

Laporan Kasus: Keberhasilan Penanganan Hematuria karena *Urolithiasis* dengan Manajemen Diet dan Suplemen Glukosamin

(SUCCESSFUL TREATMENT OF HEMATURIA DUE TO UROLITHIASIS WITH DIETARY
MANAGEMENT AND GLUCOSAMINE SUPPLEMENTS: A CASE REPORT)

Sarah Humaira¹,
Sri Kayati Widyastuti², I Wayan Batan³

¹Mahasiswa Profesi Dokter Hewan

²Laboratorium Ilmu Penyakit Dalam Veteriner,

³Laboratorium Diagnosis Klinik, Patologi Klinik, dan Radiologi Veteriner,

Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana,

Jl. Sudirman, Denpasar, Bali, Indonesia, 80234;

Telp/Fax: (0361) 223791

e-mail: drhtuti62@gmail.com

ABSTRAK

Hewan kasus adalah seekor kucing persilangan Persia, jantan, berumur satu tahun dengan bobot badan 3,5 kg. Hewan menunjukkan gejala klinis hematuria, oliguria dan stranguria. Urin berwarna merah, keruh dan berbau pesing yang tajam. Pemeriksaan kimia urin menunjukkan pH 6, leukosit (-), *protein trace*, bilirubin (-), urobilinogen (1+), eritrosit (4+), keton (-), glukosa (2+), nitrit normal dan berat jenis 1,040. Pada pemeriksaan sedimen urin ditemukan adanya eritrosit dan kalkuli yaitu struvit dan kalsium oksalat. Pada pemeriksaan radiografi menunjukkan ada pembesaran pada vesika urinaria. Dari hasil pemeriksaan yang telah dilakukan, hewan didiagnosis menderita *urolithiasis*. Terapi yang diberikan berupa antibiotik *cefotaxime* dosis 22 mg/kg BB (0,8 mL, IV, q24h), terapi suportif *glucosamine* (PO, q12h), dan pakan kucing rendah magnesium untuk mengurangi pembentukan struvit. Perawatan selama tujuh hari menunjukkan perubahan positif yang signifikan, yaitu kucing bisa urinasi dengan normal dan tidak adanya hematuria.

Kata-kata kunci: hematuria; kucing; urin; *urolithiasis*

ABSTRACT

The study involves a one-year-old male mixed-breed Persian cat, weighing 3,5 kg. Clinical symptoms were haematuria, oliguria and stranguria. Urine has a red color, cloudy, and has a strong scent of urine. A urine chemistry test showed a pH of 6, leucocytes (-), protein trace, bilirubin (-), urobilinogen (+1), erythrocytes (+4), ketones (-), glucose (+2), normal nitrite, and a specific gravity (1,040). Urine sediment showed the presence of erythrocytes and calculi, *i.e.* struvite and calcium oxalate. The radiographic examination showed bladder enlargement. Based on a series of examinations that have been carried out, the animal was diagnosed with *urolithiasis*. Treatment protocols that were used in this case as follows: antibiotic *cefotaxime* at the dose of 22 mg/kg (0.8 mL, IV, q24h), *glucosamine* as supporting therapy (PO, q12h), and cat food with low magnesium diet to reduce struvite formation. Seven days after treatment, the cat showed good condition significantly, being able to normally urinate, without haematuria.

Keywords: haematuria; cat; urine; *urolithiasis*

PENDAHULUAN

Urolithiasis merupakan gangguan pada saluran kemih akibat adanya batu/kalkuli/kristal-kristal. Kalkuli tersebut dapat menimbulkan sumbatan bahkan perlukaan pada saluran urinaria (Hesse dan Heiger, 2009). Di seluruh dunia, *urolithiasis* telah dilaporkan pada 15% hingga 23% dari semua kucing dengan penyakit pada saluran kemih bagian bawah, 22% hingga 50% dari *urolith* tersebut terdiri dari struvit. Selama 20 tahun terakhir, rasio kalkuli kalsium oksalat dengan struvit meningkat secara signifikan. Akan tetapi, sekarang kejadian tersebut sudah stabil atau tidak meningkat. *Urolith* struvit dan kalsium oksalat saat ini terdapat dalam proporsi angka kejadian yang hampir sama (Cannon *et al.*, 2007).

Gangguan metabolisme, faktor nutrisi seperti diet pakan yang kaya akan protein, hidrasi atau kekurangan air, modifikasi pH, volume urin yang rendah, hiperkalsemia, atau hipofosfatemia merupakan faktor yang memengaruhi pembentukan kalkuli. Lingkungan hidup kucing juga berpengaruh pada kasus *urolithiasis*, karena hewan yang dipelihara di dalam rumah, dikaitkan dengan aktivitas fisik yang terbatas, konsumsi air yang kurang serta volume urin yang rendah (Osborne *et al.*, 1996; Houston *et al.*, 2003).

Tujuan penulisan artikel ini adalah untuk memaparkan keberhasilan penanganan hematuria yang disebabkan oleh kristal struvit dan kalsium oksalat menggunakan terapi yang umum dilakukan dan membahas mengenai manajemen pakan pada kasus *urolithiasis*.

LAPORAN KASUS

Anamnesis dan Pemeriksaan Klinis

Seekor kucing jantan persilangan persia berumur satu tahun, mengalami kencing berdarah (hematuria), volume urin sedikit (oliguria) disertai rasa nyeri saat urinasi (stranguria). Pemeliharaan hewan dilepas di sekitar halaman rumah bersama lima ekor kucing lainnya. Dua ekor kucing jantan dengan usia dua tahun sempat menunjukkan gejala yang sama dengan hewan kasus kucing tersebut. Seluruh hewan sudah dikastrasi, divaksin dan diberikan obat cacing. Selama pemeliharaan, pakan yang sering diberikan adalah pakan kering yang diberikan dua kali sehari dan frekuensi minum normal.

Pemeriksaan umum menghasilkan data status present berupa bobot tubuh 3,5 kg, suhu tubuh 35,7°C, frekuensi pulsus 100 kali/menit, frekuensi detak jantung 100 kali/menit respirasi 20 kali/menit. Keadaan mukosa gusi dan konjungtiva *palpebrae* kucing normal berwarna merah muda, dengan hasil pemeriksaan *capillary refill time* (CRT) <2 detik. Keadaan kulit, turgor menurun menunjukkan dehidrasi dengan tingkat dehidrasi 6%. Refleks pupil serta

sistem saraf dan muskuloskeletal normal, limfonodus tidak ada yang membengkak. Ketika dipalpasi pada daerah *caudoventral* abdomen teraba terjadi distensi pada vesika urinaria. Pada saat ditekan bagian abdomen hewan tampak kesakitan.



Gambar 1. Kucing kasus saat rawat inap. Terlihat terjadi distensi abdomen.

Pemeriksaan Urin

Pemeriksaan urin terbagi menjadi dua bagian yaitu mikroskopis dan makroskopis. Hasil pemeriksaan organoleptik menunjukkan bahwa urin berwarna merah dan keruh (Gambar 2A). Pada pemeriksaan sedimentasi urin setelah diamati di bawah mikroskop cahaya pada hari pertama, ditemukan adanya kristal struvit (Gambar 2B) dan dinyatakan hematuria karena memiliki lebih dari 10 sel eritrosit hadir dalam satu lapang pandang. Setelah tiga hari terlihat adanya kalsium oksalat namun sel darah merah berkurang secara signifikan dibanding hari pertama sehingga hewan dinyatakan tidak mengalami hematuria.

Pemeriksaan urin lengkap meliputi pemeriksaan makroskopik dan mikroskopis sampel urin. Pemeriksaan makroskopik mencakup penilaian subjektif dari sifat fisik urin dan pemeriksaan kimia urin menggunakan *dipstick* (Krulab[®], Covetrus, Dublin, North America).

Tabel 1. Hasil pemeriksaan organoleptik urin

No.	Parameter	Hasil	Hasil Rujukan*	Keterangan
1	Warna	Merah	Kuning Muda - Kuning	Hematuria
2	Bau	Pesing	Sedikit Pesing	Tidak Normal
3	Kekeruhan	Keruh	Jernih	Tidak Normal

*Sumber: Ristic dan Skeldon (2016)

Pemeriksaan mikroskopis menggunakan sedimen urin sebanyak 2-3 mL urin disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 5 menit, kemudian endapan diambil untuk

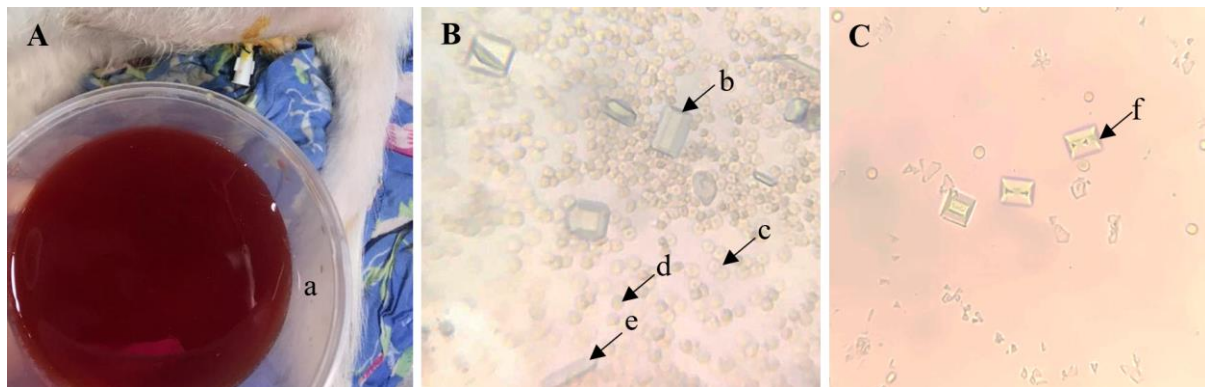
dilakukan pengamatan. Beberapa tetes endapan urin diteteskan pada *object glass* dan ditutup dengan *cover glass*, setelah itu diamati dibawah mikroskop cahaya pada perbesaran 100 kali.

Tabel 2. Hasil pemeriksaan analisis kimia urin

No.	Parameter	Hasil	Hasil Rujukan*	Keterangan
1	pH	6,0	6,0-7,5	Normal
2	Glukosa	2+	Negatif	Tinggi
3	Keton	Negatif	Negatif	Tinggi
4	Bilirubin	Negatif	Negatif	Tinggi
5	Eritrosit	4+	Negatif	Normal
6	Leukosit	Negatif	Negatif	Normal
7	Protein	<i>Trace</i>	Negatif	Tinggi
8	Urobilinogen	1+	Negatif	Tinggi
9	Nitrit	Negatif	Negatif	Normal
10	Berat Jenis	1,040	1,035-1,060	Normal

*Sumber: Ristic dan Skeldon (2016)

Pemeriksaan mikroskop hari pertama menunjukkan kristal jenis struvit (Gambar 2.b), eritrosit (Gambar 2.c), sel radang (Gambar 2.d) dan kristal jenis kalsium oksalat monohidrat (Gambar 2.e). Pada hari ketiga setelah pengobatan, dan pemberian pakan rendah magnesium dilakukan kembali pemeriksaan sedimen urin dengan metode yang sama dan terlihat kalsium oksalat dihidrat (Gambar 2.f) namun sel darah merah, sel radang dan struvit sudah berkurang secara signifikan dibandingkan hari pertama (Gambar 2.B).



Gambar 2. Hasil pemeriksaan fisik urin (A), sedimentasi urin hari pertama (B), dan sedimentasi urin hari ketiga (C). Menunjukkan hematuria (a), struvite (b), eritrosit (c), sel radang (d), kalsium oksalat monohidrat (f).

Radiologi

Hasil pemeriksaan radiologi terlihat pembesaran pada *vesica urinaria* yang disebabkan oleh kesulitan untuk urinasi (Gambar 3). Pada *vesica urinaria* yang normal tidak akan terlihat besar karena pada keadaan sehat kucing dapat urinasi.

Diagnosis

Berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan klinis, dan beberapa pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan organoleptik, analisis kimia, pemeriksaan sedimen urin dan pencitraan radiografi, kucing tersebut dinyatakan mengalami *urolithiasis*.



Gambar 3. Hasil pemotretan radiografi dengan posisi *right lateral recumbency* menunjukkan pembesaran pada *vesica urinaria* (panah kuning).

Prognosis

Berdasarkan hasil pemeriksaan dan kondisi hewan secara umum serta umur dari pasien, maka prognosis yang dapat diambil adalah *fausta*.

Terapi

Untuk penanganan pertama dengan pemberian terapi cairan infus menggunakan *Ringer's Lactate* (50 mL/kg/hari) kemudian dilakukan tindakan pemasangan kateter urin (Vet Care Pro Cat Catheter®, Vet Pro, Bristol, United Kingdom) ukuran 1,0/1,3x130 mm yang bertujuan untuk memudahkan melakukan pembilasan atau *flushing* pada kucing kasus. Terapi antibiotik *cefotaxime* sebanyak 0,8 mL dengan dosis 22 mg/kg BB dari dosis anjuran 20-40 mg/kg BB (Ramsey, 2008) dan dosis sediaan 100 mg/mL, yang diencerkan dengan 10 mL aquades. Suplemen *glucosamine* yang mendukung struktur normal lapisan kandung kemih (Cystaid®, Vets Plus, Menomonie, Wisconsin, USA) (2 kapsul/hari PO q12h) dosis sesuai petunjuk dalam kemasan dan pemberian pakan rendah magnesium untuk mengatasi *urolith* struvit pada kucing. Terapi pada hari ketiga menunjukkan perubahan yang baik maka terapi diteruskan sampai hari ketujuh dan kateter urin dilepaskan karena kucing menunjukkan perubahan positif yang signifikan, yaitu kucing bisa urinasi normal dan tidak adanya hematuria.

PEMBAHASAN

Kalsium oksalat dan *urolith* struvit adalah pembentukan *urolith* yang paling sering diidentifikasi pada kucing. *Urolith* kalsium oksalat memiliki warna putih dan umumnya memiliki batas tidak beraturan (Osborne *et al.*, 1995). Mekanisme infeksi bakteri pada saluran kemih dalam pembentukan *urolith* struvit terjadi karena bakteri positif urease, seperti *Staphylococcus* spp. dan *Proteus* spp. (Rey dan Pernas, 2012; Grauer 2015). Urease yang ada dalam bakteri, menghidrolisis urea dalam amonia dan bikarbonat, dengan cara ini, bikarbonat, meningkatkan pH urin dan menurunkan kelarutan mineral (Rey dan Pernas, 2012). Salah satu faktor utama yang terlibat adalah hiperkalsiuria (Ross *et al.*, 1999; Dijcker *et al.*, 2012) yang diakibatkan oleh peningkatan penyerapan kalsium di usus atau hiperkalsiuria absorptif, ekskresi ginjal yang berlebihan akibat reabsorpsi tubular atau peningkatan absorpsi pada tulang (Palm dan Westropp, 2011; Grauer 2015). Oksalat berasal dari produksi endogen dan faktor eksogen seperti peningkatan asupan oksalat dan vitamin C (Dijcker *et al.*, 2011).

Urinalisis berguna dalam diagnosis penyakit kucing, termasuk penyakit saluran kencing, ginjal dan diabetes. Hasil sedimen dievaluasi untuk keberadaan eritrosit dan keberadaan *urolith* struvit yang memiliki bentuk tetrahedral, *ellipsoidal* atau bola (Osborne *et al.*, 1995). Beberapa kelainan saluran kemih terdeteksi saat mendiagnosis *urolithiasis* seperti perubahan pH, keberadaan darah dalam urin, dan adanya kuman dalam urin. Berat jenis urin mewakili rasio kepadatan urin dengan kepadatan air, yang memungkinkan untuk menentukan seberapa baik ginjal berfungsi. Tes berat jenis urin dan pH urin dapat membantu menunjukkan jenis kalkulus yang ada atau mendeteksi adanya infeksi saluran kemih. Studi epidemiologi menyatakan bahwa menjaga pH urin 6,0 sampai dengan 6,3 dan konsumsi diet rendah magnesium dapat mengurangi kekambuhan struvit steril yang terjadi secara alami. Akan tetapi, pengasaman urin kurang dari 6,29 dapat meningkatkan risiko pembentukan urolit kalsium oksalat. Oleh sebab itu, sangat penting untuk menjaga pH urin agar tidak terlalu basa maupun asam. Magnesium bekerja dengan membentuk kompleks dengan oksalat, menghambat penggabungannya dengan kalsium, sehingga ketiadaan atau penurunannya berkontribusi pada pembentukan kristaluria oleh kalsium oksalat (Osborne *et al.*, 1995).

Menurut Osborne *et al.* (1995), magnesium bekerja dengan membentuk kompleks dengan oksalat, menghambat penggabungannya dengan kalsium, sehingga ketiadaan atau penurunannya berkontribusi pada pembentukan kristaluria oleh kalsium oksalat. Seperti kalium, konsentrasi magnesium sangat bervariasi dalam makanan hewan peliharaan komersial. Modifikasi makanan paling penting yang dapat dibuat adalah meningkatkan asupan air dan

menjaga gravitasi spesifik urin. Hiperoksaluria primer juga dikaitkan sebagai penyebab hiperoksaluria pada kucing muda, meskipun kondisinya tidak dipahami dengan baik maka dibutuhkan penelitian lebih lanjut (De Lorenzi *et al.*, 2005).

Level protein yang lebih tinggi secara historis telah dikaitkan dengan peningkatan risiko pembentukan kalsium oksalat karena dapat mempromosikan asidosis dan hiperkalsiuria. Akan tetapi, studi retrospektif pada kucing telah menemukan risiko rendahnya pembentukan kalsium oksalat dengan protein diet yang lebih tinggi. Secara keseluruhan, jumlah yang tepat dan jenis protein yang ideal belum ditentukan, tetapi sebagian besar diet yang dirancang untuk mengurangi kalsium oksalat *urolithiasis* telah mengurangi kadar protein. Nutrisi lain yang perlu dipertimbangkan dalam pengelolaan diet kalsium oksalat urolith termasuk magnesium, sitrat dan fosfor. Magnesium urin dan fosfat dianggap bertindak sebagai penghambat pembentukan *urolith* kalsium oksalat dan tidak boleh dibatasi dalam diet (Palm dan Westropp, 2011).

Proteinuria dapat menjadi indikasi adanya cedera pada membran glomerulus yang menyebabkan kegagalan filtrasi protein sehingga protein lolos ke dalam urin. Proteinuria pada kucing selalu berhubungan dengan hemoragik akibat trauma atau inflamasi dan periuria pada kucing (Nelson dan Couto, 2003). Pemeriksaan ultrasonografi tidak dilakukan karena kendala biaya namun pemeriksaan radiografi menunjukkan distensi pada vesika urinaria oleh cairan urin yang terlihat *radiopaque* namun tidak ditemukan adanya kristal yang bersifat *radiopaque* pada radiografi dengan posisi *ventrodorsal* maupun posisi lateral kanan. Terapi cairan *Ringer's Lactate* bertujuan untuk menggantikan cairan tubuh yang hilang akibat dehidrasi dan pendarahan. *Cefotaxime* adalah sefalosporin generasi ketiga yang bekerja dengan cara menghambat enzim dinding sel bakteri dan mencegah penyebaran bakteri. *Cefotaxime* digunakan untuk mengurangi infeksi oleh bakteri pada saluran kemih.

Kucing jantan memiliki risiko *urolithiasis* yang lebih tinggi oleh kalsium oksalat, terutama hewan yang sudah dikastrasi (Lulich dan Osborne, 2009; Palm dan Westropp, 2011). Dalam sebuah studi kasus, kucing jantan yang sudah dikastrasi 25% lebih rentan terjadi *urolithiasis* dibandingkan kucing jantan yang tidak dikastrasi (Osborne *et al.*, 1996; Cannon *et al.*, 2007; Houston *et al.*, 2016). Kucing yang dipelihara di dalam ruangan juga dianggap berpotensi dalam perkembangan penyakit, dengan penurunan konsumsi air dan urinasi, selain faktor obesitas (Cannon *et al.*, 2007; Lulich dan Osborne, 2009).

Glukosamin sulfat merupakan komponen utama dari lapisan glikosaminoglikan, yang melindungi epitel saluran kemih dari zat beracun (Hurst, 1994). Dalam vesika urinaria yang

normal, *urothelium* membentuk antar muka luminal dengan zat terlarut urin menghasilkan penghalang *urothelial* fungsional ketat yang membatasi pergerakan zat terlarut ke dalam jaringan di bawahnya (Montalbetti *et al.*, 2017). Kerusakan pada lapisan *urothelial* menyebabkan kebocoran dan peningkatan permeabilitas, memungkinkan zat terlarut meresap ke dalam sub-*urothelium*, yang merupakan faktor kunci dalam patofisiologi penyakit (Chai *et al.*, 2016). Fungsi penghalang *urothelium* dikaitkan dengan lapisan lendir tebal yang terdiri dari berbagai proteoglikan, terdiri dari inti protein dan rantai samping glikosaminoglikan (GAG) bermuatan negatif (Madersbacher *et al.*, 2013; Rooney *et al.*, 2015). Lapisan yang disebut GAG ini adalah komponen utama dari matriks ekstraseluler luminal dari lapisan permukaan kandung kemih apikal (Cervigni, 2015). Hal ini dikarenakan komponen GAG biasanya hidrofilik, mereka menciptakan lapisan hidrasi luminal ke *urothelium* dan berkontribusi pada pembentukan penghalang, yang mencegah perlekatan oleh bakteri, dan kebocoran protein, zat terlarut dan ion urin ke dalam sub-lapisan *urothelial* (Cervigni, 2015). Pengobatan dengan GAG (pentosan polisulfat/PPS, glukosamin, kondroitin sulfat) telah disarankan untuk kucing dengan *urolithiasis* karena kerusakan pada lapisan GAG yang menutupi epitel kandung kemih mungkin berperan dalam patogenesis penyakit.

Suplemen *Cystaid* mengandung *glucosamine* yang mendukung struktur normal lapisan kandung kemih yaitu glikosaminoglikan. Perawatan selama tujuh hari menunjukkan perubahan positif yang signifikan, yaitu dapat urinasi dengan normal dan tidak adanya hematuria.

SIMPULAN

Berdasarkan serangkaian pemeriksaan yang dilakukan dapat disimpulkan hewan kasus mengalami *urolithiasis*. Terapi yang diberikan adalah terapi cairan *Ringer's lactate*, antibiotik *cefotaxime* dan suplemen.

SARAN

Untuk menghindari terulangnya *urolithiasis* diperlukan edukasi klien untuk menjaga keseimbangan pH urin karena manajemen *urolith* struvit dan kalsium oksalat memiliki perbedaan pada manajemen pakan, memperhatikan tingkat hidrasi hewan, frekuensi dan tingkah laku hewan saat urinasi, dan faktor lain yang dapat mengakibatkan munculnya kembali *urolithiasis*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada seluruh staf Laboratorium Ilmu Penyakit Dalam Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana dan Laboratorium Diagnosis Klinik, Patologi Klinik Veteriner, dan Radiologi Veteriner, serta pemilik hewan kasus yang telah membantu kelancaran pemeriksaan dan penanganan hingga penyusunan laporan ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Cannon AB, Westropp JL, Ruby AL, Kass PH. 2007. Evaluation of trends in urolith composition in cats: 5,230 cases (1985–2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 231(4): 570-576.
- Cervigni M. 2015. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome and glycosaminoglycans replacement therapy. *Translation Andrology and Urology* 4(6): 638-642.
- Chai TC, Russo A, Yu S, Lu M. 2016. Mucosal signaling in the bladder. *Autonomic Neuroscience* 200: 49-56.
- De Lorenzi D, Bernardini M, Pumarola M. 2005. Primary hyperoxaluria (l-glyceric aciduria) in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 7(6): 357-361.
- Dijcker JC, Plantinga EA, van Baal J, Hendriks WH. 2011. Influence of nutrition on feline calcium oxalate urolithiasis with emphasis on endogenous oxalate synthesis. *Nutrition Research Reviews* 24(1): 96-110.
- Dijcker JC, Kummeling A, Plantinga EA, Hendriks WH. 2012. Urinary oxalate and calcium excretion by dogs and cats diagnosed with calcium oxalate urolithiasis. *Veterinary Record* 171(25): 646.
- Grauer GF. 2015. Feline Struvite and Calcium Oxalate Urolithiasis. *Today's Veterinary Practice* 5(5): 14-20.
- Hesse A, Heiger R. 2009. *A Colour Handbook of Urinary Stones in Small Animal Medicine*. London, UK. Manson Publishing. Hlm. 14-16.
- Houston DM, Moore AE, Favrin MG, Ho B. 2003. Feline urethral plugs and bladder uroliths: a review of 5484 submissions 1998–2003. *Canadian Veterinary Journal* 44(12): 974-977.
- Houston DM, Moore AE. 2009. Canine and feline urolithiasis: examination of over 50 000 urolith submissions to the Canadian veterinary urolith centre from 1998 to 2008. *Canadian Veterinary Journal* 50(12): 1263-1268.
- Houston DM, Vanstone NP, Moore AE, Weese HE, Weese JS. 2016. Evaluation of 21 426 feline bladder urolith submissions to the Canadian Veterinary Urolith Centre (1998–2014). *Canadian Veterinary Journal* 57(2): 196-201.
- Hurst RE. 1994. Structure, function, and pathology of proteoglycans and glycosaminoglycans in the urinary tract. *World Journal Urology* (12): 3- 10.
- Lulich JP, Osborne CA. 2009. Changing Paradigms in the diagnosis of *urolithiasis*. *Veterinary Clinical Small Animal* 39(1): 127-141.
- Madersbacher H, Ophoven V, Kerrebroeck V. 2013. GAG layer replenishment therapy for chronic forms of cystitis with intravesical glycosaminoglycan - a review. *Neurourology and Urodynamics*. 32: 9-18.

- Montalbetti N, Rued AC, Taiclet SN, Birder LA, Kullmann FA, Carattino MD. 2017. Urothelial tight junction barrier dysfunction sensitizes bladder afferents. *eNeuro* 4(3): 24.
- Nelson RW, Couto CG. 2003. *Small Animal Internal Medicine*. 3rd Ed. St Louis, MO, USA. Mosby Inc.
- Osborne CA, Lulich JP, Bartges JW, Unger LK, Thumchai R, Koehler LA. 1995. Canine and Feline Urolithiasis: Relationship of Etiopathogenesis to Treatment and Prevention. In: Osborne CA, Finco DR (Eds.) *Canine and Feline Nephrology and Urology*. Baltimore, USA. Williams and Wilkins. Hlm. 798-888.
- Osborne CA, Lulich JP, Thumchai R, Ulrich LK, Koehler LA, Bird KA, Bartges JW. 1996. Feline urolithiasis. Etiology and pathophysiology. *Veterinary Clinic North American Small Animal Practice* 26(2): 217-232.
- Osborne CA, Lulich JP, Swason LL, Albasan H. 2009. Drug induced urolithiasis. *Veterinary Clinic North American Small Animal Practice* 39(1): 55-63.
- Palm C, Westropp J. 2011. Cats and calcium oxalate: strategies for managing lower and upper tract stone disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 13(9): 651-660.
- Rooney P, Srivastava A, Watson L, Quinlan LR, Pandit A. 2015. Hyaluronic acid decreases IL-6 and IL-8 secretion and permeability in an inflammatory model of interstitial cystitis. *Acta Biomater* 19: 66-75.
- Rey MLS, Pernas GS. 2012. Tratamento da urolitíase canina. In: Cortadellas Ó (ed.) *Manual de nefrologia e urologia clínica canina e felina*. Sao Paulo, Brazil. MedVet Ltda. Hlm. 211-222.
- Ristic J, Skeldon N. 2016. Urinalysis. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology*. 3rd Ed. London, UK. John Wiley and Sons. Hlm. 183-218.
- Ramsey I. 2008. *BSAVA Small Animal Formulary*. 6th ed. London, UK. John Wiley & Sons. Hlm. 54-55.
- Ross SJ, Osborne CA, Lulich JP, Polzin DJ, Ulrich LK, Koehler LA, Bird KA, Swanson LL. 1999. Canine and feline nephrolithiasis. Epidemiology, detection, and management. *Veterinary Clinic North American Small Animal Practice*. 29(1): 231-250.