilir (Benz ve Aman, 2009; Grant ve Forrester, 2001 ve Maxie ve Newman, 2007).

İmmunkompleks glomerulonefritis floresan mikroskopta ya da elektron mikroskopta glomerul bazal membranın (GBM) her iki tarafında granüller şeklinde görülür (tip-3 aşırı duyarlılık tablosu). Anti-GBM glomerulonefritiste ise glomeruler bazal membran boyunca bir çizgisel immunofloresan gösterir. Antibazal membran immun sistem ilişkili glomerulonefritis teşhisi için, glomerulde immunglobulin (Ig) ve komplementin (C3) tespit edilmesi gerekir (Breshears ve Confer, 2017; Couser, 1990 ve Maxie ve Newman, 2007).

Glomerulonefritiste, glomeruler zedelenme orta dereceli olup neden ortadan kalkarsa glomerul iyileşir. Etki şiddetli ve zedelenme devam ederse subakuttan kronike kadar değişir. Bowman kapsülü kalınlaşır, hiyalinizasyon ve redublikasyon şekillenir. Oldukça şiddetli olgularda pariyetal epitelde proliferasyon, monosit

infiltrasyonu ve Bowman boşluğunda fibrin birikimi meydana gelir. Sonuçta glomeruler kresent (crescent, yarım ay) olarak tanımlanan; semisirkuler, hiperselluler, intraglomerular bir lezyon oluşur (Alper, 2015; Sarıoğlu ve ark., 2012 ve Peddinghaus ve Trautwein, 1977b). Akut kresentik glomerulonefritisin devamında glomerul epitel hücrelerinin proliferasyonu ile glomerul kapıllarları üzerinde basınç artar. Glomeruler kresent fibrozise dönebilir. Bowman kapsülü yırtılıp intersitisyel fibrozis gelişebilir (Alper, 2015; Breshears ve Confer, 2017; Couser, 1990 ve Sarıoğlu ve ark., 2012).

İntersitisyel nefritisten tubuller de sekonder etkilendiğinden tubulointersitisyel nefritis olarak da söz edilir. Purulent intersitisyel nefritis, nonpurulent intersitisyel nefritis, pyelonefritis ve granümatöz nefritisten bahsedilir (Hatipoğlu ve Erer, 2016; Jenette ve ark., 2014; Kumar ve ark., 2007 ve Urman, 1983).

Fokal embolik purulent intersitisyel nefritiste böbrek şişkin, hiperemik ve kesiti nemlidir. Yangıda hakim hücre tipi nötrofil lökositlerdir (Hatipoğlu ve Erer, 2016 ve Urman, 1983). Damarlar hiperemik, intertubuler alanlar yangısal ödemden dolayı genişler. Damar içi ve dışında bakteri kümeleri gözlenir. Ayrıca bakteriler hematojen yayılma sırasında glomeruleri de etkiler. Fokal irinli erimelere zamanla apseleşmeye sebebiyet verirler (Cohen, 2006; Jenette ve ark., 2014; Kumar ve ark., 2007; Maxie ve Newman, 2007 ve Urman, 1983)

Leptospira spp., *adenoviruslar* ve *herpesviruslar* gibi ajanlar nonpurulent intersitisyel nefritis oluşturur (Breshears ve Confer, 2017). Nonpurulent intersitisyel nefritisler subakut ya da kronik seyredir. Fokal, multifokal ya da diffuz olabilir. Akut nonpurulent intersitisyel nefritiste böbrekte hafifçe şişkindir. Rengi normal veya koyu kırmızı renktedir. Kapsülası kolayca soyulur. Subakut ve kronik olgularda korteksin yüzeyi bozumsu lekeli. Kesitinde kortekste lekeler kısmen de medullaya uzanan beyazımsı çizgiler bulunur. Ancak kedilerin sarımsı renkteki böbreklerinde bu gibi lezyonlar hafiftir ve tam seçilemez (Breshears ve Confer, 2017; Mrudula ve ark., 2005 ve Urman, 1983)

Histopatolojik incelemede, intersitisyumda, özellikle perivasküler, periglomeruler ve intertubuler alanlarda, lenfositler infiltrasyon vardır. Köpeklerde sıklıkla plazma hücrelerine de rastlanır. Nötrofil lökositler ise oldukça azdır (Alper, 2015; Cohen, 2006 ve Maxie ve Newman, 2007). Akut olaylarda ödem görülür. Kortikal bölgede ödem dolayısıyla tubuller birbirinden uzaklaşır; intersitisyum gevşek görünüm alır. Kronik olaylarda bağ doku proliferasyonu gelişir (Cohen, 2006 ve Sarıoğlu ve ark., 2012).

Pyelonefritis, böbrek pelvisinin yangısıdır. Sonradan böbrek parankimi de yangıya katılabilir. *E. coli* alt idrar yolları enfeksiyonu pyelonefritisin en yaygın nedenidir. Unilateral olabileceği gibi çoğunlukla bilateral görülür. Makroskopik incelemede, akut olaylarda pelvis mukozası kırmızı renkte, düzgün olmayan ya da granüler yapıda olup ince bir eksudatla örtülüdür. Pelvis boşluğu genişler ve içinde purulent eksudat bulunabilir. Papillalar genellikle ülserli ve nekrotiktir. Bazen yangı böbrek yüzeyine yayılarak subkapsular yangıya ve peritonitise neden olabilir. Böbreğin içine doğru ilerlediğinde yaygın medulla nekrozu, medulla ve kortekste yer yer fibrozis ve pelviste değişen miktarda yangısal eksudat bulunur (Jones ve ark., 1997; Kumar ve ark., 2007 ve Segev, 2013)

Mikroskopik olarak, akut olaylarda, transisyonel epitel fokal veya diffuz olarak nekrotik ve deskuamedir. Nekrotik alanlarda dökülmüş, parçalanmış hücreler; fibrin, nötrofil lökosit ve bakteri kolonileri yer alır. Lezyon medulla ve kortekse kadar ilerleyebilir. Medullar tubuller fark edilir şekilde genişlemiş olup, lümenlerinde nötrofiller ve bakteri kümeleri bulunur. Fokal olarak tubul epitelleri nekrozedir. İntersitisyumda yoğun nötrofil lökosit infiltrasyonu, bazen ödem ve hemoraji görülebilir. Olay subakuta dönüştüğünde nötrofil lökosit infiltrasyonu azalır. Lenfosit, plazma hücresi, makrofaj ve monositler yer almaya başlar. Kronik lezyonlar ise şiddetli fibrozis ile karakterizedir. Akut, subakut ve kronik lezyonların tamamı tek bir böbrekte görülebilir. Papillada fibrozisin ve nedbeleşmenin olması ve kaliksler ile pelviste oluşan genişleme, kronik pyelonefritisteki nedbelerin diğer nefritislerde ve infarktüslerde oluşan nedbelerden ayırt edilmesini sağlar (Jones ve

ark., 1997; Maxie ve Newman, 2007; Segev, 2013; Weiss, 2007 ve Yhee ve ark., 2010).

Kedilerin, kedi enfeksiyöz peritonitis virüsü (coronavirus) sık olarak şiddetli primer vaskulitise bağlı olarak sekonder multifokal pyogranulomatöz nefritise sebep olur. *Aspergillus sp.*, *Phycomyces sp.* veya *Histoplasma capsulatum* gibi mantarlar, *Prototecha sp.* gibi algler ve *Mycobacterium sp.* gibi bakteriler de granülomatöz nefritis nedenleri arasında sıralanmıştır (Breshears ve Confer, 2017 ve Hatipoğlu ve Erer, 2016).

1.5.5. Kronik Böbrek Değişiklikleri

Nefritis ve nefrozis sonucu oluşan kronik böbrek lezyonları; sıklıkla ekstraseluler matriks artışı, tubuler atrofi, fibrozis ve damar kaybı ile karakterizedir. Ayrıca tubullerde dilatasyon, proteinöz filtrat, kireçlenme, tubul epitelinde hipertrofi ve hiperplazi ile intersitisyumda az miktarda lenfosit ve makrofaj bulunabilir. Parankim kaybına ve kronik böbrek yetersizliğine neden olur (Cherng ve ark., 2008; Güzel ve ark., 2006; Jenette ve ark., 2014 ve Mizuno ve ark., 2000).

Kronik glomerulonefritisten tubul ve intersitisyel bölge de etkilenir. Tubuler dilatasyon, tubuler atrofi, intersitisyel lenfoplazmositik inflamasyon ve intersitisyel fibrozis eşlik eder (Chew ve ark., 2011 ve Eddy, 2004). İleri aşamada tüm glomerul hiyalinize olduğunda nefronun tubul kısmını besleyen damarlarda kan akımı azalır. Tubullerde dejenerasyon, atrofi ve intersitisyumda şiddetli bağ doku artışı gözlenir. Kronik intersitisyel nefritiste ise glomeruller sekonder etkilenir. Makroskopik incelemede böyle böbrekler küçülür ve kıvamı sertleşir. Nefroskleroz şekillenir (Grant ve Forrester, 2001; Jones ve ark., 1997; Matovinovic, 2009 ve Truong ve ark., 1992).

Isobe ve ark. (2012), marmosetlerde spontanöz progresif nefropati görülen böbreklerde; glomeruler lezyonların (mezengiyal matriks artışının) yaşla birlikte

arttığını ve glomeruler lezyonların sekonder tubulointersitisyel değişikliklere de yol açtığını bildirmişlerdir. Bu bağlamda tubul epitellerinde dejenerasyon (şişme ve vakuolizasyon), nekroz, rejenerasyon, hiperplazi ve bunlara eşlik eden intersitisyel yangı (başlıca lenfosit, plazma ve az sayıda nötrofil), fibrozis ve dilate tubul lümenlerinde protein silindirleri gözlemişler; glomeruler lezyonlarla tubulointersitisyel lezyonlar arasında korrelasyon tespit etmişlerdir. Kronik progresif nefropatiyi takiben oluşan sekonder tubulointersitisyel lezyonların patogenezinin glomerul bazal membranının artan permeabilitesi ve fazla protein geçirgenliği olarak kabul edilmiştir.

Kronik nonpurulent intersitisyel nefritiste de bağ doku proliferasyonu gelişir. Sekonder olarak glomerullerde atrofi, tubullerde hasar oluşur. Tubullerde hücre yıkım ürünleri, tubul lümenlerinde silindirler özellikle distal tubullerdedir ve piyelonefritise kadar ilerler. Ayrıca tubuler dilatasyon, tubul epitellerinde dökülme, tubul bazal membranında kalınlaşma ve tubul atrofisi ile karşılaşılır (Güzel, 2006; Maxie ve Newman, 2007 ve Park ve ark., 2012). Tubullerde atrofi çoğunlukla proksimal tubullerdedir. Epitelde basıklaşma, fırçamsı kenarın kaybı, bazal membranın kalınlaşması ve tubul çapının daralması ile karakterizedir. Köpeklerin Leptospirozisinde diffuz intersitisyel nefritis çoğunlukla kronikleşir ve üremi ile sonuçlanır (Matovinovic, 2009 ve Sarioğlu ve ark., 2012 ve Weiss, 2007).

Makroskopik olarak sklerotik böbrekler, hacimce küçülür. Solgun, grimsi-beyaz renkte olup, yüzeyi düzgün olmayıp girintili çıkıntılıdır. Kıvamı serttir. Lezyon boyunca kapsül kortekse yapışıkır (Brown ve ark., 2016; Börkü ve ark., 2000 ve Breshears ve Confer, 2017).

Kedilerde kronik glomerulonefritiste, histolojik lezyonlar multifokalden segmentale kadar değişir. Bowman kapsülünde mineralizasyon, inersitisyel lipid birikimi ve glomerulosklerozis bulunur. İntersitisyel mononükleer hücre infiltrasyonu, tubuler dejenerasyon, atrofi ve intesitisyel fibrozis dikkat çeker (Brown ve Ark., 2016 ve Mcleland ve Ark., 2015).

1.5.6. İmmunohistokimyasal Bulgular

Kronik böbrek hastalıklarında karşılaşılan temel patomorfolojik tablo, glomerulosklerozis ve intersitisyel fibrozis sebebiyle parankim kaybı ve böbreğin işlevini yerine getirememesidir. Bu bakımdan esas itibariyle fibrozisin gelişimi üzerinde durulur. Patomorfolojik olarak izahı mümkün olmadığından; elektron mikroskopik, biyokimyasal ve özellikle de immunohistokimyasal, moleküler yöntemler eşliğinde belirlenmeye çalışılmıştır (Boor ve Papatiriou, 2015; Liu, 2006 ve Matovinovic, 2009).

Rastaldi ve ark. (2002), insanlarda, böbrek tubul epitellerinin, EMT yoluyla fibroze katıldığını ve bunun önem taşıdığını bildirmişlerdir. Ayrıca Liu (2006), bu oluşumda, sitokinler, hormonlar, metabolik ve hemodinamik faktörler gibi bir dizi etkenin rol oynadığını; TGF- β 1'in özel bir yeri olduğu kaydetmiştir. Nitekim, epitel hücreleri, TGF- β 1 ile inkube edildiklerinde; bünyelerindeki E kaderin ve sitokeratin ekspresyonu kaybolur; mezenşimal hücre belirteci olan vimentin, α -SMA, FSP-1 artmasıyla karakterize bir dönüşüm meydana gelir (Fan ve ark., 1999; Liu, 2010 ve Ng ve ark., 1998).

Transforming Growth Factor-Beta 1 (TGF- β 1), kronik böbrek hastalıklarında yapısal ve fonksiyonel olumsuzluklara neden olan ECM üretiminden sorumludur (Nandhini ve ark., 1998). İnsanlarda şiddetli fibrozis bölgelerinde tubul epitellerinde güçlü TGF- β 1 ekspresyonuna rastlanmıştır (Jinde ve ark., 2001). Ratlarda unilateral ureter obstrüksiyon oluşturularak yapılan çalışmada; başta proksimal tubuller olmak üzere tüm tubul epitelleri TGF- β 1 kaynağı olarak gösterilmiştir (Fukuda ve ark., 2001). Unilateral ureteral obstrüksiyon uygulanan farelerde ise TGF- β 1 pozitifliğinin çoğunlukla tubul epitel hücrelerinde, intersitisyel hücrelerde ve glomerullerin pariyetal hücrelerinde arttığı; kontrollerde ise hafif derecede olduğu tespit edilmiştir (Ma ve ark., 2003).

E kaderin, insanların normal böbreklerinde distal tubul ve toplayıcı kanal epitellerinde mevcuttur (Katagiri ve ark., 1995). E kaderin, epitel spesifik hücreler

arası adezyon molekülü olup organogenezis ile organların yapı ve fonksiyonlarının korunmasında önem taşır (Katagiri ve ark., 1995 ve Moll ve ark., 1993). Hertig ve ark. (2006), insanlarda implantasyondan sonraki biyopsi örneklerini immunohistokimyasal yöntemle incelediklerinde: Distal ve toplayıcı tubul epitel hücrelerinin bazolateral yüzeyinin E kaderin yönünden pozitif olduğunu; proksimal tubullerde sadece çok zayıf bazal boyanmaya rastlandığını; üç ay sonraki biyopsi örneklerinde ise distal tubullerde E kaderin pozitifliğinin azaldığını saptamışlardır. Bai ve ark. (2016), diabetik nefropatili insanların böbreklerinde intersitisyel fibrozisin artmasıyla E kaderin pozitifliğin azaldığını; buna karşılık böbrek tubullerinde α -SMA ve vimentin pozitifliğin arttığını bildirmişlerdir. Aresu ve ark. (2008), köpeklerde, tubul epitellerinde hasar arttıkça, E kaderin pozitifliğinin azaldığını; kontrolde ise hem tubul epitellerinin sitoplazmasında hem de hücre membranında homojen tarzda yer aldığını gözlemişlerdir.

Sitokeratinler, epitel hücrelerinin sitoplazmasında karakteristik intermedier filament proteinleri olup insan epitel hücrelerinde 20 farklı izotipi tanımlanır (Southgate ve ark., 1999). Böbrek transplantasyonlarındaki başarısızlıktan tubuler atrofi ve intersitisyel fibrozis sorumlu tutulur. Böyle böbreklerde, tubul epitel hücrelerinin E kaderin, sitokeratin gibi epitelyal özelliklerinin ekspresyonunu kaybettiğini; bazı tubul epitellerinin sitoplazmik mezenşimal özellik kazanarak α -SMA, vimentin, S100A4 markerlarıyla pozitiflik gösterdiği saptanmıştır (Wongwiwatana ve ark., 2005).

Sitokeratin 18, normal insan böbreklerinde proksimal, distal, toplayıcı tubul epitelleri ile Bowman kapsülünün pariyetal yaprağı epitellerinde tespit edilir (Stefanovic ve ark., 1996). Buna ek olarak insanlardaki graflarda yapılan çalışmada, tüm tubul epitel sitoplazmalarında sitokeratin pozitifliği bulunmakla beraber distal tubullerde proksimaldekilere göre daha fazla olduğu; glomerulde ise sadece Bowman kapsülünün epitel hücrelerinde yerleştiği kaydedilmiştir (Hertig ve ark., 2006). Buna karşılık Yaoita ve ark. (1999), köpek böbreklerinde, glomerullerdeki podositlerin, sitokeratin yönünden negatiflikten pozitifliğe kadar değişkenlik gösterdiği; bir kısım

pariyetal hücrelerin de yine sitokeratin yönünden pozitif olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca membranöz ve membranoproliferatif glomerulonefritis tespit edilen köpeklerde; tubul epitellerinin, sitokeratin pozitifliğini kaybederek vimentin yönünde pozitiflik kazandığı kaydedilmiştir (Aresu ve ark., 2007).

Jinde ve ark. (2001), IgA nefropatili ve hızlı ilerleyici glomerulonefritisli insanlarda: Normal böbrek epitellerinin sitokeratin yönünden pozitif ve α -SMA yönünden ise negatif bulunduğunu; ancak fibrozisin geliştiği bölgelerde az sayıdaki kotikal tubul epitelinin α -SMA pozitifliğine yöneldiğini belirlemişlerdir. α -SMA ekspresyonu görülmesiyle sitokeratin pozitifliğinin kaybolması, böbrek fibrozisinde EMT hipotezini destekler nitelikte bulunmuştur. Strutz ve ark. (1995), yaptıkları in vitro çalışmada persiste yangıyı takiben tubul epitel hücrelerinde sitokeratin pozitifliğinin azaldığını; bu hücrelerin fibroblastların özelliği olan FSP-1 ve vimentin pozitifliği kazandığını tespit etmişlerdir.

Vimentin, mezenşimal hücrelerin özelliği olan bir intermediate filament protein belirteci olup in vitro çalışmalarda epitelyal mezenşimal dönüşümün tespiti amacıyla kullanılır (Lan, 2003). Galichon ve ark. (2011), vimentinin normal tubul epitellerinde bulunmadığını; hasarın erken safhasında pozitifliğin geliştiğini; bu nedenle zedenmenin erken aşamalarının tespitinde vimentinin önemli rol alabileceğini ileri sürmüşlerdir. Aynı şekilde Lan, (2003)'da toksik ve iskemik akut tubulus nefrozunda tubul epitel hücrelerinin rejenerasyon, reparasyon fazında vimentin yönünden pozitiflik gösterdiğini saptamışlardır. Yaoita ve ark. (1999), ise insan başta olmak üzere rat, tavşan, köpek, inek ve tavuklarda: Glomeruler podositlerin, vimentin yönünden yoğun pozitiflik gösterdiğini; ancak nadiren sitokeratin pozitifliği de sergilediğini vurgulamışlardır. Aresu ve ark. (2008), kontrol grubuna ait köpek böbreklerinde tubul epitellerinin vimentin yönünden negatif olmakla birlikte lezyonlu böbreklerde vimentin pozitifliğinin özellikle dejenere atrofik tubul epitellerinde saptandığını; tubul bazal membran kalınlaşması ile vimentin pozitifliği arasında korrelasyon bulunduğunu açıklamışlardır. Aynı araştırmacıların bir diğer çalışmasında, membranöz ve membranoproliferatif

glomerulonefritisli köpek böbreklerinde; tubul epitellerinin sitokeratin ekspresyonunu kaybedip vimentin pozitifliği kazandığı; vimentin pozitifliğinin dejenere veya atrofik tubul epitelleri ile yangısal alandaki tubul epitellerinde yoğunlaştığı kaydedilmiştir (Aresu ve ark., 2007).

Sağlıklı insanların böbreklerinde vimentin pozitifliğinin; glomeruler mezengiyal hücreler ile intersitisyel hücrelerde ve kısmen de kan damarlarıyla sınırlı kaldığı görülür. Balkan nefropatili böbreklerde vimentin pozitifliğinin glomerullerin mezengiyal bölgelerinde segmental tarzda arttığını; atrofik tubuller başta olmak üzere proksimal tubul epitellerinde hasarın derecesine göre belirginleştiğini; bazı peritubuler kan damarlarında ve intersitisyel fibrozisin şiddetli olduğu bölgelerde ise yoğunlaştığını açıklamışlardır (Stefanovic ve ark., 1996). İntersitisyel nefritisli sığırların dilate ya da kollabe olmuş tubul epitel sitoplazmalarında bazal ve perinükleer yerleşimli vimentin pozitifliğine rastlanmıştır; normal böbreklerde vimentin pozitifliği arteriyol, glomerul ve intersitisyel bölgedeki hücrelerle sınırlı kalırken tubul epitelleri daima negatif bulunmuştur (Scanziani ve ark., 1993).

Essawy ve ark. (1997), insanlarda, normal böbrek dokusunda α -SMA'nın damarların media ve adventisiasında bulunduğunu; vimentinin ise glomerul epitel hücrelerinde yer aldığını saptamışlardır. Diyabetik böbreklerde, α -SMA pozitifliğinin primer olarak böbrek intersitisyumunda, daha az olarak da mezengiyal proliferasyona ilişkin olarak glomerulde yerleştiği belirtilmiştir (Essawy ve ark., 1997). Vimentinin ise glomerullerde gelişen sklerozun şiddeti ölçüsünde azaldığı; atrofik tubul epitellerinde ve bazı intersitisyum bölgelerinde güçlü pozitifliğin gözlemlendiği kaydedilmiştir (Essawy ve ark., 1997). Benzer şekilde Rastaldi ve ark. (2002), insanlarda normal böbrek tubul epitelleri α -SMA ve vimentin negatifken fokal ve segmental glomerulosklerozisli böbrek tubul epitellerinde yoğun vimentin ve α -SMA pozitifliğiyle karşılaşmışlardır.

Alfa-SMA miyofibroblast belirteçidir. Miyofibroblastlar yapı bakımından diğer bağ doku hücrelerine benzer. Granüllü endoplazmik retikulum, fibrillere ve büyük çekirdekçiklere sahiptir (Zeisberg ve Kalluri, 2013). Kronik olgularda ekstraselüler

matriks oluşumundan sorumlu tutulan bu hücrelerin fibroblastlardan ayırımı histolojik olarak mümkün değildir. Ancak α -SMA yönünden pozitif olmaları dolayısıyla immunohistokimyal yöntemlerle identifiye edilebilirler (Kaisling ve Hir, 2008 ve Zeisberg ve Kalluri, 2013). Ide ve ark. (2001), köpeklerde hem böbrek hem de karaciğerde α -SMA pozitif miyofibroblast sayısının fibrozis oranıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

İnsanların sağlıklı böbreklerinde α -SMA pozitifliğine yalnızca kan damarların düz kas hücrelerinde rastlanır. Tubul epitelleri ve glomeruller negatiftir. Ancak hasarlı tubul epitelleri ile fibrozis bölgelerinde α -SMA ekspresyonu kaydedilir (Jinde ve ark., 2001). Sawashima ve ark. (2000), tubulointersitisyel fibrozisli kedi böbreklerinde, özellikle periglomeruler ve peritubuler bölgelerde α -SMA pozitifliğinin arttığını vurgulamışlardır. Schmiedt ve ark. (2016) da unilateral işemi oluşturulan kedi böbreklerinde, α -SMA'nın özellikle kortekste yoğunlaştığına dikkat çekmişlerdir. Membranöz ve membranoproliferatif glomerulonefritli köpeklerin böbreklerinde de yangısal reaksiyonun bulunmadığı intersitisyel bölgelerde ve şiddetli dejenere tubuller çevresinde α -SMA yönünden pozitif miyofibroblastlara rastlanmıştır (Aresu ve ark., 2007).

Fibrozisli köpek böbrekleri ile deneysel fibrozis oluşturulan rat böbrekleri arasında yapılan karşılaştırmada: Fibrozis şekillenen köpek böbreklerinde tubul epitellerinin ve intersitisyel fibroblast benzeri hücrelerin α -SMA yönünden negatif olduğu; buna karşılık fibrozisli rat böbreğindeki tubul epitelleri ile intersitisyel bölgedeki anılan hücrelerin hem α -SMA hem de vimentin yönünden pozitif bulunduğu bildirilmiştir. (Yamate ve ark., 2005). Ng ve ark. (1998), rat böbreklerinde α -SMA pozitifliğin tubul epitellerinde görülmesini ve peritubuler fibrozisli alanlardaki miyofibroblastlarda yoğunlaşmasını açıklamışlardır.

S100 protein ailesinden ait olan *SI00A4*, Fibroblast Spesifik Protein-1 (FSP-1) olarak da tanımlanır (Schneider ve ark., 2008). *In vivo* ve *in vitro* olarak, farelerin anti-tubular bazal membranlı nefritis modelinde tubul epitel hücrelerinin FSP-1 pozitif olduğu bildirilmiştir (Strutz ve ark., 1995). Le Hir ve ark. (2005), fare ve

ratlarda glomerul arteriyollerindeki ve vasa rectadaki endotel hücrelerin S100A4 yönünden pozitif olduğunu; her iki türün de hasarlı tubul epitelleri ile normal ve yangılı bölgelerdeki lenfosit ve monositlerin pozitiflik gösterdiğini belirtmişlerdir. Nishitani ve ark. (2005), IgA nefropatili insan böbreklerinde FSP-1 ekspresyonu gösteren fibroblastların şiddetli intersitisyel fibrozis bölgelerinde yer aldığını; fibrozis ile çevrili bazı tubul epitellerinin FSP-1 yönünden pozitif olduğunu kaydederek bunun EMT için kanıt teşkil edeceğini açıklamışlardır. Hertig ve ark. (2006) da insanlardaki böbrek transplantasyonundan 3 ay sonraki biyopsi örneklerinde, özellikle mekik şeklini alan bazı tubul epitel hücrelerinde S100A4 pozitiflik saptanmıştır. S100A4'ün bazı intersitisyel fibroblastlarda, vasküler hücrelerde ve infiltre olan bazı yangısal hücrelerde de bulunduğu belirtilmiştir.

Zeisberg ve ark. (2008), fibrozis tespit edilen fare böbreklerinde FSP-1, α -SMA pozitif fibroblast ve miyofibroblastların % 30-50'sinin endotelial belirteçi olan CD31 ile de pozitiflik verdiğini saptamışlardır. Bu durumun endotelial mezenşimal dönüşümde ve dolayısıyla da bu yoldan böbrek fibrozisinin gelişiminde önem taşıdığını vurgulamışlardır.

Nestin, neuroepitelyal kök hücrelerinde identifiye edilen bir proteindir (Sakairi ve ark., 2007). Sağlıklı erişkin rat, insan ve fare böbreklerinde nestin ekspresyonu sadece glomeruler podositlerde bulunur (Daniel ve ark., 2008). IgA nefropatili insan böbreklerinde, intersitisyel fibrozis artışıyla tubulointersitisyel nestin ekspresyonunun da arttığı bildirilmiştir (Tomioka ve ark., 2010). Unilateral üreteral obstrüksiyon oluşturulan yetişkin ratlarda, tubul epitellerinde ve intersitisyel myofibroblastlarda nestin pozitifliği saptanmış; nestin ekspresyonu ile tubulointersitisyel fibrozis arasında korrelasyon görülmüştür. Ayrıca nestin pozitif tubul epitellerinin, vimentinle de pozitif sonuç alındığı açıklanmıştır (Sakairi ve ark., 2007).

Bu tez çalışmasında, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na nekropsisi incelemesi için getirilen; üriner sistem ve üriner sistemi etkileyebilecek anamnez veya klinik bilgisine sahip kedi ve köpek kadavralarından

elde edilen böbreklerde tespit edilen lezyonların histopatolojik yöntemlerle karşılaştırmalı şekilde incelenerek iki tür arasındaki benzerlik ve farkların ortaya çıkarılması; immunohistokimyasal yöntemlerle de kronik böbrek hastalıklarındaki fibrozisin patogenezinin çeşitli belirteçler eşliğinde araştırılması amaçlandı.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2012 Temmuz ayından 2014 yılının Haziran ayına kadarki iki yıllık sürede nekropsi incelemesi için getirilen 215 köpek ve 69 kedi içerisinde; üriner sistem ve üriner sistemi etkileyebilecek anamnez veya klinik bilgisine sahip 46 kedi ve 79 köpekten elde edilen 125 hayvana ait böbrekler üzerinde yürütüldü.

Böbreklerinde lezyon gözlenen farklı ırk ve yaşlardaki (3ay-18 yaş arası) 45 köpeğin 21'i dişi, 24'ü erkekti. Lezyon gözlenen farklı ırk ve yaşlardaki (3 ay-21 yaş arası) 31 kedinin ise 19'u dişi, 12'si erkekti.

2.2. Yöntem

2.2.1. Makroskopik İnceleme

Nekropside, kadavradaki diğer postmortal bulgular da dikkate alınarak üriner sistem bütün hâlinde incelendi. Böbrekler lezyon olmadığı anlaşılana kadar üreterlerden ayrıldı. Öncelikle üreterler ve idrar kesesi makroskopik inceleme kriterleri çerçevesinde gözden geçirildi. Eğer normal ise her böbrek üreterlerinden ayrıldı.

Makroskopik incelemede böbrekler büyüklük, şekil, renk, kıvam ve dış yüzünün görünümü yönlerinden incelendi. Kesit yüzünü incelemek için korteksten medullaya doğru kesit yapılarak her bir böbrek simetrik olarak ikiye ayrıldı. Bu

esnada, zor veya kolay ayrılışına dikkat edilerek böbrek kapsülası soyuldu. Böbrek kesitinde korteks, medulla ve pelvisin normal yapıda olup olmadığına bakıldı. Karşılaşılan lezyonlar tanım kriterlerine göre kaydedildi.

2.2.2. Histopatolojik İnceleme

Histopatolojik inceleme için alınan böbrek örnekleri % 10'luk tamponlu formalinde (pH 7,2-7,4) tespit edildi. Tespit sonrasında 5 mm kalınlığında küçültülerek bir gece akan çeşme suyunda yıkandı. Doku takip cihazında rutin olarak etil alkol, ksilol ve parafin serilerinden geçirilip parafinde bloklandı. Bu şekilde hazırlanan doku bloklarından mikrotomla 3-4 mikron kalınlığında alınan kesitler; önce 37°C'lik su banyosuna atılıp açılmaları sağlandı ve sonra da lamlara alınarak 30 dakika 54°C'lik etüvde kurutuldu.

Bütün doku kesitlerine rutin hematoksil-eozin (HE) boya yöntemi uygulandı. Bu amaçla lama alınan kesitler; ksilolde 3 kez 5'er dakika bekletilerek deparafinize edildi. Sırayla alkol serilerinden geçirilerek rehidre edildi. Harris'in hematoksil-eozin (HE) yöntemine göre boyandı (Division, 1960). Tekrar alkol ksilolden geçirilip yapıştırıcı (Entellan) yardımıyla lamel ile kapatıldı. Dokular ışık mikroskobuyla incelendi. Mikroskop altında tespit edilen histopatolojik bulguların fotoğrafı çekildi. Gerek görülen doku kesitlerine Periodic Acide Schiff (PAS) ve Masson'un trikrom histokimyasal boya yöntemleri (Division, 1960) uygulandı ve aynı şekilde incelenip fotoğraflandırıldı.

2.2.3. İmmunohistokimyasal İnceleme

İmmunohistokimyasal incelemede doku kesiti örneklerine (12 köpek, 7 kedi) Avidin-Biotin Complex Peroxidase (ABC-P) yöntemi uygulandı. Bu amaçla

SensiTek HRP (ScyTec Laboratories, Super block LOT: 24062; Biotinlayed antibody LOT: 24205; HRP LOT: 24242) kiti kullanıldı ve kitte önerilen prosedür uygulandı. Histopatolojik incelemede kullanılan aynı doku bloklarından hazırlanan ve adhezivli lamlara alınan doku kesitlerine deparafinizasyon ve rehidrasyon işlemleri uygulandı. Endojen peroksidaz aktivitesi % 3'lük H₂O₂ metanolde 30 dk bekletilerek giderildi. Antikorların tipine göre antijen retrieval olarak ya % 0,1'lik tripsin ya da sıcaklık uygulandı (Çizelge 2.1).

Spesifik olmayan antijenik bağlanmaları engellemek için kesitler, kite ait bloking serumla 10 dakika 37°C'de inkübe edildi. Sonrasında her bir kesite markası, sulandırma oranı, inkubasyon süresi, inkubasyon sıcaklığı Çizelge 2.1'de belirtilen primer antikorlardan ayrı ayrı damlatılarak inkübe edildi. Bunu biotinize serumla (keçi serumu, 37°C'de, 15 dk) ve streptavidin peroksidaz (37°C'de, 20 dk) ile muamele aşamaları izledi. Kromojen olarak 3'3- Diaminobenzidin (DAB) (DAB-Substrate Kit, İnvitrojen, 896320A) kullanıldı. Harris hematoksilende 3-5 dk boyanıp çeşme suyunda yıkanan kesitler yapıştırıcı (Entellan) yardımıyla lamelle kapatıldı. Bütün aşamalar kesitlerin kurumasını önleyecek şekilde nemli kamera ortamında gerçekleştirildi. Yıkamalarda Phosphat Buffer Saline (PBS, pH 7,4) kullanıldı. Bu şekilde boyanan tüm kesitler ışık mikroskopunda incelendi.

Antijen retrieval olarak tripsin uygulanan kesitler önce kite ait bloking serumla 10 dk inkübe edildi ve sonrasında üzerlerine primer antikor damlatıldı. Antijen retrieval olarak sıcaklık işlemi uygulananlar ise önce bloking serumla 10 dakika 37°C inkübe edildi. Sonra da sitrat tamponlu (pH 6,0, % 0,1 Tween) antijen retrieval solüsyonu ile (3x5 dk) mikrodalga fırınında 700 watt'da 3 defa 5'er dakika tutuldu. Kesitler, sıcak çeşme suyundan geçirilip soğuması için oda sıcaklığında 20 dk bekletildi.

Negatif kontroller de dahil sıcaklık uygulanan tüm böbrek kesitleri çamurumsu görünüşte hatalı pozitif reaksiyon verdi. Endojen biyotin blokajı yapıldığında ise

hatalı pozitiflik önleildi. Özellikle endojen biotin yönünden zengin böbrek gibi dokulara sıcaklık işlemleri uygulandığında ortaya çıkan endojen biyotinin blokajı için yumurta akı ve yağsız süt tozu metodu kullanıldı (Miller, 2001). Bu amaçla, beş yumurta akının, distile suyla 500 ml'ye tamamlandığı solüsyonda kesitler 15 dk bekletildi. Çeşme suyuyla yıkamadan sonra 500 ml PBS + % 0,1 Tween + 25 gr yağsız süt tozu solüsyonunda 20 dk tutuldu. Yeniden çeşme suyundan geçirilip 500 ml PBS + % 0,1 Tween solüsyonunda 5 dakika bırakıldı. Bu ara işlemde sonra primer antikor damlatılıp yöntemine devam edildi.



Çizelge 2.1. Kullanılan antikorların sulandırma oranı, inkubasyon süresi, inkubasyon sıcaklığı ile antijen retrieval ve endojen biyotin blokajı

<i>Antikor</i>	<i>Antijen retrieval</i>	<i>Endojen biyotin bloker</i>	<i>Primer antikor sulandırma / süre / sıcaklık</i>	<i>Kromajen</i>
<i>Anti- E kaderin (Abcam, ab40772)</i>	Sitrat tamponlu (pH 6,0) + % 0,1 Tween; 700 watt, 3x5 dk sıcaklık	Yumurta akı ve yağsız süt tozu (Miller, 2001)	1:200 PBS 1 Saat 37 °C	3'3- Diaminobenzidin (DAB)
<i>Anti-Nestin (Acris, AP07829PU-N)</i>	Sitrat tamponlu (pH 6,0) + % 0,1 Tween; 700 watt, 3x5 dk sıcaklık	Yumurta akı ve yağsız süt tozu (Miller, 2001)	1/100 PBS + 4 °C'de bir gece	3'3- Diaminobenzidin (DAB)
<i>Anti TGF-β1 antikor (Biorbyt, orb214661)</i>	Sitrat tamponlu (pH 6,0) + % 0,1 Tween; 700 watt, 3x5 dk sıcaklık	Yumurta akı ve yağsız süt tozu (Miller, 2001)	1/100 PBS + 4 °C'de bir gece	3'3- Diaminobenzidin (DAB)
<i>Anti- Vimentin antikor (Dako, Vim3B4)</i>	5 dk, % 0,1 tripsin 37 °C	-	1:100 PBS 75 dk 37 °C	3'3- Diaminobenzidin (DAB)
<i>Anti- αSMA antikor (Sigma, 120M4768)</i>	10 dk, % 0,1 tripsin 37 °C	-	1:200 PBS 45 dk 37 °C	3'3- Diaminobenzidin (DAB)
<i>Anti- S100A4 antikor (Abcam, ab27957)</i>	10 dk, % 0,1 tripsin 45 °C	-	1/100 PBS + 4 °C 1 gece	3'3- Diaminobenzidin (DAB)
<i>Anti-panCytokeratin antikor (AE1/AE3+5D3) (Abcam, ab86734)</i>	5 dk, % 0,1 tripsin 37 °C	-	1:100 PBS 1 saat 37 °C	3'3- Diaminobenzidin (DAB)

2.2.4. Histopatolojik ve İmmunohistokimyasal Bulguların Derecelendirilmesi

Bu çalışmada, histopatolojik olarak, yangısal hücre infiltrasyonları, bazal membran kalınlaşmaları, intersitisyel fibrozis, glomerulosklerozis, tubuler epitelde

akut hücre şişkinliği, yağlı dejenerasyon, hidropik dejenerasyon, pigment birikimi ve tubullerde kristal varlığı değerlendirmeleri yapıldı. Daha önce yapılan çalışmalar gözetilerek bu bulguların derecelendirilmesi: Negatif bulgu (-), fokal yayılım veya hafif bulgu (+), multifokal veya orta şiddette bulgu (++) , diffuz veya şiddetli bulgu (+++) şeklinde yapıldı (Eddy, 1989; Mitani ve ark., 2013 ve Taugner ve ark., 1996).

İmmunohistokimyasal olarak sitokeratin, vimentin, α -SMA, S100A4, TGF- β 1, Nestin ve E kaderin primer antikolarıyla yapılan boyamaların pozitiflik değerlendirmesi de, kaynaklar göz önünde bulundurularak: Fokal veya hafif pozitiflik (+), multifokal veya orta şiddette pozitiflik (++) , diffuz veya şiddetli pozitiflik (+++) şeklinde yapıldı (Gröne ve ark., 1987; Kanczuga-Koda ve ark., 2014; Katagiri ve ark., 1995 ve Muchaneta-Kubara ve Nahas, 1997).

3. BULGULAR

3.1. Makroskopik ve Histopatolojik Bulgular

Çalışmada incelenen 79 köpek ve 46 kedinin böbreklerinde karşılaşılan lezyonlar: Yangısal değişikliklerin baskın olduğu nefritisler, primer morfolojik değişikliklerin yoğun olduğu nefrozisler, damarsal bozukluklar, obstrüksiyonlara bağlı şekillenen hidronefrozar ve tümörler şeklinde sınıflandırıldı. Bunların dağılımı Çizelge 3.1’de verildi.

Çizelge 3.1. Tez kapsamında incelenen köpek ve kedi böbreklerinde karşılaşılan patolojik bulgular.

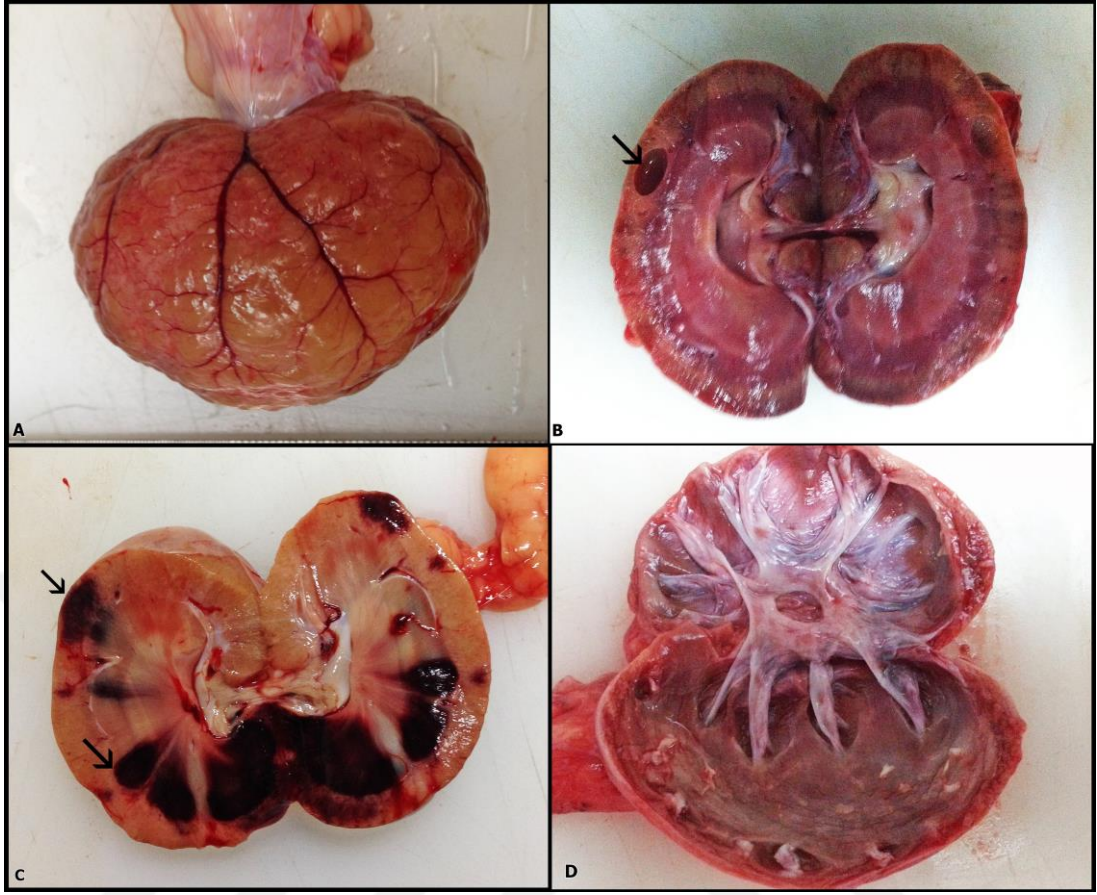
Hayvan Türü	Anabilim Dalına gelen nekropsi sayısı	Tez kapsamında değerlendirilen hayvan sayısı	Patolojik Bulgular			
			Nefritis	Nefrozis	Tümör	Diğer bulgular
Köpek	215	79	15	22	5	3
Kedi	69	46	16	11	2	2

Nefrozis ve nefritisler ödem, hiperemi, bağ doku proliferasyonuna göre akut, subakut ve kronik şeklinde sınıflandırıldı. Ödem ve hiperemi görülen olgular akut olarak değerlendirilirken ödem ve/veya hiperemi olmayıp tubul ve/veya glomerul bazal membran kalınlaşması, Bowman boşluğunda genişlemeler gibi değişiklikler mevcutsa subakut olarak değerlendirildi. İntersitisyel bağ doku proliferasyonu ve/veya glomeruloskleroz mevcutsa kronik olarak nitelendi. Bağ doku proliferasyonları bazı olgularda fokal küçük odaklar halinde iken bazı olgularda tubullerin yerini alacak kadar yaygındı. Fibrozisin yoğun olduğu böyle böbreklerde bağ dokunun korteksten medullaya doğru uzandığı, tubullerin ortadan kalktığı veya kistik yapıda genişlediği dikkat çekti.

Nefritis olguları, yangısal hücre infiltrasyonunda baskın olan hücre tipi nötrofil lökositler ise purulent; mononükleer hücre infiltrasyonu (lenfosit, makrofaj, plazma hücresi) baskın ise nonpurulent nefritis şeklinde tanımlandı. Nefrozisler ise tubul epitellerindeki akut hücre şişkinliği, hidropik dejenerasyon, pigment birikimi veya tubul lümenlerinde kristallerin varlığına göre sınıflandırıldı. Bunlarda yangısal hücre reaksiyonu ya yoktu ya da oldukça geriydi.

Makroskopik olarak, akut olgularda böbrekler normal veya değişik derecede şişkin ve hiperemikti. Kronik olgularda, hasarın şiddetine göre böbrek kapsülünde kortekse yapışmalar gözlendi. Korteksin yüzeyi düzgün olmayıp genelde granüler bir görünüme sahipti (Şekil 3.1A). Kıvamı sertçeydi. Kesit yüzünün bazı alanlarında korteks daralmıştı. Rengi, bağ doku artışının olduğu sahalarda hafif bozumsu sarı veya beyazımsı renkteydi. Bu bölgeler farklı genişlikte, sınırlı ve yüzeyden çökük vaziyeteydi. Özellikle kronik olgularda böbreklerin kesit yüzünde değişen büyüklüklerde kistik yapılarla da karşılaşıldı (Şekil 3.1B).

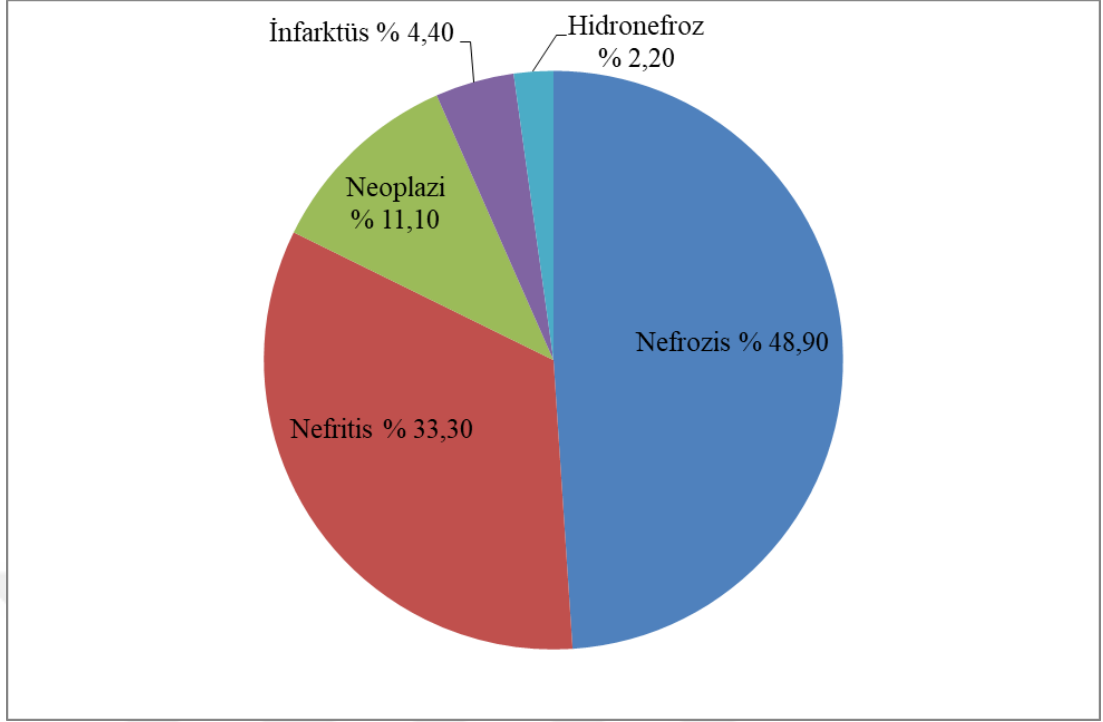
İnfarktüs tespit edilen böbreklerde (2 köpek, 1 kedi), farklı boyutlarda yüzeyden hafif taşkın kırmızı alanlar mevcuttu. Bu odaklara kesit atıldığında korteksten medullaya uzanan üçgen şeklinde kırmızı renkte olan nekroz alanları olduğu gözlendi (Şekil 3.1C). Hidronefroz tespit edilen bir köpekte, böbrek pelvisi idrarla oldukça genişlemiş ve korteksi daralmıştı (Şekil 3.1D).



Şekil 3.1. A: Kronik nefritis. Granüler görünümde böbrek yüzeyi, kedi. B: Böbreğin kesit yüzünde kortekste kist (ok), köpek. C: Korteksten medullaya uzanan üçgen şeklinde (oklar) veya yaygın kanamalı nekroz alanları, kedi. D: Hidronefroz; böbrek pelvisi oldukça genişlemiş, korteksi incelmış görünümde, köpek.

3.1.1. Köpeklerde Rastlanılan Histopatolojik Bulgular

Yetmiş dokuz köpek böbreğinin 45'inde farklı derecelerde ve farklı karekterde histopatolojik bulgu saptandı. Bunların dağılımı 15 nefritis, 22 nefrozis, 2 infarktüs, 1 adet hidronefroz ve 5 neoplazi olarak değerlendirildi (Şekil 3.2).



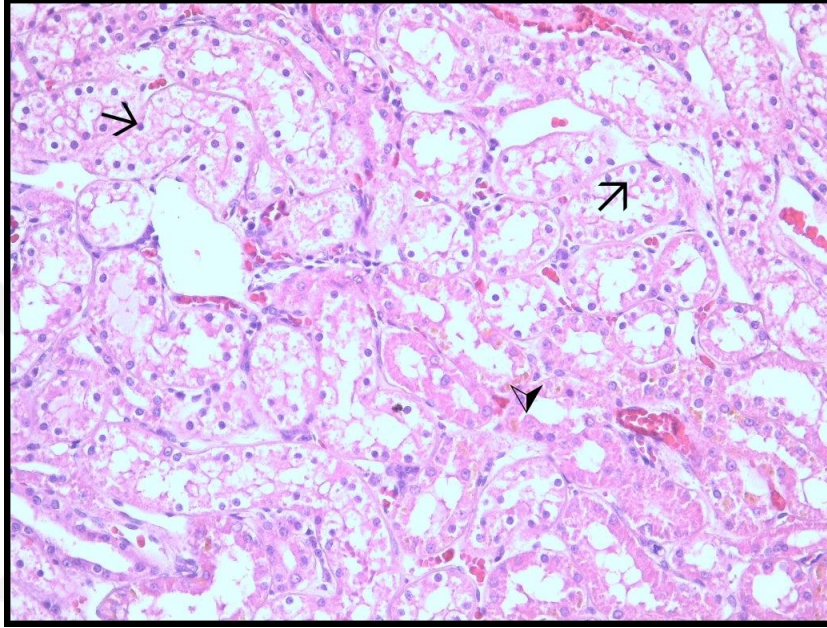
Şekil 3.2. Köpeklerde tanımlanan patolojik bulguların dağılımları

3.1.1.1. Nefrozise İlişkin Bulgular

İncelenen 79 köpeğin 22'sinin böbreklerinde çift taraflı olarak dejeneratif değişiklikler ile birikimler ağırlıktaydı ve nefrozis olarak değerlendirildi. Bunlarda gözlenen histopatolojik değişikliklerin dökümü Çizelge 3.2'de verildi.

Hayvanların yaş, ırk ve cinsiyet yönünden dağılımları Çizelge 3.3'te özetlendi. Bunların 3'ünün yaşı, anemnezlerinde belirtilmemiştir. Yaşları belli olan 19 hayvanın yaş ortalaması 9,9'du. Kronik nefrozis görülen hayvanların yaş ortalaması ise 10,7 olarak belirlendi. Bu olguların 15'i erkek (% 68,2), 7'si dişi (% 31,8). Irklara göre dağılımları ise 4 Terrier (% 18,2), 4 Melez (% 18,2), 3 Husky (% 13,6), 3 Alman Çoban (% 13,6), 1 Golden Retriever (% 4,5), 1 Beagle (% 4,5), 1 Kangal (% 4,5), 1 Setter (% 4,5) şeklinde olup 4 hayvanın ırkı (% 18,2) ise belirlenememiştir.

Nefrozis olarak değerlendirilen olguların tümünde (22) hafiften şiddetliye kadar değişen oranlarda hidropik dejenerasyon ve/veya akut hücre şişkinliği gözlemlendi (Şekil 3.3). Nefrozis olgularının 8'ine, intersitisyel bölgelerde, fokal odaklar halinde hafif şiddette mononükleer hücre infiltrasyonu eşlik ediyordu. Ayrıca 8 hayvanın tubul lümenlerinde proteinöz filtrat mevcuttu.



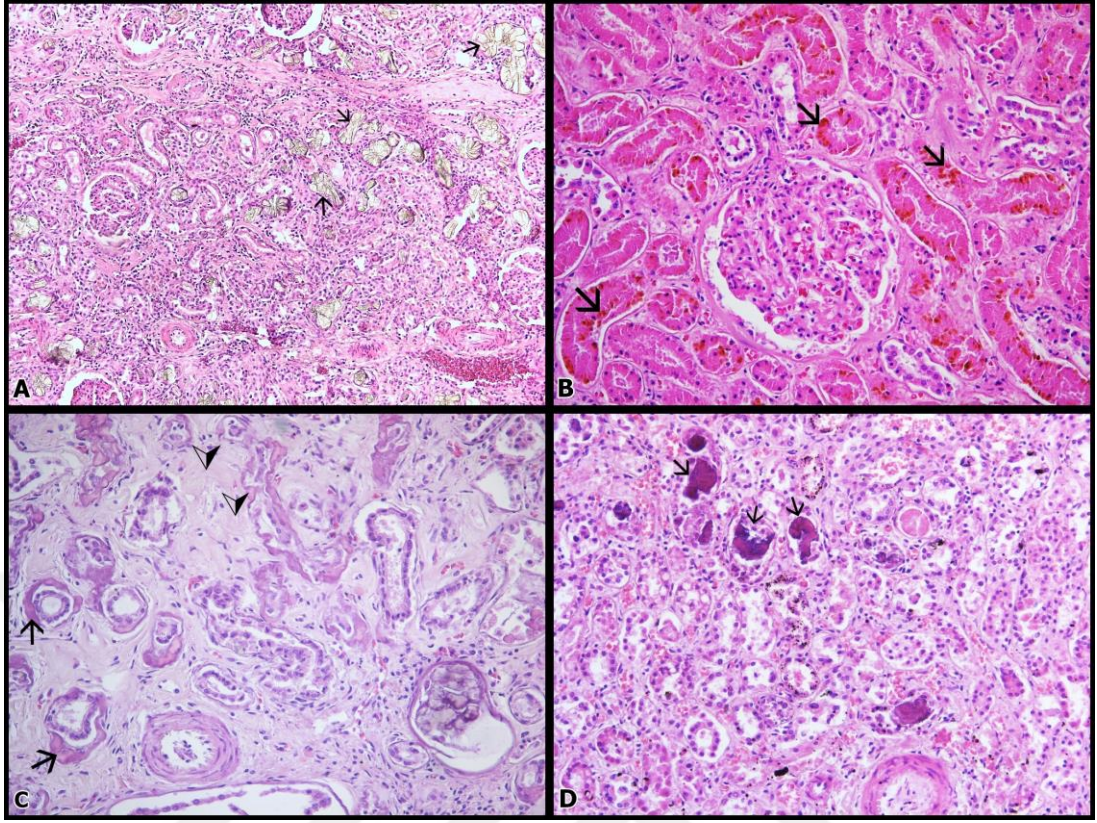
Şekil 3.3. Nefrozis, köpek. Tubul epitellerinde akut hücre şişkinliği (ok başı) ve hidropik dejenerasyon (oklar), 200x, Hematoksilin Eozin (HE).

Dejeneratif değişiklikler şekillenen böbreklerin 8'inin (% 36,4) tubul lümenlerinde kristallere rastlandı. Bunların 1'inde hafif, 5'inde orta, 2'sinde ise hemen hemen tüm sahalarda gözlenecek kadar şiddetliydi (Şekil 3.4A). Diğer 4 köpekte (% 18,2) ise tubul epitel sitoplazmalarında safra pigmenti birikimi mevcuttu (Şekil 3.4B).

Nefrozislerin 5'inde glomeruller etkilenmediğinden tubuler nefrozis olarak değerlendirildi. İkisinde sadece hidropik dejenerasyon ve akut hücre şişkinliği vardı. Kalan 3 hayvanın ikisinde dejeneratif değişikliklere mononükleer hücre infiltrasyonu

eşlik ettiğinden subakut; birinde ise bağ doku proliferasyonu bulunduğundan kronik tubuler nefrozis olarak tanımlandı.

Geriye kalan 17 nefrozis olgusunun 4'ünde, tubul epitellerinde dejeneratif değişiklikler yanında, glomerul bazal membran kalınlaşması, Bowman boşluğunda kistik genişlemeler, Bowman kapsülünün pariyetal yaprağı ve/veya tubul bazal membran kalınlaşması eşlik ettiğinden subakut nefrozis olarak değerlendirildi (Şekil 3.4C). Bunlardan 13'ü ise kronik karakterdeydi. Kronik olanlarda intersitisyel bölgede artan bağ dokusunda hiyalinizasyon (Şekil 3.4C) ve 5'inde global glomeruloskleroz dikkat çekti. Glomeruloskleroz olgularının 4'ü fokal, 1'i ise diffuz idi. Bunların birinde tubul epitelleri ve tubul lümenlerinde yoğun kireçlenmeler vardı (Şekil 3.4D). Özellikle yoğun bağ doku artışının olduğu bölgelerde, 5 hayvanda tubul lümenlerinin genişlediği veya tubullerin atrofik olduğu gözlemlendi.



Şekil 3.4. Nefrozis, köpek. A: Tubul lümenlerinde diffuz kristal birikimi (oklar) 50x, HE. B: Kolemik nefrozis; tubul epitellerinde safra pigmenti birikimi (oklar), 200x, HE. C: İntersitsiyel alanda artan bağ dokuda hiyalinizasyon (ok başları) ve tubul bazal membranında kalınlaşma (oklar), 200x, HE. D: Kireçlenme; tubul lümenlerinde kalsiyum birikimi (oklar), 200x, HE.

Çizelge 3.2. Köpeklerde saptanan nefrozislerin histopatolojik bulguları

Sıra No	Hayvan No	Tubulointersitsiyel değişiklikler									Glomeruler değişiklik		Teşhis
		MHI	Akut hücre şişkinliği	Hidropik dejenerasyon	Yağlı dejenerasyon	İkterik pigment	Tubul lümeninde kristal	TBM kalınlaşması	Fibrozis	GBM ve / veya BBM kalınlaşması	Glomeruloskleroz		
1	1	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Akut tubuler nefrozis
2	100	-	+++	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	Akut tubuler nefrozis
3	93	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	Subakut tubuler nefrozis
4	108	+	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	Subakut tubuler nefrozis
5	36	-	-	++	-	-	-	-	+	-	-	-	Kronik tubuler nefrozis
6	17	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	Subakut nefrozis
7	98	-	+++	-	-	-	-	+	-	+	-	-	Subakut nefrozis
8	99	-	+	--	-	-	-	-	-	+	-	-	Subakut nefrozis
9	105	-	++	-	-	+	+	-	-	+	-	-	Subakut nefrozis
10	46	+	-	+	-	+++	-	-	+	++	-	-	Kronik kolemik nefrozis
11	104	-	++	-	-	+	-	-	+	++	+	-	Kronik kolemik nefrozis
12	6	+	++	-	-	-	++	+	++	+	+	-	Kronik nefrozis
13	9	+	++	-	-	-	++	-	+	++	-	-	Kronik nefrozis
14	19	+	+	++	-	-	+++	++	-	+++	-	-	Kronik nefrozis
15	38	+	-	++	-	-	+++	+	+	++	+++	-	Kronik nefrozis
16	83	-	++	++	-	-	-	-	+	+	-	-	Kronik nefrozis
17	86	+	++	+++	-	-	-	-	+	+++	-	-	Kronik nefrozis
18	90	+	+++	+++	-	-	-	-	+	+	-	-	Kronik nefrozis
19	102	-	-	++	-	-	-	-	+	+	-	-	Kronik nefrozis
20	112	-	+	-	-	++	++	-	++	-	+	-	Kronik nefrozis
21	119	-	+	-	-	-	++	-	+++	-	+	-	Kronik nefrozis
22	122	-	+++	+	-	-	++	+	+++	++	-	-	Kronik nefrozis

Çizelge 3.3. Nefrozis görülen köpeklerin yaş, ırk ve cinsiyet yönünden dağılımı

Sıra No	Hayvan No	Teşhis	Yaş	İrk	Cinsiyet
1	1	Akut tubuler nefrozis	3 A	*	E
2	100	Akut tubuler nefrozis	5 A	Alman Çoban	E
3	93	Subakut tubuler nefrozis	3 Y	Husky	D
4	108	Subakut tubuler nefrozis	15 Y	Terrier	E
5	36	Kronik tubuler nefrozis	5 Y	Alman Çoban	E
6	17	Akut nefrozis	14 Y	Setter	E
7	98	Subakut nefrozis	15 Y	Melez	D
8	99	Subakut nefrozis	11 Y	Melez	E
9	105	Subakut nefrozis	12 Y	Terrier	D
10	46	Kronik kolemik nefrozis	*	Golden Retriever	E
11	104	Kronik kolemik nefrozis	15 Y	Melez	D
12	6	Kronik nefrozis	15 Y	Kangal	E
13	9	Kronik nefrozis	18 Y	Terrier	D
14	19	Kronik nefrozis	1 Y	*	E
15	38	Kronik nefrozis	4 Y	Alman Çoban	E
16	83	Kronik nefrozis	*	Melez	D
17	86	Kronik nefrozis	12 Y	Terrier	E
18	90	Kronik nefrozis	3 Y	*	E
19	102	Kronik nefrozis	17 Y	Husky	E
20	112	Kronik nefrozis	17 Y	Husky	E
21	119	Kronik nefrozis	*	*	E
22	122	Kronik nefrozis	11 Y	Beagle	D

Not: * İrk ve / veya yaşı belirlenememiştir, A: Ay, Y: Yaş, D: Dişi, E: Erkek

3.1.1.2. Nefritise İlişkin Bulgular

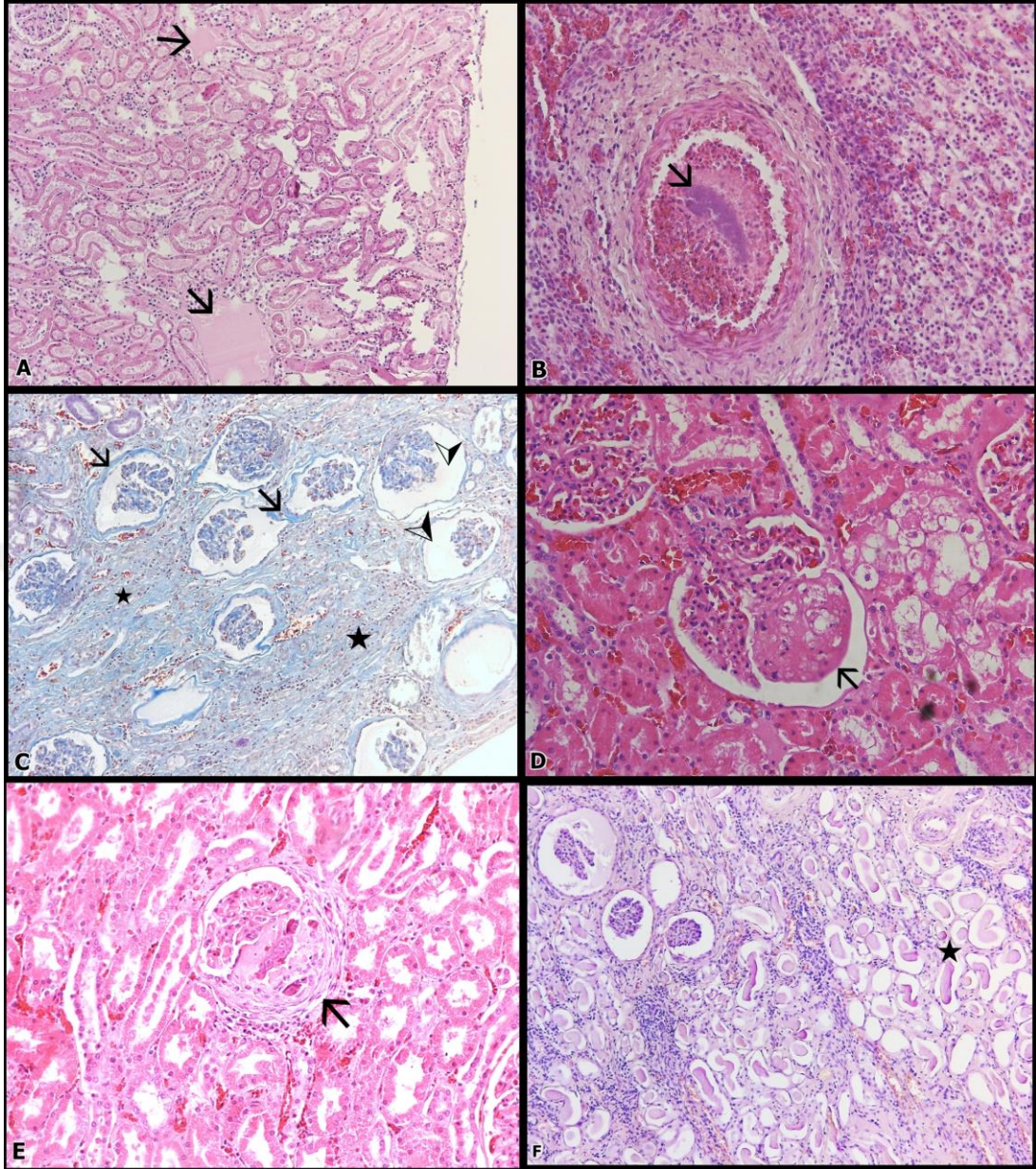
İncelenen hayvanların 15'inin böbreklerinde çift taraflı olarak yangısal değişiklikler baskındı. Gözlenen histopatolojik bulgular Çizelge 3.4'de özetlendi. Yangısal değişikliklerin 11'ine dişilerde (% 73,3), 4'üne erkeklerde (% 26,7) rastlandı. Yaş ortalaması 10,9 idi. Kronik olguların yaş ortalaması ise 12,3 olarak belirlendi. İrklara göre dağılımları 4 Terrier (% 26,7), 2 Golden Retriever (% 13,3), 2 Kangal (% 13,3), 1 Buldog (% 6,7), 1 Cocker Spaniel (% 6,7), 1 Belçika Malinois (% 6,7), 1

Melez (% 6,7), 1 Boxer (% 6,7) olup iki köpeğin ırkı (% 13,3) belirlenemedi. Köpeklerde rastlanılan yangısal değişikliklerin ırk, yaş ve cinsiyet yönünden dağılımı Çizelge 3.5'te özetlendi.

Nefritislerin 3'ünde glomeruller etkilenmemiştir ve yalnızca intersitisyel nefritis olarak değerlendirildi. Bunların 2'sinde tubuller arasında ödem (Şekil 3.5A) ve nötrofil lökositler bulunduğu akut purulent intersitisyel nefritis şeklinde tanımlandı. Ayrıca birinde mikrop kümeleri ile trombozlu damarlar gözlemlendi (Şekil 3.5B). Birinde ise bu bölgelerde mononükleer hücre infiltrasyonu ve bağ dokusu proliferasyonu şekillendiğinden kronik intersitisyel nefritis olarak değerlendirildi.

On iki köpekte ise tubulointersitisyel bölgedeki değişikliklerle beraber glomerullerde, glomerul bazal membran ve/veya Bowman kapsülünün pariyetal yaprağında kalınlaşma; Bowman boşluğunda kistik genişlemeler gibi değişiklikler dikkat çekti (Şekil 3.5C). Bu bakımdan nefritis olarak tanımlandı. Bunlardan birisi subakut, 11'i ise kronik karakterdeydi.

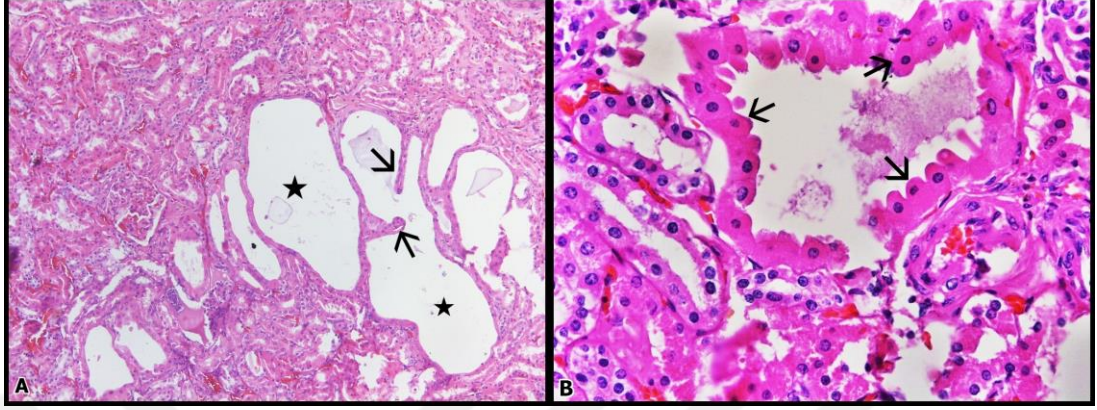
Kronik karakterde nefritis olan 11 hayvanının 6'sında şiddetli (Şekil 3.5C), 1'inde orta derecede ve 4'ünde hafif derecede intersitisyel bağ doku proliferasyonu mevcuttu. Özellikle fibrozisin şiddetli olduğu sahalarda tubuller tamamen ortadan kalktığından glomerul sayısı artmış gibi bir manzarayla karşılaşıldı. Altı hayvanda glomeruller pembe homojen yapıdaydı ve glomeruloskleroz olarak tanımlandı. Bunlardan 1'inde diffuz, 4'ünde ise orta şiddette ve global; birinde ise orta şiddette ve segmental glomeruloskleroz ile karşılaşıldı (Şekil 3.5D). Ayrıca bir olguda birkaç glomerul kresentik görünümdeydi (Şekil 3.5E). Beş kronik nefritisli hayvanın böbrek tubul lümenlerinde pembe homojen proteinöz filtrat mevcuttu. İkisinde proteinöz filtrat dolayısıyla tiroid manzarasında (tiroidizasyon şeklinde) sahalara dikkat çekti (Şekil 3.5F).



Şekil 3.5. Nefritis, köpek. A: İntertubuler ödem (oklar) 100x, HE. B: Damarda bakteri kümesi (ok) ve tromboz, 200x, HE. C: Bowman pariyetal yaprağında bazal membran kalınlaşması (oklar) ve boşluğunda genişleme (ok başları); interstisyel bağ dokusu artışı (yıldızlar), 100x, Masson'un trikrom boyaması. D: Segmental glomeruloskleroz (ok) 400x, HE. E: Kresentik glomerulonefritis (ok) 200x, HE. F: Tubullerde tiroidizasyon (yıldız) 100x, HE.

Özellikle bağ doku artışının olduğu bölgelerde 5 hayvanda tubul lümenlerinde kistik genişlemeye ve tubul epitellerinde yassılaşmaya rastlandı (Şekil 3.6A). Kronik nefritli 3 köpekte ayrıca böbrek tubul epitellerinde papiller hiperplazi (Şekil 3.6A)

ve hipertrofi (Şekil 3.6B) dikkati çekti. Yangısal değişiklikler şekillenen böbrekler içinde kronik olguların oranı ise % 80 (12/15) olarak tespit edildi.



Şekil 3.6. A: Nefritis, köpek. Tubullerde kistik genişleme (yıldızlar) ve papiller hiperplazi (oklar), 100x, HE. B: Tubul epitellerinde hipertrofi (oklar), 400x, HE.

Çizelge 3.4. Nefritis görülen köpek böbreklerinde histopatolojik bulgular

Sıra No	Hayvan No	Tubulointersitsiyel değişiklikler				Glomeruler değişiklikler		Teşhis
		MHI	Nötrofil lökosit infiltrasyonu	TBM kalınlaşması	Fibrozis	GBM ve / veya BBM kalınlaşması	Glomeruloskleroz	
1	79	-	+	-	-	-	-	Akut intersitsiyel purulent nefritis
2	115	-	++	-	-	-	-	Akut intersitsiyel purulent nefritis
3	118	+	-	-	++	-	-	Kronik intersitsiyel nefritis
4	30	+	-	-	-	++	-	Subakut nefritis
5	14	++	-	-	+++	++	++	Kronik nefritis
6	22	++	-	-	++	-	++	Kronik nefritis
7	24	+	-	-	+	++	-	Kronik nefritis
8	25	++	-	++	+++	+++	++	Kronik nefritis
9	29	+	-	+	+	++	-	Kronik nefritis
10	33	++	-	++	+++	++	-	Kronik nefritis
11	45	+	-	-	+++	+	-	Kronik nefritis
12	57	+	-	-	+	++	-	Kronik nefritis
13	74	+	-	-	+	++	++	Kronik nefritis
14	92	++	-	-	+++	++	++	Kronik nefritis
15	94	++	-	-	+++	+	+++	Kronik nefritis

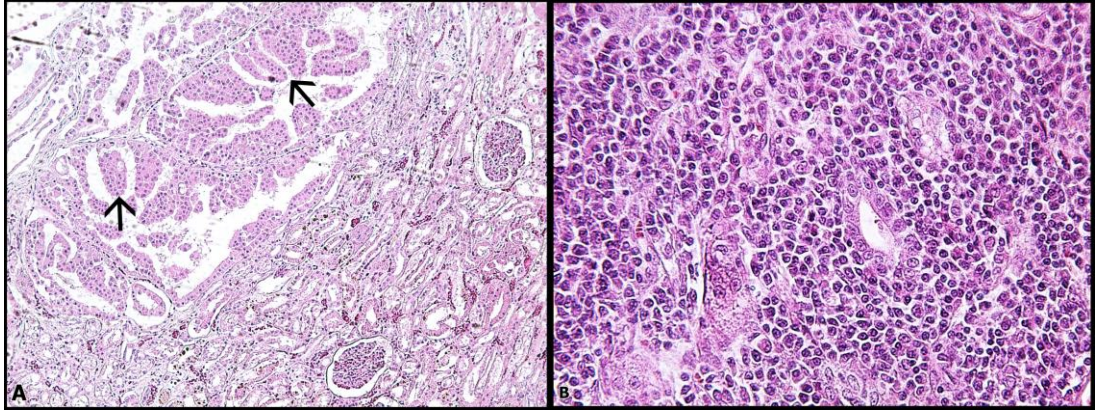
Çizelge 3.5. Nefritis görülen köpeklerin yaş, ırk ve cinsiyet yönünden dağılımı

Sıra No	Hayvan No	Teşhis	Yaş	İrk	Cinsiyet
1	79	Akut intersitisyel purulent nefritis	2 Y	Golden Retriever	D
2	115	Akut intersitisyel purulent nefritis	18 A	*	D
3	118	Kronik intersitisyel nefritis	15 Y	Terrier	D
4	30	Subakut nefritis	8 Y	Terrier	D
5	14	Kronik nefritis	14 Y	Golden Retriever	D
6	22	Kronik nefritis	9 Y	Bulldog	E
7	24	Kronik nefritis	6 A	Kangal	E
8	25	Kronik nefritis	12 Y	*	E
9	29	Kronik nefritis	13 Y	Cocker Spaniel	D
10	33	Kronik nefritis	12 Y	Kangal	D
11	45	Kronik nefritis	8 Y	Belçika Malinois	D
12	57	Kronik nefritis	12 Y	Melez	D
13	74	Kronik nefritis	11 Y	Boxer	E
14	92	Kronik nefritis	14 Y	Terrier	D
15	94	Kronik nefritis	15 Y	Terrier	D

Not: * İrki belirlenmemiştir, A: Ay, Y: Yaş, D: Dişi, E: Erkek

3.1.1.3. Köpeklerde Rastlanan Diğer Bulgular

Köpeklerde nefritis ve nefrozisler dışında 10 yaşında-bir köpekte sağ böbrekte tam, sol böbrekte ise kısmi hidronefroza rastlandı. Özellikle sağ böbreğin pelvisi olukça genişti. Korteks ve medulla ise daralmıştı. İki hayvanın böbreklerinde infarktüsle karşılaşıldı. Ayrıca 5'inin böbreklerinde neoplaziye (1 primer, 4 metastatik) rastlandı. Neoplazilerin 1'i adenom (Şekil 3.7A), 2'si lenfoma (Şekil 3.7B), 1'i plazmasitom ve 1'i ise malign melanom olarak tanımlandı. Söz konusu hayvanların yaş, ırk ve cinsiyet yönünde dağılımları Çizelge 3.6'da verilmiştir.



Şekil 3.7. A: Köpekte renal adenom: Tubullerde papiller üremeler (oklar), 100x, HE. B: Köpekte lenfoma: Atipik lenfoid hücreler, 400x, HE.

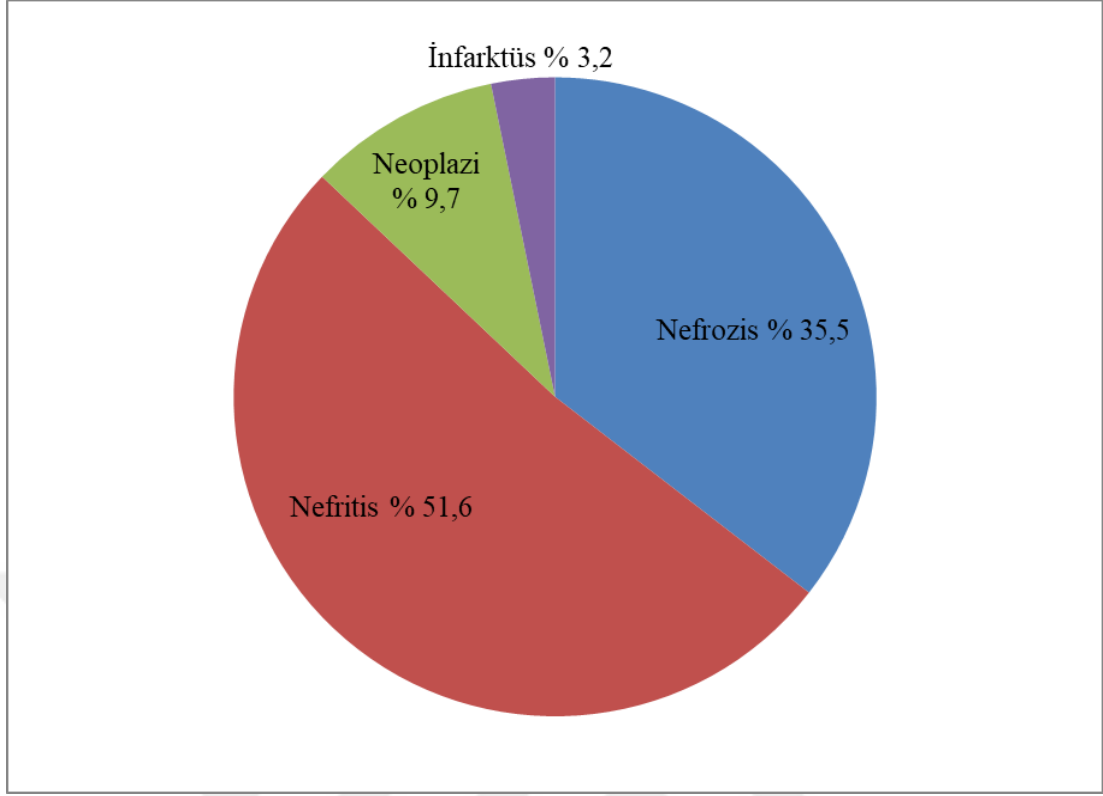
Çizelge 3.6. Nefrozis ve nefritis dışında rastlanılan lezyonlar

Hayvan No	Sıra No	Teşhis	Yaş	İrk	Cinsiyet ve Lokalizasyonu
1	78	Metastatik lenfoma	5 Y	Kangal	D, Sağda
2	111	Metastatik lenfoma	9Y	Golden Retriever	E, Sağda
3	109	Primer differensiyel papiller kortikal adenoma	12Y	Melez	E, Sağda
4	71	Metastatik malign melanom	19 Y	Terrier	E, Sağ ve sol
5	103	Metastatik plazmasitom	7 Y	Alman Çoban	E, Sağda
6	41	İnfarktüs	*	Melez	D, Solda
7	124	İnfarktüs	10 Y	Terrier	D, Solda
8	32	Hidronefroz	10 Y	Cocker	E, Sağ ve solda

Not: * Yaşı belirlenememiştir, A: Ay, Y: Yaş, D: Dişi, E: Erkek

3.1.2. Kedilerde Rastlanılan Histopatolojik Bulgular

İncelenen 46 kedi böbreğinin 31'inde farklı karakterde ve şiddette lezyona rastlandı. Bunların 16'sı nefritis, 11'i nefrozis, 1'i infarktüs ve 3'ü de neoplaziye ilişkin değişikliği (Şekil 3.8).



Şekil 3.8. Kedilerde tanımlanan patolojik bulguların dağılımları

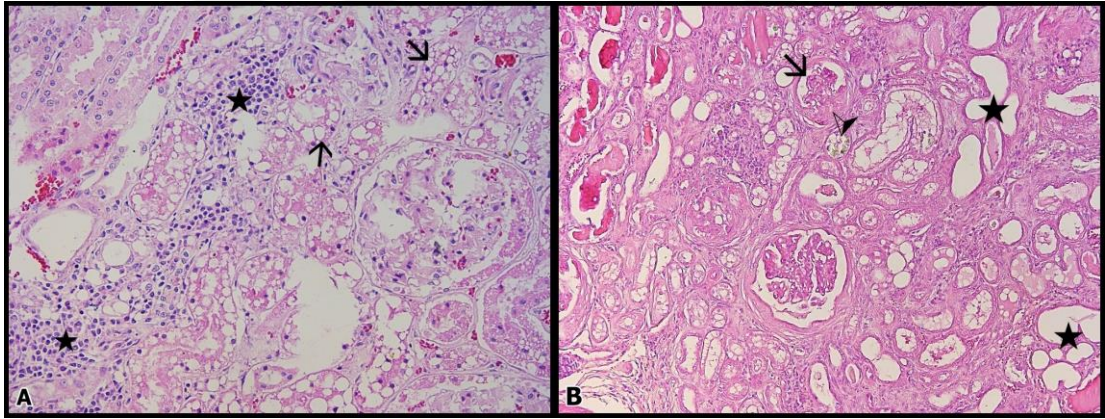
3.1.2.1. Nefroze İlişkin Bulgular

Kırk altı kedinin 11'inde çift taraflı olarak dejeneratif değişiklikler ile birikimler ağırlıktaydı. Gözlenen histopatolojik değişiklikler Çizelge 3.7'de özetlendi.

Nefrozis saptanan hayvanların yaş, ırk ve cinsiyet yönünden dağılımları Çizelge 3.8'de özetlenmiştir. Beş kedinin yaşı anemnezlerinde belirtilmemiş olup yaşları bilinen diğer 6'sının yaş ortalaması 6,2'dir. Nefrozis olgularının 3'ü erkek (% 27,3), 8'i ise dişilerde (% 72,7) gözlemlendi. Bunların ırkları 2'si Tekir (% 18,2), 2'si Melez (% 18,2), 1'i Van (% 9,1) şeklinde kaydedilmiş olup 6'sının ırkı (% 54,5) tespit edilememiştir.

Nefrotik değişiklikler akut hücre şişkinliği, hidropik dejenerasyon ve/veya yağlı dejenerasyon şeklindeydi (Şekil 3.9A). Bunların 3'üne az miktarda mononükleer hücre infiltrasyonu eşlik ediyordu (Şekil 3.9A). Ayrıca 6'sının tubul lümenlerinde proteinöz filtrat mevcuttu.

Nefrozis görülen olguların 4'ünde glomeruller etkilenmediğinden sadece tubulonefroz olarak değerlendirildi. Bunların 2'si akut, diğer ikisi subakuttu. Yedisinde ise hem tubulointersitsiyel bölge hem de glomeruller etkilendiğinden nefrozis olarak tanımlandı. Bunların ise 5'i subakut, 2'si kronik karakterli idi. Kronik olanların ikisinde glomeruloskleroz yanında tubul lümenlerinde kristaller fark edildi (Şekil 3.9B). Kronik nefrozis şekillenen 2 hayvanda, tubul bazal membranlarda kireçlenmeler de gözlemlendi. Dejeneratif değişiklikler şekillenen böbreklerde kronik nefrozis oranı ise % 18,2 (2/11) olarak tespit edildi.



Şekil 3.9. Nefrozis, kedi. A: Tubul epitellerinde yağlı dejenerasyon (oklar) ve mononükleer hücre infiltrasyonu (yıldızlar), 200x, HE. B: Glomeruloskleroz (ok), tubul lümenlerinde kristaller (ok başı) ve tubullerde kistik genişlemeler (yıldızlar) 100x, HE.

Çizelge 3.7. Kedilerde saptanan nefrozislerin histopatolojik bulguları

Sıra No	Hayvan No	Tubulointerstitiyel değişiklikler									Glomeruler değişiklik		Teşhis
		MHI	Akut hücre şişkinliği	Hidropik dejenerasyon	Yağlı dejenerasyon	İkterik pigment	Tubul lümeninde kristal	TBM kalınlaşması	Fibrozis	GBM ve / veya BBM kalınlaşması	Glomeruloskleroz		
1	27	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	Akut tubuler nefrozis	
2	80	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	Akut tubuler nefrozis	
3	47	-	-	++	++	-	-	+	-	-	-	Subakut tubuler nefrozis	
4	69	++	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	Subakut tubuler nefrozis	
5	2	-	+	-	++	-	-	+	-	+	-	Subakut nefrozis	
6	34	-	-	++	-	-	-	+	-	+	-	Subakut nefrozis	
7	55	-	-	-	+++	-	-	-	-	+	-	Subakut nefrozis	
8	88	-	+	+	-	-	-	+	-	+	-	Subakut nefrozis	
9	97	+	-	+++	-	-	-	+	-	+	-	Subakut nefrozis	
10	51	+++	-	-	-	-	++	-	+	+++	++	Kronik nefrozis	
11	125	-	+	-	-	-	+	-	++	+	++	Kronik nefrozis	

Çizelge 3.8. Nefrozis görülen kedilerin yaş, ırk ve cinsiyet yönünden dağılımı

Sıra No	Hayvan No	Teşhis	Yaş	İrk	Cinsiyet
1	27	Akut tubuler nefrozis	*	*	E
2	80	Akut tubuler nefrozis	*	*	D
3	47	Subakut tubuler nefrozis	*	*	D
4	69	Subakut tubuler nefrozis	8 Y	*	E
5	2	Subakut nefrozis	*	*	D
6	34	Subakut nefrozis	*	*	D
7	55	Subakut nefrozis	1 Y	Tekir	E
8	88	Subakut nefrozis	1 Y	Van	D
9	97	Subakut nefrozis	3 Y	Melez	D
10	51	Kronik nefrozis	17 Y	Tekir	D
11	125	Kronik nefrozis	7 Y	Melez	D

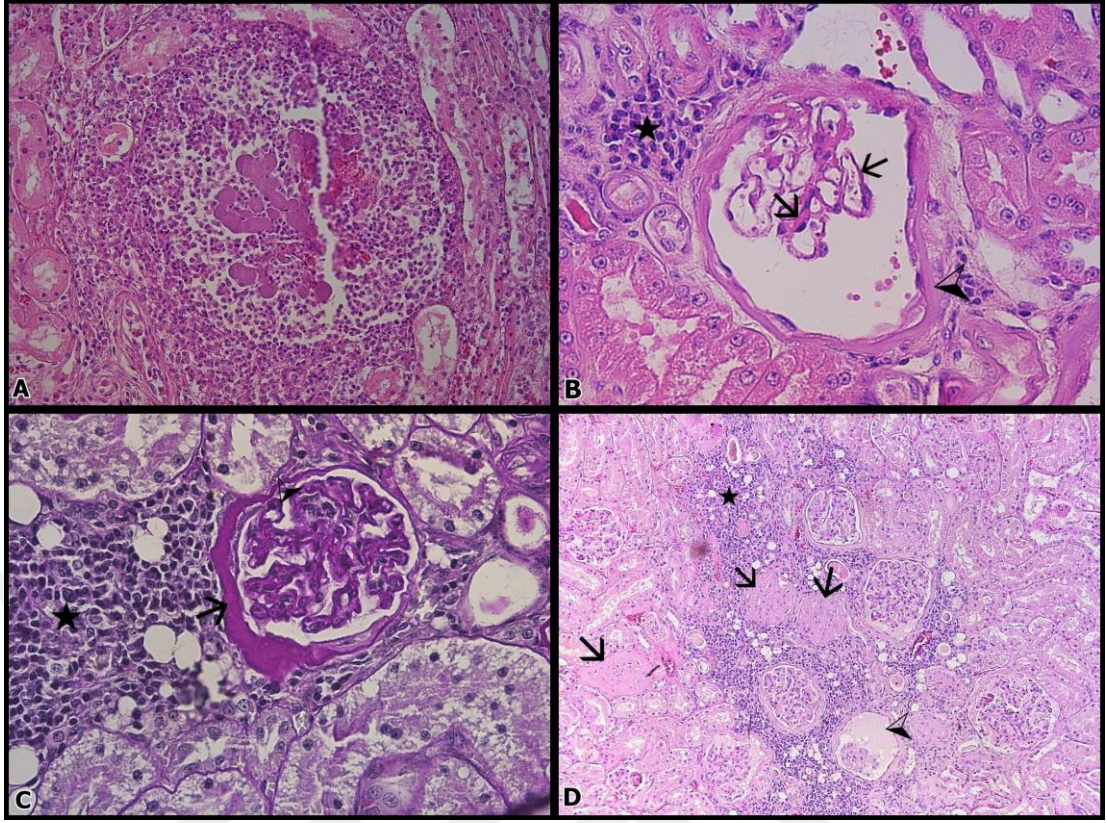
Not: * İrki belirlenmemiş ve / veya yaşı belirtilmemiştir, A: Ay, Y: Yaş, D: Dişi, E: Erkek

3.1.2.2. Nefritise İlişkin Bulgular

On altı nefritis olgusu her iki böbrekte de mevcuttu. Beşinin böbrek tubul lümenlerinde proteinöz filtrata rastlandı. Böbreklerinde yangısal değişikliklerin şekillendiği hayvanların ikisinin yaşı anemnezlerinde belirtilmemiş olup yaş ortalaması 10,8 olarak belirlendi. Kronik nefritisli kedilerin yaş ortalaması ise 12,5'tir. Yangısal değişikliklerinin 10'u dişilerde (% 62,5) rastlanırken sadece 6'sı erkeklerde (% 37,5) rastlanmıştır. Irklara göre dağılımı ise Melez 7 (% 43,7), Tekir 2 (% 12,5), Sarman 1 (% 6,3), Ankara 1 (% 6,3) şeklinde olup 5 tanesinin (% 31,3) ırkı belirlenemedi. Nefritis görülen hayvanlarda gözlenen histopatolojik değişiklikler Çizelge 3.9'da; hayvanların yaş, ırk ve cinsiyet yönünden dağılımı ise Çizelge 3.10'da verilmiştir.

İki kedide sadece intersitisyel nefritise rastlandı. Bunların 1'i subakut purulent, 1'i ise kronik karakterdeydi. Purulent olan olguda nötrofil lökosit ve bakteri kümelerinden şekillenen mikroapseler dikkat çekti (Şekil 3.10A).

Diğer 14 kedide ise hem tubulointersitisyel bölgede hem de glomerullerde değişiklikler gözlendi ve nefritis olarak tanımlandı. Bunların 3'ü subakut, 11'i kronikti. Kronik olanlarda intersitisyel bölgedeki mononükleer hücre infiltrasyonuna glomerul bazal membranlarında ve Bowman pariyetal yaprağında kalınlaşma eşlik ediyordu (Şekil 3.10B ve C). İntersitisyel bölgede bağ doku proliferasyonu gözlenen 12 olgunun 5'inde glomeruloskleroz (Şekil 3.10D) ve/veya hiposelülerite fark edildi. Beşinde kistik tubuler dilatasyon ve 1'inde tiroidizasyon mevcuttu. Yangısal değişiklikler şekillenen böbrekler içindeki kronik nefritis oranı % 75 (12/16) olarak tespit edildi.



Şekil 3.10. Nefritis, kedi. A: Nötrofil lökosit ve bakteri kümelerinden oluşan mikroapse; 200x, HE, B: İntersitisyel bölgede MHI (yıldız) ve glomerul kapıllarlarının bazal membranda kalınlaşma (fenestrasyon) (oklar) ile Bowman kapsülünün bazal membranda kalınlaşma (okbaşı); 400x, HE, C: İntersitisyel bölgede MHI (yıldız) ve glomerul kapıllar bazal membranda kalınlaşma (ok başı) ile Bowman kapsülü pariyetal yaprak bazal membranda kalınlaşma, 400x, Periyodik Asit Schiff (PAS) D: İntersitisyel MHI (yıldız); kistik Bowman boşluğu (ok başı), atrofik glomerul ve hiyalize (oklar) glomeruller 100x, HE.

Çizelge 3.9. Nefritis görülen kedi böbreklerinde histopatolojik bulgular

Sıra No	Hayvan No	Tubulointersitisel değişiklikler				Glomeruler değişiklikler		Teşhis
		MHI	Nötrofil lökosit infiltrasyonu	TBM kalınlaşması	Fibrozis	GBM ve / veya BBM kalınlaşması	Glomeruloskleroz	
1	121	+	+++	-	-	-	-	Subakut intersitisyel purulent nefritis
2	96	+	++	-	-	++	-	Subakut purulent nefritis
3	120	+	++	-	+	++	-	Kronik purulent nefritis
4	87	+	-	-	+	-	-	Kronik intersitisyel nefritis
5	26	++	-	+	-	++	-	Subakut nefritis
6	39	+	-	-	-	+	-	Subakut nefritis
7	13	++	-	++	+	+++	-	Kronik nefritis
8	3	+	-	-	+	++	-	Kronik nefritis
9	11	++	-	-	+	++	+	Kronik nefritis
10	59	++	-	+	+	+	-	Kronik nefritis
11	63	++	-	+	+	++	+	Kronik nefritis
12	65	++	-	-	+	++	-	Kronik nefritis
13	73	++	-	-	++	++	++	Kronik nefritis
14	95	+++	-	-	+++	+++	+++	Kronik nefritis
15	101	++	-	++	+	++	++	Kronik nefritis
16	117	+++	-	+	++	++	-	Kronik nefritis

Çizelge 3.10. Nefritis görülen kedilerin yaş, ırk ve cinsiyet dağılımı

Sıra No	Hayvan No	Teşhis	Yaş	İrk	Cinsiyet
1	121	Subakut intersitisyel purulent nefritis	3 A	Melez	D
2	96	Subakut purulent nefritis	9 Y	Sarman	E
3	120	Kronik purulent nefritis	5 Y	Melez	D
4	87	Kronik intersitisyel nefritis	5 Y	*	D
5	26	Subakut nefritis	2 Y	Melez	D
6	39	Subakut nefritis	15 Y	Melez	E
7	13	Kronik nefritis	12 Y	*	E
8	3	Kronik nefritis	15 Y	Melez	D
9	11	Kronik nefritis	*	*	E
10	59	Kronik nefritis	21 Y	Tekir	D
11	63	Kronik nefritis	10 Y	*	D
12	65	Kronik nefritis	*	*	E
13	73	Kronik nefritis	11 Y	Melez	D
14	95	Kronik nefritis	19 Y	Tekir	D
15	101	Kronik nefritis	14 Y	Melez	D
16	117	Kronik nefritis	13 Y	Ankara	E

Not: * İrki veya yaşı belirlenememiştir, A: Ay, Y: Yaş, D: Dişi, E: Erkek

3.1.2.3. Kedi Böbreklerinde Rastlanılan Diğer Lezyonlar

Kedilerde nefritis ve nefrozislerin dışında 2 lenfoma ve 1 böbrek hücre karsinomu (renal cell carcinoma) gözlemlendi. Sekiz yaşında erkek bir kedinin sağ böbreğinde infarktüse rastlandı. Bu hayvanların yaş, ırk ve cinsiyet yönünden dağılımı Çizelge 3.11’de verilmiştir.

Çizelge 3.11. Nefrozis ve nefritis dışında rastlanılan lezyonlar

Sıra No	Hayvan No	Teşhis	Yaş	İrk	Cinsiyet ve Lokalizasyonu
1	75	Primer renal cell carcinoma	16Y	Siyam	E, sağda
2	89	Metastatik lenfoma	18Y	Melez	D, sol ve sağ da
3	106	Metastatik lenfoma	1,5 Y	Melez	E, sol ve sağda
4	48	İnfarktüs	8 Y	*	E, sağda

Not: * İrki belirlenememiştir, A: Ay, Y: Yaş, D: Dişi, E: Erkek

3.2. İmmunohistokimyasal Bulgular

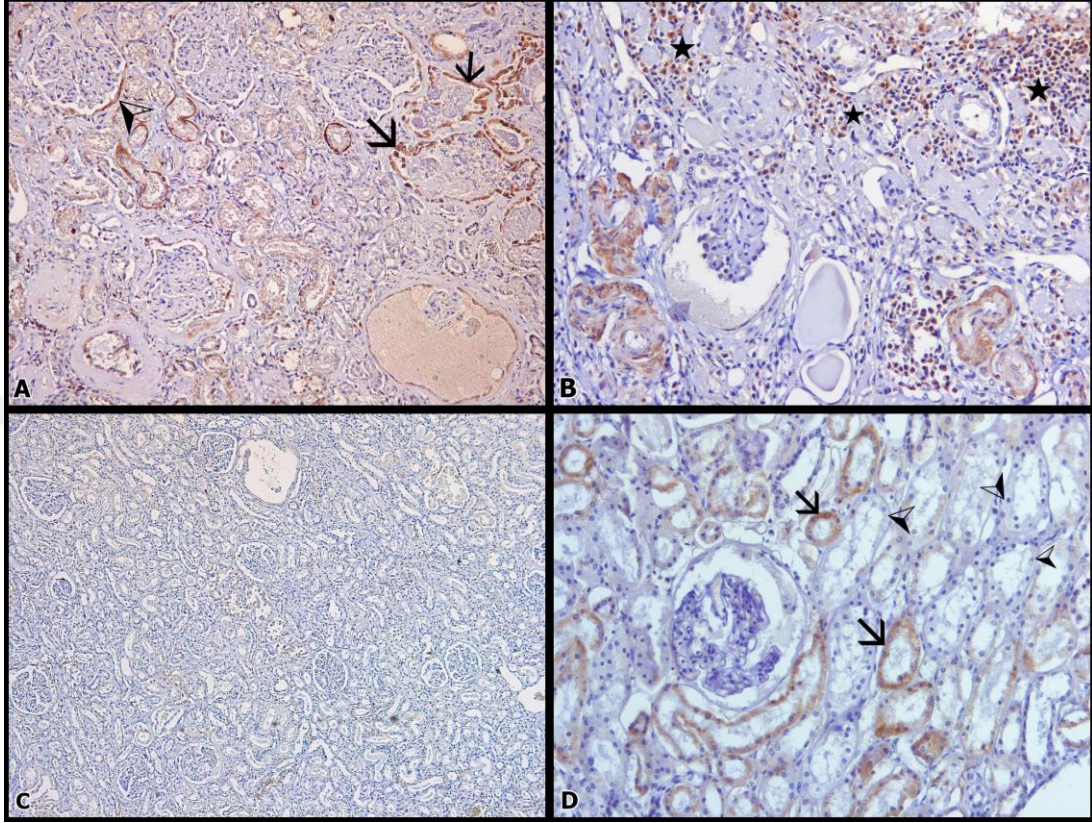
Köpek ve kedilerde EMT'nin değerlendirilmesi için ABC-P yöntemi uygulanarak yapılan immunohistokimyasal incelemelerde kronik değişiklikler tespit edilen 12 köpek (5 nefrozis, 7 nefritis) ve 7 kedi (2 nefrozis, 5 nefritis) böbreği incelendi. Endojen biyotin blokajı yapılmadan farklı süre sıcaklık uygulandığında böbrek kesitlerinin çamurumsu manzarada hatalı pozitiflik verdiği görüldü. Bu durum böbreklerin endojen biyotinden zengin olmasına bağlandı. Endojen biyotin blokajı yapıldığında ise hatalı pozitiflikler önlendi.

3.2.1. Fibrozisli Köpek Böbreklerinin EMT Yönünden İncelenmesi

TGF-β1: Bazı dejenere tubul epitellerinin sitoplazmasında, özellikle bazal bölümünde, orta şiddette homojen yapıda pozitiflikler gözlemlendi. Kistik dilate tubul epitel hücreleri ile kistik dilate ve/veya bazal membranı kalınlaşmış glomerullerdeki pariyetal epitel hücrelerinin çoğunun orta şiddette, homojen yapıda pozitif olduğu saptandı (Şekil 3.11A). Fibrozise eşlik eden yangısal hücrelerin çoğu da pozitif (Şekil 3.11B). Kontrol kesitleri negatif (Şekil 3.11C).

E kaderin: Fibrozis şekillenen böbreklerin normal tubul epitel hücrelerinin çoğunun sitoplazmasında, orta şiddette ve granüler tarzda E kaderin pozitifliği

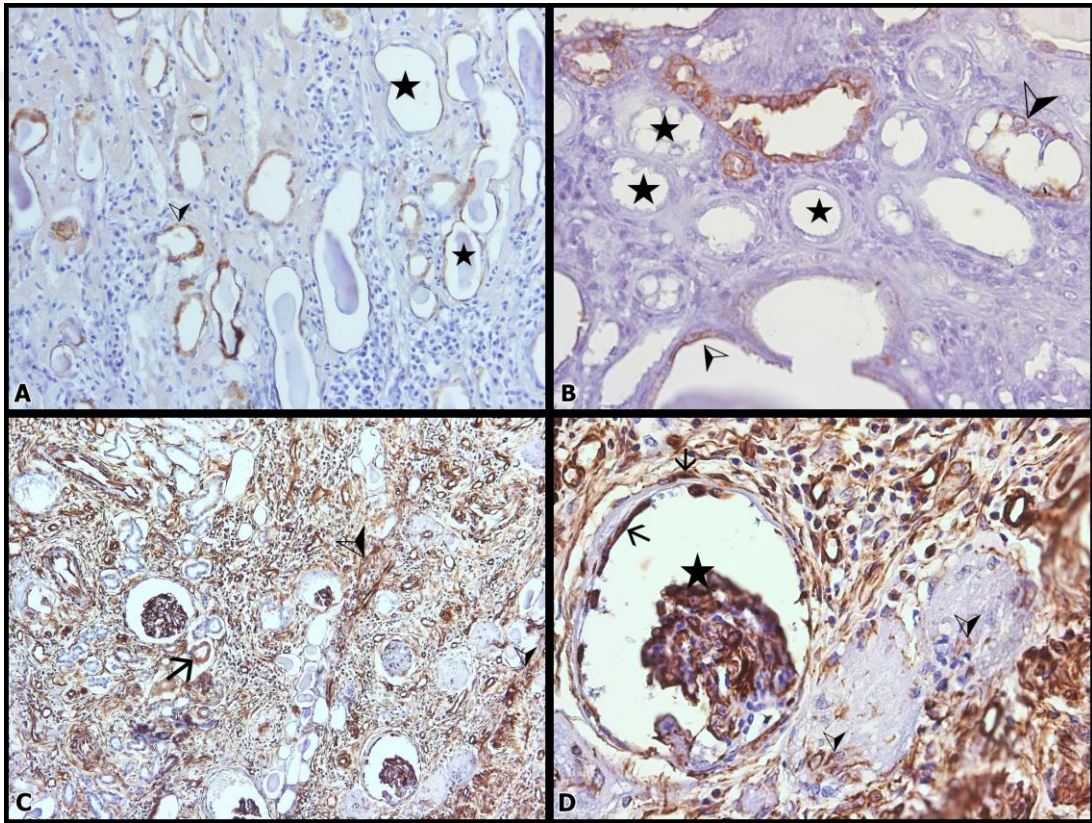
mevcut iken hidropik dejenerasyon veya akut hücre şişkinliği bulunan tubul epitelleri E kaderin negatif (Şekil 3. 11D).



Şekil 3.11. ABC-P yöntemi, köpek A: Kistik tubul epitel hücreleri (oklar) ile bazal membranı kalınlaşmış Bowman kapsülünün pariyetal hücrelerinde (ok başı) TGF- β 1 pozitifliği, 100x, B: Fibroze eşlik eden yangısal hücrelerde (yıldızlar) TGF- β 1 pozitifliği, 200x, C: Kontrol kesiti böbrek dokusu, TGF- β 1 negatif, 50x. D: Normal tubul epitel hücrelerinin sitoplazmasında E kaderin pozitifliği (oklar); hidropik dejenerasyona veya akut hücre şişkinliğine uğramış tubul epitellerinde E kaderin negatifliği (ok başları), 200x.

Sitokeratin: Yangısal hücre infiltrasyonu ve fibrozis bölgelerinde; özellikle kistik dilate ve/veya atrofik tubul epitelleri (Şekil 3.12A) ile dejenere tubul epitellerinde (Şekil 3.12B) sitokeratin pozitifliğinin azaldığı dikkat çekti. Özellikle kübik olan tubul epitellerinin sitoplazmalarında homojen görünümde güçlü pozitiflik gözlenirken yassılaştırmış tubul epitellerinde pozitifliğin azaldığı veya kaybolduğu fark edildi (Şekil 3.12A, B). Normal glomerullerin pariyetal epitel hücrelerinde de hafif pozitiflik varken dejenere olanlarda herhangi bir pozitifliğe rastlanmadı.

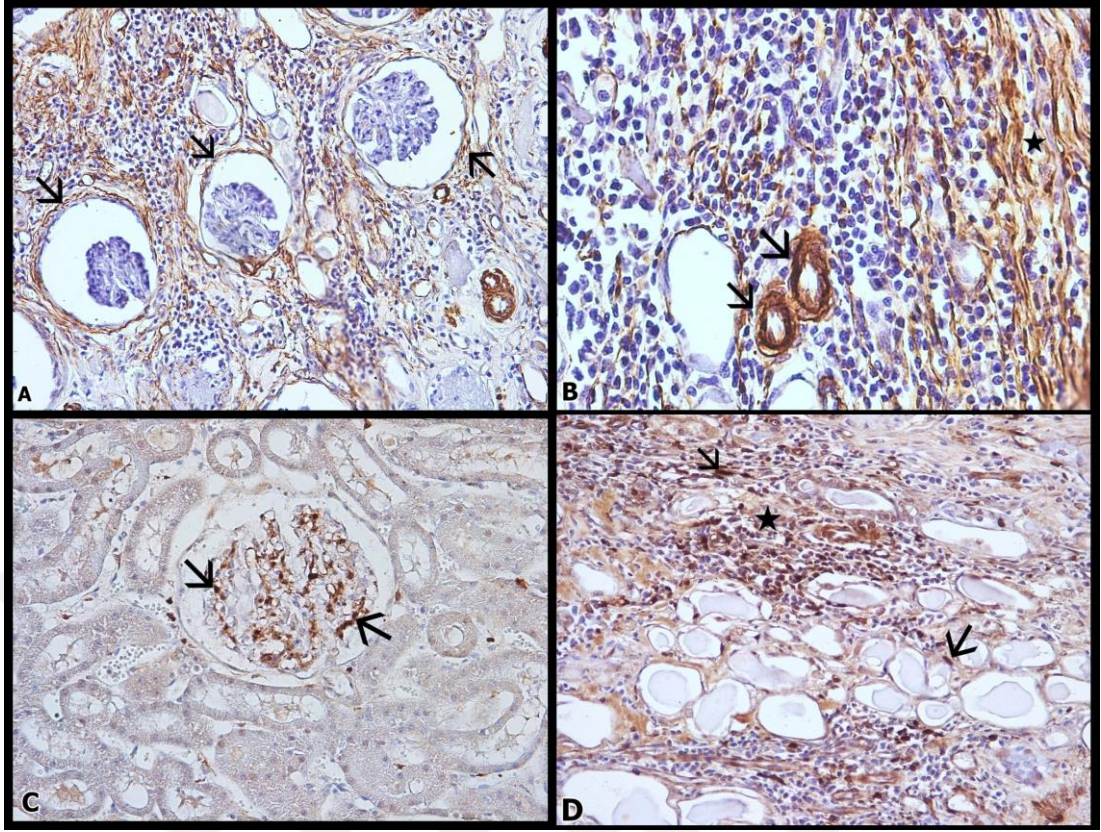
Vimentin: İntersitsiyel bölgelerde, özellikle bağ doku artışı bulunan alanlarda tüm mekik şekilli hücrelerin şiddetli pozitiflik verdiği saptandı. Ancak yoğun bağ doku artışı ve hücre infiltrasyonu alanlarında tubul epitellerinin sitoplazmalarında pozitiflik çok hafifti (Şekil 3.12C). Köpek böbreklerinde hemen hemen bütün podositler vimentin yönünden homojen güçlü pozitiflik gösterdi. Ancak glomerulosklerozis şekillenenlerde pozitiflik azalmaktaydı. Hasar görmüş glomerullerin pariyetal epitel hücreleri ile periglomeruler alandaki mekik şekilli hücreler hafif pozitifliği (Şekil 3.12D).



Şekil 3.12. ABC-P yöntemi, köpek. A: Fibrozis bölgelerindeki kistik dilate tubul epitellerinde azalan (ok başı) veya kaybolan (yıldızlar) sitokeratin pozitifliği, 200x. B: Fibrozis bölgelerindeki dejenere tubul epitellerinde azalan (ok başları) veya kaybolan (yıldızlar) sitokeratin pozitifliği; 400x, C: İntersitsiyel bölgelerdeki mekik şekilli hücrelerde şiddetli vimentin pozitifliği (ok başı), tubul epitellerinin sitoplazmalarında hafif pozitiflik (ok), 100x. D: Glomerular podositlerde güçlü vimentin pozitifliği (yıldız), glomerulosklerozis şekillenenlerde hafif pozitiflik (ok başları), hasar görmüş Bowman kapsülünün pariyetal epitel hücreleri ile periglomeruler alandaki mekik şekilli hücrelerde (oklar) hafif pozitiflik, 400x.

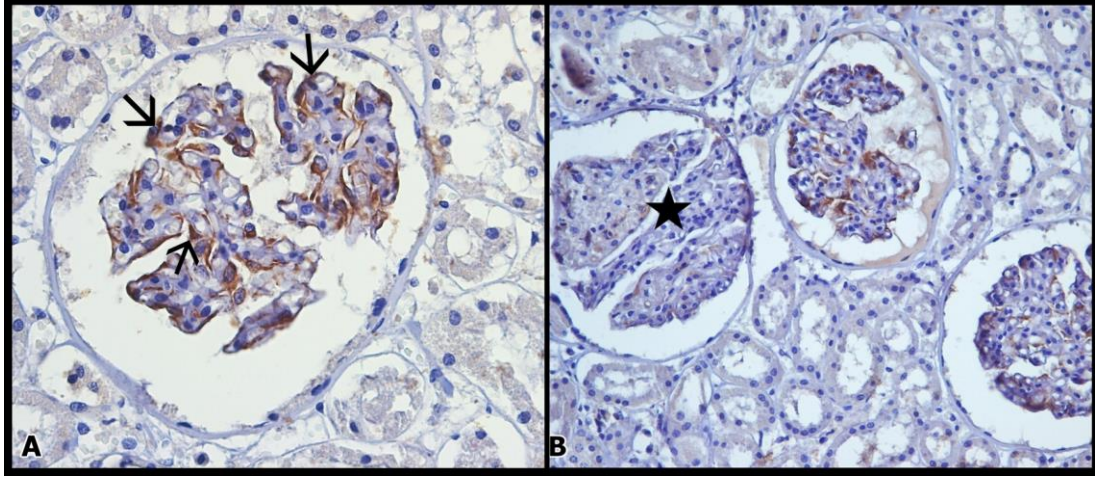
α-SMA: Fibrozis şekillenen böbreklerde, Bowman boşluğu dilate veya bazal membranı hafif kalınlaşmış hasarlı glomerullerin çevresi (Şekil 3.13A) ile dejenere tubullerin arasındaki proliferasyon dokusu ve yangısal hücre infiltrasyon bölgelerinde bulunan mekik şekilli hücrelerde güçlü pozitiflik gözlemlendi. Miyofibroblast karakterini gösteren bu hücrelerin hemen hemen tamamı *α-SMA* yönünden güçlü pozitif (Şekil 3.13B). Fazla hasarlı olmayan veya bağ doku proliferasyonu şekillenmeyen intersitisyel alanlarında da hafif *α-SMA* pozitif hücreler göze çarptı. Tüm damar düz kas hücreleri de *α-SMA* primer antikoruyla güçlü pozitiflik gösteriyordu. Kontrol doku kesitleri ise negatifti.

S100A4: Histopatolojik değişikliğe uğramayan alanlardaki glomerul endotel hücreleri *S100A4* yönünden homojen ve şiddetli pozitif (Şekil 3.13C). Glomerullerdeki hasarın artmasıyla pozitiflik azalmaktaydı. Bağ doku artışının şekillendiği alanlarda sınırlı olmak üzere, kistik dilate tubullerin çevresinde ki mekik şekilli hücrelerin homojen ve şiddetli *S100A4* pozitif olduğu saptandı (Şekil 3.13D). Hasarlı pariyetal epitel ile dejenere tubul epitellerinde ise hafif homojen yapıda pozitiflik gözlemlendi. Bölgedeki mononükleer hücrelerin çoğu güçlü ve homojen pozitif (Şekil 3.13D).



Şekil 3.13. ABC-P yöntemi, köpek. A: Fibrozis şekillenen böbrekte hasarlı glomerullerin çevresinde α -SMA pozitif miyofibroblastlar (oklar), 200x. B: Dejenere tubullerin çevresindeki proliferatif bağ dokusu alanlarında α -SMA pozitif miyofibroblastlar (yıldız) ve normal damar düz kas hücreleri (oklar), 400x. C: Normal böbreklerde S100A4 ekspresyonu. Glomerul endotel hücrelerinde şiddetli pozitiflik (oklar), 400x, D: Kistik dilate tubullerin çevresindeki mekik şekilli hücreler (oklar) ile bölgedeki mononükleer hücrelerin (yıldız) çoğunda güçlü S100A4 pozitifliği, 200x.

Nestin: Normal görülen glomerul podositlerinin nestin yönünden pozitifliği belirgindi (Şekil 3.14A). Ancak hasarlı, hiyalinize veya atrofik glomerullerin podositlerinde nestin pozitifliği hemen hemen kaybolmuştu (Şekil 3.14B). Normal ve hasarlı tubul epitellerinde ise herhangi bir pozitifliğe rastlanmadı. Köpek böbreklerinde rastlanılan immunohistokimyasal bulguların özeti Çizelge 3.12’de verilmiştir.



Şekil 3.14. ABC-P yöntemi, köpek. A: Normal glomerul podositlerinin nestin yönünden pozitifliği (oklar), 400x,. B: Hasarlı, hiyalinize veya atrofik glomerullerin podositlerinde azalmış nestin pozitifliği (yıldız), 400x,.

Çizelge 3.12. Kronik değişiklikler şekillenen köpek böbreklerinin immunohistokimyasal değerlendirilmesi

Köpek		TGF- β 1	E kaderin	Sitokeratin	Vimentin	α -SMA	S100A4	Nestin
Glomerul	Normal glomerul podosit	-	-	-	+++	-	-	+++
	Hiyalinize glomerul podosit	-	-	-	+	-	-	-
	Normal arteriyol endotel	-	-	-	-	-	+++	-
	Hiyalinize glomerul endoteli	-	-	-	-	-	-	-
	Normal pariyetal epitel	-	-	+	-	-	-	-
	Hasarlı pariyetal epitel	++	-	-	+	+	+	-
Tubul	Normal tubul epiteli	-	++	+++	-	-	-	-
	Dejenere tubul epiteli	++	-	-	+	-	+	-
	Kistik/atrofik tubul epiteli	++	-	+	+	-	+	-
İntersitüsel doku	Bağ doku hücreleri	-	-	-	+++	+++	+++	-
	Yangısal hücre infiltrasyonu	++	-	-	-	-	++	-
Damar duvarı		-	-	-	+++	+++	++	-

3.2.2. Kedilerde İmmunohistokimyasal Bulgular

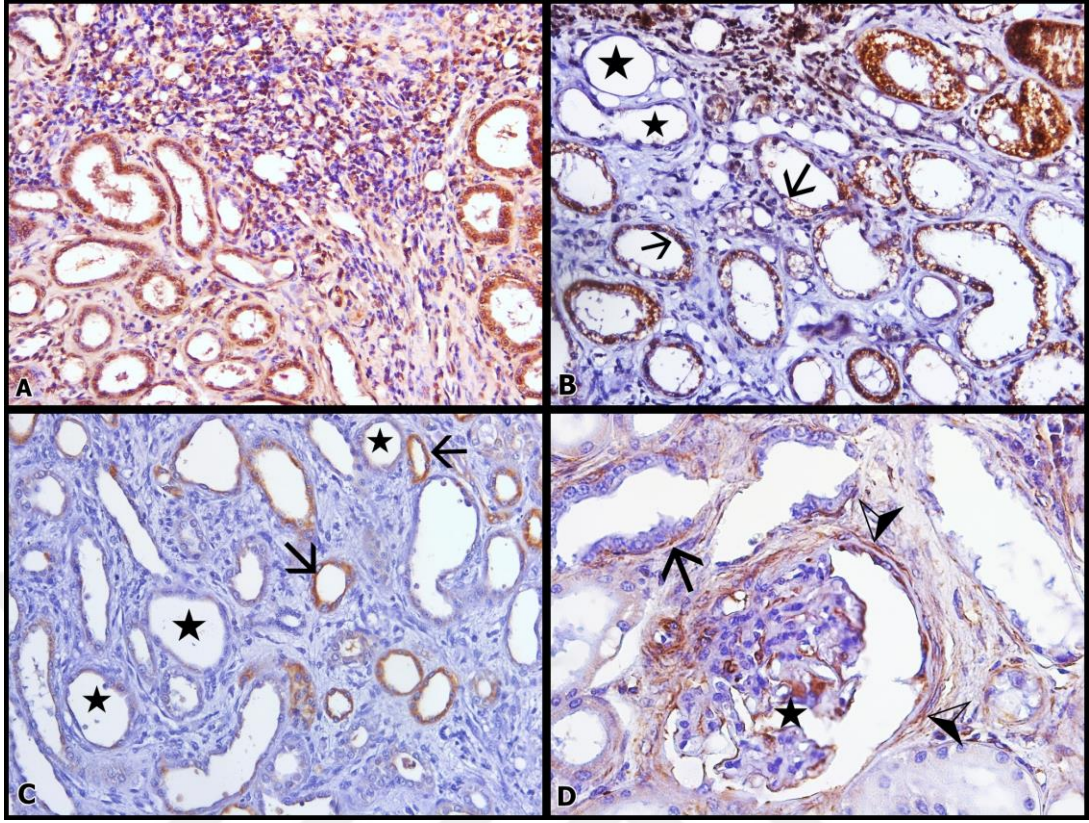
TGF- β 1: Kronik değişikliklerin şekillendiği böbreklerde; bağ dokusu artışı ve yangısal hücre infiltrasyonunun bulunduğu alanlarda tubul epitellerinin hemen hemen hepsi hafiften şiddetliye kadar değişen oranda pozitiflik gösterdi (Şekil 3.15A). Pozitiflik köpeklerdeki tubul epitellerine nazaran daha yaygındı. Tubul epitelindeki pozitiflikler genellikle sitoplazmik yerleşimli ve granüler yapıdaydı.

Aynı şekilde yangısal hücre infiltrasyonu bölgelerinde ki yangısal hücrelerin önemli bir kısmının da pozitif olduğu gözlemlendi (Şekil 3.15A).

E kaderin: Az hasar gören tubul epitelleri, sitoplazmik granüler yapıda hafif E kaderin yönünden pozitif. Ancak bağ dokunun fazla olduğu sahalarda tubul epitel hücrelerinin bir kısmı pozitif, bir kısmı ise negatifti (Şekil 3.15B). Pozitiflik kistik veya atrofik tubul epitellerinde ya çok zayıf ya da hiç yoktu. Dejenerasyon bulunan tubul epitellerinde de pozitiflik azalmıştı. Kistik dilate tubullerin çevresindeki hücrelerde de E kaderin orta derecede pozitif.

Sitokeratin: Bağ doku artışının şekillendiği böbreklerde, bir kısım tubul epitellerinin sitoplazması orta derecede, homojen yapıda sitokeratin pozitifliği gösterdi. Ancak yoğun bağ doku proliferasyonunun şekillendiği alanlarda; başta kistik dilate tubul epitelleri olmak üzere tüm tubul epitelleri negatifti (Şekil 3.15C). Glomerullerde pozitiflik gözlenmedi. Kontrol dokuları negatifti.

Vimentin: Dejenere olan tubul epitellerindeki az sayıda hücrede, hafif granüler yapıda sitoplazmik pozitiflikler dikkat çekti. Dejenere tubullerin ve kalınlaşmış Bowman kapsülünün çevresindeki mekik şekilli hücreler de hafiften şiddetliye kadar pozitiflik gösteriyordu (Şekil 3.15D). Glomerulün yapısını koruduğu böbreklerde podositler pozitif iken atrofik glomerullerde pozitiflik azalmaktaydı. Ayrıca hasar görmüş glomerullerde ve Bowman kapsülünün pariyetal epitelinde de hafif sitoplazmik pozitiflikler mevcuttu.

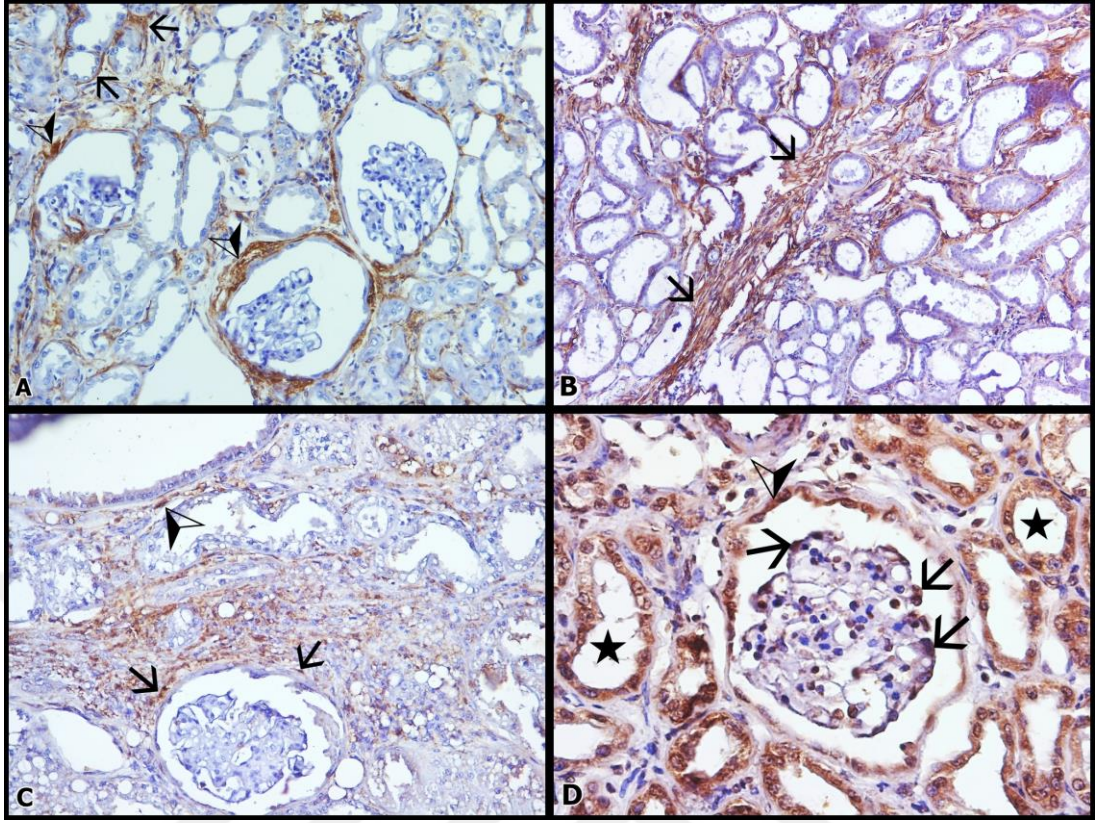


Şekil 3.15. ABC-P yöntemi, kedi. A: Bağ dokusu proliferasyonu bölgelerinde tubul epitelleri ile yangısal hücrelerde TGF- β 1 pozitifliği, 200x. B: Yoğun bağ dokusu proliferasyonu bölgelerindeki tubul epitel hücrelerinin bir kısmında E kaderin pozitifliğinin kaybolduğu (yıldızlar) veya azaldığı (oklar), 200x. C: Yoğun bağ dokusu proliferasyonu bölgelerindeki bir kısım tubul epitellerinde sitokeratin pozitifliği (oklar); kistik dilate tubul epitellerinde negatiflik (yıldızlar), 200x. D: Dejenere tubullerin (ok) ve kalınlaşmış Bowman kapsülünün çevresindeki mekik şekilli hücreler (ok başları) ile glomeruler podositlerde (yıldız) vimentin pozitifliği, 400x.

α -SMA: Kedilerde kronik değişiklikler şekillenen böbreklerde dilate ve/veya Bowman kapsülü kalınlaşmış hasarlı glomeruller ile dejenere tubullerin çevresindeki bağ dokusu proliferasyonu ile yangısal hücre infiltrasyonu bölgelerinde bulunan mekik şekilli hücrelerin güçlü homojen pozitiflik gösterdiği saptandı (Şekil 3.16A). Miyofibroblast olan bu hücrelerin bağ doku proliferasyonunun bulunduğu bölgelerde daha fazla yoğunlaştığı fark edildi (Şekil 3.16B). Ayrıca hasarlı pariyetal epitel hücreleri ile dejenere tubul epitellerinde hafif, granüler tarzda, sitoplazmik pozitiflikler saptandı. Tüm böbrek damar düz kas hücreleri α -SMA yönünden güçlü pozitifti.

S100A4: Bağ doku artışının olduğu peritubuler ve periglomeruler sahalarda orta şiddette ve homojen görünümde S100A4 pozitifliği dikkat çekti (Şekil 3.16C). Ayrıca bu sahalarda bulunan dejenere bir kısım tubul epitellerinin sitoplazmaları hafif granüler pozitif. Yangısal hücrelerde de orta derece homojen yapıda pozitiflik dikkat çekti. Ancak glomerullerde herhangi bir pozitifliğe rastlanmadı.

Nestin: Hem normal hem de hasarlı glomeruller podositler sitoplazmik ve nükleer pozitiflik gösterdi. Bowman kapsülü kalınlaşan glomerullerin pariyetal epitelleri ile dejenere tubul epitel hücrelerinin tamamı granüler tarzda pozitif (Şekil 3.16D). Ancak hasar gören glomerul podositlerinde nestin pozitifliğin azaldığı belirlendi (Şekil 3.16D). İntersitisyel yangı hücrelerinde de zayıf pozitiflik mevcuttu. Damar duvarı hücreleri ise hafif pozitif. Kedi böbreklerinde rastlanılan immunohistokimyasal bulguların özeti Çizelge 3.13’de verilmiştir.



Şekil 3.16. ABC-P yöntemi, kedi A: Bowman kapsülünde kalınlaşma; Bowman boşluğunda kapıllarları kısmen ilmik şeklinde (fenestere) görülen hasarlı glomeruller; peritubuler (ok), periglomeruler (ok başları) bölgelerindeki miyofibroblastlarda α -SMA pozitifliği, 200x. B: Bağ doku proliferasyonunun arttığı intersitisyel bölgelerde α -SMA pozitif miyofibroblastların yoğunlaşması (ok), 100x. C: Peritubuler (ok başı) ve periglomeruler (ok) sahalardaki mekik şekilli hücrelerde orta şiddette ve homojen görünümde S100A4 pozitifliği, 200x. D: Kalınlaşan Bowman kapsülünün pariyetal epitelleri (ok başı) ile glomerülün bazı podositlerinde (oklar) ve dejenere tubul epitel hücrelerinde (yıldızlar) granüler tarzda nestin pozitifliği, 400x.

Çizelge 3.13. Kronik değişiklikler şekillenen kedi böbreklerinin immunohistokimyasal değerlendirilmesi

Kedi		TGF- β 1	E kaderin	Sitokeratin	Vimentin	α -SMA	S100A4	Nestin
Glomerul	Normal podosit	-	-	-	+++	-	-	++
	Hiyalinize podosit	-	-	-	-	-	-	-
	Normal glomerul endoteli	-	-	-	-	-	-	-
	Hiyalinize glomerul endoteli	-	-	-	-	-	-	-
	Normal pariyetal epitel	-	-	-	-	-	-	-
	Hasarlı pariyetal epitel	+	-	-	+	+	-	+
Tubul	Normal epitel	-	++	++	-	-	-	-
	Dejenere/ atrofik tubul epitel	+++	+	-	+	+	+	++
	Kistik tubul epiteli	++	-	-	+	-	+	-
İntersitsiyel doku	Bağ doku proliferasyonu	-	-	-	++	+++	++	-
	Yangısal hücre infiltrasyonu	++	-	-	-	-	++	-
Damar duvarı		-	-	-	++	+++	-	+

4.TARTIŞMA

Bu çalışmada, köpek ve kedi böbrekleri histopatolojik yönden incelenip karşılaşılan lezyonlar, morfolojik bulgularına göre tanımlandı. Kronik olgularda bağ dokusu artışının (fibrozisin) patogenezi kaynaklar çerçevesinde immunohistokimyasal yöntemlerle araştırıldı.

Bu bağlamda patomorfolojik bulguların dağılımı; köpeklerde % 33,3 nefritis, % 48,9 nefrozis, % 4,4 infarktüs, % 2,2 hidronefroz ve % 11,1 neoplazi olarak tespit edildi. Kedilerde ise % 51,6 nefritis, % 35,5 nefrozis, % 3,2 infarktüs ve % 9,7 neoplazi olarak belirlendi. Hem kedilerde hem de köpeklerde incelenen tüm nefrozis ve nefritis olgularında her iki böbreğin etkilenmiş olması bu hastalıkların etiyojisi hakkında önemli bulunmuştur. Embolik purulent nefritisler de göz önüne alındığında nefritislerin daha çok hematojen (dissendens) kaynaklı olacağı, nefrozislerin ise dolaşım bozukluğu, zehirlenme gibi sistemik hastalıklar sonucu şekillendiği dikkati çekmiştir. İnsanlarda da kronik böbrek hastalıklarının nedenleri arasında hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve obezite gibi bütün metabolizmayı etkileyen etiyojik faktörlerin yer aldığı bildirilmiştir (Nahas, 2005 ve Stoller ve ark., 2014).

Histolojik incelemede, köpek böbreklerinde nefrozis % 59,5 (22 olgu) oranının, nefritisten % 40,5 (15 olgu) fazla olduğu görüldü. 1973-1984 yıllarını kapsayan ve Anabilim Dalımız patoloji raporları kayıtlarına göre köpek hastalıklarının değerlendirildiği retrospektif bir araştırmada: Köpek böbreklerinde nefritislerin % 70 (28 olgu),-nefrozislerin %30 (12 olgu) olduğu kaydedilmiştir (Berkin ve Alçığır, 1986). Aynı şekilde 1933-1960 yılları arasında ise nefritislerin % 82,8 (53 olgu), nefrozislerin % 17,2 (11 olgu) şeklinde olduğu bildirilmiştir (Pamukçu ve Ertürk, 1961). Buna göre, geçen süre içinde köpeklerde böbrek hastalıkları içinde yangısal değişikliklerin oranının azaldığı, dejeneratif değişikliklerin ise arttığı dikkat çekti.

Yine Anabilim Dalımız kayıtlarına dayanan ve 1971-1986 periyodunu kapsayan aynı çerçevedeki bir diğer çalışmada: Kedilerde nefritis oranının % 88,4 (38), nefrozis oranından % 11,6 (5 olgu) fazla olduğu kaydedilmiştir (Alçıgır ve Berkin, 1988). Bu çalışmada da kedilerde nefritislerin oranı % 59,3 (16 olgu), nefrozislerin oranı % 40,7 (11 olgu) olarak bulundu. Yıllar içinde nefritislerin azaldığı; köpeklerdeki kadar ilk sırayı almamakla beraber, nefrozislerin arttığı görüldü. Köpek ve kedilerde yangısal ve dejeneratif değişikliklerin etiyojisi göz önüne alındığında: Köpeklerin iskemik ve toksik kaynaklı hasarlara kedilerden daha fazla maruz kaldıkları, buna karşılık kedilerin yangısal ajanlardan daha fazla etkilendikleri düşünülmüştür.

Mrudula ve ark. (2005), köpeklerde nefritislerin ortalama 7,8 yaşında çıktığını ve % 60'nın erkeklerde görüldüğünü rapor etmişlerdir. Bu çalışmada ise nefritislere daha yaşlı köpeklerde (ortalama 10,9 yaşında) karşılaşıldı ve erkeklere göre dişilerde 11/15 (% 73,3) daha fazlaydı. Kedilerde de nefritislerin ortalama 10,8 yaşında ve köpeklerde olduğu gibi dişilerde (% 62,5) daha fazla olduğu dikkat çekti.

İncelenen hayvan sayısı az olmakla birlikte nefritisler daha çok Terrier (% 26,7), Golden Retriever (% 13,3) ve Kangal (% 13,3) ırkı köpeklerde bulundu. Mrudula ve ark. (2005), ise Alman çoban (% 26,7) ve Spitz (% 21,7) ırklarının daha yüksek nefritis insidansı gösterdiğine değinmişlerdir. Kedilerde nefritislerin % 43,7'inin Melez, % 12,5'inin Tekir, % 6,3'ünün Sarman, % 6,3'ünün Ankara ve % 31,3'ünün ise ırkı tespit edilemeyen kedilerde gözlendi.

Nefrozisler ise köpeklerde ortalama 10,3 yaşında ve daha çok erkeklerde (% 68,2) rastlanmıştır. Irklara göre dağılımları, % 18,2 Terrier, % 18,2 Melez, % 13,6 Husky, % 13,6 Alman Çoban, % 9,1 Golden Retriever, % 4,5 Beagle, % 4,5 Kangal, % 4,5 Setter şeklinde olup % 18,2'sinin ırkı belirlenememiştir. Kedilerde ise ortalama 6,2 yaşında ve köpeklerin aksine daha çok dişilerde (% 72,7) gözlenmiştir.

Tüketilen besinlerdeki toksik etkili maddelere ve etilen glikol gibi diğer toksinlere ilişkin geliştiği belirtilen tubuler kristaller (Brown ve ark., 2007 ve Dobson ve ark., 2008); bu çalışmada köpeklerdeki nefrozis olgularının % 36,4'ünde (8/22); tüm böbrek hastalıklarının % 17,8 (8/45)'sinde gözlemlendi. Kedilerdeki durum ise nefroz tespit edilenlerin % 18,2 (2/11)'sinde, hastalık görülenlerin de % 6,5 (2/31)'inde bu kristallere rastlandı. Brown ve ark. (2007), melamin ve siyanürik asit ile kontamine mamaların köpek ve kediler tarafından tüketilmesiyle nefrotoksik böbrek yetersizliği oluştuğunu; histolojik olarak, tubullerde etilen glikol zehirlenmesi gibi kristaller gözlemlendiğini açıklamışlardır. Dobson ve ark. (2008) da böbreklerde tubuler blokaj ve dejenerasyona neden olan kristallerin aynı şekilde köpek, kedi mamalarında bulunan az çözünen melamin ve siyanürik asit etkisiyle oluştuğunu bildirmişlerdir. Worwag ve Langston (2008), kedilerde böbrek yetersizliğinin en önemli nedeni olarak nefrotoksinleri (% 56) göstermişler; özellikle zambak polenleri ve ilaçları sorumlu tutmuşlardır. Köpeklerde ise akut böbrek yetersizliğinin nedeni olarak nefrotoksikozis (% 21) ikinci sırada yer almıştır (Vaden ve ark., 1997). Çalışmada nefrozis olgularının köpeklerde ilk sırayı alması, kedilerde ikinci sırada kalmakla beraber eskiye oranla yükselmesi ve tubullerde kristal tespitinin artması dikkate alınıp anılan kaynaklar çerçevesinde değerlendirildiğinde; son yıllarda ülkemizde hazır mama tüketiminin artmasıyla ilişkili olabileceği olasılığını düşündürmüştür.

Köpeklerde görülen nefrozislerin % 9,1'i akut, % 27,3'ü subakut ve % 63,6'sı ise kronikti. Kedilerde ki durum ise % 18,2 akut, % 63,6 subakut ve sadece % 18,2'sinin kronik olduğu dikkat çekti. Nefrozisler köpeklerde daha çok kronik şekilde; kedilerde ise büyük çoğunlukla akut ve subakut karakterde gözlemlendi. Mannitol, sükroz gibi hipertonic solüsyon infüzyonlarının tubul epitellerinde vakuolizasyonlara sebebiyet verdiği (Cohen, 2006) düşünüldüğünde, kedilerin böyle etkilere karşı köpeklerden göre daha duyarlı olabileceği kanısını yarattı.

Köpeklerde rastlanan nefritislerin % 80'i kronik, % 6,7'si subakut ve sadece %

13,3'ü akut tabiattaydı. Kedilerde ise nefritislerin % 75'i kronik, % 25'i subakuttu. Mrudula ve ark. (2005)'da köpeklerde çoğunlukla subakut ve kronik nefritisle karşılaşıldığını belirtmişlerdir. Ayrıca subakut ve kronik nefritis insidanslarının yüksek olmasını; böbrek hastalıklarının erken dönemde teşhis edilememesine ve kullanılan idrar testlerinin yetersiz seçilmesine bağlamışlardır. Çünkü köpek ve kedilerde renal yetmezlik belirtileri ancak böbreğin % 70'inde hasar gelişikten sonra fark edilmektedir (Brown ve ark., 1997 ve Köse, 2015). Bu çalışmada da tüm nefrozis ve nefritisler içinde akut olguların oranı köpeklerde % 10,8 iken kedilerde sadece % 7,4 olarak saptandı.

Kedilerde, kronik böbrek hastalıkları prevalansının son yıllarda artmasında diyetlerdeki fosfor, sodyum miktarları gibi beslenme değişikliklerinin; çevresel faktörlerin, evde bakımın etkili olabileceği ifade edilmiştir. Rutin aşılama ve da tubulointersitisyel hastalıklarda ve kronik böbrek hastalıklarında başlatıcı faktör olabileceği düşünülmüştür (Brown ve ark., 2016). Hughes ve ark. (2002), diyetle artan sindirilmeyen posa (lif) miktarının kronik böbrek yetersizliği görülme oranını azalttığını; kronik böbrek yetersizliğinde diyet ve yaşam tarzının potansiyel risk faktörü olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Wang ve ark. (2016), obezite ilişkili gen (fat mass and obesity-associated gene; FTO geni) ekspresyonunun fare böbreklerinde fazla olduğunu; üretral obstrüksiyon neticesinde FTO geni ekspresyonunun artışı oranında renal fibrozisin arttığını; antifibrotik tedavide ise FTO geninin baskılanması dolayısıyla fibroziste rol alan α -SMA pozitif miyofibroblastların da o ölçüde azaldığını kaydetmişlerdir. Böbreklerinde lezyon belirlenen 31 kedinin 4'ünün (% 12,9) tubul epitellerinde orta veya şiddetli derecede yağlı dejenerasyona rastlanması, köpek böbreklerinin hiç birinde dikkati çekmemesi bu veriler ışığında değerlendirildiğinde; kedilerde kronik böbrek hastalıklarına eğilimin bu nedenden de yüksek olabileceği kanısını uyandırmıştır. Ancak bütün kedi-köpek hastalıklarına ilişkin veri olmadığından böyle bir karşılaştırma ve oranlama yapılamazsa da kedi ve köpeklerde böbrek

hastalıklarının yarısından çoğunun kronik karakterde olduğu sonucuna varılabilir. Nitekim, kronik böbrek hastalıklarının gün geçtikçe arttığı kabul edilmekle birlikte bunun kedi hastalıkları içinde % 1,5 olduğu ve 10 yaşın üzerindeki kedilerde % 7,9'a çıktığı; köpeklerde ise % 1,5 dolayında saptandığı açıklanmıştır (Lefebvre, 2011 ve Lefebvre, 2013). Chew (2015), kedilerdeki insidansın köpeklerden 2-3 kat fazla olduğuna dikkati çekmiştir. Çalışmada, köpeklerde gözlenen yangısal ve dejeneratif böbrek hastalıklarının % 70,3'ü; kedilerde ise % 51,9'u kronik karakterdeydi.

Farklı patogeneiz mekanizmaların benzer morfolojik tablolar şekillendirmesi yanında şekillenen primer ile sekonder lezyonların zamanla karışması nedeniyle tanıda zorluklar çıktığı; özellikle son dönem böbrek hastalığına doğru giden progresif böbrek hasarlarında nonspesifik kronik değişikliklerle karşılaşıldığı ve bu lezyonların esas patolojik süreci maskeleydiği belirtilmiştir (Jennette ve ark. 2014 ve Matovinovic, 2009). Bartlett ve ark. (2010), kedilerde kronik böbrek hastalıklarının ortalama 15 yaşında; köpeklerde ise ortalama 9,9 yaşında görüldüğünü belirtmişlerdir. Bu çalışmada da gerek nefrozis gerekse nefritis sonucu şekillenen kronik böbrek hastalıklarının köpeklerde ortalama 11,5 yaşlarında; kedilerde ise ortalama 12,4 yaşlarında şekillendiği gözlemlendi. Bunların şekillendiği köpeklerin 14'ü (% 53,8) erkek, 12'si (% 46,2) dişi; kedilerin ise 10'u (% 71,4) dişi, 4'ü (% 28,6) erkekti.

Köpeklerde 37 dejeneratif ve yangısal olgunun 29 (% 78,4)'unda, kedilerde ise 27 olgunun 21'inde (% 77,8) hem glomerul hem de tubulointersitisyel bölgeler etkilenmişti. Kronik olgularda bu durum özellikle fibrozis bölgelerinde çok belirgindi. Tubulointersitisyel nefropatilerde (nefrozis ve/veya nefritislerde), primer intersitisyum ve tubulus lezyonlarının sekonder olarak glomerulleri etkilediği (Alper, 2015 ve Cohen, 2006); çünkü intersitisyumda gelişen yangısal ve dejeneratif olayların hemen her zaman tubulus fonksiyonunu da bozduğu bilinmektedir (Matovinovic, 2009; Maxie ve Newman, 2007 ve Yhee ve ark., 2010).

İnsan ve hayvanlarda başlangıç lezyonundan bağımsız olarak gelişen kronik proteinürik nefropatiler, böbrek hasarının ilerlemesine ve son dönem böbrek hastalığının ortaya çıkmasına sebep olur. Burada esas etki glomerülün artan protein geçirgenliği ve tubul lümeninde aşırı protein bulunmasıdır. Tubullerden emilen fazla protein, sekonder olarak intersitisyel hasar oluşumuna neden olan vazoaktif ve yangısal olayları tetikler. Protein geçirgenliğinin tedavisiyle proteinlerin uyardığı ekstraselüler matriks birikimi ve intersitisyel yangının durdurulduğu bildirilmiştir (Eddy 2004 ve Remuzzi, 2000). Hem tubuler protein silindirleri hem de proksimal tubul epitellerinde hiyalin damlacıklarının bulunması glomeruler hastalığı akla getirir (Chew ve ark., 2011). Yapılan bu çalışmada da bütün nefrozis ya da nefritis görülen köpeklerin % 35,1'inin, kedilerin ise % 40,7'sinin tubul lümenlerinde proteinöz filtrata rastlandı.

Kronik glomerulonefritler, glomerulosklerozla sonuçlanır ve sklerotik glomerul fonksiyonel değildir. Böbrek hastalıklarında şekillenen kompenzatorik intraglomeruler hipertansiyon ve hiperfiltrasyon kronik böbrek hastalıkları şekillenmesinde etkilidir (Chew ve ark., 2011 ve Matovinovic, 2009). Glomerullerde fibröz dokunun ve mezengiyal matriksin artması damarların kaybolmasına sebep olur. Glomeruldeki böyle primer değişiklikler sekonder olarak tubulleri de etkiler. Çünkü tubuller, glomerul efferent arteriyollerden köken alan vasa recta ile beslenir. Glomeruloskleroziste kan akımının azalmasıyla şekillenen hipoksi neticesinde tubul epitellerinde dejenerasyon, apoptozis ve tubullerde atrofi şekillenir (Chew ve ark., 2011; Jenette ve ark., 2014; Matovinovic, 2009 ve Sarioğlu ve ark., 2012). Mizuno ve ark. (2000)'da diffuz mezengiyal sklerozis ile karakterize glomerulosklerozda vasküler yapının zarar gördüğünü; bunun renal dokuda hipoksiye neden olduğunu ve bu hipoksik durumun ekstraglomeruler TGF- β 1 ekspresyonunu artırarak tubulointersitisyel fibrozise sebebiyet verebileceğini bildirmişlerdir.

Böbrek yapıları arasındaki bu yakın ilişki, kısır döngü halinde böbrek yapılarının birisinde oluşan hasarın diğer yapıları etkilemesiyle sonuçlanır. Durum

böyle olunca özellikle kronik olgularda hasarın başlangıç yerini kestirebilmek zordur (Jenette ve ark., 2014; Matovinovic, 2009 ve Sarioğlu ve ark., 2012). Bu çalışmada da bağ doku artışı şekillenen ve kronik diye nitelediğimiz nefritis (12) ve nefrozis (14) görülen köpek böbreklerinin % 42,3 (11/26)'ünde intersitisyel bağ doku proliferasyonu ile birlikte glomeruloskleroz da mevcuttu. Kedilerdeki bu oran ise (12 nefritis + 2 nefrozis) 14 bağ doku artışı şekillenen kedinin % 50 (7/14)'sinde intersitisyel bağ doku artışı ve glomeruloskleroz birlikte fark edildi. Burada da glomerul, tubul ve intersitisyum arasındaki yakın ilişki gözlemlendi.

Böbrek fibrozisi kronik böbrek hastalıkları ile ilişkilidir. Fibrozisin tubullerde dejenerasyona sebep olduğu gibi glomerul ve tubullerdeki hasarın da fibrozise sebep olduğu hipotezi mevcuttur (Jones ve ark., 1997; Kaisling ve ark., 2013; Kriz ve ark., 2011 ve Matovinovic, 2009).

Kronik olgularda gelişen glomerulosklerozis ve intersitisyel fibrozis dolayısıyla böbrek işlev dışı kalır. Bu nedenle araştırmalar fibrozisin patogenezi üzerinde yoğunlaşmıştır (Boor ve Papisotiriou, 2015; Liu 2006). Farelerde antifibrotik tedavi ile FTO geninin baskılanması sonucu böbrek tubul epitelleri üzerinde TGF- β 1 etkinliğinin azaldığı, fibroziste rol alan α -SMA pozitif miyofibroblast gelişiminin de o ölçüde gerilediği görülmüştür (Wang ve ark., 2016). İn vitro araştırmalarda: TGF- β 1 ile inkube edilen epitel hücrelerinde E kaderin ve sitokeratin ekspresyonlarının kaybolduğu; hücrelerin, mezenşimal hücre belirteci olan vimentin, α -SMA, FSP-1, intersitisyel matriks komponent tip I kollojen ve fibronektin belirteçleriyle reaksiyon verdiği kaydedilmiştir (Fan ve ark., 1999; Liu, 2010 ve Ng ve ark., 1998). Epitelyal mezenşimal transformasyon (EMT) olarak tanımlanan bu dönüşüm sonucunda artan miyofibroblastların da fibrozisin esasını teşkil ettiği belirtilmiştir (Cherng ve ark., 2008; Güzel ve ark., 2006; Mizuno ve ark., 2000 ve Yang ve Liu, 2001) .

İmmunohistokimyasal incelemede, köpek ve daha yaygın olarak da kedi böbreklerinde bağ doku artışının şekillendiği bölgelerdeki dejenere tubul epitellerinde TGF- β 1 pozitifliğine rastlanması; insan (Jinde ve ark., 2001), rat (Fukuda ve ark., 2001) ve farelerde (Ma ve ark., 2003) yapılan araştırmalarla uyumlu bulunmuştur. İntersitisyel bölgelerdeki yangı hücrelerinin TGF- β 1 pozitifliği vermesi de Ma ve ark. (2003), tarafından farelerde de tespit edilmiştir. Nefrotik sendromda, tubullerde bulunan fazla proteinin TGF- β 1 üretimini arttırdığı belirtilmiştir. Bu bakımdan şiddetli proteinüri gösteren insanların böbreklerinde tubul epitellerinin sitoplazması TGF- β 1'in sentez ve ekspresyon bölgesi olarak saptanmıştır (Goumenos ve ark., 2002). Bu çalışmada çoğu kronik nefritis ve nefrozisli böbrek tubul lümenlerinde protein kitleleriyle karşılaşılması da bu görüşleri kanıtlar nitelikte bulunmuştur. Öte yandan köpek ve kedi böbreklerinde TGF- β 1 EMT'yi başlatıcı rolüne kaynaklarda rastlanılmamakla beraber; bu çalışmada TGF- β 1'in özellikle fibrozis bölgelerinde tespit edilmiş olması köpek ve kedi böbreklerinde de EMT'nin bu şekilde tetiklendiğini göstermiştir.

Normalde tubul epitel hücreleri *E kaderin* gibi hücreler arası adezyon molekülleri ile komşu hücrelerle sıkıca bağlıdır. Tubuler hasarın başlangıç fazında, epitel hücreleri infiltre olan mononükleer hücrelerden salınan TGF- β 1 ile aktif duruma geçerler. Eğer patojenik etki devam ederse, aktif durumdaki epitel hücreleri ya apoptozise uğrar ya da EMT ile mezenşimal özellik miyofibroblastlara dönüşür (Yang ve Liu, 2001 ve Zeisberg ve Kalluri, 2004). Böbrekte epitel hücrelerinin miyofibroblasta dönüşümü birkaç aşamadan oluşan kompleks bir süreç olarak değerlendirilir. Bu aşamalar: Epitel hücrelerinde E kaderin azalmasıyla hücreler arası adezyon kaybı; böyle hücrelerde migrasyon ve invazyon yeteneğinin artması ve bozulan bazal membrandan intersitisyuma geçip mezenşimal hücre karakteri kazanması şeklinde açıklanmıştır (Lan, 2003; Yang ve Liu, 2001 ve Zeisberg ve Kalluri, 2004). Bu araştırmada da fibrozisli köpek ve kedi böbreklerinde hasarlı tubul epitellerinde E kaderin pozitifliğinin azaldığı tespit edildi. İnsanlarda (Bai ve ark., 2016) ve köpeklerdeki (Aresu ve ark., 2008) bulgularla eş değerde sayılan bu bulgu

E kaderin azalmasının tubul epitellerinin miyofibroblasta dönüşümünün habercisi olduğu görüşlerini desteklemiştir.

Köpek ve kedilerde *sitokeratin* ile yapılan immunhistokimyasal boyamada, özellikle bağ doku artışının şekillendiği sahalardaki kistik dilate tubul epitelleri ile atrofik ve dejenere tubul epitellerinin sitokeratin pozitifliğini kaybettiği gözlemlendi. Sitokeratin pozitifliği epitel hücrelerin özelliklerindedir. Özellikle fibrotik bölgelerdeki hasarlı tubul epitellerinde sitokeratin pozitifliğinin kaybolması insanlarda ve köpeklerde de tespit edilmiş; sitokeratin pozitifliğini kaybeden tubul epitellerinin vimentin, α -SMA ve FSP-1 pozitifliği kazandığı belirtilmiştir (Aresu ve ark., 2007; Jinde ve ark., 2001; Strutz ve ark., 1995 ve Wongwiwatana ve ark., 2005). Ancak, bu çalışma dışında, kedilerde sitokeratinin EMT ilişkisi üzerine bir veriye rastlanmamıştır.

Köpek, insan ve sığırlarda intersitisyel fibrozis alanlarındaki mekik şekilli hücrelerin ve atrofik tubul epiteli ile dejenere tubul epitellerinin *vimentin* pozitiflik gösterdiği saptanmıştır (Aresu ve ark., 2008; Essay ve ark., 1997; Scanziani ve ark., 1993 ve Stefanovic ve ark., 1996). Bu çalışmada da intersitisyel bağ doku proliferasyonu ile beraber intersitisyel vimentin pozitifliğinin artması köpek ve kedilerde gözlemlendi. Ayrıca hem kedi hem de köpeklerde glomeruler podositlerin vimentin yönünden pozitif olması da sığır, rat, tavuk, tavşan, köpek ve insanlarda yapılan incelemelerle (Stefanovic ve ark., 1996 ve Yaoita ve ark., 1999) uyumlu görülmüştür. Köpek ve kedilerde glomeruldeki sklerozis ile birlikte vimentin pozitifliğinin kaybolması insanlardaki çalışmalara (Essawy ve ark., 1997) benzerlik göstermiştir.

Yabuki ve ark. (2010), köpek ve kedilerdeki kronik böbrek hastalıklarının patogenezinin farklı olduğunu; kedilerde tubuler *vimentin* pozitifliği ile intersitisyel fibrozis arasında korelasyon bulunduğunu; ancak köpeklerde aynı korelasyonun olmadığını ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmada ise intersitisyel bağ doku proliferasyonu

ile beraber intersitisyel vimentin pozitifliğin artması köpek ve kedilerde hemen hemen aynı idi. Ancak hem kedi hem de köpeklerde tubul epitellerinde vimentin pozitifliğine sadece bağ doku artışının yoğun olduğu sahalarda zayıf şekilde rastlandı. Zayıf gözlenmesinin nedeni incelenen böbreklerin ileri derecede hasarlı (dejenere veya kistik tubul epiteli) olmasına bağlandı. Nitekim daha önce yapılan çalışmalarda da tubul epitellerinde vimentin pozitifliğinin sadece zedelenmenin erken dönemlerinde gözlendiği bildirilmiştir (Galichon ve Hertig, 2011 ve Lan, 2003).

Yabuki ve ark. (2010), α -SMA ile interstisyel fibrozis arasında korrelasyon olduğunu ve bunun sadece kedilerde değil, köpeklerde de kronik böbrek hastalığı şiddetinin belirteci olarak kullanılabileceğini ifade etmişlerdir. Böbrek hastalıkları üzerindeki model çalışmalarda α -SMA'ya tubul epitellerinde rastlanması EMT'ye kanıt olarak ileri sürülmüştür. Ancak bir kısım araştırmada, dejenere tubullerin etrafındaki intersitisyel bölgede α -SMA pozitifliğe rastlanması ve tubul epitellerinin negatif olmasından dolayı epitelyal mezenşimal dönüşüme itirazlar da yapılmıştır (Kriz ve ark., 2011). Köpeklerde, fibrozis şekillenen böbreklerde α -SMA pozitiflik şiddetinin dejenere tubullerin çevresindeki fibroblast benzeri hücrelerde yoğunlaşması yapılan diğer araştırmalarla (Aresu ve ark., 2007; Yamate ve ark., 2005) örtüşmüştür. Ancak kedilerde, glomerullerin hasarlı pariyetal epitel hücreleri ile dejenere tubul epitellerinde hafifte de olsa α -SMA pozitifliği saptandı. Kedilerde tubul epitellerinde bu tarz bir α -SMA pozitifliği diğer çalışmalarda (Sawashima ve ark., 2000 ve Schmiedt ve ark., 2016) belirtilmemiş olmakla birlikte; Ng ve ark. (1998), ratlarda fibrozisli böbreklerin tubul epitellerinde α -SMA pozitiflik saptadıklarını kaydetmişlerdir. Bu nedenle bazı olgularda ve türe özgü böyle bir farklılık olabileceği düşünülmüştür.

Fare, rat ve insanlarda glomerul endotel hücrelerinin *S100A4* yönünden pozitif olduğu açıklanmıştır (Hertig ve ark. 2006 ve Le Hir ve ark., 2005). Çalışmada aynı sonuçlar köpeklerde tespit edildi ve glomeruldeki hasar arttıkça pozitifliğin azaldığı

dikkati çekti. Ancak kedilerde rastlanamadı. Buna karşılık hem köpek hem de kedilerde hasarlı tubul epitelleri ile intersitisyel bölgelerdeki mononükleer yangısal hücreler S100A4 yönünden pozitif. Bu durum daha önce insan, rat ve farelerde de tespit edilmiş ve EMT için kanıt olabileceği ileri sürülmüştür (Hertig ve ark. 2006 ve Le Hir ve ark., 2005).

Zou ve ark. (2006), rat böbreklerinde glomerular podositlerin mezenşim markeri olan vimentin, kas belirteci olan desmin ve neuroepitel markeri olan nestin ile pozitif reaksiyon verdiğini; puromisin aminonükleosidaz ile oluşturulan nefrozisde bu pozitifliğin arttığını; oluşan hasarlara yanıt olarak podositlerin intermediate filamentlerinde morfolojik değişiklikler şekillendiğini tespit etmişlerdir. Baskands ve ark. (2007), tubuler nestin ekspresyonu ile intersitisyel nestin ekspresyonunun eş zamanlı olduğunu; nestin yönünden pozitif olan bütün tubul epitel hücrelerinin aynı zamanda mezenşim belirteci olan vimentin yönünden de pozitif olduğunu saptamışlardır. Ancak nestin pozitif tubul epitellerinin hiçbirinin E kaderin pozitiflik göstermediğini açıklamışlardır. Çalışmada köpeklerde ne normal tubul epitellerinde ne de hasarlı tubul epitellerinde herhangi bir pozitifliğe rastlanmazken kedilerde hasarlı glomerullerin pariyetal epitelleri ile dejenere tubul epitel hücrelerinin tamamı granüler tarzda pozitif. IgA nefropatili insan böbreklerinde, tubulointersitisyel fibrozis artışıyla birlikte tubulointersitisyel nestin ekspresyonunun da arttığı bildirilmiştir (Tomioka ve ark., 2010). Unilateral üreteral obstrüksiyon oluşturulan yetişkin ratlarda da tubul epitellerinde ve intersitisyel myofibroblastlarda nestin pozitifliği saptanmış ve nestin ekspresyonu ile tubulointersitisyel fibrozis arasında bağlantı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca nestin pozitif tubul epitellerinin vimentinle de pozitiflik verdiği ifade edilmiştir (Sakairi ve ark., 2007). Bu çalışmada ayrıca hem köpeklerde hem kedilerde normal glomerul podositlerinin nestin pozitif olduğu ancak glomerul hasarıyla pozitifliğin kaybolduğu dikkati çekti. Daniel ve ark. (2007)'da insan, rat ve farelerde glomerul podositlerinin nestin yönünden pozitif olduğunu belirlemişlerdir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez çalışmasındaki köpeklerde nefrozislerin, kedilerde ise nefritislerin yoğunluk kazandığı saptandı. Bu sonuçlar aynı bölgede yıllar önce yapılan araştırmalar ile kıyaslandığında: Her iki türdeki nefritislerin oranında bir miktar azalma, nefrozislerin oranında ise kayda değer bir artış olduğu görüldü. Nefritis olgularının zaman içinde azalması, enfeksiyonlara karşı uygulanan tedavi kalitesinin yükselmesiyle orantılı olabileceği kanısını uyandırdı. Nefrozislerdeki artış kaynaklar doğrultusunda ele alındığında; bu artıştan beslenme ve bakım şartlarındaki farklılaşmanın da payı olabileceği düşünüldü. Daha çok yaşlılarda tespiti de azalan vücut direnci yanında böyle etkilere uzun zaman maruz kalındığını göz önüne sermiştir.

Nefrozis ve nefritis olgularının her iki türün her iki böbreğinde tespit edilmesi; nefritislerin çoğunlukla hematojen enfeksiyondan, nefrozislerin ise dolaşım bozukluğu veya nefrotoksik etki yaratan sistemik hastalıklardan kaynaklanabileceğini göstermiştir. Bu nedenle, böbrek hastalıklarının kompleks yapıda olduğu dikkati çekmiştir. Hastalığın böbrek dışındaki sistemlerden kaynaklanabileceği gibi böbrekteki primer bozukluğun da diğer sistem ve organları etkileyebileceğinin göz önünde tutulması; teşhisi, etiyopatogenezi güvenli kılacaktır.

Kronik nefritislerin oranı köpeklerde % 80, kedilerde % 76,5; kronik nefrozislerin oranı ise köpeklerde % 63,6, kedilerde % 18,2 bulunmuştur. Kedilerdeki % 63,6 subakut nefrozis oranı da dikkate alındığında kronik böbrek hastalıklarının hem köpek hem de kedilerde önemli bir sorun teşkil ettiğini sergilemiştir. Bu durum aynı zamanda, böbrek hastalıklarının erken dönemde teşhis edilemesinde yetersiz kalındığını; belirtilerin ancak ciddi boyuta geldikten sonra hastalığın farkına varıldığını yansıtan kaynak bilgilerini de doğrulamıştır.

Nefrozis ve nefritisler patomorfolojik açıdan çeşitli alt tiplere ayrılmakla beraber; kronik olgularda, glomerul veya tubulointerstitiyel bölgeden birinde başlayan primer lezyonun diğer bölgede sekonder lezyonlara sebep olduğuna; birbirini tetikleyen progresif nonspesifik kronik değişikliklerin esas patolojik süreci maskelediğine dair görüşler tez çalışmasındaki çoğu kronik olguda görülmüştür. Bu yüzden böyle olguların sadece kronik nefritis veya nefrozis şeklinde değerlendirilmesinin daha yerinde olacağı düşünülmüştür.

Kronik böbrek hastalıklarının önlenmesinde fibrozisin patogenezinin aydınlatılması, araştırmaların güncelliğini yitirmeyen konusu olmuş; çeşitli etkilerle böbrek tubul epitellerinin EMT yoluyla fibrozise katıldığı görüşü elektron mikroskopik, biyokimyasal ve özellikle de immunohistokimyasal, moleküler yöntemler eşliğinde irdelenmiştir. Bu tez çalışmasında ise kedi ve köpeklerde tespit edilen kronik nefritis ve nefrozis doğal vakalarında fibrozisin patogenezi immunohistokimyasal yöntem eşliğinde karşılaştırmalı olarak incelenerek benzeri sonuçlara varılmıştır.

İmmünohistokimyasal incelemede, fibrozis şekillenen hayvanların böbreklerindeki tubul epitellerinde epitelyal hücrelere özgü E kaderin ve sitokeratin pozitifliğinin azalması veya kaybolması; buna karşılık aynı bölgelerdeki anılan hücrelerde hafif de olsa vimentin pozitifliğinin belirlenmesi; peritubuler ve periglomeruler bölgelerde bağ doku artışıyla beraber α -SMA pozitif miyofibroblastların artması, fibrozisin EMT yoluyla geliştiği görüşünü güçlendirmiştir. Özellikle EMT olgusunda başlatıcı rol üstlenen TGF- β 1'in fibrozisin geliştiği bölgelerdeki tubul epitellerinde ve yangı hücrelerinde tespit edilmesi de bu bağlamdaki görüşleri destekleyen önemli bir kanıt sayılmıştır. Ayrıca daha önce insan, rat ve farelerde de tespit edilip EMT için kanıt olabileceği ileri sürülen S100A4 pozitifliği, ilk kez bu çalışmadaki kedi ve köpek böbreklerinin aynı hücrelerinde bulunmuş; aynı şekilde, kedilerde sitokeratin – EMT ilişkisi de bu çalışmayla ortaya çıkarılmıştır.

Kaynaklarda fibrozisin EMT yoluyla geliştiğine dair sonuçların çoğunun insanlardaki doğal vakalardan, deney hayvanlarından veya in vitro araştırmalardan elde edildiği görülmüştür. Bu tez çalışmasında da fibrozisin patogenezi, EMT'yi belirleyen temel belirteçler aracılığıyla immunohistokimyasal yöntemlerle araştırılarak kaynaklardakine benzeyen sonuçlara varılmıştır. Ancak köpek ve kediler arasında kıyaslama yapıldığında, bazı belirteçlerin pozitifliğinde farklılıklar da dikkat çekmiştir. Bu bağlamda kaynaklarda fibrozisli rat böbreklerinin hasarlı tubul epitellerinde tespit edilen nestin pozitifliğine çalışmadaki köpeklerde rastlanmazken kedilerde tubul epitelleri pozitif bulunmuştur. Buna karşılık her iki türün hasarlı glomeruler podositlerinin nestin yönünden pozitif olduğu belirlenmiştir. Bu durum böbrek fibrozisinin patogenezinde türler arasında farklılık olabileceği kanısını uyandırmıştır.

Sonuç olarak, kronik böbrek hastalıklarının kedi ve köpekler arasında önemli yer işgal ettiği tespit edilmiş; özellikle yaşlı kedi ve köpeklerde yeterli anamnez, dikkatli hasta takibi, klinik ve diğer laboratuvar araştırmalarına yer verilmesi ölçüsünde böbrek hastalıklarının erkenden güvenilir teşhise ulaşacağı düşünülmüştür. Bazı farklılıklar olsa da kronik olgularda gelişen fibrozisin patogenezinde yer alan EMT'nin köpek ve kediler için de geçerli olabileceği immunohistokimyasal bulgulara göre dikkat çekmiştir. Bu bağlamda, kediler ve özellikle köpeklerde yapılacak kapsamlı araştırmaların ve antifibrotik tedavi denemelerinin insanlar için de model oluşturacağı öngörülmüştür.

ÖZET

Kedi ve Köpek Böbrek Lezyonlarının Patomorfolojik ve İmmunohistokimyasal Yöntemlerle Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi

Bu tez çalışmasında, doğal olgulardan elde edilen ve hastalıktan şüpheli köpek ve kedi böbreklerinin patomorfolojik yönden incelenip karşılaşılan bulguların tanım ve tanısı ile kronik olgularda bağ dokusu artışının (fibrozisin) patogenezinin immunohistokimyasal yöntemlerle karşılaştırmalı olarak araştırılması amaçlandı.

Bu amaçla, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na nekropsi incelemesi için getirilen; üriner sistem ve üriner sistemi etkileyebilecek anamnez veya klinik bilgisine sahip 46 kedi ve 79 köpekten elde edilen toplam 125 hayvana ait böbrekler incelendi. Makroskopik incelemeden sonra alınan doku örnekleri % 10'luk tamponlu formalinde tespit edilip, parafinde bloklandı. Mikrotomla 4 µm kalınlığında alınan doku kesitleri, rutin deparafinizasyon ve rehidrasyon işlemlerini takiben Harris'in hematoksilin-eozin (HE) yöntemiyle boyandı ve ışık mikroskopunda değerlendirildi. Ayrıca gerek görülen doku kesitlerine Masson'un trikrom ve Periyodik Acide Schiff (PAS) özel boya yöntemleri uygulandı.

İmmunohistokimyasal incelemede, kronik olgularda (12 köpek, 7 kedi) gelişen fibrozisin patogenezi araştırıldı. Bu bağlamda, özellikle kaynaklarda belirtilen, tubul epitellerinin epitelyal mezenşimal dönüşüm (EMT) ile epitel hücre özelliklerini kaybedip mezenşimal hücre özelliği kazanıp kazanmadığı; TGF-β1, sitokeratin, E kaderin, S100A4, α-SMA, vimentin ve nestin primer antikoları uygulanarak Avidin-Biotin Complex Peroksidase (ABC-P) yöntemiyle değerlendirildi. Antijen retrieval olarak sıcaklık veya tripsin; kromajen olarak 3'3-Diaminobenzidin (DAP) kullanıldı. Endojen biyotin blokajı için yumurta akı ve süt tozundan yararlanıldı.

Patomorfolojik incelemede köpeklerin % 33,3'ünde nefritis, % 48,9'unda nefrozis, % 4,4'ünde infarktüs, % 2,2'sinde hidronefroz ve % 11,1'inde neoplazi tespit edildi. Kedilerde ise % 51,6 nefritis, % 35,5 nefrozis, % 3,2 infarktüs ve % 9,7 neoplazi belirlendi. Köpeklerde nefrozislerin, kedilerde ise nefritislerin yoğunluk kazandığı ve her iki böbrekte şekillendiği saptandı. Köpeklerde nefritislerin % 13,3'ü akut, % 6,7'si subakut, % 80'i kronik; nefrozislerin % 9,1'i akut, % 27,3'ü subakut ve % 63,6'sı kronikti. Kedilerde bu oranlar nefritislerde % 25 subakut, % 75 kronik; nefrozislerde % 18,2 akut; % 63,6 subakut ve % 18,2'si kronik şeklinde değerlendirildi. Köpeklerde 37 dejeneratif ve yangısal olgunun 29'unda, kedilerde ise 27 olgunun 19'unda hem glomerul hem de tubulointersitisel bölgeler etkilenmişti. Köpeklerdeki nefrozis olgularının % 36,7'sinde; kedilerde % 18,2'sinde tubul lümenlerinde kristallere rastlandı. Kronik karakterli nefritis ve nefrozislerin köpeklerde % 70,3; kedilerde % 51,9 oranında oluştuğu dikkati çekti.

İmmunohistokimyasal incelemede, intersitisel fibrozis alanlarındaki tubul epitellerinde E kaderin ve sitokeratin pozitifliğinin azaldığı veya kaybolduğu gözlemlendi. Buna karşılık anılan hücrelerde hafif de olsa vimentin pozitifliğinin belirmesi; peritubuler ve periglomeruler bölgelerde bağ dokusu artışıyla beraber α-SMA pozitif miyofibroblastların artması, fibrozisin EMT yoluyla geliştiği görüşünü güçlendirmiştir. Özellikle EMT olgusunda başlatıcı rol üstlenen TGF-β1'in fibrozisin geliştiği bölgelerdeki tubul

epitellerinde ve yangı hücrelerinde tespit edilmesi de bu bağlamdaki görüşleri destekleyen önemli bir kanıt sayıldı. Ayrıca daha önce insan, rat ve farelerde de tespit edilip EMT için kanıt olabileceği ileri sürülen S100A4 pozitifliği, ilk kez bu çalışmadaki kedi ve köpek böbreklerinde aynı bölgedeki tubul hücrelerinde bulundu. Kedilerde sitokeratin – EMT ilişkisi de bu çalışmayla ortaya çıkarıldı. Çalışmada köpeklerde ne normal tubul epitellerinde ne de hasarlı tubul epitellerinde herhangi bir nestin pozitifliğine rastlanmazken kedilerde hasarlı glomerullerin pariyetal epitelleri ile dejenere tubul epitel hücrelerinin tamamı pozitif. Ayrıca, hem köpeklerde hem kedilerde normal glomerul podositlerinin nestin ekspresyonu yönünden pozitif olduğu, ancak glomerul hasarıyla pozitifliğin kaybolduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak bu araştırmada; köpeklerde nefrozislerin, kedilerde ise nefritislerin yoğunluk kazandığı dikkati çekti. Bu bulgular aynı bölgede önceden yapılan retrospektif araştırmalar ile kıyaslandığında, her iki türdeki nefritislerin oranında bir miktar azalma; nefrozislerin oranında ise kayda değer bir artış olduğu görüldü. Nefrozis ve nefritis olgularının her iki türün her iki böbreğinde tespit edilmesi, nefritislerin çoğunlukla hematojen enfeksiyondan, nefrozislerin ise dolaşım bozukluğu veya nefrotoksik etkili sistemik hastalıklardan kaynaklanabileceğini düşündürdü. Nefritis ve nefrozis olgularının çoğunda lezyonların hem glomerul hem de tubulointersitisyel bölgelerde yerleşmesi; bölgeler arasındaki yakın ilişkiyi, birindeki değişikliğin diğerini etkileyebileceğini gösterdi. Kronik yangısal ve dejeneratif olguların fazla olması ise böbrek hastalıklarının erken dönemde teşhis edilmesinde yetersiz kalındığını; geç farkına varıldığını yansıtan kaynak bilgilerini doğrular nitelikte bulundu. Bazı farklılıklar olsa da kronik olgularda gelişen fibrozisin patogenezinde yer alan epitelyal mezenşimal transformasyonun köpek ve kediler için de geçerli olduğu immunohistokimyasal bulgularla belirlendi. Bu bağlamda, kediler ve özellikle köpeklerde yapılacak kapsamlı araştırmaların ve antifibrotik tedavi denemelerinin insanlar için de model oluşturacağı kanısına varıldı.

Anahtar sözcükler: EMT, fibrozis, kronik böbrek hastalıkları, nefritis, nefrozis

SUMMARY

Comparative Investigation of Kidney Lesions of Cat and Dog with Pathomorphological and Immunohistochemical Methods

In this thesis study, it was aimed to investigate the pathology of dog and cat kidneys which were obtained from animals with naturally occurring kidney disease or suspected of having a kidney disease (pathology) pathomorphologically; and the pathogenesis of connective tissue increase (fibrosis) in chronic cases comparatively with immunohistochemical methods.

For this purpose, a total of 125 animals kidney (46 cats and 89 dogs) which submitted for necropsy examination to Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pathology with history or clinical data about a sickness that could affect the urinary system were examined. After the macroscopic examination, the tissue samples were fixed in 10% buffered formalin and embedded in paraffin. Tissue sections taken at 4- μ m thickness with microtome were stained with Harris's hematoxylin-eosin (HE) method following routine deparaffinization and rehydration procedures and evaluated with light microscopy. Masson's trichrome and periodic acid Schiff (PAS) staining methods were applied to the required tissue sections.

In the immunohistochemical study, the pathogenesis of fibrosis developing in chronic cases (12 dogs and 7 cats) was investigated. In this regard, based on recent studies, whether the tubule epithelium has lost epithelial cell properties and gained mesenchymal cell properties with epithelial-mesenchymal transition (EMT) was investigated with TGF- β 1, cyokeratin, E cadherin, S100A4, α -SMA, vimentin and nestin primer antibodies by Avidin-Biotin Complex Peroxidase (ABC-P) method. Heating or trypsin as antigen retriever; 3'-Diaminobenzidine (DAB) as chromagen were used. Egg whites and powdered milk were used for blocking of endogenous biotin.

In the pathomorphological examination, nephritis (33,3%), nephrosis (48,9 %), infarction (4,4%), hydronephrosis (2,2%) and neoplasia (11,1%) were identified in dogs. Nephritis (51,6%), nephrosis (35,5%), infarction (3,2%) and neoplasia (9,7%) were detected in the cats. While nephrosis were common in dogs, nephritis were more intense in cats. In all these animals, both kidneys were affected. Nephritis cases were classified (distributed) as acute (13,3%), subacute (6,7%), chronic (80%) in dogs and subacute (25%), chronic (75%) in cats. Nephrosis cases were observed as acute (9,1 %), subacute (27,3%) and chronic (63,6%) in dogs; acute (18,2%), subacute (63,6%) and chronic (18,2 %) in cats. Both glomerular and tubulointerstitial regions were effected in 29 of 37 degenerative and inflammatory cases in dogs and in 19 of 27 degenerative and inflammatory cases in cats. Crystal deposition in the tubular lumen accounts for 36,7% of degenerative kidney cases in dogs and 18,2 % in cats. 70,3 % of nephritis and nephrosis were chronic in dogs; and 51,9% in the cats.

Immunohistochemical examination showed that, there was a decrease or loss in E cadherin and cyokeratin tubular expression in areas with interstitial fibrosis. On the other hand, in the same areas, light expression of vimentin in a small number of tubule cells and strong α -SMA positive myofibroblast accumulation in peritubular and periglomerular

fibrotic areas were present. This data support the hypothesis of tubular epithelial cells has a role in renal fibrosis via EMT. In particular, the detection of TGF- β 1 which accepted as an inducer of EMT, in tubule epithelia and inflammatory cells in regions of fibrosis was also considered as evidence supporting this view. In addition, the positivity of S100A4 in tubule cells in the same areas was first found in kidneys of cats and dogs in this study. This positivity of S100A4 in tubule cells which was previously detected in humans, rats and mice claimed to be as evidence for EMT. The cytokeratin - EMT relationship in the cats was also revealed by this study. In the study, no nestin positivity was present neither in the normal tubule epithelium nor damaged tubule epithelium in the dogs, whereas all of the parietal epithelia of the damaged glomeruli and the degenerated tubule epithelial cells were positive. It was also observed that normal glomerular podocytes were positive for nestin expression in dogs and cats, but that positivity disappeared with glomerular injury.

In conclusion, in this research; intensity of nephrosis in dogs, and nephritis in cats attracted attention. When compared with preliminary surveys in the same area, these findings show a slight decrease in the proportion of nephritis in both species; a significant increase in the rate of nephrosis was seen. Detection of nephritis or nephrosis in pairs of kidneys suggests that nephritis may be caused by hematogenous infection and nephrosis may be caused by circulatory disorder or nephrotoxic systemic diseases. Both glomerular and tubulointerstitial regions were affected from most lesions of nephritis and nephrosis; this close relationship between the regions showed that a change in one could affect the other region. Excessive chronic inflammatory and degenerative conditions shows that kidney diseases are insufficiently diagnosed at an early stage; the source information reflecting the fact that there was a late recognition. Immunohistochemical findings indicate that the EMT involved in the pathogenesis of fibrosis developing in chronic cases, is also valid for dogs and cats with some differences. In this context, it has been concluded that the extensive investigations and antifibrotic treatment trials of cats and especially dogs would be model study for people.

Keywords: Chronic kidney diseases, EMT, fibrosis, nephritis, nephrosis.

KAYNAKLAR

- AKERS RM, DENBOW DM (2013) Urinary System. In: *Anatomy Physiology of Domestic Animals* (Second Ed.) Willey Blackwell, USA, s.: 459-481.
- ALAN D, GLICK MD, ROBERT G, HORN MD, HOLSCHER M (1978). Characterization of feline glomerulonephritis associated with viral - induced hematopoietic neoplasms. *Am. J. Pathol.*, **92(2)**: 321-326.
- ALÇIĞIR G, BERKİN Ş (1988). 1971-1986 yılları arasında incelenen 248 kedinin postmortem bulgularının değerlendirilmesi. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.*, **35**: 341- 352.
- ALPER AB (2015). Tubulointerstitial nephritis. Erişim Adresi: [<http://emedicine.medscape.com/article/243597-overview>] Erişim Tarihi: 9/12/2016.
- ARESU L, RASTALDI MP, PREGEL P, VALENZA F, RADAELLI E, SCANZIANI E, CASTAGNARO M (2008). Dog as model for down-expression of E-cadherin and β -catenin in tubular epithelial cells in renal fibrosis. *Virchows Arch.*, **453(6)**: 617-625.
- ARESU L, RASTALDI MP, SCANZIANI E, BAILY J, RADAELLI E, PREGEL P, VALENZA F (2007). Epithelial–mesenchymal transition (EMT) of renal tubular cells in canine glomerulonephritis. *Virchows Arch.*, **451(5)**: 937-942.
- ASADA N, TAKASE M, NAKAMURA J, OGUCHI A, ASADA M, SUZUKI N, YAMAMURA K, NAGOSHI N, SHIBATA S, RAO TN, FEHLING HJ, FUKATSU A, MINEGISHI N, KITA T, KIMURA T, OKANO H, YAMAMOTO M, YANAGITA M (2011). Dysfunction of fibroblasts of extrarenal origin underlies renal fibrosis and renal anemia in mice. *J Clin Invest*, **121(10)**: 3981.
- AYTUĞ N (1997). Üriner sistem hastalıkları. In: *Köpek ve Kedi İç Hastalıkları, Reprodüksiyon, Beslenme, Bakım ve Eğitim*, Ed: Aytuğ, N., Yavuz. H.M., Soylu, M.K., F. Özsan Matbaacılık, Bursa, s.:79-94.
- BAI X, GENG J, ZHOU Z, TIAN J, LI X (2016). MicroRNA-130b improves renal tubulointerstitial fibrosis via repression of Snail-induced epithelial-mesenchymal transition in diabetic nephropathy. *Sci Rep.*, **20475**: 1-16.
- BARTLETT PC, VAN BUREN JW, BARTLETT AD, ZHOU C (2010). Case-control study of risk factors associated with feline and canine chronic kidney disease. *Vet Med Int.*, **2010**: 1-9.
- BASCANDS JL, KLEIN J, SCHANSTRA JP (2007). A nest in renal fibrosis. *Kidney Int.*, **72(3)**: 242-244.

- BENZ K, AMANN K (2009). Pathological aspects of membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) and haemolytic uraemic syndrome (HUS) / thrombocytic thrombopenic purpura (TTP). *Thromb Haemost*, **101**: 265-270.
- BERENT A (2013). Ureteral obstructions in dogs and cats. *Vet Focus*, **23**: 17-28.
- BERKİN Ş, ALÇIĞIR G (1986). 1973-1984 periyodunda incelen 523 köpeğin postmortem bulguları üzerine survey çalışma. *A.Ü. Vet. Fak. Derg.*, **331**: 153-164.
- BONVENTRE JV, WEINBERG JM (2003). Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **14(8)**: 2199-2210.
- BOOR P, PAPASOTIRIOU ME (2015). If you lose your nerves, at least you will not get kidney fibrosis!. *Kidney Int.*, **87(2)**: 275-277.
- BORDER WA, NOBLE NA (1994). Transforming growth factor β in tissue fibrosis. *N Engl J Med.*, **331(19)**: 1286-1292.
- BORTHWICK LA, WYNN TA, FISHER AJ (2013). Cytokine mediated tissue fibrosis. *Acta, Mol. Basis*, **1832(7)**: 1049-1060.
- BÖRKÜ MK, KURTDEDE A, AYDIN Y, DURGUT R, PEKKAYA S, ÖZKANLAR Y (2000). Kronik böbrek yetmezliği belirtileri gösteren kedi ve köpeklerde klinik, laboratuvar ve patolojik bulgular. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, **47**: 281-289.
- BRENNER BM, MEYER TW, HOSTETTER TH (1982). Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med.*, **307(11)**: 652-659.
- BRESHEARS MA, CONFER AW (2017). The urinary system. In: *Pathologic Basis of Veterinary*. 6th Ed., Ed.: Zachary J.F., Elsevier, Missouri, s.: 617-661
- BRONSON RT (1982). Variation in age at death of dogs of different sexes and breeds. *Am J Vet Res.*, **43(11)**: 2057-2059.
- BROWN CA, ELLIOTT J, SCHMIEDT CW, BROWN SA (2016). Chronic kidney disease in aged cats: clinical features, morphology, and proposed pathogenesis. *Vet. Pathol.*, **53(2)**: 309-326.
- BROWN CA, JEONG KS, POPPENG R, PUSCHNER B, MILLER DM, ELLIS AE, KANG KI, SUM S, CISTOLA AM, BROWN SA (2007). Outbreaks of renal failure associated with melamine and cyanuric acid in dogs and cats in 2004 and 2007. *J. Vet. Diagn. Invest.*, **19(5)**: 525-531.
- BROWN SA, CROWELL WA, BROWN CA, BARSANTI JA, FINCO DR (1997). Pathophysiology and management of progressive renal disease. *Vet J*, **154(2)**: 93-109.

- CASEY HW, SPLITTER GA (1975). Membranous glomerulonephritis in dogs infected with *Dirofilaria immitis*. *Vet Pathol*, **12(2)**: 111-117.
- CHANDRASHEKAR KB, FULOP T, JUNCOS LA (2012). Medical management and prevention of nephrolithiasis. *Am J Med*, **125(4)**: 344-347.
- CHAPLIN AJ (1977). Histopathological occurrence and characterization of calcium oxalate: a review. *J.Clin.Pat.*, **30(9)**: 800-81.
- CHERNG S, YOUNG J, MA H (2008). Alpha-smooth muscle actin (α -SMA). *J Am Sci*, **4(4)**: 7-9.
- CHEW DJ (2015). Chronic kidney disease (CKD) in dogs & cats - staging and management strategies. Erişim Adresi: [http://www.vvma.org/Resources/Conferences/2015%20VVC/Speaker%20Proceedings/Chew-%20CKD%20notes.pdf] Erişim Tarihi: 8/11/2016.
- CHEW DJ, DIPARTOLA SP, SCHENK P (2011). Canine and feline nephrology and urology. Elsevier, Missouri, 2. Ed., s.:93-305.
- CHOI IJ, JEONG HJ, HAN DS, LEE JS, LEE HY, KIM PK (1991). An analysis of 2361 cases of renal biopsy in Korea. *Yonsei Med J*, **32(1)**: 9-15.
- CIANCIOLO RE, BROWN CA, MOHR FC, SPANGLER WL, ARESU L, LUGT JJ, LEES GE (2013). Pathologic evaluation of canine renal biopsies: methods for identifying features that differentiate immune-mediated glomerulonephritides from other categories of glomerular diseases. *J Vet Intern Med*, **27(1)**: 10-18.
- COHEN AH (2006). Renal anatomy and basic concepts and methods in renal pathology. In: *Fundamentals of Renal Pathology* Ed: Fogo A.B., Cohen J.C., Bruijn J.A., Colvin R.B., *Springer*, China, s.:1-20.
- CORTADELLAS O, FERNANDEZ DEL PALACIO MJ, TALAVERA J, BAYON A (2010). Calcium and phosphorus homeostasis in dogs with spontaneous chronic kidney disease at different stages of severity. *J Vet Intern Med*. **24**: 73-79.
- COSTA FAL, GOTO H, SALDANHA LCB, SILVA SMMS, SINHORINI L, SILVA TC, GUERRA JL (2003). Histopathologic patterns of nephropathy in naturally acquired canine visceral Leishmaniasis. *Vet Pathol*, **40**: 677.
- COUSER WG (1990). Mediation of immune glomerular injury. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **1(1)**: 13-29.
- COVIC A, SCHILLER A, VOLOVAT C, GLUHOVSCHI G, GUSBETH-TATOMIR P, PETRICA L, CARUNTU ID, BOZDOG G, VELCIOV S, TRANDAFIRESCU V, BOB F, GLUHOVSCHI C (2006). Epidemiology of renal disease in Romania: A 10 year review of two regional renal biopsy databases. *Nephrol Dial Transplant*, **21(2)**:

419-424.

DANIEL C, ALBRECHT H, LUDKE A, HUGO C. (2008). Nestin expression in repopulating mesangial cells promotes their proliferation. *Lab. Invest.*, **88(4)**: 387-397.

DIVISION B (1960). Manuel of histologic and special staining technics. Hill Book Company, Mcgraw **2**: 23-132.

DOBSON RL, MOTLAGH S, QUIJANO M, CAMBRON RT, BAKER TR, PULLEN AM, REGG BT, KERN ASB, VENNARD T, REIMSCHUESSEL R, OVERMAN G, SHAN Y, DASTON GP (2008). Identification and characterization of toxicity of contaminants in pet food leading to an outbreak of renal toxicity in cats and dogs. *Toxicol. Sci.*, **106(1)**: 251-262.

EATON KA, BILLER D S, DIBARTOLA SP, RADIN MJ, WELLMAN ML (1997). Autosomal dominant polycystic kidney disease in Persian and Persian-cross cats. *Vet Pathol.*, **34(2)**: 117-126.

ECE A (2013). Kronik böbrek yetmezliği fizyopatolojisi. Erişim Adresi: [<http://www.dicle.edu.tr/Contents/e725f5d0-15b6-45c7-84c9-6ebc95faf5e4.pdf>] Erişim Tarihi: 5/9/2017.

EDDLESTONE S, TABOADA J, SENIOR D, AULSEN DB (1999). Renal haemangioma in a dog. *J Small Anim Pract.*, **40(3)**: 132-135.

EDDY AA (1989). Interstitial nephritis induced by protein-overload proteinuria. *Am. J. Pathol.*, **135(4)**: 719-733.

EDDY AA (2004). Proteinuria and interstitial injury. *Nephrol Dial Transplant.*, **19(2)**: 277-281.

EL NAHAS AM, BELLO AK (2005). Chronic kidney disease: the global challenge. *The Lancet*, **365**: 331-340.

ELLIOTT J, SYME HM, MARKWELL PJ (2003). Acid-base balance of cats with chronic renal failure: effect of deterioration in renal function. *J Small Anim Pract.*, **44(6)**: 261-268.

EROSCHENKO VP (2001). Histoloji atlası fonksiyonel ilişkileriyle. Çev. Ed.: Demir R. Palme yayıncılık, Ankara, 9. Baskı s.: 251-266.

ESSAWY M, SOYLEMEZOGLU O, MUCHANETA-KUBARA EC, SHORTLAND J, BROWN CB, EL NAHAS AM (1997). Myofibroblasts and the progression of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.*, **12(1)**: 43-50.

FAN JM, NG YY, HILL PA, PATERSON DJN, MU W, ATKINS RC, LAN HY (1999). Transforming growth factor- β regulates tubular epithelial- myofibroblast transdiff. *Kidney Int.*, **56**: 1455-1467.

- FUKUDA K, YOSHITOMI K, YANAGIDA T, TOKUMOTO M, HIRAKATA H (2001). Quantification of TGF- β 1 mRNA along rat nephron in obstructive nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol.*, **281(3)**: 513-521.
- GALICHON P, HERTIG A (2011). "Epithelial to mesenchymal transition as a biomarker in renal fibrosis: are we ready for the bedside?" *Fibrogenesis & tissue repair*, 4(11): 1-7.
- GOUMENOS DS, TSAKAS S, EL NAHAS AM, ALEXANDRI S, OLDROYD S, KALLIAKMANI P, VLACHOJANNIS JG (2002). Transforming growth factor- β 1 in the kidney and urine of patients with glomerular disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant.*, **17(12)**: 2145-2152.
- GRANDE MT, SÁNCHEZ-LAORDEN B, LÓPEZ-BLAU C, DE FRUTOS CA, BOUTET A, ARÉVALO M, ROVE RG, WEISS S, NOVOA JML, NIETO MA (2015). Snail1-induced partial epithelial-to-mesenchymal transition drives renal fibrosis in mice and can be targeted to reverse established disease. *Nat Med.*, **21(9)**: 989-999.
- GRANT DC, FORRESTER SD (2001). Glomerulonephritis in dogs and cats: glomerular function, pathophysiology, and clinical signs. *Compendium on continuing education for the practising veterinarian-North American edition*, **23(8)**: 739-747.
- GRGIC I, DUFFIELD JS, HUMPHREYS BD (2012). The origin of interstitial myofibroblasts in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*, **27(2)**: 183-193.
- GRÖNE HJ, WEBER K, GRÖNE E, HELMCHEN U, OSBORN M (1987). Coexpression of keratin and vimentin in damaged and regenerating tubular epithelia of the kidney. *Am. J. Pathol.*, **129(1)**: 1-8.
- GUYTON AC, HALL JE (1996) Tıbbi Fizyoloji. Çev. Ed.: Çavuşoğlu H., Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 9th Ed., s.:315-348.
- GÜZEL EE, ATİLLA P, DAĞDEVİREN A (2006). Fibroblast ve fibroblast benzeri hücreler. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, **26**: 421- 429.
- GÜZEL Ö (2006). Kedi ve köpeklerde üriner sistem tümörlerinin tanı ve sağaltımı. *İstanbul Üni. Vet. Fak. Derg.* **32(2)**: 11-21.
- HARLEY L, LANGSTON C (2012). Proteinüria in dogs and cats. *Can Vet J.*, **53**: 631-638.
- HATİPOĞLU F, ERER H (2016) Üriner sistem In: *Veteriner Sistemik Patoloji (II. Cilt)*.Ed.: Erer, H., Çiftçi K., Selçuk Üniversitesi Basımevi, Konya, s.: 151-198.
- HAYES HM, FRAUMENI JF (1977). Epidemiological features of canine renal neoplasms. *Cancer Res.*, **37**: 2553-2556.
- HAYNES RJ, WINEARLS CG (2010). Chronic kidney disease. *Surgery (Oxford)*, **28(11)**: 525-529.
- HENSON PM, COCHRANE MD (1971) Acute immune complex disease in rabbits: the role

of complement and of a leukocyte-dependent release of vasoactive amines from platelets. *J. Exp. Med.*, **133**: 554-571.

HERTIG A, VERINE J, MOUGENOT B, JOUANNEAU C, OUALI N, SEBE P, GLOTZ D, ANCEL PY, RONDEAU E, XU-DUBOIS YC (2006). Risk factors for early epithelial to mesenchymal transition in renal grafts. *Am. J. Transplant.*, **6(12)**: 2937-2946.

HEWITSON TD (2009). Renal tubulointerstitial fibrosis: common but never simple. *Am J Physiol Renal Physiol.*, **296**: 1239-1244.

HOPPE A, KARLSTAM E (2000). Renal dysplasia in boxers and Finnish harriers. *J Small Anim Pract.*, **41(9)**: 422-426.

HUGHES KL, SLATER MR, GELLER S, BURKHOLDER WJ, FITZGERALD C (2002). Diet and lifestyle variables as risk factors for chronic renal failure in pet cats. *Prev Vet Med*, **55 (1)**: 1-15.

ISOBE K, ADACHI K, HAYASHI S, ITO T, MIYOSHI A, KATO A, SUZUKI M (2012). Spontaneous glomerular and tubulointerstitial lesions in common marmosets (*Callithrix jacchus*). *Vet Pathol.*, **49(5)**: 839-845.

JAENKE RS, ALLEN TA (1986). Membranous nephropaty in the dog. *Vet Pathol*, **23**: 718-733.

JENETTE JC, SILVA FG, OLSON JL, D'AGATI VD (2014) Primer on the pathologic classification and diagnosis of kidney disease Erişim Adresi: [<http://freecontent.lww.com/wp-content/uploads/2014/08/Jennette-Ch3-Primer-on-the-Pathologic-Classification-and-Diagnosis-of-Kidney-Disease.pdf>] Erişim Tarihi: 24/8/2017.

JEONG WI, DO SH, JEONG DH, CHUNG JY, YANG HJ, YUAN DW, HONG IHH, PARK JK, GOO MJ, JEONG KS (2006). Canine renal failure syndrome in three dogs. *J. Vet. Sci.*, **7(3)**: 299-301.

JINDE K, NIKOLIC-PATERSON DJ, HUANG XR, SAKAI H, KUROKAWA K, ATKINS RC, LAN HY (2001). Tubular phenotypic change in progressive tubulointerstitial fibrosis in human glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.*, **38(4)**: 761-769.

JONES TC, HUNT RD, KING NW (1997). The urinary system. In: *Veterinary Pathology.*, Ed.: Can, C., Lippincott Williams & Wilkins, Maryland, 6th Ed., s.: 1111-1147.

JOSHI SS, PANER GP, CHANG SS (2016) Polycystic kidney disease In: *The Kidney A Comprehensive Guide to Pathologic Diagnosis and Management*. Ed.: Hansel D.E., Kane C.J., Paner G.P., Chang S.S., Springer, New York, s.:19-36.

JUNQUERIA LC, CARNEIRO J, KELLEY RO (1998). Temel histoloji. Çev. Ed.: Aytekin Y., Barış kitapçılık, İstanbul, 8. Baskı, s.:367-374.

- KAISSLING B, HIR ML (2008). The renal cortical interstitium: morphological and functional aspects. *Histochem Cell Biol.*, **130**: 247-262.
- KAISSLING B, LEHIR M, KRIZ W (2013). Renal epithelial injury and fibrosis. *BBA-Mol Basis Dis*, **1832(7)**: 931-939.
- KALAYCIOĞLU L, SERPEK B, NİZAMLIOĞLU, BAŞPINAR N, TİFTİK AM (2000). Biyokimya, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara, 2. Baskı, s.: 555-565.
- KANCZUGA-KODA L, WINCEWICZ A, FUDALA A, ABRYCKI T, FAMULSKI W, BALTAZIAK M, SULKOWSKI S, KODA M (2014). E-cadherin and β -catenin adhesion proteins correlate positively with connexins in colorectal cancer. *Oncol Lett.*, **7(6)**: 1863-1870.
- KARABAGLI M, KAYMAZ AA (2009). A Case of polycystic kidney disease in a persian cat. *İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg.*, **35(2)**: 51-56.
- KATAGIRI A, WATANABE R, TOMITA Y (1995). E-cadherin expression in renal cell cancer and its significance in metastasis and survival. *Br J Cancer*, **71(2)**: 376.
- KLEIN MK, COCKERELL GL, HARRIS CK, WITHROW SJ, LULICH JP, OGILVIE GK, NORRIS AM, HARVEY HJ, RICHARDSON RF, FOWLER JD, TOMLINSON J, HENDERSON RA (1988). Canine primary renal neoplasms. A retrospective review of 54 cases. *J Am Anim Hosp Assoc.*, **24**: 443-452.
- KÖSE Sİ (2015). Üriner biyobelirteçler. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci*, **6(1)**: 7-18.
- KRIZ W, KAISSLING B, LEHIR M (2011). Epithelial-mesenchymal transition (EMT) in kidney fibrosis: fact or fantasy?. *J. Clin. Invest.*, **121(2)**: 468-474.
- KUMAR V, ABBAS AK, FAUSTO N, MITCHELL RN (2007). Robins Temel Patoloji (Basic Pathology), Çev. Ed. Çevikbaş U., Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 8. Baskı, s.: 545-577.
- KURTDEDE A, BÖRKÜ K (1998). Üriner sistem hastalıkları. In: *Kedi ve Köpek Hastalıkları*, Ed.: İmren H.Y., Medisan, Ankara, 1. Baskı, s.: 203-242.
- LAN HY (2003). Tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation mechanisms in proximal tubule cells. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, **12(1)**: 25-29.
- LAWSON J, ELLIOTT J, WHEELER-JONES C, SYME H, JEPSON R (2015). Renal fibrosis in feline chronic kidney disease: Known mediators and mechanisms of injury. *Vet J.*, **203(1)**: 18-26.
- LE HIR M, HEGYI I, CUENI-LOFFING D, LOFFING J, KAISSLING B (2005). Characterization of renal interstitial fibroblast-specific protein 1/S100A4-positive cells in healthy and inflamed rodent kidneys. *Histochem. Cell Biol.*, **123(4-5)**: 335-346.

- LEFEBVRE S (2011). Literature review – epidemiology of feline chronic kidney disease
Erişim Adresi: [<https://www.banfield.com/getmedia/cc31e44a-f06e-4660-b3b7-e32478e26069/9e7f2a34-c7e5-4504-b04a-2524b8331c42-pdf0>] Erişim Tarihi: 9/9/2017.
- LEFEBVRE S (2013). Clinical findings in cats and dogs with chronic kidney disease. *Vet Focus*, **23**: 26-27.
- LETH PM, GREGERSEN M (2005). Ethylene glycol poisoning. *Forensic Sci Int*, **155(2)**: 179-184.
- LITSTER A, THOMPSON M, MOSS S, TROTT D (2011). Feline bacterial urinary tract infections: An update on an evolving clinical problem. *Vet J*, **187**: 18-22.
- LIU Y (2006). Renal fibrosis: New insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney Int.*, **69**: 213-217.
- LIU Y (2010). New insights into epithelial mesenchymal transition in kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol*, **21**: 212-222.
- MA LJ, YANG H, GASPERT A, CARLESSO G, BARTY MM, DAVIDSON JM, SHEPPARD D, FOGO AB (2003). Transforming growth factor- β -dependent and-independent pathways of induction of tubulointerstitial fibrosis in $\beta 6^{-/-}$ mice. *Am. J. Pathol.*, **163(4)**: 1261-1273.
- MACDOUGALL DF, COOK T, STEWARD AP, CATTEL V (1986). Canine chronic renal disease: prevalence and types of glomerulonephritis in the dog. *Kidney Int.*, **29(6)**: 1144-1151.
- MADDENS B, DAMINET S, SMETS P, MEYER E (2010). Escherichia coli pyometra induces transient glomerular and tubular dysfunction in dogs. *J. Vet. Intern Med.*, **24**: 1263-1270.
- MATOVINOVIĆ MS (2009). Pathophysiology and classification of kidney diseases. *EJIFCC*, **20(1)**: 2-11.
- MAXIE MG, NEWMAN SJ (2007) Urinary system. In: *Pathology of Domestic Animals* (Volume 2), Ed.: Maxie M.G., Elsevier, 5 ed., s.: 425-522.
- MCBRIDE JM (2016). Embryology, anatomy, and histology of the kidney. In: *The Kidney*, Springer, New York. s.: 1-18.
- MCLELAND SM, CIANCIOLO RE, DUNCAN CG, QUIMBY JM (2015). A comparison of biochemical and histopathologic staging in cats with chronic kidney disease. *Vet Pathol.*, **52(3)**: 524-534.
- MERAN S, STEADMAN R (2011). Fibroblasts and myofibroblasts in renal fibrosis. *Int J Exp Pathol*, **92(3)**: 158-167.

- MEUTEN DJ (2002). Tumors of the urinary system. In: *Tumors in Domestic Animals*, Ed.: Meuten D.J., 4th ed., Iowa state Press, Ames, IA s.: 509-516.
- MEUTEN DJ, EVERITT J, INSKEEP W (2004) Histological classification of tumors of the urinary system of domestic animals. In: *World Health Organization International Classification of Tumors of Domestic Animals*, 2nd ed. Ed.:Yvonne Schulman F., Armed Forces Institute of Pathology Press, Washington, DC, s:14–20.
- MILLER RT (2001). Technical immunohistochemistry: achieving reliability and reproducibility of immunostains. Erişim Adresi: [http://www.ihcworld.com/_books/Miller_handout.pdf] Erişim Tarihi: 10/8/2017.
- MITANI S, YABUKI A, TANIGUCHI K, YAMATO O (2012). Association between the intrarenal renin-angiotensin system and renal injury in chronic kidney disease of dogs and cats. *J Vet Med Sci.*, **75(2)**: 127-133.
- MIZUNO S, HORIKAWA, YK, KUROSAWA T (2000). Immunohistochemical analysis of molecular events in tubulo-interstitial fibrosis in a mouse model of diffuse mesangial sclerosis (ICGN strain). *J. Vet. Med. Sci.* **63**: 299-307.
- MOE SM, CHEN NX (2004). Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res*, **95(6)**: 560-567.
- MOLL R, MITZE M, FRIXEN UH, BIRCHMEIER W (1993). Differential loss of E-cadherin expression in infiltrating ductal and lobular breast carcinomas. *Am. J. Pathol.*, **143(6)**: 1731-1742.
- MONAGHAN K, NOLAN B, LABATO M (2012). Feline acute kidney injury. *JFMS* **14**: 775-784.
- MORITA T, MICHIMAE Y, SAVADA M, UEMURA T, ARAKI Y, HARUNA A, SHIMADA A (2005). Renal dysplasia with unilateral renal agenesis in a dog, *J. Comp. Pathol.*, **133**: 64:67.
- MORROW CM, VALLI VE, VOLMER PA, EUBIG PA (2005). Canine renal pathology associated with grape or raisin ingestion: 10 cases. *J Vet Diagn Invest.*, **17(3)**: 223-231.
- MRUDULA V, GEORGE TV, BALACHANDRAN C, MANOHAR BM (2005). Bacteriological and histopathological study of canine nephritis on clinical samples. *J Animal Vet Advances*, **4**: 954-958.
- MUCHANETA-KUBARA EC, EL NAHAS AM (1997). Myofibroblast phenotypes expression in experimental renal scarring. *Nephrol Dial Transplant*, **12(5)**: 904-915.
- NAHAS ME (2005). The global challenge of chronic kidney disease. *Kidney Int.*, **68(6)**: 2918-2929.

- NANDHINI T (2014). Molecular mechanism in renal fibrosis – a review. *J. Pharm. Sci. & Res.*, **6(10)**: 334-337.
- NASR SH, D'AGATI VD, SAID SM, STOKES MB, LARGOZA MV, RADHAKRISHNAN J, MARKOWITZ GS (2008). Oxalate nephropathy complicating Roux-en-Y Gastric Bypass: an underrecognized cause of irreversible renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol.*, **3(6)**: 1676-1683.
- NG YY, HUANG TP, YANG WC, CHEN ZP, YANG AN, MU W, PATERSAN DJN, ATKINS RC, LAN HY (1998). Tubular epithelial– myofibroblast transdifferentiation in progressive tubulointerstitial fibrosis in 5/6 nephrectomized rats. *Kidney Int*, **54**: 864-876.
- NISHITANI Y, IWANO M, YAMAGUCHI Y, HARADA K, NAKATANI K, AKAI Y, NISHINO H, SHIKI H, KANAUCHI M, SAITO Y, NEILSON EG (2005). Fibroblast-specific protein 1 is a specific prognostic marker for renal survival in patients with IgAN. *Kidney Int*, **68(3)**: 1078-1085.
- O'LEARY CA, GHODDUSI M, HUXTABLE CR (2002). Renal pathology of polycystic kidney disease and concurrent hereditary nephritis in Bull Terriers. *Aust. Vet. J.*, **80(6)**: 353-361.
- O'NEILL DG, ELLIOTT J, CHURCH DB, MCGREEVY PD, THOMSON PC, BRODBELT DC (2013). Chronic kidney disease in dogs in UK veterinary practices: prevalence, risk factors, and survival. *J Vet Intern Med*, **27(4)**: 814-821.
- OSBORNE CA, VERNIER RL (1973). Glomerulonephritis in the dog and cat: a comparative review. *J Am Anim Hosp Assoc.*, **9**: 101-127.
- PAMUKÇU M., ERTÜRK E (1961). 1933-1960 yılları arasında Ankara ve yöresinde köpeklerde görülen hastalıklara toplu bir bakış. *A.Ü. Vet. Fak. Derg.*, **8**: 323-346.
- PEDDINGHAUS RM, TRAUTWEIN G (1977a). Spontaneous glomerulonephritis in dogs: I. classification and immunopathology. *Vet. Pathol.*, **14(1)**: 1-13.
- PEDDINGHAUS RM, TRAUTWEIN G (1977b). Spontaneous glomerulonephritis in dogs: II. correlation of glomerulonephritis with age, chronic interstitial nephritis and extrarenal lesion. *Vet. Pathol*, **4**: 121-127.
- PICUT CA, LEWIS RM (1987a). Microscopic features of canine renal dysplasia. *Vet Pathol*, **24**: 156-163.
- PICUT CA, LEWIS RM (1987b). Comparative pathology of canine hereditary nephropathies: an interpretive review. *Vet Res Commun.*, **11(6)**: 561-581.
- RASTALDI MP, FERRARIO F, GIARDINO L, DELL'ANTONIO G, GRILLO C, GRILLO P, STRUTZ F, MÜLLER GA, COLASANTI G, D'AMICO G (2002). Epithelial-mesenchymal transition of tubular epithelial cells in human renal biopsies. *Kidney Int*, **62(1)**: 137-146.

- REMUZZI G (2000). A unifying hypothesis for renal scarring linking protein trafficking to the different mediators of injury. *Nephrol Dial Transplant*, **15(6)**: 58-60.
- REMUZZI G, BERTANI T (1998). Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med*, **339(20)**: 1448-1456.
- REY MS (2013). Feline hereditary and congenital kidney diseases. *Vet Focus*, **23(3)**: 10-16.
- SAKAIRI T, HIROMURA K, YAMASHITA S, TAKEUCHI S, TOMIOKA M, IDEURA H, MAESHIMA S, KANEKO Y, KUROIWA T, NANGAKU M, TAKEUCHI T, NOJIMA Y (2007). Nestin expression in the kidney with an obstructed ureter. *Kidney Int.*, **72(3)**: 307-318.
- SARIOĞLU S, ÇAMSARI T, ÜNLÜ M, ERSAN S, KILIÇASLAN I, ÖZLÜK Y, GÖNLÜŞEN G (2012). Nefropatolojiye giriş, glomeruler hastalıklar ve tubulointerstitiyel hastalıklar In: *Nefropatoloji Böbrek Hastalıkları ve Böbrek Transplantasyon Patolojisi* Ed.: Sarioğlu S., Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul s.: 2-104.
- SAWASHIMA K, MIZUNO S, MIZUNO-HORIKAWA Y, SHIMADA A, KUDO T, KUROSAWA T (2000). Expression of alpha-smooth muscle actin and fibronectin in tubulointerstitial lesions of cats with chronic renal failure. *Am J Vet Res*, **61(9)**: 1080-1086.
- SCAGLIONE FE, CATALANO D, BESTONSO R, BROVIDA C, D'ANGELO A, ZANATTA R, CORNAGLIA S, CORNAGLIA E, CAPUCCHIO MT (2008). Comparison between light and electron microscopy in canine and feline renal pathology: a preliminary study. *J. Microsc.*, **232**: 387-394.
- SCANZIANI E, GRIECO V, SALVI S (1993). Expression of vimentin in the tubular epithelium of bovine kidneys with interstitial nephritis. *Vet Pathol. Online*, **30(3)**: 298-300.
- SCHMIEDT CW, BRAINARD BM, HINSON W, BROWN SA, BROWN CA (2016). Unilateral renal ischemia as a model of acute kidney injury and renal fibrosis in cats. *Vet Pathol.*, **53(1)**: 87-101.
- SCHRIER RW, WANG W, POOLE B, MITRA A (2004). Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest*, **114(1)**: 5-14.
- SEGEV G (2013). Infectious renal disease in dogs, *Vet focus*, **23(3)**: 28-33.
- SEGEV G, NIVY R, KASS PH, COWGILL LD (2013). A retrospective study of acute kidney injury in cats and development of a novel clinical scoring system for predicting outcome for cats managed by hemodialysis. *J Vet Intern Med*, **27(4)**: 830-839.
- SHORT RP, LOBETTI RG, NESBIT JW (1999). Renal pathology in working dogs in the South African National Defence Force: research communication. *J S Afr Vet Assoc.*, **70(4)**: 158-160.

- SLAUSON DO, LEWIS RM (1979). Comparative pathology of glomerulonephritis in animals. *Vet. Pathol.* **16**: 135-164.
- SOSNAR M, KOHOUT P, RŮŽIČKA M, VRBASOVÁ L (2003). Retrospective study of renal failure in dogs and cats admitted to University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Brno During 1999-2001. *Acta Vet Brno.*, **72(4)**: 593-598.
- SOUTHGATE J, HARNDEN P, TREJDOSIEWICZ LK (1999). A review of the biological and diagnostic implications. *Histol Histopathol*, **14**: 657-664.
- STEFANOVIĆ V, ČUKURANOVIĆ R, DOJČINOV D, SAVIĆ V (1996). Coexpression of vimentin and cytokeratin in damaged tubular epithelia of kidney in Balkan nephropathy. *Nephron*, **72(1)**: 119-120.
- STOLLER JK, MICHOTA FA, MANDELL BF (2014). Nefroloji ve hipertansiyon. In: Cleveland Klinik İç Hastalıkları, Çev. Ed.: Üstündağ S., Yılmaz G., İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık, İstanbul, 1. Baskı s.:546-565.
- STRUTZ F, OKADA H, LO CW, DANOFF T, CARONE RL, TOMASZEWSKI JE, NEILSON EG (1995). Identification and characterization of a fibroblast marker: FSP1. *J Cell Biol.*, **130(2)**: 393-405.
- STRUTZ F, ZEISBERG M (2006). Renal fibroblasts and myofibroblasts in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.*, **17(11)**: 2992-2998.
- ŞEN S (2005). Boşaltım sistemi ders notu Erişim Adresi: [http://www.patoloji.med.ege.edu.tr/nepathol/saitesen_uriner2005.pdf] Erişim Tarihi: 24/8/2017.
- TAKAHASHI M, MORITA T, SAWADA M, UEMURA T, HARUNA A, SHIMADA A (2005). Glomerulocystic kidney in a domestic dog. *J Comp Pathol*, **133(2)**, 205-208.
- TANYOLAÇ A (1999). Özel histoloji. Yorum Basın Yayın, Ankara, 3. Baskı s.: 121-131.
- TAUBE JH, MANI SA (2010). Epithelial-to-mesenchymal transition, Stem Cells, and Cancer Progression, In: *Stem Cell, Regenerative Medicine and Cancer*, Ed.: Singh, S.R., Nova Science Publishers, s.: 641-664.
- TAUGNER F, BAATZ G, NOBILING R (1996). The renin-angiotensin system in cats with chronic renal failure. *J Comp Pathol*, **115(3)**: 239-252.
- TOMIOKA M, HIROMURA K, SAKAIRI T, TAKEUCHI S, MAESHIMA A, KANEKO Y, KUROIWA T, TAKEUCHI T, NOJIMA Y (2010). Nestin is a novel marker for renal tubulointerstitial injury in immunoglobulin A nephropathy. *APSN*, **15(5)**: 568-574.
- TRUONG LD, FARHOOD A, TASBY J, GILLUM D (1992). Experimental chronic renal ischemia: morphologic and immunologic studies. *Kidney Int.*, **41(6)**: 1676-1689.

- TURGUT K (2000). Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis, Bahçivanlar Basım Sanayi, Konya, 2. Baskı s.: 320-366.
- URMAN HK (1983). Evcil hayvanların özel patolojik anatomisi. Ankara üniversitesi Basımevi. Ankara, **1**:372- 410.
- VADEN SL (2011). Glomerular disease. *Top Companion Anim Med.*, **26(3)**: 128-134.
- VADEN SL, LEVINE J, BREITSCHWERDT EB (1997). A retrospective case-control of acute renal failure in 99 dogs. *J Vet Intern Med*, **11(2)**: 58-64.
- VADEN SL, LEVINE JF, LEES GE, GROMAN RP, GRAUER GF, FORRESTER S (2005). Renal biopsy: a retrospective study of methods and complications in 283 dogs and 65 cats. *J Vet Intern Med*, **19(6)**: 794-801.
- VAN DIJK JE, GRUYS E, MOUWEN JMVM (2007).The urinary system In: *Color Atlas of Veterinary Pathology*, 2nd Ed., Saunders Elsevier, Spain s.: 43-56.
- VONGWIWATANA A, TASANARONG A, RAYNER DC, MELK A, HALLORAN PF (2005). Epithelial to mesenchymal transition during late deterioration of human kidney transplants: the role of tubular cells in fibrogenesis. *Am. J. Transplant.*, **5(6)**: 1367-1374.
- WANG CY, SHIE SS, TSAI ML, YANG CH, HUNG KC, WANG CC, HSIEH IC, WEN MS (2016). FTO modulates fibrogenic responses in obstructive nephropathy. *Sci Rep.*, **6 (18874)**: 1-8.
- WEIS E (2007). Harnorgane In: *Grundriss der Speziellen Pathologischen Anatomie der Haustiere*, Ed.: Dahme, E., Weiss, E., Enke, Stuttgart. 6. Auflage, S.: 173-201.
- WORWAG S, LANGSTON CE (2008). Acute intrinsic renal failure in cats: 32 cases (1997-2004). *JAVMA*, **232**: 728-732.
- WYNN TA (2008). Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol*, **214(2)**: 199-210.
- YABUKI A, MITANI S, FUJIKI M, MISUMI K, ENDO Y, MIYOSHI N, YAMATO O (2010). Comparative study of chronic kidney disease in dogs and cats: induction of myofibroblasts. *Res. Vet. Sci.*, **88(2)**: 294-299.
- YAMAN K (1999). Fizioloji, Ceren Basım Yayın Bursa, 3. Baskı s.:413-436.
- YAMATE J, KURIBAYASHI M, KUWAMURA M, KOTANI T, OGIHARA K (2005). Differential immunoeexpressions of cytoskeletons in renal epithelial and interstitial cells in rat and canine fibrotic kidneys, and in kidney-related cell lines under fibrogenic stimuli. *Exp Toxicol Pathol*, **57(2)**: 135-147.
- YANG J, LIU Y (2001). Dissection of key events in tubular epithelial to myofibroblast transition and its implications in renal interstitial fibrosis. *Am. J. Pathol.*, **159(4)**:

1465-1475.

- YAOITA E, FRANKE WW, YAMAMOTO T, KAWASAKI K, KIHARA I (1999). Identification of renal podocytes in multiple species: higher vertebrates are vimentin positive/lower vertebrates are desmin positive. *Histochem. Cell Biol.* **111(2)**: 107-115.
- YHEE J, YU C, KIM J, IM K, CHON S, SUR J (2010). Histopathological retrospective study of canine renal disease in korea, 2003-2008. *J. Vet. Sci.*, **11(4)**: 277-283.
- ZEISBERG EM, POTENTA SE, SUGIMOTO H, ZEISBERG M, KALLURI R (2008). Fibroblasts in kidney fibrosis emerge via endothelial-to-mesenchymal transition. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **19(12)**: 2282-2287.
- ZEISBERG M, KALLURI R (2013). Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 1. Common and organ-specific mechanisms associated with tissue fibrosis. *Am J Physiol Cell Physiol.*, **304(3)**: 216-225.
- ZEISBERG M, KALLURI R (2015). Physiology of the renal interstitium. *CJASN*, **10(10)**: 1831-1840.
- ZEISBERG M, SHAH AA, KALLURI R (2005). Bone morphogenic protein-7 induces mesenchymal to epithelial transition in adult renal fibroblasts and facilitates regeneration of injured kidney. *J Biol Chem.*, **280(9)**: 8094-8100.
- ZEISBERG M, SHAH AA, KALLURI R (2005). Bone morphogenic protein-7 induces mesenchymal to epithelial transition in adult renal fibroblasts and facilitates regeneration of injured kidney. *J. Biol. Chem.*, **280(9)**: 8094-8100.
- ZEISBERG M, KALLURI R (2004). The role of epithelial-to-mesenchymal transition in renal fibrosis. *J Mol Med.*, **82(3)**: 175-181.
- ZOU J, YAOITA E, WATANABE Y, YOSHIDA Y, NAMETA M, LI H, QU Z, YAMAMOTO (2006). Upregulation of nestin, vimentin and vimentin and desmin in rat podocytes in response to injury. *Virchows arch.* **448**: 485-492.

Ek-1. Etik Raporu



T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : 53184147 – 50.04.04 / 33493
Konu : Etik Kurul Kararı hk.

27 Mart 2014

Sayın Prof.Dr.Günay ALÇIĞIR
Veteriner Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

İlgi: 12/05/2014 tarihli ve 2014-68 dosya numaralı başvurunuz.

Üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kuruluna başvurusunu yapmış olduğunuz, “Kedi ve köpek böbrek lezyonlarının patomorfolojik ve immunohistokimyasal yöntemlerle karşılaştırmalı olarak incelenmesi” başlıklı çalışmanız Etik Kurulumuzca incelenmiştir. Başvurunuz 15 Şubat 2014 tarihli Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmeliğinin, 8 inci maddesinin sekizinci fıkrasının (k) bendi kapsamında ele alınmış olup, çalışmanız Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu iznine tabi değildir.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.


Prof.Dr.Eyüp Sabri AKARSU
A.Ü. HADYЕК Başkan Vekili

ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı: Tuncer
Soyadı : KUTLU
Doğum yeri ve tarihi: Antakya – 15/10/1983
Uyruğu: T.C.
Medeni durumu: Bekar
Askerlik durumu: 2005-2006 (Yedek Subay)
İletişim adresi ve telefonu: Arılık Sokak, 4/10, Aydınlıkevler, 06130
Altındağ/ANKARA
Email: tuncerkutlu83@gmail.com
Telefon: +90 536 382 9997

II- Eğitimi

Üniversite Akdeniz Üniversitesi Burdur Veteriner Fakültesi (2000-2005)
Lise Antakya Merkez 23 Temmuz Lisesi (1997-2000)
Ortaokul Antakya Atatürk Ortaokulu (1994-1997)
İlkokul Ekinci Atatürk İlkokulu (1989-1994)
Yabancı dili İngilizce

III- Ünvanları

Yedek Subay (2005-2006)	Türk Silahlı Kuvvetleri (Lefkoşe)
Veteriner Hekim (2007-2011)	Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı (İskenderun)
Araştırma Görevlisi (2011-2012)	Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Araştırma Görevlisi (2012)	Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

IV- Mesleki Deneyimi

TAR-GEL Projesi (2007-2011) Gıda Tarım
ve Hayvancılık Bakanlığı (İskenderun)

V- Üyesi Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Veteriner Hekimleri Odası 2005

Veteriner Patoloji Derneği 2012

VI-Bilimsel İlgi alanları

Makaleler

1. **KUTLU T, YÜCEL G, EKEBAŞ G, ÖZKUL İA** (2015). 2000-2010 yılları arasında incelenen kedi ve köpeklerdeki baş bölgesi tümörleri. Kısa Bilimsel Çalışma. *Vet Hekim Der Derg* **86 (2)**: 34-41, 2015.

2. **YUMUŞAK N, KUTLU T, KUTSAL O** (2016). Incidental pulmonary trophoblastic embolism in a chinchilla Kısa Bilimsel Çalışma. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, **63**: 211-213, 2016.

3. VURAL SA, **KUTLU T**, BESALTİ O, CAN P (2015) Spinal Nephroblastoma in a dog. *Glo. Adv. Res. C. Med. Med. Sci.* **5(12)**: 283-286.
4. **KUTLU T**, ALÇIĞIR ME, ERGİN İ (2017) Osteoid Osteoma like Osteoblastoma in Proximal Humerus of a Dog. *J Clin Exp Pathol.*, **7(3)**: 1-4.

Sözlü bildiriler

1. **KUTLU T**, YÜCEL G, ALÇIĞIR ME, ÖZKUL İA (2014). Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na 1994-2013 yılları arasında gelen köpek ve kedilerde görülen yağ ve ter bezi tümörleri. Sözlü sunum, VII.Ulusal Veteriner Patoloji Kongresi, 08-10 Eylül 2014, Kars.
2. **KUTLU T**, ALÇIĞIR EA, ERGİN İ (2015). Pathomorphological and immunohistochemical evaluation of osteoid osteoma like osteoblastoma in proximal humerus of a dog: An unusual case, 4 th International Conference and Exhibition on Pathology.13-15 Temmuz 2015, New Orleans.
3. MOUNSEF YA, **KUTLU T**, RADGOHAR A, KUTSAL O, HAZIROĞLI R, ŞAHAL M. (2016) Bir setter köpekte atrofik siroz ve struvit ürolitiazis arasındaki ilişki. VIII. Ulusal Veteriner Patoloji Kongresi, 1-3 Eylül 2016, Samsun.
4. **KUTLU T**, MOUNSEF YA, ERGİN İ, KUTSAL O. (2016) Papillon ırkı bir köpekte pilomatrikoma. VIII. Ulusal Veteriner Patoloji Kongresi, 1-3 Eylül 2016, Samsun.
5. **KUTLU T**, FİLİKÇİ K, MOUNSEF YA, KUTSAL O. (2016) Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 1990-2015 yılları arasında köpek ve kedilerde görülen lenfosarkomlar. VIII. Ulusal Veteriner Patoloji Kongresi, 1-3 Eylül 2016, Samsun.
6. CAN P, AKPINAR E, **KUTLU T**, VURAL SA, BESALTİ O (2017) Multifocal fibroblastic meningioma in a cat. 50th European Veterinary Conference Voorjaarsdagen 2017, 19-21 April 2017, Den Haag.

7. CALISKAN M, **KUTLU T**, BESALTI O, HAZIROGLU R (2017) Giant cell subtype of malignant fibrous histiocytoma in a cat. 50Th European Veterinary Conference Voorjaarsdagen 2017, 19-21 April 2017, Den Haag

Posterler

1. YUMUŞAK N, **KUTLU T**, KUTSAL O (2012). Bir çincilada trophablast embolisi. VI. Ulusal Veteriner Patoloji Kongresi, 19-23 Eylül 2012, Kuşadası, Aydın.

2. RADGOHAR A, **KUTLU T**, DÜZLÜ Ş, ŞAHAL M, KUTSAL O (2014). Bir King Charles Cavalier ırkı köpekte kronik ishal ile seyreden leiomyosarkom. 9. Küçük Hayvan Veteriner Hekimleri Derneği Sürekli Eğitim Kongresi, 31 Ekim-1 Kasım 2014, İstanbul.

5. **KUTLU T**, YÜCEL G, EKEBAŞ G, ÖZKUL İA (2013). Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na 2000-2010 yılları arasında gelen kedi ve köpeklerdeki kafa bölgesi tümörleri. 8. Küçük Hayvan Veteriner Hekimleri Derneği Sürekli Eğitim Kongresi, 08-09 Kasım 2013, İstanbul.

6. YÜCEL G, ÇALIŞKAN M, AKÇA G, **KUTLU T**, ÖZKUL İA (2013). Bir İran kedisinde Pseudomycetoma olgusu. 8. Küçük Hayvan Veteriner Hekimleri Derneği Sürekli Eğitim Kongresi, 08-09 Kasım 2013, İstanbul.

7. ŞAHAL M, **KUTLU T**, RADGOHAR A, VURAL SA, ORKUN Ö, KOÇ N, NALBANTOĞLU S (2015). Bir inekte sol ventrikular endokardiyal fibroelastozis. 11. Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, 21-24 Mayıs 2015, Samsun.

8. YILDIZ B, BAŞGÖZ BB, TAŞÇI İ, MAS MR, YAŞAR M, VURAL S, **KUTLU T**, GÜREL H, AKAY C, ARSLAN E, MEMİRBAŞ Ş, SAĞLAM S (2015). Deneysel kronik pankreatitte fibrozisin spontan iyileşmesinde pankreatik stellat hücre senesensinin rolü. 17. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, 14-18 Ekim 2015, Antalya.

9. ERGİN İ, **KUTLU T**, ŞEN Y, ALÇIĞIR ME, ŞENEL OO (2015) Combined-type osteosarcoma with lung metastasis in adog skull. European Veterinary Conference Voorjaarsdagen 2015, Amsterdam.

10. **KUTLU T**, ALÇIĞIR EA, ERGİN İ, ALÇIĞIR G (2015) Pathomorphological and immunohistochemical evaluation of mooren's ulcer in a cat. 4th International Conference and Exhibition on Pathology, 13-15 Temmuz 2015, New Orleans.
11. ALÇIĞIR EA, **KUTLU T**, ALÇIĞIR G (2015). Pathomorphological and immunohistochemical findings of subacute lobullary calcifying panniculitis in two cats. 4 th International Conference and Exhibition on Pathology, 13-15 Temmuz 2015, New Orleans.
12. VURAL S, **KUTLU T**, BESALTI O, CAN P (2015). Spinal Nephroblastoma in a dog. 4 th International Conference and Exhibition on Pathology, 13-15 Temmuz 2015, New Orleans.
13. **KUTLU T**, YÜCEL G, PEKCAN, KULE EY, KUTSAL O (2016). Ürolitiazisli bir köpekte üriner sistemde gözlenen patolojik değişiklikler ve renal papiller nekroz. VIII. Ulusal Veteriner Patoloji Kongresi, 1-3 Eylül 2016, Samsun.
14. ALÇIĞIR ME, **KUTLU T**, ÇOLAKOĞLU EÇ, DİNÇ C (2017). Bir köpekte küçük yuvarlak hücreli dezmoplastik tümör. 2017 Uluslararası Veteriner Hekimliği Bahar Kongresi, 27-30 Mart, Kemer.
15. **KUTLU T**, FİLİKÇİ K, AKPINAR E, HAZIROĞLU R (2017). Bir köpekte flegmon ile seyreden kutanöz plazmasitom. 2017 Uluslararası Veteriner Hekimliği Bahar Kongresi, 27-30 Mart, Kemer.
16. CAN P, AKPINAR E, **KUTLU T**, VURAL SA, BESALTI O (2017). Bir kedide multifokal fibroblastik meninjiyoma. 2017 Uluslararası Veteriner Hekimliği Bahar Kongresi, 27-30 Mart, Kemer.
17. **KUTLU T**, MOUNSEF YA, KUTSAL O (2017). Papillary adenocarcinoma in a pit-bull dog. 50Th European veterinary conference voorjaarsdagen, 19-21 April 2017, Den Haag.
18. **KUTLU T**, YÜCEL G, KAYA İB, MÜŞTAK HK, KUTSAL O (2017). Concomitant breast tuberculosis and malignant mixed tumor in a dog. 50th European veterinary conference voorjaarsdagen, 19-21 April 2017, Den Haag.

VII- Bimsel Etkinlikleri

Seminerler

1. Kedi ve Köpeklerde Böbrek Hastalıkları, 2013, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

2. Köpek ve Kedi Böbrek Hastalıklarının Tanısında Uygulanan Patomorfolojik ve İmmunohistokimyasal Yöntemler, 2013, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

VII- Diğer Bilgiler

Katıldığı kongreler ve kurslar

1. International student conference & career orientation days, May 12-15, 2016, Olympos, Antalya, Turkey.

2. 8. Küçük hayvan veteriner hekimleri derneği sürekli eğitim kongresi, 08-09 Kasım 2013, İstanbul.

3. 4th International conference and exhibition on pathplogy, July 13-15, 2015, New Orleans, USA.

4. VII. Ulusal veteriner patoloji kongresi, Uluslararası katılımlı, 08-10 Eylül 2014, Kars.

5. Uluslararası veteriner hekimliği bahar kongresi, 27-30 Mart 2017, Antalya.

6. VI. Yıllık servikal tarama ve sitopatoloji çalıştayı, 10 Ocak 2015, Ankara.

7. Update in soft tissue pathology: From morphology to molecular diagnosis. Ufuk Üniversitesi, 2-3 Mayıs 2015, Ankara.

8. Veteriner patoloji’de plastinasyon teknikleri ve kullanım alanları, Veteriner Patoloji Derneği, 02 Aralık 2016, Ankara.

9. Deney hayvanları kullanım sertifikası eğitimi, 17-26 Haziran 2013, ANKÜSEM, Ankara.

10. European veterinary conference voorjaarsdagen 2017, 19-21 April 2017, Netherlands.

11. VIII. Veteriner Patoloji Kongresi, 1-3 Eylül 2016, Samsun.

12. Nefropatoloji kursu, Ege Patoloji Derneği, 27-28 Eylül 2014, İzmir.