

# ZNAČAJNOST OMJERA PROTEINA I KREATINA U MOKRAĆI PITOMIH VRETICA

---

**Bogović, Magdalena**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:196242>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-24**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -  
Repository of PHD, master's thesis](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
VETERINARSKI FAKULTET

Magdalena Bogović

ZNAČAJNOST OMJERA PROTEINA I KREATINA U MOKRAĆI PITOMIH VRETICA

Diplomski rad

Zagreb, 2023.

Sveučilište u Zagrebu

Veterinarski fakultet

Klinika za unutarnje bolesti

Predstojnica Klinike za unutarnje bolesti: doc. dr. sc. Iva Šmit

Mentorica: izv. prof. dr. sc. Mirna Brkljačić

Članovi povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. dr. sc. Gabrijela Jurkić Krsteska, dr. med. vet.

2. izv. prof. dr. sc. Mirna Brkljačić

3. prof. dr. sc. Vesna Matijatko

4. prof. dr. sc. Nada Kučer (zamjena)

## ZAHVALA

*Veliko hvala svim profesorima, docentima, asistentima, stručnim suradnicima i veterinarskim tehničarima Klinike za unutarnje bolesti za sve naučeno tijekom godina volontiranja. Hvala Vam za svaku pomoć, edukaciju, motivaciju, razumijevanje, ugodno društvo, viceve, kave i kasnonoćne nezdrave obroke u Zajedničkim prostorijama. Posebno hvala docentu Darku Grdenu i prof. dr. sc. Damjanu Gračneru za izvrsno vođenje volonterskog tima i pruženom povjerenju.*

*Hvala svim sadašnjim i bivšim volonterima Klinike za unutarnje bolesti za kolegijalnost, ugodno društvo u dežurstvima i sva stvorena prijateljstva. Posebno hvala Elizabeti i Anji što ste nam svima bile i jeste pravi primjer i uzor kako izrasti u vrsnog kliničara.*

*Ovaj dio zahvale zauzeo bi otprilike broj stranica kao cijeli diplomski rad, ali ukratko, ogromno hvala mojoj mentorici prof. dr. sc. Mirni Brkljačić. Hvala Vam na odvojenom vremenu i pomoći oko ovog diplomskog rada. Hvala što ste mi bili mentorica u svakom pogledu tokom studija, a ne samo u pisanju rada. Hvala Vam što ste svaki put svojim uvijek postojanim osmijehom i toplim kolačima uljepšali baš svako dežurstvo na klinici. Hvala za svaki recept za kolače kakve samo Vi radite, za svaki životni i stručni savjet, svaku kavu, dugi razgovor i pomoć kad god su bili potrebni. Hvala što pomažete svim studentima i uvijek ste tu za nas. Hvala Vam što ste dokaz da altruizam doista postoji. Baš svatko bi poželio studirati na fakultetu na kojem postojite Vi! Veliko hvala i mojoj nesuđenoj mentorici, dr. sc. Gabrijele Jurkić Krsteski. Hvala Vam što ste svojim jedinstvenim stručnim znanjem i iskustvom izrazito pomogli u pisanju mog diplomskog rada. Također, hvala Vam za svaku pomoć tokom volontiranja, svaki zagrljaj, kavu i podršku tijekom studija.*

*Hvala svim mojim bliskim prijateljima što ste mi uljepšali studentski život. Hvala vam za podršku, sve izlaske s dočekanim izlaskom sunca, za svaki poziv kad alarm nije odradio svoje, za svaku proslijeđenu skriptu, zajednička učenja i za dijeljenje svih ostalih veselih trenutaka tijekom studija. Ne bih Vas mijenjala ni za što i hvala što uz Vas stalno težim k' boljemu.*

*Najzaslužnija za uspješan završetak studija, je moja Obitelj. Hvala Vam za neizmjernu podršku, ljubav i beskrajnu vjeru u mene tijekom cijelog studija. Posebno hvala mojim roditeljima, Mari i Tomislavu, što ste najbolji životni učitelji i što uz Vašu podršku ni nebo nije granica.*

POPIS KRATICA:

ACE angiotenzin-konvertirajući enzim

ALT alanin aminotransferaza

AGAT arginin:glicin amidinotransferaza

ATP adenozin trifosfat

EDTA etilendiamintetraoctena kiselina

GAMT guanidinoacetat metiltransferaza

GF glomerularna filtracija

GFR brzina glomerularne filtracije

GGT gama-glutamil transferaza

KKS kompletna krvna slika

PU/PD poliurija polidipsija

RAAS renin-angiotenzin-aldosteron sustav

SD standardna devijacija

SSA sulfo- salicilna kiselina

STU specifična težina urina

TM tjelesna masa

TVT transmisivni veneralni tumor

UPCR omjer proteina i kreatinina u mokraći

VEF Veterinarski fakultet

## PRILOZI:

### Popis tablica:

Tablica 1. Tablični prikaz dobi istraživane populacije

Tablica 2. Zastupljenost spola i statusa kastracije u istraživanoj populaciji

Tablica 3. Prikaz zastupljenosti pojedinog simptoma ili poremećaja kao razloga zaprimanja u istraživanoj populaciji

Tablica 4. Učestalost simptoma u pitomih vretica s poremećajem urogenitalnog sustava

Tablica 5. Prikaz vrijednosti trijasa istraživane populacije

Tablica 6. Kompletna krvna slika zdravih pitomih vretica

Tablica 7. Biokemijski parametri zdravih pitomih vretica

Tablica 8. Krvni parametri bolesnih pitomih vretica (n=25)

Tablica 9. Krvni parametri bolesnih pitomih vretica (n=25) - varijable koje nisu slijedile normalnu raspodjelu

### Popis slika:

Slika 1. Fizička obilježja pitome vretice

Slika 2. Prikaz bubrežne filtracije, reapsorpcije i sekrecije

Slika 3. Prikaz kemijskih struktura kreatin fosfata, kreatina i kreatinina

Slika 4. Shematski prikaz enzimskih reakcija biosinteze kreatinina

Slika 5. Urin test trakica

Slika 6. Prikaz policističnog bubrega u pitome vretice A) Makroskopski B) Ultrazvučno

Slika 7. Uređaji za analizu urina A) Refraktometar za mjerenje specifične težine urina B) Spektrofotometrijski uređaj za očitavanje urin test trakice

Slika 8. *Abott Architect plus c4000* uređaj za mjerenje koncentracije proteina i kreatinina u supernatantu

Slika 9. Grafički prikaz dobi (u godinama) istraživane populacije

Slika 10. Prikaz zastupljenosti radnih dijagnoza u istraživanoj populaciji

Slika 11. Prikaz prosječne vrijednosti i raspona UPCR-a u različitim skupinama istraživane populacije

## SADRŽAJ

1.	Uvod .....	1
2.	Pregled dosadašnjih istraživanja.....	2
2.1.	Taksonomija i značaj pitomih vretica u veterinarskoj medicini.....	2
2.2.	Anatomija i topografija urogenitalnog sustava pitomih vretica .....	3
2.3.	Fiziologija urogenitalnog sustava.....	6
2.4.	Metabolizam kreatinina mesojeda .....	10
2.5.	Proteinurija i njezin klinički značaj u veterinarskoj medicini .....	13
2.6.	Omjer proteina i kreatinina kao metoda dijagnostike bubrežnih bolesti u mesojeda	17
2.7.	Poremećaji urogenitalnog sustava pitomih vretica.....	19
3.	Materijal i metode.....	22
4.	Rezultati.....	25
5.	Rasprava .....	37
6.	Zaključci .....	42
7.	Literatura .....	43
8.	Sažetak.....	48
9.	Summary.....	49
	Životopis.....	50



## 1. UVOD

Analiza urina jedan je od najkorisnijih dijagnostičkih alata za praćenje zdravstvenog stanja kod životinja. Brza je, jeftina i lako dostupna metoda dijagnostike koja se koristi gotovo svakodnevno u rutinskoj veterinarskoj praksi. Vrlo je važna komponenta dijagnostike renalnih, ali i ne-renalnih poremećaja. Osim što se svakodnevno koristi u pasa i mačaka, njen značaj je sve veći i u dijagnostici poremećaja urogenitalnog sustava u pitomih vretica.

Pitome vretice popularnije zvane, tvorovi, vrlo su česti pacijenti u veterinarskoj medicini u Republici Hrvatskoj. O njihovoj popularnosti kao kućnih ljubimaca govori činjenica da je na Kliniku za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta u razdoblju od 2015. godine do 2023. godine zaprimljena 181 pitoma vretica.

Poremećaji koje najčešće zahvaćaju ovu vrstu kućnih ljubimaca su bolesti endokrinološke i urogenitalne prirode. Patološke promjene urogenitalnog sustava pitomih vretica gotovo su jednake onima u ostalih domaćih mesojeda. Kod svih domaćih životinja, stupanj oštećenja bubrega najčešće se očituje i stupnjem azotemije, odnosno količinom metabolita proteina u krvi. Ureja i kreatinin u serumu česti su pokazatelji stupnja azotemije i bubrežne funkcije kod pasa i mačaka. No, tumačenje ovih vrijednosti značajno je drugačije kod pitomih vretica. Također, nalaz proteina u urinu vrlo je važan dijagnostički pokazatelj glomerularnog oštećenja u kliničkoj praksi, ali postoji značajna razlika u interpretaciji proteinurije kod pitomih vretica. Kao najčešća metoda ranog otkrivanja proteinurije ostalih domaćih mesojeda, koristi se metoda omjera proteina i kreatinina u mokraći. Značajnost navedene vrijednosti kod pitomih vretica nije do sada opisivana u stručnoj literaturi te referentni interval nije utvrđen.

Cilj ovog diplomskog rada bio je utvrditi značaj omjera proteina i kreatinina u mokraći pitomih vretica i pokušati definirati referentni interval za navedenu vrijednost te utvrditi međudnose navedenih vrijednosti i promjena urogenitalnog sustava utvrđenih drugim dijagnostičkim metodama.

## 2. PREGLED DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA

### 2.1. TAKSONOMIJA I ZNAČAJ PITOMIH VRETICA U VETERINARSKOJ MEDICINI

Pitoma vretica (lat. *Mustela putorius furo*) pripadnik je roda lasica (lat. *Mustela*) te porodice kuna (lat. *Mustelidae*), a naziva se još i domaći ili afrički tvor. Porodica kuna najveća je porodica unutar reda mesojeda (lat. *Carnivora*) te uključuje 67 vrsta diljem gotovo cijelog svijeta, a osnovna karakteristika ove porodice je značajna različitost u građi tijela, ekstremiteta i zubala. Porodica *Mustelidae* obuhvaća 8 potporodica, a pitome vretice pripadaju potporodici *Mustelinae* zajedno s kunama, zerdavima i lasicama. Fizička obilježja (Slika 1) pripadnika ove potporodice su slijedeća: maleno i nisko tijelo, zdepaste noge s po pet prstiju i duguljasta lubanjska šupljina s kratkim nosnim djelom (FOX, 2014). Uz pse i mačke, pitome vretice jedna su od triju pripitomljenih vrsta mesojeda. U znanstvenoj i stručnoj literaturi podatci o domestikaciji pitomih vretica vrlo su oskudni i kontradiktorni zbog različite nomenklature unutar različitih regija svijeta. Jedan od prvih zapisa je Aristotelov, 350 godina prije Krista, u kojem se navodi postojanje divlje životinje koja bi mogla postati vrlo pitoma i blaga, a sam opis upućuje da se vjerojatno radilo o pitomoj vretici. U zapisima, Straba (63. godine prije Krista) i Pina (nepoznate godine), u kojima se sa sigurnošću radi o pitomim vreticama navodi se kako su se koristile za lov na zečeve. Bez obzira na nedostatak dostatnih dokaza, većina autora smatra da su pitome vretice pripitomljene prije otprilike dvije tisuće godina, a njihovo je geografsko podrijetlo najvjerojatnije s područja današnjih južnoeuropskih zemalja (FOX, 2014; LEWINGTON, 2007). Prvotna lovna svrha pitomih vretica znatno kasnije je zamijenjena njihovim korištenjem kao laboratorijskih modela. U biomedicinskim istraživanjima se koriste od 1900. godine, a zadnjih tridesetak godina značajno raste njihova popularnost kao kućnih ljubimaca (BOYCE i sur., 2001). Pitome vretice kao kućni ljubimci drže se od osamdesetih godina prošlog stoljeća. Koliko su zapravo novo područje istraživanja, govori podatak kako je prvi znanstveni rad usko vezan uz pitome vretice kao kućne ljubimce, objavljen tek 1981. pod naslovom „Aplastična anemija povezana s estrusom kod ljubimaca pitomih vretica“ (engl. *Aplastic anemia associated with estrus in pet ferrets*) (HUYNH i sur., 2017). Popularnost pitomih vretica kao kućnih ljubimaca progresivno raste kako diljem svijeta tako i u Republici Hrvatskoj. Shodno tome raste i znanstveni i stručni interes te broj objavljenih radova, iako on značajno kasni za istraživanjima vezanim uz pse i mačke.

O samoj popularnosti pitomih vretica kao kućnih ljubimaca, ali i pacijenata, govori podatak da od 2009. godine u Republici Hrvatskoj postoji udruga Tvorum čije je primarno polje interesa upravo briga i edukacija o pitomim vreticama.



Slika 1. Fizička obilježja pitome vretice (Izvor: M. Bogović, Dan otvorenih vrata Veterinarskog fakulteta 2023., radionica Klinike za unutarnje bolesti)

## 2.2. ANATOMIJA I TOPOGRAFIJA UROGENITALNOG SUSTAVA PITOMIH VRETICA

Anatomija i topografija urogenitalnog sustava pitomih vretica vrlo je slična onoj u ostalih mesojeda (POWERS i PERPIÑÁN, 2021). Urogenitalni sustav pitomih vretica obuhvaća bubrege, uretere, mokraćni mjehur, uretru te ženski i muški reproduktivni trakt. Bubrezi su parni organi, oblika su graška i teže prosječno 4,5 grama kod mužjaka te 3,7 grama kod ženki. Omjer mase bubrega i tjelesne mase (TM) iznosi 0,27-0,38%. Oba bubrega nalaze se retroperitonealno u sublumbalnoj regiji, obostrano u odnosu na kralježnicu, aortu i kaudalnu šuplju venu (lat. *v. cava caudalis*). Dorzalna površina oba bubrega nalazi se uz sublumbalno mišićje dok je ventralna prekrivena potrbušnicom (lat. *peritoneum*). Bubrezi su obavijeni fibroznom kapsulom, kojom desni bubreg čvrsto priliže uz kaudalni režanj jetre. Kraniolateralna površina lijevog bubrega nalazi se uz dorzalni kraj medijalnog dijela slezene, velikog zavoja želuca (lat. *curvatura major*) i veliku trbušnu ovojnicu. Kaudalno, lijevi se bubreg nalazi uz silazni kolon i mezoovarij kod ženki, dok kod mužjaka bubrežni dio potrbušnice na dorzalnoj trbušnoj stijenci prelazi u parijetalni dio potrbušnice. Kranijalni dio lijevog bubrega nalazi se uz gušteraču i nadbubrežnu žlijezdu i leži oko 0,2 cm kaudalno od prvog lumbalnog kralješka. Kranijalni dio desnog bubrega nalazi se u ravnini sa četrnaestim torakalnim kralješkom, a ventralno je u kontaktu s desnim režnjem gušterače i uzlaznim kolonom.

Bubreg se sastoji od bubrežne kore, srži, bubrežnih piramida koje se na bubrežnim papilama spajaju sa malom i velikom bubrežnom nakapnicom iz kojih se filtrat ulijeva dalje u bubrežnu zdjelicu te u području bubrežnog hilusa u ureter. Bubrežni sinus sadrži bubrežnu zdjelicu, pripadajuću vaskularizaciju, inervaciju te ureter. Vaskularizacija bubrega izrazito je dobro razvijena u pitomih vretica, kao i kod ostalih mesojeda. Arterijska krv putem aorte ulazi u bubrežne arterije (lat. *a. renalis*), a bubrežnim venama (lat. *v. renalis*) odvodi se u kaudalnu šuplju venu (lat. *v. cava caudalis*) (EVANS i QUOC AN, 2014). U domaćih mesojeda bubrežna arterija, prije ulaska u bubrežni hilus, dijeli se u dorzalni i ventralni ogranak (lat. *a. renalis dorsalis et ventralis*).

Daljnje grananje daje interlobarne arterije (lat. *aa. interlobares renis*) koje ulaze u bubrežni parenhim, a u području kortikomedularnog spoja, tvore lučne arterije (lat. *aa. arcuata*) koje se radijalno šire prema površini i kapsuli samog bubrega kao interlobularne arterije (lat. *aa. interlobulares*). Interlobularne arterije daju aferentne arteriole iz kojih nastaje primarno klupko kapilara, glomerul. Glomerularne kapilare tvore eferentne arteriole koje zatim tvore sekundarnu kapilarnu mrežu oko bubrežnih tubula. Eferentne arteriole iz kortikalnog glomerula nalaze se periferno u bubrežnoj kori (lat. *cortex*) te opskrbljuju peritubularne kapilare oko kortikalnih tubula, dok eferentne arteriole iz jukstamedularnog glomerula opskrbljuju peritubularne kapilare oko medularnih tubula. U bubrežnoj srži (lat. *medulla renis*) peritubularnu kapilarnu mrežu čine descendentne eferentne arteriole i ascendentne venule koje se uzdižu prema kori. Glavna funkcija navedene kapilarne mreže (lat. *vasa recta*) je izmjena tvari između navedenih krvnih žila i tubula. Bubrežne vene i venule nastaju iz kapilarnih spletova koji okružuju kortikalne i medularne tubule. Venule putuju do interlobularnih, lučnih, interlobarnih vena i tvore bubrežne vene koje ulaze u kaudalnu šuplju venu.

Osnovna funkcijska jedinica bubrega je nefron koji se sastoji od bubrežnih tjelešaca i bubrežnih tubula. Bubrežno tjelešće sastoji se od spleta kapilara, glomerula i dvostruke membrane koja ih okružuje, tzv. Bowmanove kapsule. Glomerul se sastoji od sloja endotelne stanice prožetih fenestriranim stanicama i bazalne membrane dok se Bowmanova kapsula sastoji od parijetalnog lista, odnosno jednostavnih pločastih stanica i visceralnog lista, odnosno podocita. Na bubrežno tjelešće nastavljaju se proksimalni zavijeni tubuli, Henleova petlja i distalni zavijeni tubuli. Bubrežna kora sadrži proksimalne i distalne zavijene tubule i bubrežno tjelešće dok se Henleova petlja i sabirni kanalići nalaze u srži. Distalni zavijeni tubuli više nefrona nastavljaju se u sabirni kanalić čiji se sadržaj kasnije ulijeva u bubrežnu papilu i nakapnicu koja se nastavlja u bubrežnu zdjelicu i uretere (CLARKSON i FLETCHER, 2011).

Ureteri ili mokraćovodi su parni cjevasti organi koji prenose urin od bubrega do mokraćnog mjehura. Ureter u pitomih vretica počinje u bubrežnoj zdjelici i proteže se kaudoventralno duž ventralne strane slabinskog, psoasnog mišića. Prolazi dorzalno u odnosu na arteriju jajnika (lat. *a. ovarica*) kod ženki, odnosno unutarnju spermatičnu arteriju (lat. *a. testicularis*) kod mužjaka. U zdjelični prostor ulazi između dva sloja potrbušnice koji tvore lateralni ligament mokraćnog mjehura. U mokraćni mjehur ulazi na dorzolateralnoj površini, kaudalno od samog vrata mokraćnog mjehura. Ureter je vaskulariziran ogrankom bubrežnih arterija, a inerviran autonomnim živcima iz celijačnog i zdjeličnog plexusa.

Mokraćni mjehur pitomih vretica varira veličinom i oblikom. Urin se do mokraćnog mjehura doprema putem uretera, a odvodi se putem mokraćne cijevi, uretre. Prazan mjehur pitomih vretica duljine je 2cm te promjera oko 1cm. Ventralno mjehur je u izravnom kontaktu s abdominalnom stijenkom, a dorzalno s jejuno-ilealnim spojem, silaznim kolonom te rogovima maternice kod ženki, odnosno sjemenovodom kod mužjaka.

Ženski spolni sustav pitomih vretica isti je onom u ostalih domaćih mesojeda. Sastoji se od jajnika, jajovoda, maternice, vagine i stidnice. Jajnici su parni, ovalni organi smješteni kaudalno u odnosu na bubrege, te su u prosjeku duljine 0,45cm, 0,55cm širine i 0,21cm debljine. Jajovodi su parni cjevasti organi, smješteni unutar *mesosalpinxa*, duljine oko 10 do 15mm te promjera oko 1mm. Maternica je bikornualna, s vrlo kratkim tijelom, a vagina je rastezljivi kanal koji se nastavlja na vrat maternice. Vagina se kranijalno proteže od forniksa koji se nalazi neposredno ispod vrata maternice, a kaudalno završava kranijalno od otvora uretre. U odrasle ženke duljina vagine je od 1,5 do 1,8cm s vanjskim promjerom od 0,36cm. Stidnica ili vulva sastoji se od predvorja (lat. *vestibulum vulvae*), klitorisa i stidnih usana te predstavlja posljednji dio spolnog trakta kod ženki pitomih vretica. Na kaudalno-ventralnom dijelu vagine nalazi se otvor uretre ( lat. *orificium urethrae externum*). Spolni sustav mužjaka pitomih vretica vrlo je sličan onom u pasa, no ima određenih posebnosti. Sastoji se od testisa, epididimisa, sjemenovoda, penisa i akcesorne spolne žlijezde. Testisi se, kao i kod muških mačaka i pasa, nalaze ventralno u odnosu na anus. Penis je smješten kaudolateralno na abdomenu kao kod psa, a os penis nalazi se dorzalno od uretre. Anatomska posebnost zbog koje treba biti oprezan tijekom kateterizacije pitomih vretica, jest završni dio penisa u obliku slova „J“. Jedina akcesorna spolna žlijezda je prostata što je dodatna specifičnost ove vrste mesojeda (GRINBLATE i ILGAZA, 2019; EVANS i QUOC AN, 2014).

### 2.3. FIZIOLOGIJA UROGENITALNOG SUSTAVA

Primarna uloga bubrega je održavanje homeostaze putem regulacije krvnog volumena, ekstra celularnog volumena, sistemskog krvnog tlaka, hematokrita, acido-bazne ravnoteže, koncentracije elektrolita, minerala i produkata metabolizma u krvnoj plazmi. Proizvodnja urina u ženki pitomih vretica kreće se od 8 do 140 mL/24 h te od 8 do 48 mL/24 h u mužjaka. Referentni interval za specifičnu težinu urina (STU) je od 1,034 do 1,070 u mužjaka, te od 1,026 do 1,060 u ženki (ESHAR i sur., 2012).

Osmolarnost urina unutar mokraćnog mjehura može doseći do 2000 mOsm/L što ukazuje na moguće podrijetlo pitomih vretica kao pustinjačkih životinja (ORCUTT, 2003). Fiziologija bubrega u pitomih vretica vrlo je malo istraživana zbog čega će dio podataka u ovom radu biti uspoređen sa podacima kod pasa i mačaka kao njima najbližim domaćim vrstama mesojeda. U pasa i mačaka bubrezi zaprimaju oko 25% srčanog minutnog volumena. Protok krvi kroz bubrežnu koru brži je u odnosu na protok krvi unutar bubrega, odnosno srž. Krv se do bubrega doprema krvožiljem te se procesom glomerularne filtracije, reapsorpcije (povratka u krv) i sekrecije (izlučivanjem u filtrat) zadržavaju potrebni produkti metabolizma, a nepotrebni se izlučuju urinom. Filtracijska barijera unutar bubrežnog tjelešca sastoji se od tri sloja: fenestriranog endotela, bazalne membrane i podocita. Količina filtracijske frakcije jednaka je omjeru brzine glomerularne filtracije (GF) i bubrežnog protoka plazme, te kod zdravih pasa i mačaka iznosi 0,25-0,35 (BROWN, 2011). Glomerularni filtrat nastaje kao rezultat Starlingove sile u glomerulu, odnosno djelovanja hidrostatskog i onkotskog tlaka unutar bubrežnog tjelešca. Pod utjecajem hidrostatskog tlaka unutar kapilara, tvari iz krvne plazme ulaze u Bowmanovu kapsulu, dok se pod utjecajem koloidno-osmotskog tlaka zadržavaju unutar kapilara. Glomerularni kapilarni hidrostatski tlak pod utjecajem je otpora unutar arteriola i tlaka u bubrežnoj arteriji. Povećanje promjera aferentnih arteriola, odnosno smanjenje otpora, uzrokuje pad hidrostatskog tlaka unutar kapilara glomerula što povećava brzinu glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*, GFR). Smanjenje promjera aferentnih arteriola dovodi do suprotnog učinka. Smanjenje promjera u eferentnim arteriolama dovodi do smanjenja hidrostatskog tlaka unutar glomerularnih kapilara i usporavanja glomerularne filtracije. Povećanje tlaka unutar bubrežne arterije, odnosno povećani dotok krvi, dovodi do ubrzanja glomerularne filtracije i obrnuto (BHASKAR i OOMMEN, 2018). Odnosno, tlak unutar aferentnih i eferentnih arteriola direktno utječe na volumen filtrirane plazme, tzv. bubrežne filtracijske frakcije (BROWN, 2011). Na promjenu promjera arteriola utječu

mezangijske stanice, smještene između endotela i bazalne membrane koje imaju važnu ulogu u procesu filtracije. Naime, mezangijske stanice posjeduju aktinska i miozinska vlakna koje u određenim uvjetima unutar organizma dovode do stanične kontrakcije, posljedično tome smanjenju kapilarne površine unutar glomerula dostupne za permeabilnost vode, odnosno smanjenju brzine glomerularne filtracije. Kontrakcija mezangijskih stanica događa se pod utjecajem vazoaktivnih tvari poput angiotenzina 2, vazopresina, alfa adrenergičnih lijekova itd. Osim mogućnosti kontrakcije, mezangijske stanice imaju mogućnost fagocitiranja “neželjenih” tvari koje se nađu između podocita.

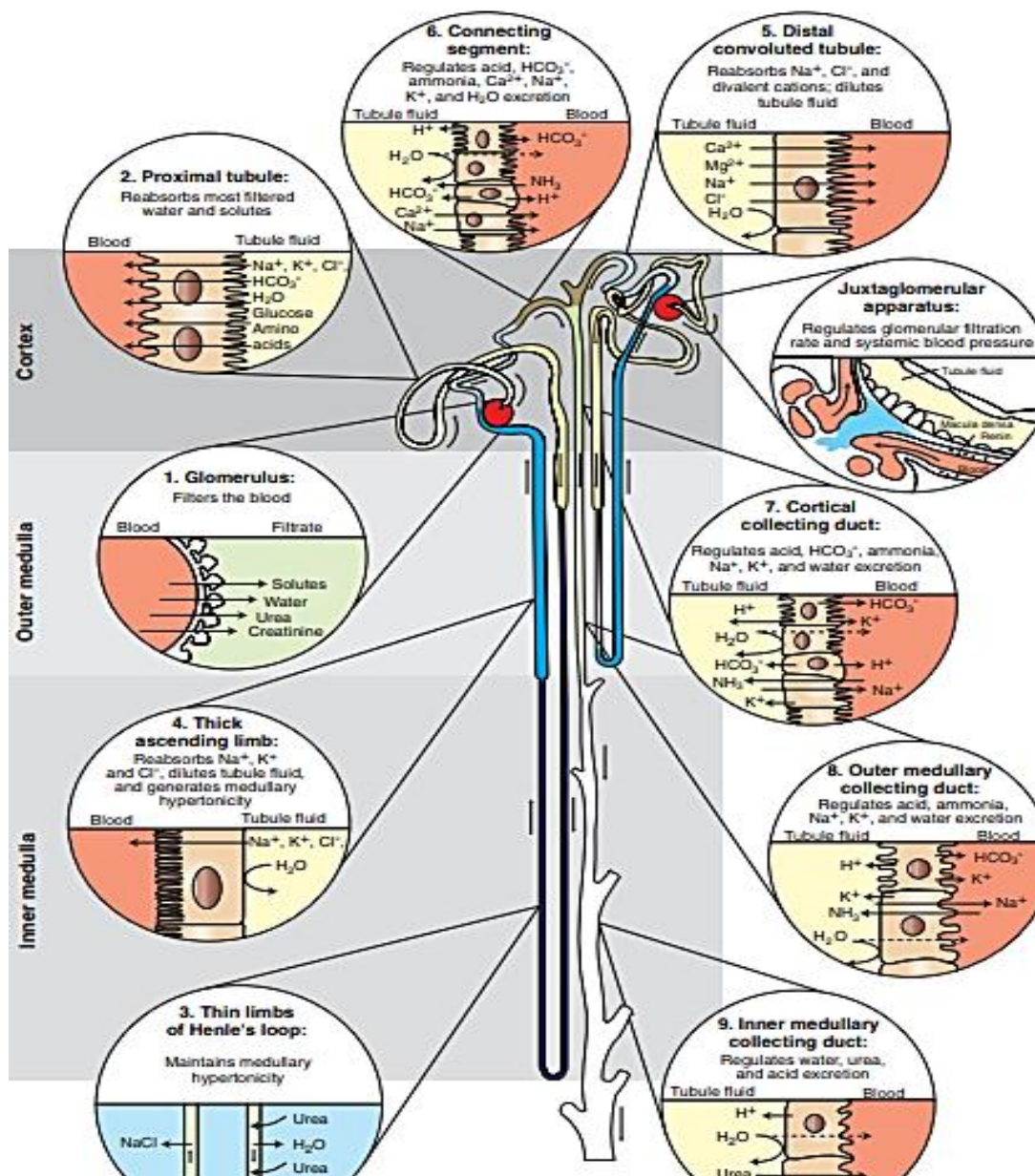
Također, ekstraglomerularne mezangijske stanice tvore propusne veze (*engl. gap junctions*) između arteriola i tzv. guste pjege (*lat. macula densa*) odnosno jukstaglomerularnog aparata, te na taj način izravno utječu na promjenu lokalnog i sistemskog krvnog tlaka (GOLIGORSKY i sur., 1997). Jukstaglomerularni aparat nalazi se unutar bubrežne kore i sastoji se od tubularne komponente, *macula densa-e*, ekstraglomerularnih mezangijskih stanica i terminalnih dijelova aferentnih arteriola. Jukstaglomerularni aparat proizvodi hormon renin, kojim se regulira protok krvi unutar bubrega, brzina glomerularne filtracije i u konačnici krvni tlak (PETERDI i HARRIS, 2010).

Kroz bazalnu membranu Bowmanove kapsule filtriraju se tvari pozitivnog naboja i određene molekulske mase te radijusa manjeg od 4nm. Procesom tubularne sekrecije, tvari aktivnim transportom prelaze iz kapilara u bubrežne tubule, dok se procesom tubularne reapsorpcije vraćaju iz bubrežnih tubula u kapilare. U proksimalnim zavijenim tubulima dolazi do reapsorpcije određenog dijela vode, elektrolita iona natrija ( $\text{Na}^+$ , 66%), iona kalija ( $\text{K}^+$ , 60%), bikarbonatnih iona ( $\text{HCO}_3^+$ , 99%), iona klora ( $\text{Cl}^-$ , 60%), kalcijevih iona ( $\text{Ca}^{2+}$ , 60%), hidrogen fosfatnog iona ( $\text{HPO}_4^+$ , 90%), glukoze (99%), amino kiselina (99%), ureje, malih molekula proteina (inzulin, hemoglobin i dr.), i lipida. Istovremeno, iz krvi, kreatinin (samo kod nekih pasa), amonijak, razni lijekovi (penicilini, fursemid, aciklovir i dr.) procesom sekrecije ulaze u glomerularni filtrat te bivaju izlučeni urinom. U Henleovoj petlji nastavlja se manji postotak reapsorpcije iona natrija ( $\text{Na}^+$ ), iona kalija ( $\text{K}^+$ ) i iona klora ( $\text{Cl}^-$ ) te dolazi do povećanja medularnog hipertoniciteta. U distalnom zavijenom tubulu dolazi do reapsorpcije ostatka iona kalcija ( $\text{Ca}^{2+}$ ), iona magnezija ( $\text{Mg}^{2+}$ ), iona natrija ( $\text{Na}^+$ ), iona klora ( $\text{Cl}^-$ ) i vode. U konačnici, u sabirnim tubulima dolazi do regulacije efektivne osmolarnosti i acidobazne ravnoteže izlučivanjem ili zadržavanjem vodikovih iona ( $\text{H}^+$ ), amonijaka, iona natrija ( $\text{Na}^+$ ) i iona kalija ( $\text{K}^+$ ) (Slika 2) (VERLANDER, 2013; BROWN, 2011).

Glomerularna filtracija regulirana je sistemskim i intrinzičnim čimbenicima. Brzina glomerularne filtracije većinom je konstantna, bez obzira na sistemski krvni tlak, zbog tzv. auto-regulacije bubrega, intrinzične regulacije bubrežnog krvnog protoka, kapilarnog tlaka, filtracije itd. Bubrezi utječu na sistemski krvni tlak putem humoralnih faktora, primarno renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS). Intrinzična kontrola glomerularne perfuzije omogućena je s dva auto-regulatorna mehanizma koji utječu na otpor protoku unutar aferentnih krvnih žila: miogenim refleksom i tubulo-glomerularnom povratnom spregom.

Miogeni refleks je auto-regulatorni mehanizam koji se aktivira prilikom promjena u glomerularnoj perfuziji, dok se tubulo-glomerularna povratna sprega aktivira pri promjeni količine tubularnog filtrata. Miogeni refleks dovodi do konstrikcije ili dilatacije aferentnih arteriola s ciljem povećanja odnosno smanjenja perfuzijskog tlaka. Porast glomerularne filtracije dovodi do povećanja protoka unutar tubula i koncentracije iona natrija ( $\text{Na}^+$ ). Tubulo-glomerularna povratna sprega odnosi se na djelovanje *macula densa-e* putem Na-K-Cl transportera. Natrijev klorid putem transportera ulazi u stanice *macula densa-e* što dovodi do depolarizacije stanica i otpuštanja adenozin trifosfata (ATP). Otpuštanje ATP-a suprimira otpuštanje renina, povećava otpor u aferentnim arteriolama, smanjuje glomerularni perfuzijski tlak i potiče mezangijske stanice na kontrakciju što u konačnici dovodi do smanjenja GFR-a. Odnosno, povećana koncentracija NaCl-a u distalnom dijelu nefrona stimulira proizvodnju vazodilatacijskih tvari (dušikovog oksida i prostaglandina E2) u *macula densa-i*.





Slika 2. Prikaz bubrežne filtracije, reapsorpcije i sekrecije (Preuzeto iz: VERLANDER, 2013)

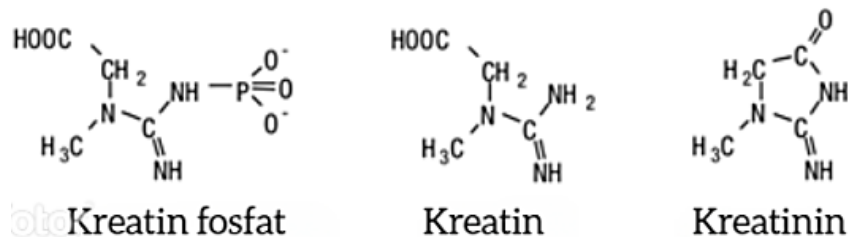
RAAS je važan regulatorni mehanizam GFR-a i bubrežne perfuzije. Renin se primarno proizvodi unutar jukstaglomerularnog aparata, a njegovo stvaranje i otpuštanje stimulirano je smanjenom bubrežnom perfuzijom, najčešće uslijed sistemske hipotenzije. Renin je katalizator u transformaciji angiotenzina, proizvedenog u jetri, u angiotenzin I. Angiotenzin I se pretvara u angiotenzin II pomoću angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE). Angiotenzin II je

vazokonstriktor koji dovodi do povećanja sistemskog krvnog tlaka aktivacijom retencije natrija i vode u proksimalnim, distalnim i sabirnim tubulima. Osim navedenog, stimulira otpuštanje aldosterona iz nadbubrežne žlijezde i vazopresina iz hipofize. Također, osim intrinzičnih mehanizama, postoje sistemski čimbenici koji utječu na GFR. Hormoni poput angiotenzina II, aldosterona i vazopresina potiču reapsorpciju vode i topivih tvari i time povećavaju volumen krvi. Atrijski natriuretski peptid, proizveden u srčanim pretkomorama, dovodi do natriureze (lučenje  $\text{Na}^+$ ) i diureze (lučenje vode/mokraće) posljedičnog smanjenja volumena krvi. Vazopresin i katekolamini također mogu uzrokovati vazokonstrikciju i time povisiti krvni tlak. Inzulinu sličan čimbenik rasta i visoko proteinska dijeta povisuju GFR što je vrlo bitno kod prehrane pacijenata s bubrežnim oboljenjima jer povećanje GFR-a dovodi do još većeg oštećenja glomerula.

Brzina glomerularne filtracije najvažniji je pokazatelj bubrežne funkcije. Određivanje GFR-a temelji se na konceptu bubrežnog klirensa određenih tvari, što predstavlja brzinu kojom krvna plazma biva pročišćena od tih tvari. Brzina klirensa mjeri se brzinom eliminacije određene tvari podijeljenom s koncentracijom te tvari u plazmi. Klirens kreatinina i inulina je najčešće korištena metoda detekcije glomerularne funkcije u pasa i mačaka (VARLANDER, 2013).

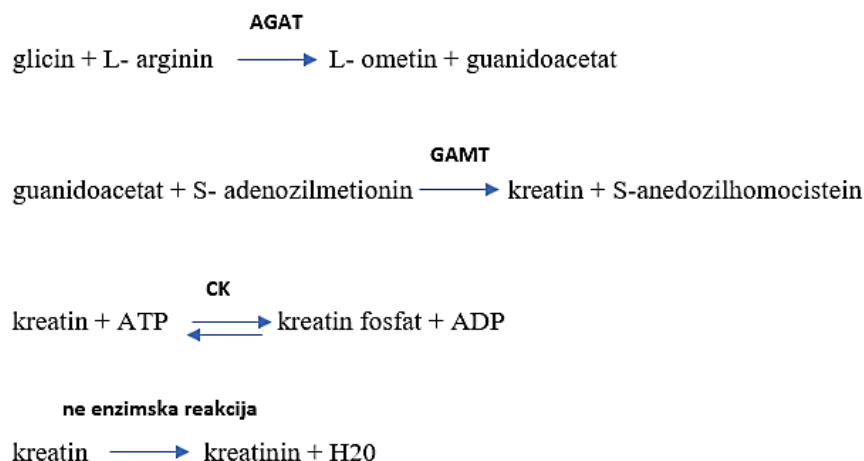
#### 2.4. METABOLIZAM KREATININA MESOJEDA

Kreatinin je metabolit često korišten u humanoj i veterinarskoj medicini kao indirektni pokazatelj GFR-a. Mala je molekula, molekulske mase 113 Da, nastala ciklizacijom iz kreatin fosfata ( $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_5\text{P}$ ) i kreatina ( $\text{C}_4\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ ) (Slika 3). Kreatin fosfat primarno se nalazi u mišićnom tkivu te je njegova količina proporcionalna mišićnoj masi jedinke. Kreatin i kreatin fosfat primarno nastaju biosintezom amino kiselina glicina, arginina i metionina u jetri, bubrezima i gušterači.



Slika 3. Prikaz kemijskih struktura kreatin fosfata, kreatina i kreatinina (Prilagođeno prema: BRAUN i sur., 2003)

Prvi korak biosinteze kreatina odvija se u bubrezima prilikom čega, procesom transaminacije, iz arginina i glicina nastaje guanidoacetat. Kreatin inhibira i potiskuje mitohondrijski enzim, arginin:glicin amidinotransferazu (AGAT), čime se regulira proizvodnja kreatina. Organi unutar kojih se uz pomoć AGAT-a odvija enzimska reakcija su bubrezi, jetra i gušterača. U jetri krave, svinje i čovjeka utvrđena velika količina AGAT-a, dok je u jetri laboratorijskih životinja štakora, miša, mačke, psa i kunića utvrđena vrlo mala količina AGAT-a (WYSS i KADDURAH-DAOUK, 2000). Navedeni podatak kod pitomih vretica nije istražen. U jetri, putem guanidinoacetat metiltransferaze (GAMT), guanidinoacetat se metilacijom, katalizira do kreatina, a potom krvlju doprema do tkiva. Kreatin se unutar mišićja fosforilira u kreatin fosfat uz pomoć kreatin kinaze pritom omogućavajući trošenje ATP-a primano u skeletnom mišićju koje sadrži i do 95% ukupnog kreatina u tijelu (BRAUN i sur., 2003). Enzimske reakcije navedene bio sinteze prikazane su na Slici 4.



Slika 4. Shematski prikaz enzimskih reakcija biosinteze kreatinina

Pretvorba kreatina u kreatinin odvija se konstantno te obuhvaća oko 2% ukupnog kreatina u tijelu dnevno. Fiziološki čimbenici koji kod ostalih mesojeda utječu na koncentraciju kreatinina u krvnoj plazmi i serumu su pasmina, mišićna masa, prehrana, dob, hidracijski status i fizička aktivnost (LEFEBVRE, 2011). Kod pitomih vretica vrlo rijetko dolazi do promjene kreatinina u krvnoj plazmi, no mnogi neububrežni čimbenici utječu na koncentraciju ureje u krvi (ORCUTT, 2003). Serumski kreatinin i ureja u krvi klinički se koriste kao pokazatelji azotemije i bubrežne funkcije u većine domaćih životinja. Starija istraživanja smatrala su da se biokemijski pokazatelji u pitomih vretica značajno razlikuju od onih u pasa i mačaka. Neka istraživanja navode da u pitomih vretica vrlo rijetko dolazi do povišenja kreatinina u krvi, dok je ureja vrlo visoka pa se koncentracija ureje i kreatinina samostalno ne smatra dobrim pokazateljem zatajenja bubrega. Ureja u krvi doseže vrijednosti i do 500 mg/dL, dok je kreatinin rijetko iznad vrijednosti od 3.0 mg/dL (KAWASAKI, 1991). Procjenom GFR-a, kasnije je zaključeno kako je korištenje samo povišenja ureje i kreatinina u krvi kao pokazatelja renalne insuficijencije u pitomih vretica upitno zbog mnogih ranije navedenih ne bubrežnih čimbenika koji mogu utjecati na navedene pokazatelje. Također, dokazano je kako 75% bubrežnog tkiva mora biti oštećeno kako bi došlo do porasta ureje i kreatinina u serumu (ESTEVEZ i sur., 1994). Povišenje serumskog kreatinina u pitomih vretica značajno je manje nego kod pasa i mačaka, a fiziološki raspon također je značajno niži (0.2–0.9 mg/dL). Kod ostalih domaćih mesojeda s očuvanom bubrežnom funkcijom kreatinin se slobodno filtrira te ne podliježe tubularnoj filtraciji i sekreciji, dok kod pitomih vretica dolazi do tubularne

sekrecije i enteralne reapsorpcije što bi mogao biti jedan od uzroka drugačijem metabolizmu, a time i različitim vrijednostima kreatinina (ORCUTT, 2003).

Obzirom na vrlo nisku sekreciju i slobodnu filtraciju unutar bubrega, izlučivanje kreatinina, odnosno klirens, vrlo se često koristi kao klinički indikator smanjene brzine glomerularne filtracije kod pasa i mačaka. Klirens kreatinina mjeri se kao omjer kreatinina u urinu i kreatinina u krvnoj plazmi (VERLANDER, 2013). Ranijim istraživanjem proučavan je klirens endogenog i egzogenog kreatinina u pitomih vretica pri čemu je zapaženo da je GFR smanjena kod starijih životinja za egzogeni kreatinin, dok za endogeni ova razlika nije uočena. Srednja vrijednost za klirens endogenog kreatinina iznosila je  $2,5 \pm 0,9$  mL/min/kg TM, dok je za egzogeni kreatinin iznosila  $3,3 \pm 2,22$  mL/min/kg TM (ESTEVEES i sur., 1994). Kod pasa i mačaka metoda bubrežnog klirensa endogenog kreatinina ne koristi se često zbog gotovo konstantne količine kreatinina zdravih jedinki, dok je metoda bubrežnog klirensa egzogenog kreatinina puno primjenjivija. Bubrežni klirens egzogenog kreatinina u mačaka iznosi 2,66–3,18 mL/min/kg TM, dok u pasa iznosi 3,11–4,06 mL/min/kg TM (VON- HENDY-WILLSON i PRESSLER, 2011). Obzirom na gotovo konstantni klirens kreatinina, isti se koristi za usporedbu izlučivanja drugih tvari iz organizma. Tako se primjerice, kod pitomih vretica koristi metoda omjera kortizola i kreatinina u urinu kao metoda dijagnostike hiperadrenokroticizma (GOULD i sur., 1995).

Jedna od metoda dijagnostike proteinurije, pa tako i bubrežnih oboljenja pasa i mačaka je omjer proteina i kreatinina u mokraći. Iako referentne vrijednosti za omjer proteina i kreatinina u urinu pitomih vretica ne postoje, mnogi rezultati pregleda literature u humanojoj, ali i veterinarskoj medicini upućuju na moguće korištenje ovog podatka za isključivanje odnosno potvrđivanje proteinurije kod pitomih vretica (PRICE i sur., 2005).

## 2.5. PROTEINURIJA I NJEZIN KLINIČKI ZNAČAJ U VETERINARSKOJ MEDICINI

Prisutnost proteina u urinu naziva se proteinurija, a prema podrijetlu može biti glomerularna ili tubularna. Proteini se kao produkti raznih metabolizama putem krvi, dopremaju do bubrega. Unutar bubrežnog tijela nalazi se filtracijsko tijelo, glomerul koji se sastoji od sloja endotelnih stanica prožetih fenestriranim stanicama i bazalne membrane dok se Bowmanova kapsula sastoji od pločastih stanica i podocita. Između podocita nalazi se dijafragma proreza (ili prorez za filtriranje) koja je najvažniji dio u sprječavanju filtracije, odnosno prolaska proteina.

Ovaj sloj barijere je zbog svoje veličine i naboja zaslužan za selektivno propuštanje, odnosno zadržavanje produkata metabolizma pa tako i proteina (HARLEY i LANGSTON, 2012). Naime, bazalna membrana zajedno s podocitima čini sloj propustan za molekule manje od 60 kDa. Tako se u urinu zdravih pacijenata ne pojavljuju molekule proteina jednakih ili većih od molekula albumina (69 kDa). Molekule proteina manje od navedene vrijednosti, prolaze navedenu barijeru, no većina bude reapsorbirana u proksimalnim tubulima. Proteinurija kao takva ne smatra se fiziološkim nalazom kod pasa i mačaka ako iznosi više od 1 mg/L albumina (SYME i ELIOT, 2011; CHEW, 2020). Eksperimentalno je dokazano kako porast hidrostatskog tlaka unutar glomerula povećava propusnost, a time i količinu proteina koja prolazi navedenu barijeru. Za razliku od pasa i mačaka, u urinu pitomih vretica fiziološki se nalazi veća količina proteina te su potencijalni uzroci toga relativno visok sistolički tlak i deblja stijenka bubrežnih arterija (THORNTON i sur., 1979). Tako se u urinu mužjaka pitomih vretica fiziološki nalazi 70-330mg/L, a kod ženki 0-230mg/L proteina (LEWINGTON, 2007).

Proteinurija može biti fiziološka i patološka. Prema uzroku proteinurija može biti prerenalna, renalna ili postrenalna. Kod prerenalne ili tzv. *overload* ili *overflow* proteinurije dolazi do izlučivanja velikih količina proteina male molekulske mase zbog preopterećenja reapsorpcijskog kapaciteta proksimalnih tubula. Primjer uzroka prerenalne proteinurije je velika količina hemoglobina, mioglobina ili imunoglobulina lakih lanaca poput Bence Jones proteina unutar bubrežnog filtrata.

Renalna proteinurija uključuje sve oblike funkcijske i patološke proteinurije. Kod funkcijske, za razliku od patološke proteinurije, nema strukturalnih bubrežnih lezija već dolazi do disfunkcije u glomerularnoj barijeri koja rezultira najčešće albuminurijom. Česti uzroci su: vrućica, napadaji, izlaganje vrlo niskim ili visokim temperaturama, veliki fizički napor, stres, kongestivno zatajenje srca i drugo. Renalna proteinurija se obzirom na mjesto nastanka može kategorizirati kao glomerularna, tubularna i intersticijska. Renalna glomerularna proteinurija najčešći je uzrok proteinurije. Glomerularna proteinurija nastaje zbog promjene u samoj strukturalnoj barijeri ili propusnosti. Neki od uzroka su sistemska hipertenzija, primarni glomerulonefritis, nasljedne nefropatije i glomerulopatije, skleroza, amiloidoza, akutne i kronične upale, neoplazije, imunosno posredovane bolesti i određeni lijekovi (glukokortikoidi, NSPUL i dr.). Tubularna proteinurija javlja se zbog smanjene tubularne reapsorpcije ili pojačane tubularne sekrecije. Neki od uzroka su akutno i kronično zatajenje bubrega, akutna tubularna nekroza, leptospiroza, Fanconijev sindrom, određeni lijekovi i drugo.

Intersticijska proteinurija najčešće nastaje istovremeno s tubularnom proteinurijom, a uzroci mogu biti alergijske reakcije na lijekove, leptospiroza, pijelonefritis i drugo.

S obzirom na podrijetlo, postrenalna proteinurija, dijeli se na onu vezanu uz spolni (genitalna) i onu vezanu uz mokraćni (urinarna) sustav. Do urinarne post renalne proteinurije dolazi najčešće zbog krvarenja iz kapilara, mokraćovoda, mokraćnog mjehura ili mokraćne cijevi. Uzrok može biti trauma, cistocenteza, mokraćni kamenci, neoplazije mokraćne cijevi, infekcije, upale mokraćnog mjehura i drugo. Najčešći uzrok genitalne post renalne proteinurije je krvarenje. Dugi uzroci mogu biti prostatitis, neoplazije i hiperplazija prostate, estrus, gnojna upala maternice (lat. *pyometra*), metritis, transmisivni veneralni tumor (TVT) i drugo (CHEW, 2020). Proteinurije u pitomih vretica može se javiti i u parvovirusne infekcije (ESHAR i sur., 2012).

Prilikom interpretacije proteinurije svakako treba uzeti u obzir i specifičnu težinu urina. Pri vrlo niskoj specifičnoj težini urina može doći do lažno negativnih rezultata, dok se pri visokoj specifičnoj težini urina mogu javiti lažno pozitivni rezultati (MEINDL i sur., 2019). Specifična težina urina u mužjaka pitomih vretica iznosi od 1,034 do 1,070, dok u ženki iznosi od 1,026 do 1,060 (ESHAR i sur., 2012). Proteinurija koja je utvrđena u tri različita uzorka s razmakom od dva tjedna, s fiziološkom specifičnom težinom urina, pokazatelj je patološke renalne proteinurije (HARLEY i LANGSTON, 2012).

Metoda najranijeg otkrivanja glomerularnog oštećenja je kvantitativno ili kvalitativno mjerenje mikroalbuminurije, odnosno otkrivanje proteinurije od 1 do 29 mg/dL albumina u urinu. Kvalitativne metode određuju točnu veličinu i količinu proteina dok kvantitativne i semi-kvantitativne metode pokazuju okviran raspon ili samo pozitivan ili negativan rezultat (CHEW, 2020). Jedna od semi-kvantitativnih metoda dijagnostike proteinurije koja se najčešće koristi u kliničkoj praksi je mjerna trakica (engl. *dipstick*) kolorimetrijska metoda, „urin trakica“ (Slika 5) koja je vrlo osjetljiva na otkrivanje albumina. Osjetljivost testa je visoka, ali rezultati mogu biti lažno pozitivni u vrlo koncentriranom ili pigmentiranom urinu. Urin niske pH vrijednosti može uzrokovati lažno negativan, dok urin visoke pH vrijednosti lažno pozitivan rezultat. U slučaju detekcije proteina ovom metodom potrebno je učiniti dodatne kvantitativne metode detekcije proteinurije. Test sa sulfo-salicilnom kiselinom (SSA) detektirat će stvarnu proteinuriju u slučaju prethodno pozitivnog rezultata na urinskoj trakici. SSA je semi-kvantitativna metoda koja može detektirati i proteine manje molekularne mase (Bence Jones,

globuline i dr.). Lažno negativan rezultat je također moguć, ali je taj broj značajno manji u odnosu na prethodno navedenu metodu.

Navedeni konvencionalni testovi pokazali su osjetljivost za detekciju proteinurije kod pasa i mačaka do 90%, dok je specifičnosti bila manja od 48%.

Kod mačaka mjerna urinska trakica, ali i SSA test imaju vrlo mali dijagnostički značaj zbog izrazito velikog broja lažno pozitivnih rezultata (LYON i sur., 2010). Iz tog razloga, najtočnija metoda detekcije proteinurije je metoda omjera proteina i kreatinina u mokraći (engl. *Urine Protein Creatinine Ratio-UPCR*). Omjer proteina i kreatinina u mokraći zlatni je standard detekcije proteinurije i njegovo određivanje je potrebno primijeniti kod svakog pacijenta s potvrđenom proteinurijom (HARLEY i LANGSTON, 2012). *International Renal Interest Society -IRIS*, 2004. godine oformilo je smjernice za uniformno detektiranje proteinurije kod pasa i mačaka, te je predložen slijedeći niz koraka lokalizacije proteinurije. Kako bi se isključila urinarna postrenalna proteinurija potrebno je analizirati urin uzorkovan cistocentezom dok je za isključivanje preranalne proteinurije potrebno izmjeriti ukupnu količinu proteina u plazmi. U slučaju isključivanja ovih uzroka proteinurije slijedeći korak je pretraga sedimenta urina radi isključivanja urinarne proteinurije (isključivanjem upale i/ili krvarenja). Urinarna postrenalna proteinurija potvrđuje se znakovima upale ili krvarenja sa ili bez kliničkih znakova (strangurija, polakiurija i dr.). Intersticijska renalna proteinurija visoko je suspektna diferencijalna dijagnoza u slučaju dokazane upale povezane s kliničkim znakovima nefritisa (bolni bubrezi, vrućica, zatajenje). U slučaju isključivanja svih ranije navedenih oblika proteinurije, dokaz funkcionalne renalne, tubularne i glomerularne proteinurije su sljedeći korak. Funkcionalna renalna proteinurija je najčešće prolazna proteinurija niskog stupnja dok su tubularna i glomerularna najčešće perzistentne. Razlikovanje tubularne i glomerularne moguće je jedino u slučaju kada je vrijednost UPCR  $\geq 2$  (LEES i sur., 2005).

Navedene smjernice odnose se na proteinuriju kod pasa i mačaka te iste ne postoji za pitome vretice, ali jedan od razloga je svakako i referentni interval za omjer proteina i kreatinina u mokraći koji nije utvrđen za ovu vrstu.





Slika 5. Urin test trakica (Izvor: Laboratorij Klinike za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu)

## 2.6. OMJER PROTEINA I KREATININA KAO METODA DIJAGNOSTIKE BUBREŽNIH BOLESTI U MESOJEDA

Pravovremena detekcija i praćenje jačine proteinurije vrlo je važan prognostički pokazatelj kod bubrežnih oboljenja mesojeda. Smatra se da na omjer proteina i kreatinina u pasa i mačaka ne utječe spol, metoda uzimanja, vrijeme povezano s hranjenjem te dob dana. Prisutnost pozitivnog nalaza urinokulture također nije pokazala značajnu korelaciju s promjenom UPCR-a, dok je promjenjena specifična težina urina značajno utjecala na pogrešno tumačenje UPCR-a (MEINDL i sur., 2019; YANG i sur., 2015). Također, UPCR može biti lažno povišen pri velikom gubitku mišićne mase posljedično smanjenom lučenju kreatinina (CHEW i sur., 2020). U pasmine pasa, poput hrtova, dokazana je značajno veća fiziološka koncentracija kreatinina u urinu te posljedično tome preporuka za nižim referentnim intervalom UPCR-a (LIFFMAN i sur., 2020).

Preanalitički čimbenici poput same metode i korištenih instrumenata mogu utjecati na međulaboratorijske razlike u izmjenenom UPCR-u, stoga bi urin uvijek trebao biti analiziran u istom laboratoriju. Nadalje, način pohrane i skladištenje urina također su preanalitički čimbenici koji utječu na UPCR. Ovaj je omjer stabilan na sobnoj temperaturi sa blagim odstupanjima u prva četiri sata nakon uzorkovanja, no nakon 12 sati UPCR značajno raste na sobnoj temperaturi. Isto tako uzorak urina reagira na 4°C dok smrzavanje uzorka dugoročno najmanje utječe na vrijednosti UPCR-a (ROSSI i sur., 2015).

Osim prognostičkog značaja, praćenje proteinurije, značajno je i prilikom praćenja uspješnosti terapije. Omjer proteina i kreatinina, kao metoda detekcije i praćenja proteinurije, najčešće je korištena metoda kod pasa i mačaka. O važnosti vrijednosti UPCR-a govore ranije navedeni algoritmi klasifikacije i liječenja kroničnog zatajenja bubrega kod pasa i mačaka, osmišljeni od strane IRIS-a temeljeni, između ostalog, i na ovom parametru (DUFFY i sur., 2015). Temeljem smjernica, detekcija UPCR vrijednosti  $\geq 0,5$  u tri različita uzorka s minimalnim razmakom od dva tjedna, dokaz je postojane proteinurije te kao takva ne može biti potvrđena kao preranalna ili postrenalna proteinurija. Vrijednost UPCR-a  $\geq 1$  loš je prognostički pokazatelj povezan s većim morbiditetom i mortalitetom kod pasa dok je perzistentna renalna proteinurija kod pasa s vrijednostima UPCR-a  $\geq 2$  uvijek pokazatelj glomerularne disfunkcije. Kod mačaka, vrijednost UPCR-a  $\geq 1$  također je pokazatelj glomerularne disfunkcije dok je vrijednost UPCR-a  $\geq 0,43$  povezana s povećanim mortalitetom i morbiditetom. Temeljem UPCR vrijednosti, urin se smatra ne proteinuričnim pri vrijednosti UPCR-a  $< 0,2$ , granično proteinuričnim pri vrijednosti UPCR-a 0,2- 0,4 za mačke te 0,2- 0,5 za pse i proteinuričnim pri vrijednosti UPCR-a  $\geq 0,4$  za mačke i  $\geq 0,5$  za pse (LEES i sur., 2005).

Iako pretraga 24-satnog urina predstavlja zlatni standard detekcije proteinurije, opetovano je dokazano kako vrijednost UPCR-a u pojedinačnom uzorku urina kod pasa i mačaka ima gotovo jednak dijagnostički značaj (ADAMS i sur., 1992; LEVINE i sur., 2010, MONROE i sur., 1989; PRICE i sur. 2005) što olakšava je kliničku primjenu ove metode. Metoda koja se smatra najtočnijom za kvantitativno mjerenje UPCR-a su kemijski analizatori, dok je semi-kvantitativno određivanje pomoću kolorimetrijske urinske trakice pokazalo značajno manju točnost rezultata te se kao takvo ne bi trebalo koristiti u kliničkoj praksi (CHEW i sur., 2020; JI i sur., 2021).

Sve navedeno odnosi se na UPCR kod pasa i mačaka koji su među domaćim životinjama najrodniji pitomim vreticama. Literatura u kojoj se spominju UPCR vrijednosti u urinu pitomih vretica, vrlo je oskudna te referentni interval i korelacija UPCR-a sa bubrežnim poremećajima nigdje nisu navedeni. Vrijednost UPCR-a spominje se u izvješću kliničkog slučaja sa Klinike za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod naslovom: „*Unilateral ureteral obstruction in a ferret – case report*“. Vrijednost UPCR-a kod tri pretraživana uzorka iznosila je 7,9 kod prijema, 2,4 nakon tjedan dana i 1,4 nakon tri mjeseca. Koncentracija proteina u urinu i UPCR u ovom radu okarakterizirani su kao povišeni u svim testiranim uzorcima, no referentni interval za UPCR nije naveden (KIŠ i sur., 2018).

Porast ureje, kreatinina i elektrolita u stručnoj literaturi navedeni su kao parametri praćenja bubrežnih oboljenja kod pitomih vretica iako svaki od parametara samostalno nema značaj u dijagnostici urogenitalnih poremećaja zbog ranije navedenih specifičnosti ove vrste (KAWASAKI, 1991; JOHNSON-DELANEY, 2017; GIROLAMO i HUYNH, 2021). Glomerularna filtracija kod pitomih vretica procjenjivana je temeljem ekskrecije (klirensa) inulina i kreatinina u mokraći, te su obje metode pokazale značajnost (ESTEVEZ i sur., 1994). Također, određena količina proteina se pokazala kao normalan nalaz u mokraći pitomih vretica uz ranije spomenute potencijalne uzroke (THORNTON i sur., 1979).

## 2.7. POREMEĆAJI UROGENITALNOG SUSTAVA PITOMIH VRETICA

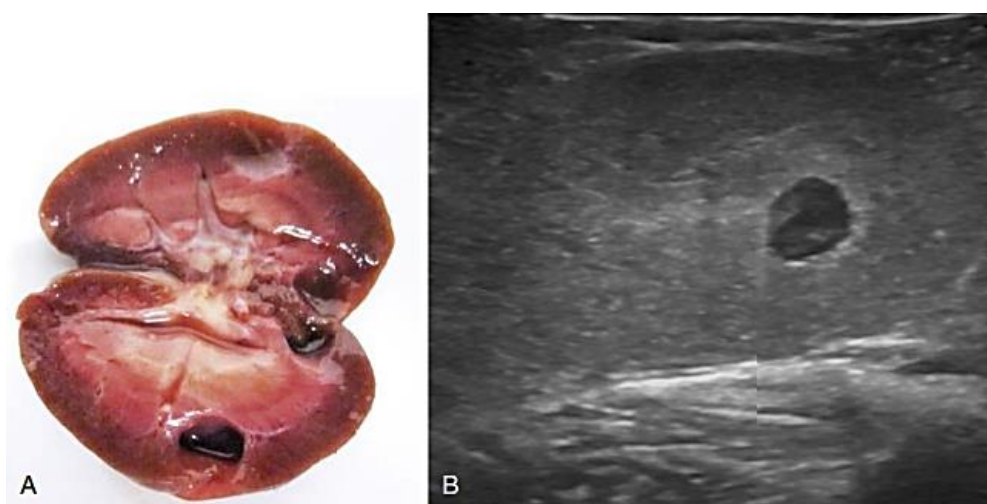
Ženke i mužjaci pitomih vretica podliježu poremećajima urogenitalnog sustava kao i ostale domaće životinje iako je broj zabilježenih slučajeva značajno manji (FOX i BELL, 2014).

Zatajenje bubrega nije tako čest slučaj kod pitomih vretica kao kod ostalih mesojeda no pitanje je je li uzrok tome i manji broj pripadnika ove vrste kao pacijenata. Uzroci akutnog zatajenja bubrega kod pitomih vretica najčešće su postrenalni i intrinzični renalni inzulti. parvovirus i corona virus mogu dovesti do taloženja imunskih kompleksa s posljedičnim glomerulonefritisom i tubularnim intersticijskim nefritisom te u konačnici i do zatajenja bubrega. Klinički znakovi zatajenja bubrega često su akutnog tijeka te najčešće uključuju depresiju, letargiju, anoreksiju, gubitak tjelesne mase, melenu i dehidraciju. Ulceracije usne šupljine, povraćanje, poliurija i polidipsija manje su česti simptomi kod zatajenja bubrega pitomih vretica. Kliničkim pregledom najčešći nalaz je dehidracija, kaheksija, bolan abdomen posebice prilikom palpacije bubrega, renomegalija, limfadenopatija i drugo. Prvotna dijagnostika obuhvaća kompletnu krvnu sliku, biokemijske analize krvi i analizu urina. Mikrocitna, hipokromna, ne regenerativna anemija, hiperfosfatemija, hipokalcemija i metabolička acidoza mogući su nalazi kod zatajenja bubrega pitomih vretica. Kod domaćih životinja, stupanj oštećenja bubrega najčešće se očituje i stupnjem azotemije, odnosno količinom metabolita proteina u krvi. Ureja i kreatinin u serumu česti su pokazatelji stupnja azotemije i bubrežne funkcije kod pasa i mačaka. No, kao što je ranije navedeno kod pitomih vretica tumačenje ovih parametara je drugačije. Osim navedenog, promjene u urinu mogu uključivati izostenuriju, povećan broj leukocita i eritrocita, bakteriuriju, prisutnost kristala,

proteinuriju iznad referentne vrijednosti i drugo. Rendgeski i ultrazvučno vrlo čest nalaz je renomegalija (ORCUTT, 2003; FOX i BELL, 2014; GIROLAMO i HUYNH, 2021).

Vrlo čest obdukcijski nalaz gerijatrijskih pacijenata je kronični intersticijski nefritis, pijelonefritis, glomerulonefritis i imunoso posredovane glomerulopatije. Jedan autor navodi kako je velik broj kroničnog zatajenja bubrega uočen kod mladih jedinki hranjenih isključivo sirovim mesom što bi moglo ukazivati na etiologiju prehrambenog podrijetla. Iako vrlo rijedak, uzrok kroničnog zatajenja bubrega također mogu biti renalni tumori (GIROLAMO i HUYNH, 2021).

Cistični bubrezi (Slika 6) vrlo su čest nalaz kod pitomih vretica s incidencijom čak od 32% do 63%. Ciste se najčešće nalaze pojedinačno unilateralno, ali mogu biti prisutne i na oba bubrega. Moguć je i nalaz policističnih bubrega, ali s puno manjom incidencijom. Uzrok tako visokoj incidenciji cističnih bubrega pitomih vretica nije u potpunosti poznat. U slučaju velikog narušavanja strukture bubrega posljedično cistama, moguće je zatajenje bubrega. Katkad je moguće palpacijski osjetiti promjene na površini samog bubrega, ali konačna dijagnoza postavlja se ultrazvučnom pretragom. Specifična terapija ne postoji no potrebno je redovita kontrola kompletne krvne slike, biokemijskih parametara krvi, analize urina te ultrazvučne pretrage (GIROLAMO i HUYNH, 2021).



Slika 6. Prikaz policističnog bubrega u pitome vretice A) Makroskopski B) Ultrazvučno (Preuzeto iz: GIROLAMO i HUYNH, 2021)

Pijelonefritis je rijedak nalaz kod pitomih vretica te je najčešće posljedica ascendentnih urinarnih infekcija. Najčešće izolirane bakterije su *Echerichia coli* i *Staphylococcus aureus*, a klinički znakovi su anoreksija, letargija, vrućica i bol prilikom palpacije bubrega. Ultrazvučna dijagnostika i analiza urina najvažnije su metode dijagnostike kod pijelonefritisa te njegovog razlikovanja od bolesti donjih mokraćnih puteva. Kod pijelonefritisa analiza urina pokazat će hematuriju, piuriju i prisutnosti bubrežnih tubularnih stanica.

Hidronefroza je najčešće posljedica uretralne opstrukcije, neoplazija unutar bubrežne zdjelice, cistitisa, hernijacije mokraćnog mjehura, priraslica ili pogrešno postavljenih ligatura poslije ovariohisterektomije itd. Za potvrdu hidronefroze potrebna je slikovna dijagnostika, odnosno rendgenska i ultrazvučna pretraga. Terapija ovisi o uzroku nastanka no u slučaju kasnog otkrivanja indicirano je napraviti unilateralnu nefrektomiju.

Bolesti mokraćovoda se kod pitomih vretica javljaju rijetko, no mogu se javiti rupturu mokraćovoda, retrokavalni mokraćovod, kongenitalna stenoza te hidroureter. Vrlo česta patologija koja zahvaća mokraćni sustav pitomih vretica su uroliti.

Najčešći uroliti kod pitomih vretica su struviti kod kojih se prehrana smatra primarnim uzrokom. Metaboliti animalnih proteina snižavaju pH urina dok biljni proteini, posebice iz komercijalnih hrana za pse i mačke, povišuju pH urina. Kao obligatni mesojedi, pitome vretice fiziološki imaju pH urina  $<6$ , stoga prilikom pH  $>6,6$  vrlo često nastaju struviti. Osim struvita mogu se javiti cistički i kalcij oksalatni uroliti. Klinički znakovi su strangurija, inkontinencija, hematurija, vokalizacija prilikom mokrenja, frekventno mokrenje, pojačano lizanje perineuma i drugo. Kao i kod ostalih mesojeda, uretralna opstrukcija češća je kod mužjaka nego kod ženki. Ultrazvučna dijagnostika vrlo je važan pri postavljanju dijagnoze i utvrđivanju lokalizacije urolita. Kateterizacija je indicirana kod prisutnosti urolita, no u slučaju kada ona nije moguća indicirana je cistotomija.

Od poremećaja primarno ženskog spolnog sustava pitomih vretica javljaju se estrogenom inducirana anemija, mastitisi, pijometra, vaginitis i drugo. Kod mužjaka su moguća povećanja i cistične promjene prostate, neoplazije testisa, kriptorhizam i drugo (ORCUTT, 2003; FOX i BELL, 2014; GIROLAMO i HUYNH, 2021).

### 3. MATERIJAL I METODE

Za potrebe izrade ovog diplomskog rada pregledani su arhivski podatci „Vef. Protokola“ pitomih vretica zaprimljenih i liječenih u Klinici za unutarnje bolesti Sveučilišne veterinarske bolnice Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u razdoblju od 01.01.2015. do 01.01.2023. godine.

Istraživanje je odobreno od strane Povjerenstva za etiku u veterinarstvu na 8. redovitoj sjednici u akademskoj godini 2021./2022. održanoj 16. ožujka 2022. te je odluka Povjerenstva potom potvrđena od strane Fakultetskog vijeća Veterinarskog fakulteta.

Kriterij za uključivanje u istraživanu populaciju bili su slijedeći:

- 1) Da je pitomoj vretici uzorkovan urin i provedena pretraga UPCR-a za vrijeme obrade u Klinici za unutarnje bolesti.
- 2) Da je od strane vlasnika svakog pacijenta bio potpisan obrazac „Pristanak na dijagnostiku i liječenje“ iz „Vef. Protokola“.
- 3) Da su u medicinskoj dokumentaciji bili navedeni svi podatci potrebni za provedbu ovog istraživanja.

Pregledom arhive „Vef. Protokola“ Klinike za unutarnje bolesti u istraživanom razdoblju ukupno je 29 pitomih vretica zadovoljilo navedenim ulaznim kriterijima.

U istraživanoj populaciji zabilježeni su spol, dob, kastracijski status, tjelesna masa, vrsta prehrane, razlog dolaska i povijest dosadašnjih bolesti, posebnosti nalaza kliničkog pregleda, terapija te nalazi laboratorijskih pretraga (KKS, biokemijske pretrage, analiza urina, specifični dijagnostički testovi, slikovna dijagnostika). Uzorci krvi uzorkovani su venepunkcijom iz *v. cephalica antebrachii* u epruvete s gelom i aktivatorom grušanja (VACUTUBE®, LT Burnik, Ltd; Vodice, Slovenija) za biokemijske pretrage te u epruvete s K3-EDTA antikoagulansom (VACUTUBE®, LT Burnik, Ltd; Vodice, Slovenija) za hematološku pretragu. Urin je uzorkovan metodom slobodnog hvatanja (engl. *free-catch*) kod 28 jedinki, a cistocentezom kod 1 jedinke. Po uzorkovanju, urin je pohranjen u sterilne brizgalice. Svi uzorci urina i krvi su odmah po uzimanju otpremljeni u Laboratorij Klinike za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Urin je analiziran polukvantitativnom metodom, test trakicom te obrađen pomoću *Siemens CLINITEK Status+ Analyzer* uređaja, metodom spektrofotometrije (Slika 7B). Specifična težina urina izmjerena je putem refraktometra (Slika 7A). Urin je potom centrifugiran u *Hettich Universal 320 R* kroz pet minuta te je supernatan odvojen od sedimenta. Koncentracija proteina i kreatinina te UPCR izmjereni su na uređaju *Abott Architect plus c4000* (Slika 8). Sediment je promatran pod svjetlosnim mikroskopom. Pacijenti s potvrđenom dijagnozom (n=25) svrstani su u jednu ispitivanu skupinu te dodatno razvrstani u 5 podskupina obzirom na radnu dijagnozu. Drugu ispitivanu skupinu činile su klinički zdrave jedinke (n=4). Svi potrebni podatci zabilježeni su i kategorizirani u Excel tablici (Microsoft). Dobiveni podatci obrađeni su deskriptivnim statističkim metodama pomoću programa Microsoft Excel 2021 te statistika 14.0. (TIBCO Software Inc.). Kolmogorov-Smirnov test korišten je za utvrđivanje normalnosti raspodjele. Svojstva koja su slijedila normalnu raspodjelu prikazanu su medijanom (kod zdravih zbog malog broja jedinki) odnosno aritmetičkom sredinom (kod bolesnih) i standardnom devijacijom te minimalnom i maksimalnom vrijednošću. Kvantitativni pokazatelji koji nisu slijedili normalnu raspodjelu prikazani su medijanom (centralnom vrijednošću), gornjim i donjim kvartilom kao i najmanjom i najvećom zabilježenom vrijednošću (minimum i maksimum). Za testiranje razlika između skupina zdravih i bolesnih jedinki, korišten je Mann-Whitney-ev U test, obzirom na mali broj jedinki u skupini zdravih te da pojedine varijable nisu slijedile normalnu raspodjelu. Statistička značajnost postavljena je na  $p < 0,05$ .



A



B

Slika 7. Uređaji za analizu urina A) Refraktometar za mjerenje specifične težine urina B) Spektrofotometrijski uređaj za očitavanje urin test trakice (Izvor: Laboratorij klinke za Unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu)



Slika 8. *Abott Architect plus c4000* uređaj za mjerenje koncentracije proteina i kreatinina u supernatantu (Izvor: Laboratorij klinke za Unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu)



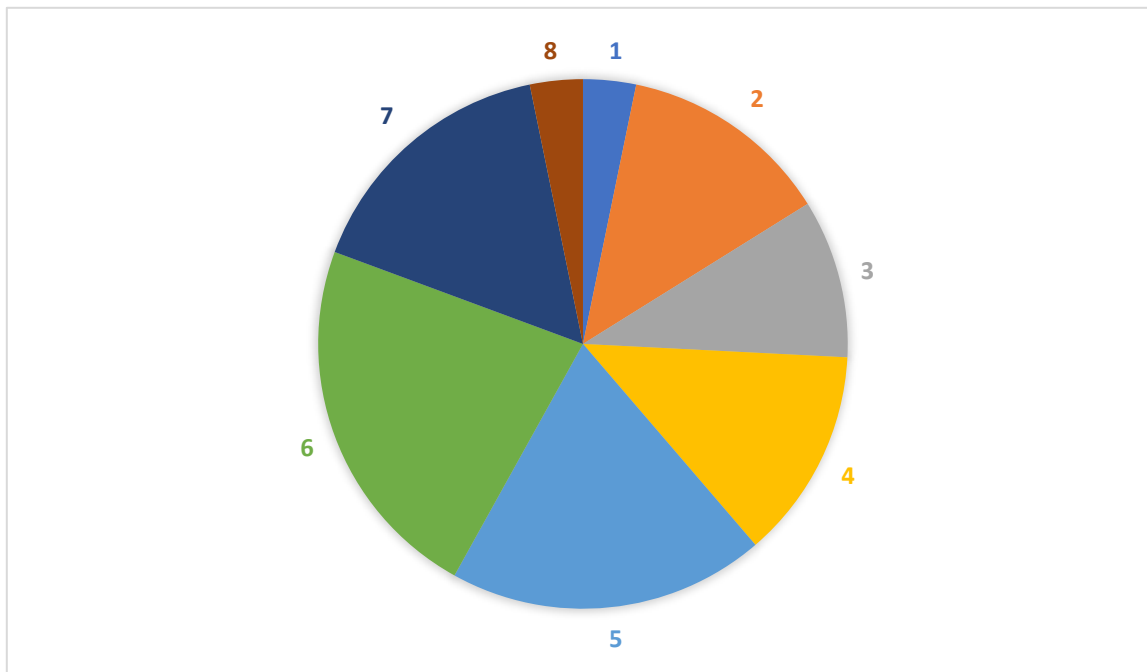
#### 4. REZULTATI

U razdoblju od 01.01.2015. do 01.01.2023. u Klinici za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu zaprimljeno je i liječeno ukupno 181 pitomih vretica (bolnička populacija) među kojima je 29 zadovoljilo ulaznim kriterijima (16% ukupne bolničke populacije- istraživana populacija).

Prosječna dob iznosila je  $4,93 \pm 1,85$  godine u rasponu od jedne do osam godina. Najveći broj pitomih vretica (27,76%) imao je navršenih šest godina. Prosječna dob skupine zdravih pitomih vretica iznosila je 3,25 godina, dok je prosječna dob bolesnih iznosila 5,60 godina ( $p=0,49$ ). Dobna raspodjela istraživane populacije prikazana je u Tablici 1 i na Slici 9.

Tablica 1. Tablični prikaz dobi istraživane populacije

Dob (u godinama)	Broj pacijenata (%)
1	1 (3,45)
2	4 (13,79)
3	1 (3,45)
4	4 (13,79)
5	6 (20,69)
6	7 (24,14)
7	5 (17,24)
8	1 (3,45)



Slika 9. Grafički prikaz dobi (u godinama) istraživane populacije

Prosječna tjelesna masa bila je  $1,05 \text{ kg} \pm 0,38 \text{ kg}$  s rasponom od 0,5 do 2,1 kg. Tjelesnu masu  $<1 \text{ kg}$  imalo je 41,38%, a  $\geq 1 \text{ kg}$  58,62% pitomih vretica. U istraživanoj populaciji bilo je 16 (55,17%) mužjaka i 13 (44,83%) ženki. Obzirom na spol i status kastracije pacijenti su kategorizirani kao: mužjak nekastrirani (MNK), mužjak kemijski kastriran (MKemK), mužjak kirurški kastriran (MKK), ženka nekastrirana (ŽNK), ženka kemijski kastrirana (ŽKemK) i ženka kirurški kastrirana (ŽKK). Najzastupljeniji su bili kirurški kastrirani mužjaci (51,72%) i kirurški kastrirane ženke (31,03%). Zastupljenost pojedine kategorije obzirom na spol i status kastracije prikazana je u Tablici 2.

Tablica 2. Zastupljenost spola i statusa kastracije u istraživanoj populaciji

Spol	Broj pacijenata
MNK	0 (0%)
MKemK	1 (3,45%)
MKK	15 (51,72%)
ŽNK	3 (10,35%)
ŽKemK	1 (3,45%)
ŽKK	9 (31,03%)

MNK- mužjak nekastrirani, MKemK- mužjak kemijski kastrirani, MKK- mužjak kirurški kastriran, ŽNK- ženka nekastrirana, ŽKemK- ženka kemijski kastrirana, ŽKK- ženka kirurški kastrirana

Prilikom zaprimanja, svim pacijentima je uzeta detaljna anamneza temeljem koje su svrstani prema razlogu dolaska ili već potvrđenoj dijagnozi. Od 29 zaprimljenih pitomih vretica, kojima je izmjeren UPCR, samo 4 (13,79%) ih je zaprimljeno zbog sistematskog pregleda temeljem kojeg su proglašene zdravima. Najzastupljenije dijagnoze su bile inzulinom (34,48%) i adrenokortikalna bolest (24,14%). Osam pacijenata (27,59%) zaprimljeno je zbog poremećaja urogenitalnog sustava. Zastupljenost poremećaja zbog kojih je pojedina pitoma vretica zaprimljena prikazana je u Tablici 3. i na Slici 10.

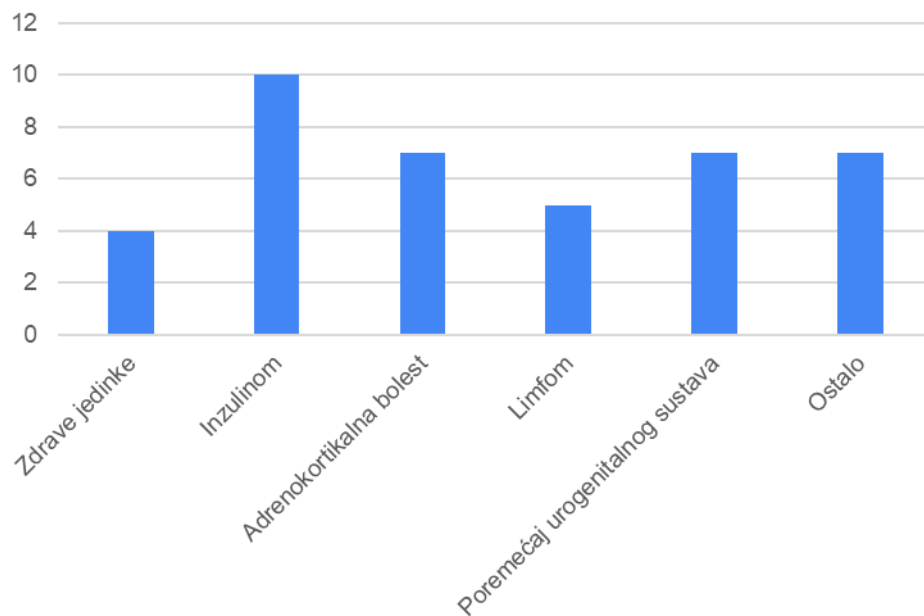
Tablica 3. Prikaz zastupljenosti pojedinog simptoma ili poremećaja kao razloga zaprimanja u istraživanoj populaciji

Razlog zaprimanja	Broj pacijenata (%)
Inzulinom	10 (34,48)
Adrenokortikalna bolest	7 (24,14)
Limfom	5 (17,24)
Poremećaji urogenitalnog sustava	8(27,59)
Ostalo:	7 (24,14)
Ascites	2 (6,90)
Likvidotoraks	1(3,45)
Ataksija	1(3,45)
Inapetencija i povraćanje	1(3,45)
Proljev	1(3,45)
Karcinom perinealne vrećice	1(3,45)
Zdrave jedinice	4 (13,79)

Tablica 4. Učestalost simptoma u pitomih vretica s poremećajem urogenitalnog sustava

Poremećaji urogenitalnog sustava	Broj pacijenata* (%)
Anurija	3 (10,35)
Uremija	2 (6,90)
PU/PD	2 (6,90)
Inkontinencija	1 (3,45)
Hematurija	1 (3,45)
Piurija	1 (3,45)

\*od ukupno 8 pitomih vretica koje su imale poremećaje vezane uz urogenitalni sustav neke su ispoljavale više od jednog simptoma istovremeno



Slika 10. Prikaz zastupljenosti radnih dijagnoza u istraživanoj populaciji

Od ukupnog broja bolesnih pitomih vretica (n=25), jedanaest pitomih vretica (37,39%) prilikom prijema imalo je dva ili više istovremeno prisutnih poremećaja od kojih je najčešća kombinacija bila prisustvo inzulinoma i adrenokortikalne bolesti (13,79%). Od ostalih istovremeno prisutnih poremećaja zabilježeni su limfom i adrenokortikalna bolest te poremećaji urogenitalnog sustava u kombinaciji s nekim od ostalih poremećaja. Kod svih jedinki uključenih u istraživanje sakupljeni su podatci o apetitu, mokrenju, defeciranju i postojanju ili odsustvu poliurije i polidipsije i/ili povraćanja. Temeljem navoda vlasnika uredan apetit zabilježen je u 18 (62,07%) pitomih vretica, dok je u 9 (31,03%) zabilježena inapetencija, a u 2 (6,90%) anoreksija. Pet (17,24%) pitomih vretica imalo je epizode povraćanja prije zaprimanja, dok su 2 pokazivale znakove poliurije i polidipsije (6,90%) Mokrenje je prema navodima vlasnika kategorizirano kao uredno, otežano, anurija ili poliurija. Uredno su mokrile 22 (75,86%) pitome vretice, anurija je zabilježena u 3 (10,35%), poliurija i polidipsija u 2 (6,90%) te otežano mokrenje kod 2 (6,90%) pitome vretice. Prilikom zaprimanja kod 21 (72,42%) pitome vretice bila je već propisana određena terapija kako slijedi: kortikosteroidi u 13 (44,83%), diuretici u 3 (10,34%), a antibiotici u 11 (37,93%) pitomih vretica. Deset pacijenata (34,48%) je istovremeno primalo više od jedne vrste lijeka među kojima su najčešće kombinacije bile kortikosteroidi i antibiotici te antibiotici i diuretici.

Pregledom podataka svake pojedine pitome vretice istraženi su i analizirani podatci o općem stanju, indeksu tjelesne mase (engl. *Body Condition Score* - BCS), trijasu, stanju dlačnog pokrivača te posebnosti zapažene pri kliničkom pregledu. Ponašanje je kategorizirano kao uredno, letargično ili depresivno. Dvadeset (68,97%) pitomih vretica bilo je urednog, 7 (24,14%) letargičnog, a 2 (6,90%) depresivnog ponašanja. Tjelesna kondicija kategorizirana je kao normalna, pretiła (BCS  $\geq 5/7$ ) ili kahektična (BCS  $\leq 3/7$ ). Dvadeset i jedna (72,41%) pitoma vretica imala je normalan indeks tjelesne mase (BCS 3- 4/7), 2 (6,90%) su bile pretile, a 6 (20,69%) ih je bilo kahektično.

Dlačni pokrivač kategoriziran je kao uredan ili prorijeđen pri čemu je 17 (58,62%) pitomih vretica imalo urednu dlaku, dok je ostatak istraživane populacije imao prorijeđenu dlaku.

Podatci o trijasu, prilikom prijema prikazani su u Tablici 5 pri čemu nisu zabilježene statistički značajne razlike između zdravih i bolesnih pitomih vretica te su rezultati prikazani skupno.

Svim pitomim vreticama izvađena je krv za KKS i biokemijske parametre te su sve vrijednosti zdravih pitomih vretica prikazane u Tablicama 6 i 7, a bolesnih u Tablicama 8 i 9. Među laboratorijskim nalazima kompletne krvne slike i biokemijskih pretraga u zdravih pitomih vretica sve varijable slijedile su normalnu raspodjelu (Tablica 6 i 7), dok u populaciji bolesnih slijedeće varijable: prosječni volumen trombocita (engl. *mean platelet volume*, MPV), koncentracija ureje, koncentracija kreatinina, omjer albumina i globulina, koncentracija albumina, aktivnost alanin amino transferaza (ALT) i koncentracija fosfata, nisu slijedile normalnu raspodjelu. Za testiranje razlika između skupina korišten je Mann-Whitneyev U test, te je utvrđena statistički značajna razlika između zdravih i bolesnih pitomih vretica u sljedećim parametrima: broj eritrocita ( $p=0,022$ ), te koncentracija hemoglobina ( $p=0,040$ ) i ureje ( $p=0,028$ ) i aktivnosti gama-glutamil transferaze (GGT) ( $p=0,008$ ).

Tablica 5. Prikaz vrijednosti trijasa istraživane populacije (n=29)

	Aritmetička sredina $\pm$ sd	Referentni interval*	Broj pitomih vretica s povišenim vrijednostima u odnosu na referentnu vrijednost (%)	Broj pitomih vretica sa sniženim vrijednostima u odnosu na referentnu vrijednost (%)
Temperatura (°C)	38,33 $\pm$ 1,51	37,8 - 40	1 (3,45)	4 (13,79)
Bilo (otkucaja u minuti)	204,37 $\pm$ 41,71	200 - 400	0	9 (31,03)
Disanje (udisaja u minuti)	44,93 $\pm$ 17,47	33 - 36	15 (51,72)	8 (27,59)

\*Referentni intervali- JOHNSON-DELANEY, 2017

Tablica 6. Kompletna krvna slika zdravih pitomih vretica

	Medijan	Referentni interval**	Minimum	Maksimum
Eritrociti ( $\times 10^{12}/L$ )*	11,85	7,3 - 12,8	11,50	13,20
Hematokrit (%)	61,50	44 – 61	57	63
MPV(fL)	13,00	-	9	17
Segmentirani neutrofil (%)	44,50	11 – 82	2,29	60
Limfociti (%)	38,00	12 – 54	34	62
Monociti (%)	2,00	0 – 9	2	2
Eozinofili (%)	6,50	0 – 7	3	9
Hemoglobin (g/L)*	202,0	163 – 182	188	216
MCV (fL)	49,50	-	49	51
MCHC (g/L)	331,5	-	326	345
Trombociti ( $\times 10^9 /L$ )	521,0	297 – 730	374	695
Leukociti ( $\times 10^9/L$ )	5,35	4,4 - 19,1	4,40	7,90

\*Parametri kod kojih je utvrđena statistički značajna razlika između zdravih i bolesnih pitomih vretica

\*\*Izvor referentnog intervala: Laboratorij Klinike za unutarnje bolesti, oznaka - , referentni interval nije naveden

MPV (engl. *mean platelet volume*)- prosječni obujam trombocita, MCV (engl. *mean corpuscular volume*)- veličina prosječnog eritrocita, MCHC (engl. *Mean corpuscular hemoglobin concentration*)- prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitu

Tablica 7. Biokemijski parametri zdravih pitomih vretica

	Medijan	Referentni interval**	Minimum	Maksimum
Ureja (mmol/L)*	10,10	3,57 - 16,06	6	13,30
Kreatinin (μmol/L)	55,00	35 – 79	45	62
Proteini ukupni (g/L)	69,00	51 – 74	63	86
Bilirubin ukupni (μmol/L)	1,70	0 – 17	1,50	1,90
AST (U/L)	71,00	28 – 120	62	109
GGT (U/L)*	2,00	0 – 5	2	4
ALT (U/L)	88,50	82 – 289	57	117
Globulini (g/L)	36,00	-	32	49
Albumini (g/L)	33,00	26 – 38	31	37
A/G	0,92	-	0,76	0,97
Glukoza (mmol/L)	4,60	5,22 - 11,49	4,60	4,60
AP (U/L)	23,00	9 – 84	15	32
Natrij (mmol/L)	147,0	146 – 160	143	151
Kalij (mmol/L)	4,60	4,3 - 5,3	4,30	4,90
Fosfat anorganski	1,50	1,29 - 2,94	1,40	1,80

\*Parametri kod kojih je utvrđena statistički značajna razlika između zdravih i bolesnih pitomih vretica

\*\*Izvor referentnog intervala: Laboratorij Klinike za unutarnje bolesti, oznaka - , referentni interval nije naveden

AST- aspartat aminotransferaza, GGT- gama-glutamil transferaza, ALT- alanin-aminotransferaza, A/G - omjer albumina i globulina, AP- alkalna fosfataza



Tablica 8. Krvni parametri bolesnih pitomih vretica (n=25)

	Prosječna vrijednost ± sd	Referentni interval**	Minimum	Maksimum
Eritrociti (x10 <sup>12</sup> /L)*	9,92 ± 0,47	7,3 - 12,8	1,30	12
Hematokrit (%)	50,64 ± 13,01	44 – 61	10	70
Segmentirani neutrofilii (%)	60,21 ± 22,44	11- 82	1,88	89
Limfociti (%)	29,72 ± 15,86	12 – 54	11	75
Monociti (%)	2,42 ± 1,67	0 – 9	1	6
Eozinofili (%)	3,36 ± 2,44	0 – 7	1	9
Hemoglobin (g/L)?*	168,20 ± 42,79	163 – 182	33	250
MCV (fL)	50,40 ± 6,49	-	44	74
MCHC (g/L)	331,8 ± 16,58	-	294	381
Trombociti (x10 <sup>9</sup> /L)	436,6 ± 182,5	297- 730	127	780
Leukociti (x10 <sup>9</sup> /L)	5,86 ± 3,58	4,4- 19,1	1,60	15,40
Bilirubin ukupni (μmol/L)	3,49 ± 2,04	0 – 17	1,20	7,30
Proteini ukupni (g/L)	70,38 ± 11,82	51- 74	42	95
AST (U/L)	165,7 ± 179,8	28 – 120	38	882
GGT (U/L)*	29,55 ± 36,57	0 – 5	4	134
Globulini (g/L)	37,83 ± 9,47	-	22	60
Glukoza (mmol/L)	4,98 ± 1,94	5,22 - 11,49	1,60	7,80
AP (U/L)	55,44 ± 46,30	9 – 84	0,69	181
Natrij (mmol/L)	148,3 ± 5,53	146 – 160	135	155
Kalij (mmol/L)	5,16 ± 1,55	4,3 - 5,3	3,40	10

\*Parametri kod kojih je utvrđena statistički značajna razlika između zdravih i bolesnih pitomih vretica

\*\*Izvor referentnog intervala: Laboratorij Klinike za unutarnje bolesti, oznaka - , referentni interval nije naveden

MCV (engl. *mean corpuscular volume*)- veličina prosječnog eritrocita, MCHC (engl. *Mean corpuscular hemoglobin concentration*)- prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitu, AST- aspartat aminotransferaza, GGT- gama-glutamil transferaza, AP- alkalna fosfataza

Tablica 9. Krvni parametri bolesnih pitomih vretica (n=25) - varijable koje nisu slijedile normalnu raspodjelu

	Medijan	Donji kvartil	Gornji kvartil	Minimum	Maksimum
MPV(fL)	9	8	10	7	87
Ureja (mmol/L)*	20,05	14,90	26,45	5,70	139,3
Kreatinin (μmol/L)	59,50	46,50	95,50	39	713
ALT (U/L)	174	93	304	62	1094
Albumini (g/L)	33	30	37	26	87
A/G	0,90	0,71	1,17	0,56	1,86
Fosfat anorganski	1,90	1,65	2,60	1,40	22

\*Parametri kod kojih je utvrđena statistički značajna razlika između zdravih i bolesnih pitomih vretica

MPV (engl. *mean platelet volume*)- prosječni obujam trombocita, ALT- alanin-aminotransferaza, A/G - omjer albumina i globulina

Od dodatnih dijagnostičkih pretraga kod većine pitomih vretica provedene su ultrazvučna i rendgenska pretraga. U 3 (10,34%) pitome vretice nalaz ultrazvučne pretrage bio je uredan, u 11 (37,93%) je dijagnosticirana organomegalija, u 8 (27,59%) promjene vezane uz urogenitalni sustav, u 11 (37,93%) promjene svrstane u skupinu ostalih promjena pri ultrazvučnoj dijagnostici (hepatopatija, splenopatija, ascites, kardiološke promjene i dr.). U 8 (27,57%) pitomih vretica nije bila provedena ultrazvučna pretraga. Trinaest (44,83%) pitomih vretica je imalo više od dva istovremeno ultrazvučno dijagnosticiranih poremećaja. Od promjena na urogenitalnom sustavu najčešće su bile uočene cistične promjene na bubrezima (10,34%), dilatirani pijelon (6,90%), mineralizacije, hidronefroza, promjene konzistentne s kroničnim zatajenjem bubrega i dilatirani ureter (3,45%).

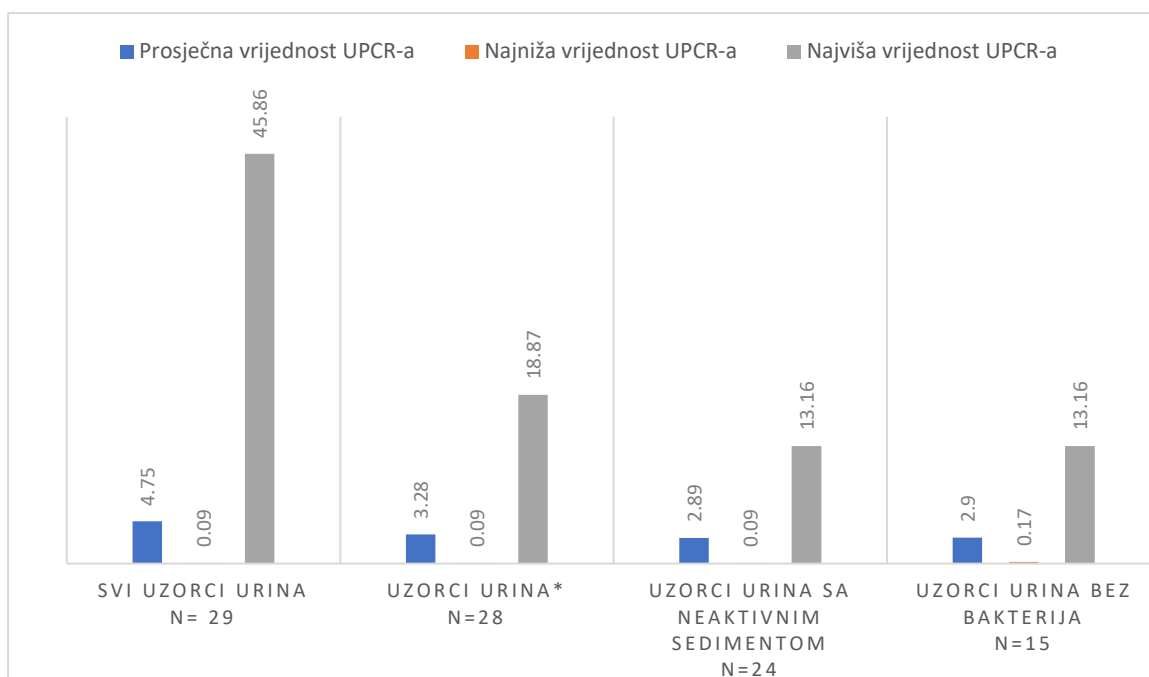
Rendgenskom pretragom nalaz je bio uredan kod 6 (20,69%) pitomih vretica, u 5 (17,24%) je uočena organomegalija, u 4 (13,79%) su uočene promjene urogenitalnog sustava, u 4 (13,79%) promjene koje su svrstane u skupinu ostalih promjena pri rendgenskoj dijagnostici (likvidotoraks, ascites, pneumonija i dr.). U 12 (41,38%) pitomih vretice rendgenska pretraga nije bila provedena. Dvije (6,90%) pitome vretice imale su više od jedne

promjene uočene rendgenskom pretragom. Od urogenitalnih promjena uočene su ciste na bubrezima, intumescencija bubrega, hidronefroza i retencija urina.

Boja urina varirala je od svijetložute do izrazito žute te je samo jedan (3,45%) urin bio smeđe boje. Bistar izgled urina zabilježen je kod 20 (68,97%), blago замуćen do mutan kod 7 (24,14%), a jako замуćen kod 1 (3,45%) pitome vretice. Test trakicom nijedan pretraženi urin nije bio pozitivan na glukozu, nitrite ni ketone dok su proteini bili prisutni u 23 (79,31%) uzorka. U 4 (13,79%) pitome vretice zabilježeni su eritrociti u urinu u tragovima, u 4 (13,79%) 25 eritrocita/ $\mu\text{L}$ , u 7 (24,14%) 80 eritrocita/ $\mu\text{L}$  i u 7 (24,12%) 200 eritrocita/ $\mu\text{L}$ .

U sedam pitomih vretica (24,14%) uzorak urina bio je negativan na eritrocite. U 4 (13,79%) pitome vretice zabilježeno je 70 leukocita/ $\mu\text{L}$ , u 25 (86,20%) uzorak urina bio je negativan na leukocite.

Prosječna vrijednosti koncentracije kreatinina u urinu u istraživanoj populaciji iznosila je  $6,92 \pm 18,88$  mmol/L u rasponu od 0,22 do 50. Prosječna vrijednost koncentracije kreatinina u urinu kod zdravih pitomih vretica iznosila je 8,76 (13,79%) u rasponu od 3,94 do 16,24 mmol/L. Prosječna vrijednost UPCR-a u istraživanoj populaciji i pojedinim skupinama pacijenata prikazana je na Slici 11.



\*Broj uzoraka je korigiran na 28 zbog uklanjanja uzorka s izrazitim odstupanjem u vrijednosti UPCR-a

Slika 11. Prikaz prosječne vrijednosti i raspona UPCR-a u različitim skupinama istraživane populacije

Prosječna vrijednost koncentracije proteina u urinu u istraživanoj populaciji iznosila je  $1,37\text{g/L} \pm 2,34$  u rasponu od  $0,09\text{g/L}$  do  $12,71\text{g/L}$ , prosječna vrijednost specifične težine urina iznosila je  $1,024 \pm 0,01$  u rasponu od  $1,013$  do  $1,052$ , a pH vrijednosti je bila  $6,29 \pm 0,53$  u rasponu od 5 do 7.

Analizom sedimenta urina 26 (89,66%) pitomih vretica imalo je prisutne leukocite kako slijedi: 17 (58,62%) 0-3 leukocita, 5 (17,24%) do 5 leukocita, te 4 (13,79%) 10-40 leukocita. Pločaste epitelne stanice i bakterije zabilježene su u jednakom udjelu (14; 48,28%). U 24 (82,76%) pitome vretice sediment urina bio je pozitivan na eritrocite.

## 5. RASPRAVA

Pitome vretice sve su popularniji kućni ljubimci u Republici Hrvatskoj pa i veterinarska praksa bilježi njihov progresivni porast kao pacijenata. Ipak, još uvijek nema dovoljan broj kako pacijenata tako ni istraživanja na zdravim jedinkama te su podaci potrebni za interpretaciju pojedinih promjena u nalazima dijagnostičkih pretraga često oskudni, a ponekad i nedostupni. Stoga su daljnja istraživanja nužna za napredak u dijagnostici i liječenju ove vrste.

Prosječna dob pitome vretice pri kojoj vlasnici najčešće prvi puta potraže veterinarsku pomoć kreće se od 3. do 5. godine života. U ovom istraživanju zabilježena prosječna dob iznosila je 4,93 godine s time da je najveći broj istraživane populacije bio u dobi od 5 do 7 godina (62,07%) što je u suglasju sa dosad objavljenim istraživanjima (SCHOEMAKER i ZEELAND, 2017). Naši rezultati mogu se objasniti činjenicom da je istraživana populacija bila selektivno odabrana temeljem ulaznih kriterija od kojih je glavni kriterij bio provođenje analize urina kojeg su mahom zadovoljile one pitome vretice koje su već imale postavljenu radnu dijagnozu (68,97%). Prosječna dob skupine zdravih pitomih vretica iznosila je 3,25 godina, dok je prosječna dob bolesnih iznosila 5,60 godina ( $p=0,49$ ) iz čega se može zaključiti da pitome vretice najčešće obolijevaju (od različitih bolesti) u dobi većoj od tri godine što se podudara sa dosadašnjim istraživanjima (BAKTHAVATCHALU i sur., 2016, SCHOEMAKER i ZEELAND, 2017, HUYNH i sur., 2021).

U našem istraživanju mužjaci i ženke su bili podjednako zastupljeni, a 82,76% je bilo kirurški kastrirano. Navedeno se može objasniti činjenicom da se tek u posljednjih nekoliko godina počela preferirati kemijska kastracija u odnosu na kiruršku te je vjerojatno da će se u budućim istraživanjima ovi rezultati bitno razlikovati.

Prosječna tjelesna masa pacijenata u ovom istraživanju iznosila je  $1,05 \pm 0,38$  kg s rasponom od 0,5 do 2,1 kg. Razlike u tjelesnoj masi (58,62%: 41,38% u korist mužjaka) odgovaraju zastupljenosti spolova (55,17%: 44,83%) što je u skladu s karakteristikama vrste. Naime, kao što je slučaj kod većine vrste mesojeda mužjaci pitomih vretica načelno su bitno veći od ženki.

Od ukupno 29 pitomih vretica samo je njih 4 bilo zaprimljeno radi sistematskog pregleda, dok su ostale zaprimljene zbog pojave različitih simptoma. Navedeni rezultati idu u prilog činjenici da vlasnici, na žalost, svoje ljubimce dovode tek kada počnu pokazivati simptome usprkos standardiziranoj preporuci da se sistematski pregledi obavljaju jednom

godišnje. Najčešće dijagnosticiranim poremećajima u pitomih vretica smatraju se endokrinološki, onkološki, kardiološki i urogenitalni (SCHOEMAKER i ZEELAND, 2017, MORRISEY i MALAKOFF, 2021) što je u suglasju s rezultatima ovog istraživanja u kojem je najveći broj pacijenata imao inzulinom (34,48%), poremećaj urogenitalnog sustava (27,59%), adrenokortikalnu bolest (24,14%) te limfom (17,24%). Osmam (27,59%) pitomih vretica imalo je promjene vezane uz urogenitalni sustav što je u suglasju s dosadašnjim literaturnim podacima (FOX i BELL, 2014; GIROLAMO i HUYNH, 2021).

Poliurija/polidipsija sindrom nije tako čest kod kroničnog zatajenja bubrega u pitomih vretica u odnosu na pse i mačke, a anurija i oligurija javljaju se češće kod akutne ozljede bubrega, ali i kod drugih poremećaja poput limfoma i sl. (ORCUTT, 2003; GIROLAMO i HUYNH, 2021). Najčešći simptomi od strane urogenitalnog sustava u našem istraživanju bili su anurija, uremija i PU/PD dok su se inkontinencija, hematurija i piurija javljale sporadično (Tablica 4). Međutim, kod većine pitomih vretica (75,86%) u urinu su bili prisutni eritrociti iako je urin uzet neinvazivnom metodom. Navedeno bi se moglo objasniti fiziološkim karakteristikama vrste poput visokog krvnog tlaka i/ili visokog stupnja fizičke aktivnosti kao što je opisano kod ljudi (GROSSFELD i sur., 2001, MC DONALD i sur., 2006).

Također, zanimljivo je da je 41,38% pitomih vretica imalo prisutne simptome na dlaci (prorijeđenu dlaku) iako je većina bila kastrirana. Naime, promijene na dlaci mogu biti fiziološke u intaktnih jedinki tijekom sezone parenja, ali također mogu biti odraz i/ili jedan od prvih simptoma različitih bolesti u kirurški kastriranih pitomih vretica (koje su bile najzastupljenije u našem istraživanju).

U istraživanoj populaciji većina (62,07%) pitomih vretica imala je hematokrit unutar referentnog raspona, 6 (20,69%) je imalo povišene vrijednosti hematokrita dok je 5 (17,24%) bilo anemično. Vrijednosti hematokrita su u pitomih vretica fiziološki više u odnosu na ostale vrste domaćih mesojeda (MORRISEY i RAMER, 1999). Kod svih pitomih vretica s povišenim hematokritom zabilježeni su i klinički znakovi dehidracije i/ili povišenje koncentracije ureje, kreatinina, proteina i/ili albumina. Među anemičnim jedinkama 3/5 (60%) imalo je povišenu koncentraciju ureje i kreatinina konzistentnu sa oštećenjem bubrega, u 2 je dijagnosticiran limfom, a u 1 inzulinom što se podudara s dosadašnjim spoznajama o anemiji u pitomih vretica (MORRISEY i RAMER, 1999). Bolesne pitome vretice imale su statistički značajnije niži broj eritrocita i koncentraciju hemoglobina što je i očekivano obzirom da pad ovih vrijednosti može biti vezan uz brojne bolesti poput kroničnog zatajenja bubrega, adrenokortikalne bolesti te

neoplazija koje su u velikom udjelu bile zastupljene u ovom istraživanju. Koncentracija ureje i aktivnost GGT-a bile su statistički značajno više u populaciji bolesnih pitomih vretica u odnosu na zdrave što se može pripisati dehidraciji (koja prati razne bolesti), smanjenoj bubrežnoj funkciji, gastrointestinalnim poremećajima te primjeni određenih lijekova (primjerice diuretika ili kortikosteroida).

U istraživanoj populaciji ultrazvučna pretraga nije provedena u 8 pitomih vretica dok su u 8 (8/21; 27,59%) zabilježene ultrazvučne promjene vezane uz urogenitalni sustav. Također, rendgenska pretraga nije provedena u 12, a urogenitalne promjene rendgenski su uočene u samo 4 (4/17; 23,53%) pitome vretice. Iz navedenog se da zaključiti da je ultrazvučna dijagnostika daleko uspješnija odnosno korisnija pri dijagnostici urogenitalnih poremećaja što je u suglasju sa dosadašnjim literaturnim navodima (GIROLAMO i HUYNH, 2021).

Prosječna vrijednost pH urina u našem istraživanju iznosila je 6,5 s rasponom od 5 do 7 što se može pripisati mješovitoj prehrani većine istraživane populacije. Naime, pH vrijednost urina ovisi o vrsti hrane pa jedinke koje jedu isključivo meso imaju znatno niži pH u odnosu na jedinke koje jedu komercijalnu (najčešće mačju) hranu (GIROLAMO i HUYNH, 2021).

Prosječna specifična težina urina iznosila je 1,024 u rasponu od 1,013 do 1,052 pri čemu nisu zabilježene razlike obzirom na spol kao što je bio slučaj u istraživanju provedenom od strane ESHAR i suradnika (2012) u kojem su mušjaci imali značajno višu specifičnu težinu urina od ženki. U navedenom istraživanju ova je razlika bila objašnjena višom koncentracijom proteina u urinu mužjaka zbog utjecaja testosterona. Naime, u tom istraživanju svi su mušjaci (i ženke) bili intaktni te je moguća samo djelomična usporedba s našom istraživanom populacijom. Međutim, zanimljivo je da su rezultati našeg istraživanja pokazali da usprkos velikoj razlici u koncentraciji proteina obzirom na spol (1,83 g/L:0,80 g/L u korist mužjaka) nije zabilježena i razlika u specifičnoj težini. Blaga do umjerena proteinurija može biti prisutna u zdravih pitomih vretica. Prosječna vrijednost koncentracije proteina u urinu u istraživanoj populaciji (ženki i mužjaka) iznosila je 1,37 g/L u rasponu od 0,09 g/L do 12,71 g/L što se podudara s dosad objavljenim rezultatima (MORRISEY i RAMER, 1999).

Pravovremena detekcija i praćenje jačine proteinurije smatra se važnim prognostičkim pokazateljem bubrežnih oboljenja mesojeda. Prema podacima dostupnim u literaturi, ne postoje istraživanja o UPCR-u kod pitomih vretica. Literatura u kojoj se spominju UPCR vrijednosti u pitomih vretica, vrlo je oskudna, a referentni interval i korelacija UPCR-a sa bubrežnim poremećajima nigdje nisu navedeni. Prosječna vrijednost izmjerenog UPCR-a u

našoj istraživanoj populaciji iznosila je 4,75 u rasponu od 0,09 do 45,86. Međutim, kako je samo jedna pitoma vretica imala izrazito povišen UPCR (45,86) na Slici 11 prikazana je prosječna vrijednost sa i bez te jedinice pri čemu je vidljiva značajna razlika u rezultatu analize (prosječna vrijednost UPCR-a: 3,28; s rasponom od 0,09 do 18,87). Također, prilikom statističke obrade, vrijednost UPCR-a bila je značajno niža u uzorcima urina koji nisu imali tzv. aktivni sediment (n=24) u odnosu na ukupnu populaciju. Kako bismo isključili moguće preanalitičke pogreške (uslijed uzimanja urina u nesterilnim uvjetima), dodatno smo isključili uzorke urina u kojima su bile prisutne bakterije. Analizom dobivenih podataka razvidno je da je UPCR vrijednost gotovo identična u uzorcima urina sa i bez uočenih bakterija. Stoga je izglednije da se u uzorcima urina sa uočenim bakterijama radilo o bakterijskoj kontaminaciji uzorka, a ne o bakterijskoj infekciji urogenitalnog sustava. Prosječna vrijednost UPCR-a u pitomih vretica svrstanih u kategoriju s urogenitalnim poremećajima (n=8, 27,59%) iznosila je 5,12 u rasponu od 0,33 do 13,16, a prosječna vrijednost UPCR-a u pitomih vretica koje su imale povišenu koncentraciju ureje i kreatinina iznosila je 3,71 u rasponu od 1,36 do 13,16. Navedeni rezultati ukazuju na važnost UPCR-a pri dijagnostici urogenitalnih poremećaja, no za donošenje striktnijih zaključaka potrebna su dodatna istraživanja na većem broju objektivnije odabranih jedinki. Zbog premalog broja zdravih jedinki te istovremeno prisutnih višestrukih oboljenja u dijelu istraživane populacije, dobiven raspon vrijednosti UPCR-a, usprkos mogućoj fiziološkoj proteinuriji, širok je u svim skupinama, a time i neadekvatan za određivanje referentnog raspona.

Temeljem konzensusa (FRIEDRICH i sur., 2012). o izradi referentnih intervala u veterinarskoj medicini naše je istraživanje obuhvatilo sve podatke o biološkim i kliničkim podacima istraživane populacije. Metode uzorkovanja i analiziranja također su provedene na način da se maksimalno smanje neželjeni učinci preanalitičkih čimbenika. Nadalje, za mjerenje vrijednosti UPCR-a korišten je kemijski analizator s ciljem smanjenja mogućnosti pogreške, a za testiranje razlika između disproporcionalnih skupina zdravih i bolesnih jedinki za pojedine varijable koje nisu slijedile normalnu raspodjelu korišten je Mann-Whitney-ev U test. Nedostatak ovog istraživanja temeljem konzensusa počiva u činjenici da se radi o retrospektivnom istraživanju sa nedovoljnim brojem zdravih jedinki. Naime, populacija za izradu referentnih intervala trebala bi se primarno sastojati od klinički zdravih jedinki (preporučena minimalna populacija za izradu referentnih vrijednosti u veterinarskoj medicini iznosi 40 zdravih jedinki) koje u trenutku istraživanja ne primaju nikakvu terapiju.



Međutim, važno je istaknuti da su pitome vretice izrazito živahni pacijenti, često nazivani „zmijama s nogama“ te je pri pregledu i provođenju dijagnostičkih postupaka potrebna iznimna spretnost, brzina i snalažljivost veterinar. Za razliku od ostalih kućnih ljubimaca, pitome vretice bitno manje toleriraju sputavanje i fiksaciju te ih je, za inače neinvazivne zahvate, poput ultrazvučne pretrage, manualnog pražnjenja mokraćnog mjehura ili cistocenteze često potrebno sedirati, što predstavlja određeni rizik pa vlasnicima najčešće nije prihvatljivo. Shodno navedenom, cistocenteza se kod pitomih vretica u Klinici za unutarnje bolesti ne provodi rutinski već se urin najčešće uzima tzv. slobodnim hvatanjem pri mokrenju dok se zdravim jedinkama izrazito rijetko uzorkuje (i analizira) što je osnovni razlog disproporcije među istraživanim skupinama.

Ipak, nadamo se da će ovaj diplomski rad poslužiti kao temelj budućim neophodnim prospektivnim istraživanjima u pitomih vretica u Hrvatskoj.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Najčešće bolesti u pitomih vretica zaprimljenih na Kliniku za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta su inzulinom i poremećaji urogenitalnog sustava.
2. Najčešći simptom od strane urogenitalnog sustava je anurija.
3. Nalaz eritrocita u urinu pitomih vretica je čest usprkos neinvazivnom uzorkovanju.
4. Postoji razlika u koncentraciji proteina u urinu obzirom na spol (u korist mužjaka), ali ne i u specifičnoj težini urina.
5. Blaga do umjerena proteinurija može biti prisutna u zdravih pitomih vretica.
6. Prosječna vrijednost UPCR-a u pitomih vretica je 3,28, a referentni raspon za UPCR u pitomih vretica nije poznat.
7. Vrijednosti UPCR-a u pitomih vretica s urogenitalnim poremećajima više su u odnosu na vrijednosti UPCR-a u pitomih vretica s drugim bolestima.
8. Izgledno je da je vrijednost UPCR-a, bez obzira na fiziološki moguću proteinuriju, važan i koristan dijagnostički parametar u pitomih vretica s urogenitalnim poremećajima.

## 7. LITERATURA

1. ADAMS, L. G., D. J. POLZIN, C. A. OSBORNE, T. D O'BRIEN. (1992): Correlation of Urine Protein/Creatinine Ratio and Twenty-Four-Hour Urinary Protein Excretion in Normal Cats and Cats with Surgically Induced Chronic Renal Failure, *J. Vet. Intern. Med.*, Vol 6- 1, 36-40.  
DOI: 10.1111/j.1939-1676.1992.tb00983.x.
2. BAKTHAVATCHALU, V., S. MUTHUPALANI, R. P. MARINI, J. G. FOX (2016): Endocrinopathy and aging in ferrets, *Vet. Pathol.* 53, str. 349-365  
DOI: 10.1177/0300985815623621
3. BHASKAR, A., V. OOMMEN (2018): A simple model for demonstrating the factors affecting glomerular filtration rate, *Adv. Physiol. Educ.*, 42, 380-382.  
DOI: 10.1152/advan.00195.2017.
4. BOYCE, S. W., B. M. ZINGG, T. L. LIGHTFOOT (2001): Behavior of *Mustela putorius furo* (the domestic ferret). *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 4, 697-712.  
DOI: 10.1016/s1094-9194(17)30032-4
5. BRAUN, J. P., H. P. LEFEBVRE, A. D. J. WATSON (2003): Creatinine in the Dog, *Vet. Clin. Pathol.*, Vol. 32. No 4, 162-179.  
DOI: 10.1111/j.1939-165x.2003.tb00332.x
6. BROWN, S. (2011): Physiology of the kidney. U: Nephrology and Urology of Small Animals, (Bartges, J., D. J. Polzin., ur.), 1st edition, Wiley Blackwell, str. 10-17.
7. CHEW, D. J. (2020): How to Interpret Proteinuria Results, Zoetis Petcare tehnicla buletin, Zoetis Services LLC, 1-10.
8. CLARKSON, C. E., T. F. FLETCHER, (2011): Anatomy of the kidney and proximal ureter. U: Nephrology and Urology of Small Animals, (Bartges, J., D. J. Polzin., ur.), 1st edition, Wiley Blackwell, str. 3-10.
9. DUFFY, M. E., A. SPECHT, R. C. HILL(2015): Comparison between Urine Protein: Creatinine Ratios of Samples Obtained from Dogs in Home and Hospital Settings, *J. Vet. Intern. Med.*, 29, 1029–1035.  
DOI: 10.1111/jvim.12836
10. EVANS, H., N. QUOC AN (2014): Anatomy of the Ferret. U: Biology and disease of the ferret, (Fox, J. G., R. P. Marini, ur.), 4rd edition, Wiley Blackwell, str. 22-67.
11. ESHAR, D., N. R. WYRE, D. C. BROWN (2012): Urine specific gravity values in clinically healthy young pet ferrets (*Mustela furo*), *J. of Small. Anim. Pr.*, 53, 115- 119.  
DOI: 10.1111/j.1748-5827.2011.01173.x

12. ESTEVES, M., R. P. MARINI, E. B. RYBEN, C. MURPHY, J. G. FOX (1994): Estimation of glomerular filtration rate and evaluation of renal function in ferrets. *Am. J. Vet. Res.*, 55, 166–172.
13. FOX, J. G. (2014): *Taxonomy, History and Use. U: Biology and disease of the ferret*, (Fox, J. G., R. P. Marini, ur.), 4rd edition, Wiley Blackwell, str. 5-22.
14. FOX, J. G., J. A. BELL (2014): *Diseases of the Genitourinary System. U: Biology and Diseases of the Ferret*, (Fox J. G., R. P. Marini, ur.), 3rd Edition Willey Blackwell, Ames, str. 335- 361.
15. FRIEDRICHS K. R., K. E. HARR, K. P. FREEMAN, B. SZLADOVITS, R. M. WALTON, K. F. BARNHART, J. BLANCO-CHAVEZ (2012): ASVCP reference interval guidelines: determination of de novo reference intervals in veterinary species and other related topics. *Vet. Clin. Pathol.* 41, 441-453.
16. GIROLAMO, N. D., M. HUYNH (2021): *Disorders of the Urinary and Reproductive Systems in Ferrets. U: Ferret, Rabbits, and Rodents clinical medicine and surgery*, (Quesenberry, K. E., C. J., Orcutt, J. W. Carpenter, ur.), 4th Edition, Elsevier, Missouri, str. 39-54.
17. GOLIGORSKY, M. S., I. KAZUMOTO, Y. KRIVENKO, H. TSUKAHARA, Y. HU, L. MOORE (1997): Role of mesangial cells in macula densa to afferent arteriole information transfer,. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 24, 527-531.  
DOI: 10.1111/j.1440-1681.1997.tb01240.x.
18. GOULD, W. J., T. J. REIMERS, J. A. BELL, H. J. LAWRENCE, J. F. RANDOLF, P. H. ROWLAND, J. M. SCARTLETT (1995): Evaluation of urinary cortisol:creatinine ratios for the diagnosis of hyperadrenocorticism associated with adrenal gland tumors in ferrets, *J Am Vet. Med. Assoc.*, 206, 42–46.
19. GRINBLATE, S., A. ILGAZA (2019): *Biology, Reproductive System Particularities and Hyperadrenocorticism in Domestic Ferret (Mustela Putorius Furo)*, *Biomed. J. Sci. & Tech. Res.*, ISSN: 2574 -1241, Volume 23- Issue 4, str. 17558- 17561.  
DOI: 10.26717/BJSTR.2019.23.003928
20. GROSSFELD, G. D., J. WOLF, M. LITWAN, H. HRICAK, C. L. SHULER, D. C. AGERTER, i P. R. CARROLL (2001): Asymptomatic microscopic hematuria in adults: summary of the AUA best practice policy recommendations. *Am. Fam. Physician*, 63, . 1145– 1154.
21. HARLEY, L., C. LANGSTON (2012): Proteinuria in dogs and cats. *Can. Vet. J.*, 53, 631-638.

22. HUYHN, M., L. CHASSANG, G. ZOLLER (2017): Evidence-based advances in ferret medicine. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 20, 773-803.  
DOI: 10.1016/j.cvex.2017.04.009
23. JI, S., Y. JANG, Y. JEONG, S. H. HWANG, M. C. KIM, Y. KIM (2021): Comparison of three types of analyzers for urine protein-to-creatinine ratios in dogs, *J. Vet. Sci.*, 22, 1-11.  
DOI: 10.4142/jvs.2021.22.e14
24. JOHNSON- DELANEY, C. A. (2017): Disorders of th Urogenital System, U: *Ferret Medicine and Surgery*, (Johnson- Delaney C. A., ur.), CRC Press, New York, str. 347-370.
25. KAWASAKI, T. (1991): Creatinine unreliable indicator of renal failure in ferrets. *J. Small Exot. Anim. Med.* 1, 28–29.
26. KIŠ, I., G. JURKIĆ- KRSTESKA, M. BRKLJAČIĆ, M. TORTI, D. VNUK, M. HOHŠTETER, M. VUČIČEVIĆ, V. (2018): Unilateral ureteral obstruction in a ferret - case report, *Vet. Arh.*, 1, 93-99.  
DOI: 10.24099/vet.arhiv.0523
27. LEES, G., S. A. BROWN, J. ELLIOTT, G. F. GRAUER, S. L. VADEN (2005): Assessment and Management of Proteinuria in Dogs and Cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal), *J. Vet. Intern. Med.*, 19, str. 377–385.  
DOI: 10.1892/0891-6640(2005)19[377:aamopi]2.0.co;2
28. LEFEBVRE, H. P. (2011): Renal function testing. u: *U: Nephrology and Urology of Small Animals*, (Bartges, J., D. J. Polzin., ur.), 1st edition, Wiley Blackwell, str. 91-96.
29. LEWINGTON, J.H. (2007): Classification, history and current status of ferrets u: *Ferret Husbandary, Medicine and Surgery* (Lewington, J.H., ur.) Elsevier, Edinburg, London, New York, Oxford, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto, str. 3-14.
30. LEVINE, D. N., D. ZHANG, T. HARRIS, S. L. VADEN (2010): The use of pooled vs serial urine samples to measure urine protein:creatinine ratios, *Vet. Clin. Pathol.*, 39/1, 53–56.  
DOI:10.1111/j.1939-165X.2009.00167.x
31. LIFFMAN, R., N. COURTMAN, B. TENNENT- BROWN, T. JOHNSTONE (2020): Urine creatinine concentration and urine protein-to-creatinine ratios in healthy nonracing Greyhounds, *Vet. Clin. Pathol.*, 2020, 1–9.  
DOI: 10.1111/vcp.12856
32. LYON, S. D., M. W. SANDERSON, S. L. VADEN (2010): Comparison of dipstick, sulfosalicylic acid, urine protein creatinine ratio, species-specific ELISA

methodologies for detection of albumin in canine and feline urine samples, *J. Am. Vet. Med.*, 236, 874-879.  
DOI: 10.2460/javma.236.8.874

33. MCDONALD, M. M., D. SWAGERTY, i L. WETZEL (2006): Assessment of microscopic hematuria in adults. *Am. Fam. Physician*, 73, 1748– 1754.
34. MEINDL, A. G., N. B. LOURENCOM, A. E. COLEMAN, K. E. CREEVY (2019): Relationships among urinary protein-to-creatinine ratio, urine specific gravity, and bacteriuria in canine urine samples. *J. Vet. Intern. Med.*, 33, 192–199.  
DOI: 10.1111/jvim.15377
35. MONROE, W. E., D. J. DAVENPORT, G. K. SAUNDERS (1989): Twenty-four hour urinary protein loss in normal 409 cats and the urinary protein-to-creatinine ratio as an estimate. *Am. J. Vet. Res.* 50, 1906-1909.
36. MORRISEY, J. K., R. L. MALAKOFF (2021): Cardiovascular and other diseases of ferrets. U: *Ferrets, rabbits, and rodents clinical medicine and surgery* (Quesenberry, K. E., C. J. Orcutt, J. W. Carpenter, ur.), Elsevier, St. Louis, str. 55-70.
37. MORRISEY, J., J. C. RAMER (1999): Ferret: Clinical Pathology and Sample Collection, *Vet. Clin. North. Am. Exot. Anim. Pract.*, 553-563.  
DOI: 10.1016/s1094-9194(17)30110-x.
38. ORCUTT, C. J. (2003): Ferret urogenital diseases. *Vet. Clin. Exot. Anim.*, 6, 113–138  
DOI: 10.1016/s1094-9194(02)00023-3
39. PETERDI, J. , R. C. HARRIS, (2010): *Macula densa* sensing and signaling mechanisms of renin release, *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1093-1096  
DOI: 10.1681/ASN.2009070759.
40. POWERS, L. W., PERPIÑÁN, D. (2021): Basic Anatomy, Physiology, and Husbandry of Ferrets. U: *Ferrets, Rabbits, and Rodents Clinical Medicine and Surgery*, (Qesenberry, K. E. , C. J. , Orcut, C. Mans, J. W. Carpenter, ur.), Elsevier, St. Louis, str.1-12.
41. PRICE, C.P., R. G. NEWALL, J. C. BOYD, (2005): Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin. Chem.* 51., 1577–1586.
42. ROSSI, G., W. BERTAZZOLO, F. DONDI, M. BINNELLA, M. GRUARIN, P. SCARNPA, S. PALTRINEIERI (2015): The effect of inter-laboratory variability on the protein:creatinine (UPC) ratio in canine urine. *The Vet. J.*, 204, 66-72.  
DOI: <http://dx.doi.org/doi: 10.1016/j.tvjl.2015.01.029>

43. SCHOEMAKER, N. J., Y. R. A. VAN ZEELAND (2017): Disorder of the endocrine system. U: Ferret medicine and surgery, (Johnson-Delaney, C. A., ur.), CRC Press, New York, str. 191-218.
44. SYME, H., J. ELIOT (2011): Proteinuria and microalbuminuria. U: Nephrology and Urology of Small Animals, (Bartges, J., D. J. Polzin., ur.), 1st edition, Wiley Blackwell, str. 410- 414.
45. THORNTON, P. C., P. A. WRIGHT, P. J. SACRA, T. E. W. GOODIER (1979): The ferret, *Mustela putorius furo*, as a new species in toxicology, Lab. Anim.13, 119–124.  
DOI: 10.1258/002367779780943422
46. VERLANDER, J. W. (2013): Renal physiology. U: Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology, (Klein B. G., ur.), 5th edition, Elsevier, St. Louis, str. 460-469.
47. VON HENDY-WILLSON, V. E., B. M. PRESSLER (2011): An overview of glomerular filtration rate testing in dogs and cats. Vet. J. 188, 156–165.  
DOI:10.1016/j.tvjl.2010.05.006.
48. WYSS, M., R. KADDURAH-DAOUK (2000): Creatine and Creatinine Metabolism. Physiol. Rev., 1107-1208.  
DOI: 10.1152/physrev.2000.80.3.1107
49. YANG, C. Y., F. A. CHEN, W. S. LIU, C. J. SHIH, S. M. OU, W. C. (YANG 2015): Diagnostic Accuracy of Urine Protein/ Creatinine Ratio Is Influenced by Urine Concentration, PLOS ONE, 1-13.  
DOI:10.1371/journal.pone.0137460

## 8. SAŽETAK

### **Značajnost omjera proteina i kreatina u mokraći pitomih vretica, Magdalena Bogović**

Analiza urina jedan je od najkorisnijih dijagnostičkih alata za praćenje zdravstvenog stanja u veterinarskoj medicini. Brza je, jeftina i lako dostupna metoda dijagnostike koja se koristi pri dijagnostici renalnih, ali i ne-renalnih poremećaja. Osim što se svakodnevno koristi u pasa i mačaka, njen značaj je sve veći i u dijagnostici poremećaja urogenitalnog sustava u pitomih vretica. Patološke promjene urogenitalnog sustava pitomih vretica gotovo su jednake onima u ostalih domaćih mesojeda. Kao najčešća metoda ranog otkrivanja proteinurije u pasa i mačaka, koristi se metoda omjera proteina i kreatinina u mokraći (UPCR) čija značajnost u pitomih vretica do sada nije istražena niti je poznat referentni raspon. Stoga je cilj ovog diplomskog rada bio pregledom arhivskih podataka pitomih vretica zaprimljenih u Kliniku za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u razdoblju od 01.01.2015. do 01.01.2023. istražiti odstupanja u laboratorijskim nalazima zdravih i bolesnih pitomih vretica i značajnost UPCR-a. U istraživanje je bilo uključeno 29 jedinki s podjednakim omjerom spolova. Dobiveni podatci obrađeni su deskriptivnim statističkim metodama pomoću programa Microsoft Excel 2021 te statistika 14.0. (TIBCO Software Inc.). Kolmogorov-Smirnov test korišten je za utvrđivanje pri normalnoj raspodjeli, dok je za testiranje razlika između skupina zdravih i bolesnih jedinki korišten je Mann-Whitney-ev U test. Prosječna dob bila je  $4,93 \pm 1,81$  godine, a prosječna tjelesna masa  $1,05 \text{ kg} \pm 0,37 \text{ kg}$ . Najčešće bolesti u pitomih vretica bile su inzulinom i poremećaji urogenitalnog sustava, a najčešći simptom od strane urogenitalnog sustava bila je anurija. Statistički značajna razlika između zdravih i bolesnih pitomih vretica zabilježena je u broju eritrocita ( $p=0,022$ ), koncentraciji hemoglobina ( $p=0,040$ ) i ureje ( $p=0,028$ ) te aktivnosti gama-glutamil transferaze ( $p=0,008$ ). U 75,86% zabilježeni su eritrociti u urinu bez obzira na neinvazivno uzorkovanje. Uočena je razlika u koncentraciji proteina u mokraći obzirom na spol (u korist mužjaka), ali ne i u specifičnoj težini urina. Prosječna vrijednost UPCR-a bila je 3,28, a referentni raspon za UPCR nije bilo moguće odrediti. Vrijednosti UPCR-a u jedinki s urogenitalnim poremećajima bile su razmjerno više u odnosu na vrijednosti UPCR-a u pitomih vretica s drugim bolestima pa je izgledno da je vrijednost UPCR-a, bez obzira na fiziološki moguću proteinuriju, važan i koristan dijagnostički parametar u pitomih vretica s urogenitalnim poremećajima.

Ključne riječi: analiza urina; UPCR; referentni raspon



## 9. SUMMARY

The significance of urine protein to creatine ratio in the ferrets,

Magdalena Bogović

Urinalysis is one of the most useful diagnostic tools for health monitoring in veterinary medicine. It is a fast, cheap and easily available diagnostic method that is used in the diagnosis of renal and non-renal disorders. In addition to being used daily in dogs and cats, its importance is also increasing in the diagnosis of urogenital system disorders in ferrets. Disorders of urogenital system of ferrets are similar as those in other domestic carnivores. As the most common method of early proteinuria detection in dogs and cats, the urine protein-to-creatinine ratio (UPCR) is used, the significance of which has not yet been investigated in ferrets, nor is the reference range known. Therefore, the aim of this research was to review the data of ferrets admitted to the Clinic for Internal Medicine of the Faculty of Veterinary Medicine, University of Zagreb from January 1<sup>st</sup> 2015 till January 1<sup>st</sup> 2023 and to investigate discrepancies in laboratory findings of healthy and diseased ferrets and the significance of UPCR. 29 ferrets were included in the research with sexes being equally represented. The obtained data were processed with descriptive statistical methods using Microsoft Excel 2021 and statistics 14.0. (TIBCO Software Inc.). The Kolmogorov-Smirnov test was used to determine the normality of the distribution, while the Mann-Whitney U test was used to test the differences between groups of healthy and diseased individuals. The average age was  $4,93 \pm 1,81$  years, the average body mass was  $1,05 \text{ kg} \pm 0,37 \text{ kg}$ , with equal gender ratio. The most common diseases were insulinoma and urogenital system disorders with anuria being the most common symptom. A statistically significant difference between healthy and diseased ferrets was recorded in the number of erythrocytes ( $p=0.022$ ), hemoglobin ( $p=0.040$ ) and urea concentration ( $p=0.028$ ) and gamma-glutamyl transferase activity ( $p=0.008$ ). In 75,86%, erythrocytes were detected in the urine regardless of non-invasive sampling. A difference was observed regarding the urine protein concentration according to gender (in favor of males), but not in the urine specific gravity. The average value of UPCR was 3,28, and the reference range for UPCR could not be determined. UPCR values in ferrets with urogenital disorders were relatively higher compared to UPCR values in ferrets with other diseases, which indicates the importance of UPCR as a diagnostically important parameter.

Key words: urine analysis; UPCR; reference range

## ŽIVOTOPIS

Rođena sam 04.06.1997. godine u Varaždinu. Pohađala sam III. Osnovnu školu Varaždin nakon koje sam 2012. godine upisala I. Gimnaziju Varaždin. Maturirala sam 2016. godine i iste godine upisala Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Tijekom studija bila sam demonstrator na kolegiju Anatomija s organogenezom I, klinička propedeutika za hrvatski i engleski studij te na kolegiju Unutarnje bolesti za hrvatski studij.

Od ak. god. 2018./2019. bila sam aktivni član IVSA-e (*International Veterinary Students' Association*). Sudjelovala sam u dvije studentske IVSA razmjene, te sam tako 2019. godine posjetila *École nationale vétérinaire d'Alfort Paris*, a 2020. *Facultad de Veterinaria - Universidad de Zaragoza*. Također, bila sam članica organizacijskog odbora 68. IVSA kongresa koji je 2019. godine održan na Veterinarskom fakultetu u Zagrebu. Za organizaciju navedenog kongresa 2020. godine kolegama i meni dodijeljena je Rektorova nagrada za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici.

Od 2019. godine također sam aktivni član USVM-a (Udruge studenata veterinarske medicine) u kojoj sam dva mandata obnašala ulogu člana predsjedništva udruge.

Od 2022. godine član sam Debatnog kluba Veterina te sam aktivno sudjelovala u radu ove studentske sekcije. Od siječnja 2023. godini članica sam organizacijskog odbora *The Welfare Education Project-a* koji je tijekom sedam mjeseci ugostio više od 30 tuzemnih i inozemnih predavača, stručnjaka za dobrobit i ponašanje životinja.

Od 1.10.2019. do 1.2.2023. godine volontirala sam na klinici za Unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta. Od 13.10.2022. bila sam također volonter klinike Kreszinger.

Tijekom cijelog studija primala sam stipendiju temeljem uspjeha, a svakako bih izdvojila STEM stipendiju i Sveučilišnu stipendiju. U svibnju 2022. godine izabrana sam za IVC Evidensia stipendiju koja mi je omogućila da predstavljam Veterinarski fakultet Zagreb na 27. FECAVA *EuroCongress-u* u Pragu. Krajem 2022. godine dodijeljena mi je nagrada *Genere d.d.* za postignuća ostvarena za vrijeme studiranja i perspektivu za daljnji razvoj unutar struke.

Sudjelovala sam na drugom po redu znanstveno stručnom skupu „Reptilia“ s posterom naslova “*Encephalitozoon cuniculi* in rabbits: review of clinical cases (2016- 2021)“. Osim navedenog sudjelovala sam na mnogim stručnim skupovima i kongresima: 8. *Kongresu Veterinarska znanost i struka*, 6. *Kongresu veterinarara male prakse Hrvatske, Rovinj*, 8. *Kongresu veterinarara*

*male prakse Hrvatske, Zadar, 5. EERVC Kongresu, Ljubljana, 27. FECAVA EuroCongress-u Prag, 16 i SASAP simpoziju, Beograd.*

Pohađala sam online tečaj Američkog koledža za hitnu medicinu i intenzivnu njegu (ACVECC) te završila tečaj za provođenje CPR-a pod nazivom CPR- *basic life support*. Sudjelovala sam na radionici kirurškog šivanja “VetSuture“. Stručnu praksu obavljala sam sklopu ERASMUS+ programa u klinici San Marco (*Clinica Veterinaria Privata San Marco*), Padova.