

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**ALT ÜRİNER SİSTEM HASTALIKLI KEDİLERDE İDRAR
KARACİĞER TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN
(L-FABP) DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

NAZİFE ÇULHA
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ceren DİNLER AY

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-23024 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2024

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve birikimleriyle bana önderlik eden, sabır ve hoşgörüyle yardımını esirgemeyen, tüm samimiyetiyle her zaman yanımda olduğunu hissettiğim çok kıymetli, saygıdeğer tez danışmanım Doç. Dr. Ceren DİNLER AY'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu süreçte bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Anabilim Dalımızın saygıdeğer hocalarından Prof. Dr. Hüseyin VOYVODA, Prof. Dr. Bülent ULUTAŞ ve Doç. Dr. Gülten Emek TUNA'ya,

Çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Fakültemiz Biyokimya Anabilim Dalı'nın saygıdeğer hocalarından Dr. Öğr. Üyesi Gamze Sevri EKREN AŞICI'ya,

Son olarak her zaman yanımda olan ve beni destekleyen canım aileme ve değerli arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kedilerin Alt Üriner Sistem Hastalıkları (FLUTD)	2
2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji	2
2.1.2. Etiyoloji	3
2.1.3. Sınıflandırma ve Klinik Bulgular	8
2.1.4. Üretral Obstrüksiyonun Patofizyolojisi ve Klinik Sonuçları	9
2.2. Akut Böbrek Hasarı	11
2.3. Karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein (L-FABP).....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1. Hayvan Materyali ve Çalışma Grupları	15
3.2. Klinik Muayene	16
3.3. Kan Analizleri	17
3.4. İdrar Analizleri	17
3.5 İstatiksel Analizler	19

4.BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	34
KAYNAKLAR	35
EKLER	41
Ek 1 (ADÜ-HADYЕК)	41
Ek 2 (Aydınlatılmış Onam Formu)	42
Ek 3 (Hasta Muayene Formu)	43
BİLİMSEL ETİK BEYANI	44
ÖZ GEÇMİŞ	45

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABH	: Akut Böbrek Hasarı
AKI	: Akut Kidney Injury
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
BUN	: Kan Üre Azotu
Cr	: Kreatin
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
ELISA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
FIC	: Kedi idiyopatik sistit
FUS	: Kedi Ürolojik Sendrom
FLUTD	: Kedi Alt Üriner Sistem Hastalıkları
GAG	: Glikozaminoglikan
Na	: Sodyum
K	: Potasyum
L-FABP	: Karaciğer Tipi Yağ Asidi Proteini
SDMA	: Simetrik Dimetilarjinin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Çalışma grupları.....	16
Şekil 2.	Çalışma gruplarının toplam lökosit sayıları (TLS) ve gruplar-arası istatistiksel değerlendirmeleri.....	24
Şekil 3.	Çalışma gruplarının serum potasyum (K) konsantrasyonları ve gruplar-arası istatistiksel değerlendirmeleri.....	25
Şekil 4.	Çalışma gruplarının kan üre nitrojen (BUN konsantrasyonları ve gruplar-arası istatistiksel değerlendirmeleri.....	26
Şekil 5.	Çalışma gruplarının serum kreatin (sCr) konsantrasyonları ve gruplar-arası istatistiksel değerlendirmeleri.....	27
Şekil 6.	Çalışma gruplarının idrar L-FABP/Cr düzeyleri ve gruplar-arası istatistiksel değerlendirmeleri.....	28
Şekil 7.	Çalışmaya dahil edilen kedilerin u-LFABP/Cr düzeyleri ile sCr ve BUN konsantrasyonlarının korelasyonlarını gösteren dağılım grafikleri.....	29

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Obstrüktif ve non-obstrüktif FLUTD'un etiyolojileri.....	3
Tablo 2. Obstrüktif ve non-obstrüktif FLUTD'lu kedilerde yaygın görülen klinik bulgular.....	8
Tablo 3. Üretral obstrüksiyonun klinik sonuçları ve patofizyolojik mekanizmaları...	10
Tablo 4. Kedilerde L-FABP ile ilgili yapılmış çalışmalar ve sonuçları.....	14
Tablo 5. Çalışma gruplarındaki kedilerin temel karakteristik özellikleri.....	19
Tablo 6. Alt üriner sistem hastalıklı kedilerin klinik bulguları ve gruplar-arası istatistiksel değerlendirmeleri.....	21
Tablo 7. Alt üriner sistem hastalıklı kedilerin idrar strip bulguları ve gruplar-arası istatistiksel değerlendirmeleri.....	22

ÖZET

ALT ÜRİNER SİSTEM HASTALIKLI KEDİLERDE İDRAR KARACİĞER TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN (L-FABP) DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çulha N. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik İç Hastalıkları Anabilimdalı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2024.

Amaç: Bu çalışma obstrüktif ve non-obstrüktif alt üriner sistem hastalıklı kedilerde, idrar karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein (uL-FABP) düzeylerinin değerlendirilmesini ve uL-FABP'nin serum kreatin (Cr) ve kan üre nitrojen (BUN) konsantrasyonları ile arasındaki korelasyonların araştırılmasını amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmanın materyalini FLUTD'lu (Grup 1, n=24) ve sağlıklı (Grup 2, n=8) olmak üzere 2 temel grupta toplam 32 kedi oluşturdu. FLUTD'lu kediler obstrüktif (Grup 1A, n=16) ve non-obstrüktif (Grup 1B, n=8) olarak 2 alt grupta, obstrüktif kediler ise uzun (< $\geq$ 36 saat) süreli (Grup 1A1, n=8) ve kısa (<36 saat) süreli (Grup 1A2, n=8) obstrüktif olmak üzere 2 alt-alt grupta incelendi. Çalışmaya dahil edilen kedilerin tanımlayıcı özellikleri (cinsiyet, yaş, ırk) ve medikal anamnez verileri (dizüri, oligüri/anüri, pollaküri, hematüri, kusma, inapatens) ve detaylı fiziki muayene bulguları (dehidratasyon, letarji, şok) kayıt edildi. Kan örneklerinden toplam lökosit sayısı (TLS), serum Cr, BUN ve potasyum (K) konsantrasyonları ölçüldü. İdrar, fiziksel, kimyasal ve mikroskopik olarak incelendi. Ayrıca idrar süpernatantından uL-FABP ve Cr konsantrasyonları ölçüldü. İdrar L-FABP konsantrasyonları idrar Cr konsantrasyonuna bölünerek uL-FABP/Cr indeks şeklinde sunuldu.

Bulgular: Grup 1A' daki kedilerde oligüri/anüri gibi lokalize semptomların yanı sıra dehidratasyon, kusma, iştahsızlık, idrar kesesi doluluğu ve abdominal ağrısı gibi polisistemik bulgular Grup 1B'ye göre istatistiksel olarak daha sık görüldü. İdrar analizinde en sık görülen bulgular piyüri, hematüri ve proteinüri idi. Total lökosit sayısı ve serum K konsantrasyonları açısından gruplar ve alt gruplar arasında anlamlı bir fark belirlenmedi. Uzun süreli obstrüktif FLUTD'lu kedilerin (Grup 1A1) serum BUN konsantrasyonlarının kısa süreli obstrüktif FLUTD'lu (Grup 1A2) ve sağlıklı (Grup 2) kedilere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu

görüldü. En yüksek ortalama serum Cr konsantrasyonuna Grup 1A1'deki kedilerin sahip olduğu ve bu değerin diğer tüm grupların ortalama serum Cr konsantrasyonlarından istatistiksel olarak yüksek olduğu belirlendi. Obstrüktif FLUTD'lu kedilerin (Grup 1A) ortalama uL-FABP/Cr değerleri non-obstrüktif FLUTD'lu (Grup 1B) ve sağlıklı (Grup 2) kedilerinkine göre istatistiksel olarak yüksekti. Uzun ve kısa süreli obstrüktif kedilerin ortalama uL-FABP/Cr değerleri arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ayrıca FLUTD'lu kedilerin uL-FABP/Cr değerleri ile serum Cr ($r=0,646$; $p<0,001$) ve BUN ($r=0,549$; $p<0,01$) konsantrasyonları arasında pozitif yönde orta derecede güçlü korelasyonlar hesaplandı.

Sonuç: Bu çalışmada alt üriner sistem hastalıklı kedilerde uL-FABP/Cr değerleri ilk kez ortaya kondu. Bu kapsamda özellikle obstrüktif FLUTD'lu kedilerde şekillenen postrenal akut böbrek hasarının belirlenmesinde uL-FABP/Cr değerinin yararlı bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. Ancak mevcut çalışma bulgularının etkilerini daha iyi anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kedi, Alt Üriner Sistem Hastalıkları, Akut Böbrek Hasarı, Karaciğer tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein

ABSTRACT

EVALUATION OF URINARY LIVER-TYPE FATTY ACID BINDING PROTEIN (L-FABP) LEVELS IN CATS WITH LOWER URINARY SYSTEM DISEASE

ÇULHA N. Aydın Adnan Menderes University, Institute of Medical Sciences, Veterinary Internal Medicine Department, Master's Thesis, Aydın, 2024.

Objective: This study aimed to evaluate urinary liver-type fatty acid binding protein (uL-FABP) levels in cats with obstructive and non-obstructive lower urinary tract disease and to investigate the correlations between uL-FABP to serum creatine (Cr) and blood urea nitrogen (BUN) concentrations.

Material and Methods: The study material consisted of 32 cats in 2 main groups: FLUTD (Group 1, n=24) and healthy (Group 2, n=8). Cats with FLUTD were examined in 2 subgroups obstructive (Group 1A, n=16) and non-obstructive (Group 1B, n=8). Obstructive cats were reviewed in 2 sub-subgroups as short (< 36 hours) term (Group 1A1, n=8) and long ($\geq$ 36 hours) term (Group 1A2, n=8) obstructive. The baseline characteristics (gender, age, breed) and medical anamnesis data (dysuria, oliguria/anuria, pollakiuria, hematuria, vomiting, inappetence) and detailed physical examination findings (dehydration, lethargy, shock) of the cats included in the study were recorded. Total leukocyte count (TLC), serum Cr, BUN, and potassium (K) concentrations were measured from blood samples. Urine was examined physically, chemically, and microscopically. In addition, u-LFABP and Cr concentrations were measured from the urine supernatant. Urine L-FABP concentrations were divided by urine Cr concentration and presented as uL-FABP/Cr index.

Results: Besides localized symptoms such as oliguria/anuria, polysystemic findings such as dehydration, vomiting, inappetence, bladder fullness, and abdominal pain were statistically more frequent in the Group 1A cats compared to the Group 1B. Pyuria, haematuria, and proteinuria were the most common findings in the urinalysis. No significant difference was determined between the groups and subgroups in terms of TLC and serum K concentrations. Serum BUN concentrations were significantly higher in cats with long-term obstructive FLUTD (Group 1A1) than those with short-term obstructive FLUTD (Group 1A2) and healthy

cats (Group 2). It was determined that cats in Group 1A1 had the highest mean serum Cr concentration and this value was statistically higher than the mean serum Cr concentrations of all other groups. The mean uL-FABP/Cr values of cats with obstructive FLUTD (Group 1A) were statistically higher than those of cats with non-obstructive FLUTD (Group 1B) and healthy cats (Group 2). The difference between the mean uL-FABP/Cr values of cats with long- and short-term obstruction was not statistically significant. In addition, moderately strong positive correlations were calculated between uL-FABP/Cr values and serum Cr ($r=0.646$; $p<0.001$) and BUN ($r=0.549$; $p<0.01$) concentrations of cats with FLUTD.

Conclusion: In this study, uL-FABP/Cr values in cats with lower urinary tract disease were shown for the first time. In this context, it is thought that uL-FABP/Cr value may be a useful marker in determining postrenal acute kidney injury, especially in cats with obstructive FLUTD. However, further investigations are required to better understand the implications of the current study findings.

Keywords: Feline, Lower urinary tract disease, Acute kidney injury, Liver-type Fatty Acid Binding Protein

1. GİRİŞ

Kedilerin alt üriner sistem hastalıkları (FLUTD), %6-36 mortalite oranı ve %30-70 arasında yüksek bir nüks oranını kapsamaktadır (Elkhia ve diğerleri, 2019). Gerek yaygınlığı gerekse yaşamı tehdit edebilecek boyutlara ulaşabilen sonuçları dolayısı ile kedi hekimliğinde günümüzde de güncelliğini koruyan en önemli hastalıklardandır. Özellikle obstrüktif FLUTD olguları kliniko-patolojik sonuçları nedeniyle acil müdahale gerektiren olgulardır. Böyle olgularda strangüri, disüri, hematüri gibi lokal bulguların yanında sistemik belirtilere sahip olması nedeniyle yaşamı tehdit edici boyutlara ulaşabilir. Bu tarz olgularda sistemik bulguların temelinde postrenal akut böbrek hasarı yatmaktadır. Çoğunlukla böbrek iskemisi ve glomerüler filtrasyon hızında keskin bir düşüşten kaynaklanan elektrolit ve asit baz dengesizlikleriyle birlikte üremik toksinlerin birikmesi akut böbrek hasarının sonuçlarından. Bu tarz olgularda böbrekteki minimal hasarın ortaya konarak tedavi protokolünün belirlenmesi oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalar, özellikle obstrüktif FLUTD'lu kedilerin ileri dönemlerde kronik böbrek yetmezliği geliştirme risklerinin olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum akut evrede böbrekte şekillenen minimal hasarın belirlenememesi ile açıklanmaktadır. Bu sebeple, bu tarz olgularda yaygın olarak kullanılan serum kreatin böbreklerdeki hasarın belirlenmesinde yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle hızlı ve güvenilir parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. İnsanlarda yapılan çalışmalarda özellikle proksimal tubulus iskemisi ve böbrekte oksidatif stresle ilişkili olarak idrarda karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein (uL-FABP) atılımı olduğu ve bu atılımın hasarın şiddeti ile yakın ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur. Ayrıca böbrek hasarının erken tespiti için güncel biyomarkerların karşılaştırıldığı çalışmalarda uL-FABP düzeylerinin oldukça erken ve güvenilir bir parametre olduğu vurgulanmaktadır. Buradan yola çıkarak insanlarda, idrarda L-FABP düzeyini semikantitatif olarak belirleyen hasta başı hızlı test kitleri geliştirilmiştir. Kedilerde ise güncel az sayıda çalışmada, insanlarda olduğu gibi uL-FABP konsantrasyonlarının böbrek hasarının belirlenmesinde umut verici bir parametre olduğu belirtilmektedir. Bu bilgiler dahilinde obstrüktif ve non-obstrüktif alt üriner sistem hastalıklı kedilerde uL-FABP düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada kedi hekimliğinin en yaygın ve önemli hastalıklarından olan alt üriner sistem hastalıklarında, uL-FABP düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kedilerin Alt Üriner Sistem Hastalıkları (FLUTD)

2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji

Kedilerin alt üriner sistem hastalıkları (FLUTD), veteriner hekimlikte yaygın bir sendromdur ve idrar kesesi ve/veya üretrayı etkileyen birçok durumun toplamı olarak tanımlanmaktadır (Osborne ve diğerleri, 1996; Lund ve Eggertsdóttir, 2019; Westropp ve diğerleri, 2019). İlk olarak 1925'te kedilerde alt üriner sistem hastalığının klinik belirtileri doğru bir şekilde tanımlanmıştır (Hostutler ve diğerleri, 2005). Önceden ağrılı ya da güç idrar yapma gibi belirtilere sahip kedilerde, hastalık feline ürolojikal sendrom (FUS) olarak isimlendirilmiştir. Bu terim 1970'lerde farklı tutulum bölgelerine, farklı klinik belirti kombinasyonlarına ve temel olarak farklı nedenlere bakılmaksızın kedilerin alt üriner sistem hastalıklarını temsil etmek için kullanılmaya devam etmiştir (Willeberg, 1976; Lekcharoensuk ve diğerleri, 2001; Dantas, 2018; He ve diğerleri, 2022). Ancak benzer belirtilerle karakterize olguların ortaya çıkmasında birçok etken rol oynadığı için bu terim yetersiz kalmıştır. Daha sonra 1980'lerde FUS yerine daha kapsamlı olduğu düşünülen kedilerin alt idrar yolu hastalıkları (FLUTD) terimi kullanılmaya başlanmış ve günümüzde de kullanılmaya devam edilmektedir (Osborne ve diğerleri, 1984; He ve diğerleri, 2022).

Kedilerin alt üriner sistem hastalıkları küçük hayvan hekimliğinde yaygın olarak görülen bir sendrom olup, ülkelere göre prevalansı; Amerika Birleşik Devletleri'nde %1,5, İngiltere'de %4,4, Kore'de %2,67, Tayland'da %2,2 olarak bildirilmiştir (He ve diğerleri, 2022). Bu kapsamda FLUTD veteriner hekimlikteki tüm kedi vakalarının yaklaşık %1,5-4,5'ini oluşturduğu rapor edilmekte bu anlamda klinik önemini vurgulamaktadır (He ve diğerleri, 2022). Her yaş ve cinsiyetteki kedilerde görülse de kısırlaştırılmış erkek kedilerde daha çok gözlenmekte ve neden olan durumların sıklığı yaşla birlikte değişmektedir. Bu kapsamda 2-6 yaş arasındaki kedilerde daha çok gözlemlenirken, 1 yaşından küçük ve 10 yaşın büyük kedilerde nadir gözlemlenmektedir (Hostutler ve diğerleri, 2005). Ayrıca İran kedileri (özellikle feline idiyopatik sistit, ürolitiazis) bu hastalık açısından predispozisyon göstermektedir.

Bununla birlikte, kuru diyetle besleme, düşük su tüketimi, egzersizi kısıtlaması, obezite, çok kedili hanelerde yaşantı ve tek kum kabı olması, dışarıyla erişimi kısıtlı olması ve günlük yaşamındaki değişiklikler risk faktörleri arasında yer almaktadır (Westropp, 2005; Kirschvink ve diğerleri, 2005; Forrester ve Roudebush, 2007).

2.1.2. Etiyoloji

Hastalığın etiolojisinde; olası nedenler arasında feline idiyopatik sistitis (FİC), ürolitler, üretral plaklar, idrar yolu enfeksiyonları, anatomik defektler, neoplaziler ve davranışsal problemler yer almaktadır (Buffington ve diğerleri, 1997; Gunn-Moore, 2003; Gerber ve diğerleri, 2005; Forrester ve Roudebush, 2007). Etiyoloji ne olursa olsun FLUTD klinik olarak obstrüktif veya non-obstrüktif şekillenmektedir. Obstrüktif ve non-obstrüktif alt idrar yolu hastalığına sahip kedilerde yapılan çalışmalara dayanarak, en yaygın nedenlerinin FİC, ürolitiazis ve ürethral plakların olduğu saptanmıştır (Tablo 1; Gunn-Moore, 2003). Önceleri ürolitlerin daha yaygın görüldüğü düşünülürken son yıllarda en yaygın neden idiyopatik sistit olarak belirtilmiştir (Gunn-Moore, 2003; Forrester ve Roudebush, 2007; Lund ve Eggertsdóttir, 2019).

Tablo 1. Obstrüktif ve non-obstrüktif FLUTD'un etiyojileri (Gun-Moore, 2003).

Non-obstrüktif FLUTD	Obstrüktif FLUTD
Non-obstrüktif idiyopatik sistitis	Obstrüktif idiyopatik sistitis
Ürolitler	Üretral plaklar
Anatomik defektler\neoplaziler ve diğerleri	Ürolitler
Davranışsal problemler	Ürolitler+bakteriyel enfeksiyonlar
Bakteriyel enfeksiyonlar	

Feline idiyopatik sistit (FIC) alt üriner sistem bulgularının nüksetmesiyle karakterize, genel olarak FLUTD'un diğer nedenlerinin dışlama tanısı olarak tanımlanmakta ve herhangi bir enfeksiyöz etken olmaksızın idrar kesesinde yangısal durumun gelişmesi olarak ifade

edilmektedir (Westropp ve diğeri, 2019; He ve diğeri, 2022). Bu terminolojide, "kedi interstisyel sistit" veya "kedi idiyopatik sistit" terimleri, insanlarda doğal olarak oluşan bir interstisyel sistit modeli olarak FLUTD'un altta yatan belirli bir nedeni olmayan kronik durumları ifade etmek için tanımlanmıştır (Naatden ve Corbee, 2020; Pekmezci ve diğeri, 2021). FIC obstrüktif veya non-obstrüktif olabilir. Non-obstrüktif FIC baskın tiptir. FIC kendi kendini sınırlayan tek bir akut epizod (%80-90), sık tekrarlayan epizodlar (%2-15) ve kalıcı formlar (%2-15) olarak şekillenebilmektedir (Lulich ve diğeri, 2010; He ve diğeri, 2022).

Feline idiyopatik sistite neden olan etkenin anlaşılabilmesi için çalışmaların çoğunda etkilenen kedilerden alınan idrar kesesi duvarı biyopsileri histopatolojik olarak incelenmiştir (Gunn-Moore, 2003). Yakın tarihli bir hipotez, FIC'in idrar kesesinin nöronal sistemi, mesaneyi kaplayan koruyucu glikozaminoglikan (GAG) tabakası ve idrar içindeki bileşikler arasındaki etkileşimdeki değişikliklerden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (Klingler, 2016; Hauser ve diğeri, 2015). Normal idrar kesesi ürotelyumu, bakteri yapışmasını engellediğine ve ürotelyumu zararlı idrar bileşenlerinden koruduğuna inanılan GP-51 adı verilen spesifik bir GAG ile kaplıdır (Hostutler ve diğeri, 2005). GAG tabakası veya ürotelyum tehlikeye girerse, idrarın bileşenleri duysal sinirlerle temas edebilir ve nörojenik mesane yangısına neden olabilir (Hostutler ve diğeri, 2005). FIC'li kedilerde biyopside genellikle çok sayıda mast hücresi mevcut olmasına rağmen, belirgin yangısal infiltrat olmadan submukozal ödem ve vazodilatasyon ile birlikte nispeten normal bir epitelyum ve muskularis görülmektedir (Gunn-Moore, 2003). Ayrıca sıklıkla artan sayıda ağrı lifi (C lifi) ve ağrı reseptörü (P maddesi reseptörü) ortaya çıkarmaktadır (Gunn-Moore, 2003). Bununla birlikte C-liflerinin uyarılmasının nöropeptitlerin salınmasına neden olabileceği ve bunun da ağrıya, intramural kan damarlarında vazodilatasyona, artmış vasküler ve mesane duvarı geçirgenliğine, submukoza ödeme, düz kas kasılmasına ve mast hücre degranülasyona neden olabileceği bilinmektedir (Gunn-Moore, 2003; Buffington, 2011). Mast hücre degranülasyonu ise C-liflerinin etkilerini daha da şiddetlendirebilen çeşitli inflamatuvar mediatörlerin (histamin, heparin, serotonin, sitokinler ve prostaglandinler dahil) salınmasına neden olmaktadır (Gunn-Moore, 2003). Bu nedenle, C-liflerinin uyarılması ve bunun sonucunda ortaya çıkan nörojenik inflamasyon, FIC'de kaydedilen birçok değişikliği açıklayabilmektedir. Bununla birlikte sinir uçları, merkezi tetikleyicilere (stres gibi) yanıt olarak veya idrardaki bileşikler (örneğin asit pH, potasyum, magnezyum ve kalsiyum iyonları) yoluyla uyarılmaktadır. Bu durum C-liflerinin daha fazla toplanmasına ve hastalığın şiddetlenmesine neden olabilmektedir (Gunn-Moore, 2003). Ayrıca GAG'da oluşan ince bir mukus tabakası idrar kesesi epitelinin kaplamaktadır (Gunn-Moore,

2003; Klingler, 2016; Houser ve diğerleri, 2015). Bu katman, enfeksiyöz etkenlerin ve kristallerin mesane astarına yapışmasını önlemeye yardımcı olmasına rağmen idiyopatik sistitli kedilerdeki idrar GAG konsantrasyonlarını azalttığı ve mesane geçirgenliğini arttırdığı hipotezi düşünülmüştür. Bu durum idrardaki zararlı maddelerin ürotelyumdan geçmesine ve yangılanmasına neden olmasına izin verebilir (Gunn-Moore, 2003; He ve diğerleri, 2022; Kruger ve diğerleri, 2009). Bu nedenle nörojenik inflamasyonun FLUTD'un klinik belirtilerinin gelişiminde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmekte ancak primer faktör mü yoksa sekonder mi olduğu ve henüz tanımlanamayan bir enfeksiyöz ajan tarafından tetiklenip tetiklenmediği açık değildir (Gunn-Moore, 2003; Westropp ve diğerleri, 2005).

İdiyopatik sistit; genellikle orta yaşlı kedilerde görülür ve nadiren 10 yaşından büyük kedilerde teşhis edilmektedir (Forrester, 2005). Bununla birlikte obstrüktif olmayan FIC'li kedilerde cinsiyet yatkınlığı olmamasına rağmen özellikle obstrüktif olan erkek kedilerde daha sık görülmektedir. Spesifik klinik belirti yoktur, ancak etkilenen kedilerde en yaygın olarak periüri bildirir. Bunun dışında; pollakiüri, stranguri ve hematüri belirtileri de gösterebilirler. Bununla birlikte bulguların stres altında çıkması, belirli aralıklarla tekrarlanması, tedaviyle veya tedavisiz 4-5 gün içinde kendiliğinden düzelmesi hastalıktan şüphelenilmesini sağlar (Hostutler ve diğerleri, 2005). Tanı, genellikle idrar tahlili, idrar kültürü ve duyarlılığı, radyografi, ultrasonografi ve kontrast radyografi gibi rutin tanı testlerinin etiyolojiyi belirlemede başarısız olmasından sonra konulmaktadır.

Alt idrar yolu enfeksiyonları FLUTD kapsamında vakaların yaklaşık %2'sini oluşturduğu belirtilmektedir (Buffington ve diğerleri, 1997; Hostutler ve diğerleri, 2005). Üriner sistem enfeksiyonu, inflamatuvar yanıtı ve klinik belirtilere neden olan enfeksiyöz bir ajanın ürogenital sistem içinde bulunması, çoğalması ve kalıcılığı anlamına gelmektedir (Dorsch ve diğerleri, 2019). Bakteriyel enfeksiyonlar kedilerde köpeklere göre daha az görülmekte ve kedilerin yaşamları boyunca ortalama %1-2'si hastalığı geçirmektedir (Gunn-Moore, 2003). Kedilerde idrar yolları enfeksiyonlarına neden olan bakteriyel etkenler çoğunlukla *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp., *Staphylococcus felis*, ve *Proteus* spp gibi enterik floradan köken alan etkenlerdir (Litster ve diğerleri, 2007; Wood, 2017). Bakteriyel enfeksiyonlar aynı zamanda ürolitiazise, anatomik bir defekte veya neoplaziye sekonder olarak ortaya çıkabilmektedir (Gunn-Moore, 2003; Lund ve Eggertsdóttir, 2019). Viral, bakteriyel ve fungal etkenlerle idrar yolu enfeksiyonları oldukça (<%1) nadirdir (Koenhems ve Or, 2018).

Üretral plaklar; protein-kolloid matriks (mukoproteinler, albümin, globulin, hücreler, vb.) ve kristal metaryallerinin (özelikle struvit) çeşitli kombinasyonlarından oluşmaktadırlar (Gunn-Moore, 2003). Kolloid matriks yoğun olduğunda kristalüri bulgusu olmaksızın üretral obstrüksiyona neden olabilir (Osborne ve diğerleri, 1996; Gunn-Moore, 2003). İdrar yolu enfeksiyonları ve kristalüri oluşumunun eş zamanlı olarak görülmesi özellikle erkek kedilerde üretranın farklı bölümlerinde obstrüksiyonlara neden olan matriks-kristalin plak oluşumuna yol açabilmektedir. Renal tübüler lümenlerde kast oluşumu sırasında da aynı tip fenomenlerin meydana geldiği bilinmektedir. Tamm-Horsfall mukoproteini selüler ve granüler kastlar ya da lipid damlacıklarını tutarak tübüler lümende bir jel oluşturabilmektedir. Matriks-kristal üretral plakların oluşum sürecinde ise, matriks çeşitli kristal tiplerini tutmaktadır (Westropp ve Buffington, 2004; Ulutaş ve diğerleri 2018). 2005'te Minnesota Urolit merkezinde analiz edilen plakların %87'si strüvitten, %9,8'i matriksten, < %1'i kalsiyum oksalattan ve %2,4'ü diğer mineral bileşimlerinden oluşmuştur (Westropp ve Buffington, 2004; Forrester, 2005). Üretral plaklar özellikle erkek kedilerde üretral obstrüksiyona neden olmasından dolayı önemlidir. Üretral plaklar alt üriner sistem hastalıklı kedilerin yaklaşık %10-21 ini oluşturmasıyla beraber çoğunlukla erkek kedilerde meydana geldiğinden risk altındaki popülasyonlarda prevalans %40'tan fazla olduğu bildirilmektedir (Lekcharosensuk ve diğerleri; 2001, Forrester ve Roudebush, 2007). Üretral plakların ortalama 4 yaşlı kedilerde görülmesiyle birlikte; Domestic Shorthair, Norveç orman kedisi, İran ve Siyam kedilerinde görülme riskinin yüksek olduğu rapor edilmiştir (Gerber ve diğerleri, 2005,2008; Kirk ve Bertges, 2014).

Ürolitiyazis; idrar yolunda kalkülizasyon (ürolit veya taş) oluşumu olarak tanımlanmaktadır (Gunn-Moore, 2003). Ürolitlerin oluşumu, idrarın inorganik kristalloid minerallerle aşırı doygunluğuna bağlı şekillenmektedir. Bunun yanında üretral plaklarda olduğu gibi kolloid matriks de ürolit oluşumunda önemli rol oynamaktadır (Osborne ve diğerleri, 1996; Grauger, 2009). Oluşan ürolitin tipi; minerallerin renal atılımı, idrarın pH'sı, promotörlerin varlığı, inhibitörlerin yokluğu, eşlik eden bakteriyel enfeksiyonlar ve muhtemelen altta yatan yangısal birçok faktöre bağlıdır (Hostutler ve diğerleri, 2005; Çıngı ve diğerleri, 2018). Kedide en çok karşılaşılan ürolit tipleri her birinin oranı %40 veya üzerinde olmak üzere strüvit (magnezyum amonyum fosfat) ve kalsiyum oksalattır. Pürin ürolitleri, kalsiyum fosfat ve bileşik taşlar da bulunabilmektedir (Osborne ve diğerleri, 1996; Çıngı ve diğerleri, 2018). Üretral plaklar ve ürolitler benzer sıklıklarda FLUTD etiyolojisinde rol oynamaktadırlar ve klinik tablo olarak birbirleriyle karıştırılabilmektedirler. Tipik macun

benzeri sıkıştırılabilir plaklar basınçla birlikte şekil değiştirebilsede, ürolitlerin kıvamı değişmemektedir (Ulutaş ve diğerleri, 2018).

Tümörler; FLUTD vakalarının yaklaşık %2'sini oluştururken bu oran 10 yaşından büyük kedilerde %3'e kadar çıkmıştır (Forrester, 2005;). İdrar kesesi tümörlerinin görülme sıklığına bakıldığında; en sık görülen transizyonel hücreli karsinom (%59) olup bunu diğer malign epitelyal tümörler (%17), çeşitli sarkomlar (%11), iyi huylu kitleler (%11) ve lenfomanın (%2) izlediği rapor edilmiştir (Forrester, 2005). Bununla birlikte epitelyal kökenli transizyonel hücre karsinomları üretrada da sık gözlenen tümörlerden biridir. Bu tümörler ırk predispozisyonu göstermemesine rağmen dişi kedilerde daha sık gözlenmektedir (Martinez ve Schulman, 1988; Norris ve diğerleri, 1992; Şahinduran ve Kıyıcı, 2018). Üreter kitlelere bakıldığında çoğunlukla fibropapillom, fibroepitelyal polip ve leiomyoma gözlenmekte ve benign karakterde seyretmektedir. Diğer malign kökenli tümörler ise skuamoz hücre karsinomu, adenokarsinom, fibrokarsinom, leiomyosarkom, ve hemanjiyosarkomdur. Bununla birlikte benign kökenli kitleler ise fibrom, leiomyom, hemanjiyom, rabdomyom ve neurofibromadır. Ayrıca yagısal polipler de görülebilmektedir (Şahinduran ve Kıyıcı, 2018). Kedilerde, üretral tümörler nadir görülmekle birlikte erkek kedilerde risk daha fazladır ve transizyonel hücre karsinomları idrar kesesinde olduğu gibi üretrada da en yaygın gözlenen tümörlerdir (Schwarz ve Willier, 1989; Norris ve diğerleri, 1992; Kuwamura ve diğerleri, 1998; Şahinduran ve Kıyıcı, 2018). Alt üriner sistem tümörleri vücudun diğer alanlarına hızla yayılmasıyla klinik semptomların belirgin olmaması nedeniyle tanısı oldukça zordur (Schwarz ve Willier, 1989; Norris ve diğerleri, 1992; Kuwamura ve diğerleri, 1998; Şahinduran ve Kıyıcı, 2018).

Anatomik defektler; FLUTD olgularının diğer bir nedenidir. FLUTD'li 22.000'den fazla kedi içeren vakaların yaklaşık <%1'inde anatomik kusur bulunmuştur (Lekcharosensuk ve Osborne, 2001; Forrester, 2005). Bu anatomik defektler idrar kesesi divertikülleri, üretral striktürler, üretral malpozisyon ve urakal remnant olarak belirtilmektedir (Buffington ve diğerleri, 1997; Forrester, 2005; Perondi ve diğerleri, 2020). Ayrıca, araştırmalara göre, genel olarak yetişkin kedilerde hematüri ve dizüri bulunan çoğu olgularda divertikülün FLUTD'nin bir nedeninden ziyade bir sekel olduğuna inanılmaktadır (Osborne ve diğerleri, 1987; Forrester, 2005).

2.1.3. Sınıflandırma ve Klinik Bulgular

Alt üriner sistem hastalıklı kedilerde etiyolojik faktör ne olursa olsun üretrada idrar akışını bozan (kısmi tıkanıklık) ya da engelleyen (tam tıkanıklık) bir etkenin olup olmadığının bilinmesi hastaya yaklaşım açısından oldukça önemlidir. Bu anlamda FLUTD'lu kediler obstrüktif ve non-obstrüktif olmak üzere iki farklı şekilde sınıflandırılmaktadır (Hostutler ve diğerleri, 2005; Lulich ve diğerleri, 2010).

Non-obstrüktif FLUTD'lu kedilerde klinik olarak hematüri, pollaküri, disüri, strangüri, idrar yapma esnasında bağırma, genital bölgeleri yalama ve uygunsuz yerlere idrar yapma şekillenirken, tıkanıklık oluşan durumlarda ise; anüri, oligüri, strangüri ve hastanın sık sık idrar yapma pozisyonu alması ve ağrı belirtileri bulunur. Ayrıca obstrüktif FLUTD'lu kedilerde obstrüksiyonun süresine göre değişik derecede sistemik bulgular da eşlik etmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Obstrüktif ve non-obstrüktif FLUTD'lu kedilerde yaygın görülen klinik bulgular.

Obstrüktif Bulgular	Non-obstrüktif Bulgular
Strangüri	Pollaküri
Anüri	Hematüri
Letarji	Strangüri
Kusma	Periüri
Depresif durum	Perineal bölgeyi yalama
Perineal bölgeyi yalama	
İştahsızlık	

Üretral obstrüksiyon varlığı, FLUTD'un tipik belirtilerini gösteren kedilerde strangüri, karın palpasyonunda ağrı (merkezi hipogastrik bölge) ve anüri ile ilişkili idrar kesesi distansiyonu temel alınarak belirlenmektedir. İdrar kesesi boyutu normal olduğunda ancak üretrada taş görüldüğünde veya üretral kateterizasyonda bariz direnç görüldüğünde de obstrüksiyon varlığından söz edilmektedir (Joseph ve diğerleri, 1996; Cooper, 2015). Üretral obstrüksiyonlu kediler genellikle yüksek derecede ağrı ve anksiyeteye sahiptirler. Tam

obstrüksiyonlu kedilerde post renal azoteminin sistemik etkisi nedeniyle klinik bulguların derecesi ve şiddeti artmaktadır. Bu kedilerde anoreksi, letarji, dehidrasyon, bradikardi, hipovolemi gibi sistemik bulgular görülmektedir (Ostroski ve Cooper, 2014). FLUTD'lu kedilerde obstrüksiyonun belirlenmesi, metabolik sonuçlarının tahmin edilip stabilizasyonu açısından hayati önem taşımaktadır.

2.1.4. Üretral Obstrüksiyonun Patofizyolojisi ve Klinik Sonuçları

Üretral obstrüksiyon aniden ortaya çıkabileceği gibi günler veya haftalar boyunca gelişebilir. Tam obstrüksiyon sonucunda idrar akışı sağlanamadığı için idrar kesesinde idrar birikir ve idrar kesesi kapasitesini aşacak düzeye ulaşabilir. Böyle durumda idrar, üreterlerden refluksla böbreklere ulaşır ve pelvis renaliste birikerek hidronefloza neden olur (Joseph ve diğerleri, 1996). Hidronefroz sonucu üriner sistem içinde hidrostatik basınç artar. Bu artmış hidrostatik basınç, glomerular filtrasyon için gerekli kılcal hidrostatik basınca karşı gelerek glomerular filtrasyonu azaltır ya da durdurur (Bland ve diğerleri, 2014). Bu da kanda metabolik toksinlerin birikmesi sonucu hiperkalemi, metabolik asidoz gibi metabolik değişikliklerin yanı sıra azotemi ile sonuçlanır (Tablo 3). Üretral obstrüksiyonlu kedilerin %85'inin azotemik olduğu bildirilmiştir. FLUTD'da sürekli artan intrarenal basınç nedeniyle böbrek parankim kaybı, lökositlerin böbrek parankimine infiltrasyon yoluyla sitokin üretimi, elektrolit dengesizlikleri, hasarlı böbrek parankim fibrozu ve üretral obstrüksiyona bağlı dehidrasyon ve postobstrüktif diürez nedeniyle şekillenen böbrek iskemisi gibi birçok faktör akut böbrek hasarına (ABH) yol açmaktadır (Joseph ve diğerleri, 1996; Ross, 2011; Monaghan ve diğerleri, 2012). Kısa tıkanma dönemleri böbreklere asgari düzeyde zarar vermesine rağmen, uzun süreli tıkanma dönemleri oldukça zararlıdır.

Tıkanmanın giderilmesinin ardından renal hasarın geri dönüşümü, tıkanma süresi uzadıkça azalır. Tam obstrüksiyon 24 saat içinde üremiye neden olur, ~ 72 saat içinde depresyon, anoreksi, kusma, ishal, dehidrasyon, koma ve ölüme yol açabilir (Joseph ve diğerleri, 1996; Cooper, 2018). FLUTD, özellikle obstrüktif FLUTD kedilerde sık karşılaşılan acil bir durumdur ve hızla hastanın vital bulguları ve hastada şekillenen polisistemik bozukluklar monitörize edilerek uygun sağaltım protokolünün belirlenmesi gerekir (Cléroux ve diğerleri, 2017). Uygulanacak tedavinin niteliği ve süresi belirlenirken hastada akut böbrek hasarı oluşup oluşmadığını ortaya koymak oldukça önemlidir.

Tablo 3. Üretral obstrüksiyonun klinik sonuçları ve patofizyolojik mekanizmaları.

Klinik bulgular	Patofizyolojik Mekanizmaları
Hipotermi	Üremik maddelerin genel konsantrasyonları arttıkça daha az transmembran kimyasal potansiyeli gelişir ve bu da membran yüzeylerinde daha az ısı oluşumuyla sonuçlanır (Malouin ve diğerleri, 2007).
Hipovolemi	Peritübüler endotel hücrelerinin hasar görmesiyle vazokonstriktif ajanlara karşı vasküler reaktivitede artma ve vazodilatör ajanlara karşı ise vasküler reaktivitede azalma meydana gelmesiyle oluşan iskemi sonucunda meydana gelir (Grauer, 2005).
Azotemi	Böbrek perfüzyonunun azalması sonucunda glomeruler filtrasyon hızında artışla birlikte serum kreatinin ve üre konsantrasyonlarında da artış meydana gelmesiyle sonuçlanır (Uchino ve diğerleri, 2012).
Asidemi	Hidrojen iyonlarının tutulması sonucunda pH'nın stabilizasyonunu sağlamak için bikarbonat tüketiminin artması ve hipovolemi ve hipoksiyle ilişkili laktat üretiminin artmasıyla asidemi gelişir. (Joseph ve diğerleri, 1996).
Hiperkalemi	Proksimal tübül hücresindeki hasar sonucunda Na ve H ₂ O reabsorpsiyonu düşer. Buna renal arteriol ve mikrovasküler seyrelme ve renal kan akışında daha fazla azalma eşlik eder. Nefronun distal bölgeleri temel olarak Na, H ₂ O, Ca ve Mg reabsorpsiyonunda; Na-K-H değişiminde; ve amonyak sentezi ve atılımında azalmalarla taşıma aktivitelerini kapatır. Sonrasında potasyum ve hidrojen iyonlarının atılamamasıyla azalmasıyla oluşur ve hiperkalemi ile sonuçlanır (Molitoris, 2022).
Hipokalsemi	Böbrekte meydana gelen hasar sonucunda, proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak hem böbreklerde hem de paratiroid bezlerinde kalsiyum algılayan reseptörün yukarı regülasyonu meydana gelir. Bu reseptörün yukarı regülasyonu sonucuyla kalsiyum-PTH geri bildirimini etkiler. Böylece hücre içi kalsiyum birikimi meydana gelebilir. Sonuçta dolaşımdaki iyonize kalsiyum miktarında azalma meydana gelir (Leaf ve Christov, 2019).

2.2. Akut Böbrek Hasarı

Akut böbrek hasarı (ABH) ilk olarak beşeri hekimlikte kullanılmaya başlanan, akut böbrek yetmezliği (ABY) teriminin yerini alan bir terimdir (Monaghan ve diğerleri, 2012; Bird ve Walker, 2015). Akut böbrek yetmezliği replasman tedavisi gerektiren ve daha çok son dönem aşamayı ifade etmektedir (Monaghan ve diğerleri, 2012; Bird ve Walker, 2015). Ancak akut böbrek hasarı böbrek fonksiyonlarının iyileşmesi açısından daha umut verici olan, başarı olasılığı yüksek, erken tedavi potansiyeli olan bir durumdur. Veteriner hekimlikte ABH için kesin tanım yapılmamakla birlikte, böbrek fonksiyonunda ani bir azalmanın glomerüler filtrasyon, idrar üretimi ve tübüler fonksiyonda değişikliklere yol açması olarak tanımlanabilmektedir (Monaghan ve diğerleri 2012; Kerl ve Langston, 2013). Bu değişiklikler sıvı, elektrolit ve asit-baz dengesinin sağlanamamasıyla sonuçlanır ve azotemiye yol açabilmektedir (Monaghan ve diğerleri 2012).

Akut böbrek hasarının patofizyolojisi oldukça karmaşık olmakla birlikte başlangıç, uzatma, sürdürme ve iyileşme olarak dört aşamada gerçekleşmektedir. Birinci veya başlangıç aşaması, böbreğe yönelik patolojik sürecin başladığı böbrek hasarı sırasında ve hemen sonrasında meydana gelmektedir. İkinci aşama, iskemi, hipoksi, inflamasyon ve hücrel hasarın devam ettiği, hücrel apoptoz, nekroz veya her ikisine yol açan uzatma aşamasıdır. Klinik ve laboratuvar anormallikleri ilk 2 aşamada belirgin olmayabilir. Üçüncü aşama veya idame fazı azotemi ile karakterizedir ve günlerce veya haftalarca sürebilir (Monaghan ve diğerleri 2012). İdrar üretimi oldukça değişken olmasına rağmen, bu aşamada oligüri (saatte kg vücut ağırlığı başına <0,5 mL idrar) veya anüri (idrar üretiminin olmaması) meydana gelebilir. Dördüncü aşama, azoteminin düzeldiği ve böbrek tübüllerinin onarıldığı iyileşmedir. Bu aşamada renal tübüler fonksiyonun kısmi restorasyonu ve biriken solütlerin ozmotik diürezisi sonucu belirgin poliüri ortaya çıkabilir. Böbrek fonksiyonu normale dönebilir veya hasara neden olan etken ortadan kaldırılmadığı takdirde kronik böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilen böbrek yetmezliği gelişebilir (Bird ve Walker, 2015; Cl  roux ve diğerleri, 2017).

Özellikle kedilerde ABH oldukça dikkat çeken bir konu haline gelmiştir. Bunun en önemli nedeninin pet hayvanlarında ABH ile ilişkili mortalite oranlarının %50-60'ları buluyor olması gösterilmektedir (Ross, 2011). Bu kadar yüksek mortalite çoğunlukla klinik pratikte kullanılan tanı testlerinin duyarlılıklarının düşüklüğü ile açıklanmaktadır. Özellikle kedilerde çoğı böbrek hastalığının subklinik özellikte olması ve hızlı bir progresyon göstermesi

nedeniyle veteriner hekimlerin bu hastalıkları erken evrede yakalayamamaları dolayısı ile etkili tedaviye başlayamamaları mortaliteyi etkileyen önemli bir faktördür. Bunun yanında, kedilerde özellikle FLUTD gibi hastalıklarda, klasik parametrelerle hastanın monitörizasyonu yapıldığında böbrekteki minimal hasar gözden kaçmakta bu da subklinik progresyonla kronik böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilmektedir (Cl  roux ve diğerleri 2017).

Akut böbrek hasarının kedilerde klinik önemi oldukça yüksek olmasına rağmen, diagnostik ve prognostik değerlendirilmesi oldukça kısıtlıdır. Serum kreatin (Cr) konsantrasyonu, en yaygın kullanılan biyobelirteçtir ancak renal fonksiyonların %75'i hasar görmeden serum Cr konsantrasyonunda yükselme görülmez ayrıca spresifite ve sensivitesi oldukça düşüktür (Bland ve diğerleri, 2014). Glomerüler filtrasyon hızının (GFR)   l   lmesinin, böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede en iyi yöntem olduğu (referans) ve böbrek fonsiyonları ile doğru orantılı olduğu düşünülmektedir (Kerl ve Cook, 2005). Bununla birlikte, GFR   l   m teknikleri, özel ekipman ihtiyacı ve gerektirdiği titiz örnekleme prosedürleri nedeniyle birçok hasta için pratik değildir (Cobrin ve diğerleri 2013). İnsan ve veteriner hekimliğinde, böbrek hastalıklarının erken ve doğru bir şekilde teşhisinde kullanılmak üzere yeni biyobelirteçlerin geliştirilmesi hayati bir gereklilik olarak görülmektedir.

2.3. Karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein (L-FABP)

Karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein (L-FABP), hepatositlerin ve proksimal tubüler epitel hücrelerinin sitoplazmasında yer alan düşük moleküler ağırlıklı, 14 kDa'lık bir proteindir (Yamamoto ve diğerleri, 2007; Xu ve diğerleri, 2015; Kongtasai ve diğerleri, 2022). Ayrıca ince bağırsak, akciğer ve pankreasta da eksprese edilmektedir (Smaters ve Petersen, 2011; Kongtasai ve diğerleri, 2022). Böbreklerde L-FABP, proksimal tübüler hücrelere enerji sağlayan yağ asidi katabolizmasıyla sonuçlanan yağ asidi homeostazında önemli bir rol oynar. Ayrıca zararlı lipid peroksidasyon ürünlerini sitoplazmadan tübüler lümene taşıyarak proksimal tübülleri koruyucu etkisi de bulunmaktadır. Laboratuvar hayvanlarında L-FABP'nin renoprotektif olduğu da gösterilmiştir. Sağlıklı bireylerde dolaşımdaki L-FABP glomerüler bariyeri geçmekte ve proksimal tübüllerde geri emilmektedir (Kongtasai ve diğerleri, 2022; Kongtasai ve diğerleri, 2023). Proksimal tübüllerin iskemik hasarının ve oksidatif stresin, laboratuvar hayvanlarında ve insanlarda L-FABP'nin idrarla atılmasına neden olduğu

gösterilmiştir (Kamijo ve diğerleri, 2004; Kamijo-Ikemori ve diğerleri, 2006; Katayama ve diğerleri, 2020).

İnsanlarda, klinik ortamda uL-FABP/Cr oranı, tübülointerstisyel hasarın ciddiyetini yansıtabilen, AKI'yı tespit edebilen ve kronik böbrek yetmezliğine ilerlemesini tahmin edebilen erken tübüler hasarın bir biyobelirteçi olarak bilinmektedir (Kamijo ve diğerleri, 2005; Plesinski ve diğerleri, 2019). İdrar L-FABP/Cr' in yaş, cinsiyet ve serum kolesterol konsantrasyonu ile ilişkili olmadığı ancak anemik hastalarda önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Karaciğer hastalıklarının serum L-FABP konsantrasyonlarını önemli ölçüde etkilediği ancak uL-FABP/Cr düzeyine etki etmediği ortaya konmuştur (Kamijo ve diğerleri, 2006; Kongtasai ve diğerleri, 2022).

İnsan çalışmalarının aksine kedilerde idrar L-FABP konsantrasyonlarının değerlendirildiği oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır (Tablo 4). (Katayama ve diğerleri, 2019) deneysel AKI oluşturulan kedilerde üriner L-FABP/Cr düzeylerinin önemli oranda arttığını ortaya koymuştur. (Katayama ve diğerleri, 2020) insanlarda olduğu gibi böbrek hasarı/yetmezliği bulunan kedilerde idrarla L-FABP atılımı olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca L-FABP' nin kedilerde serum Cr ve Simetrik Dimetilarjinin (SDMA) gibi diğer biyobelirteçlerde anormal değerlerin yokluğunda bile idrara fazla miktarlarda L-FABP atılımı olduğunu bunun da akut ve kronik böbrek yetmezliği geliştirme riskini gösterebileceğini bildirmektedirler. (Kongtasai ve diğerleri, 2021) kronik böbrek yetmezlikli kedilerde idrar L-FABP/Cr düzeylerinin sağlıklılara göre yaklaşık 10 kat yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bilgilerimiz dahilinde FLUTD'lu kedilerde erken akut renal hasar riskini değerlendirmek için idrar L-FABP düzeylerinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Özellikle obstrüktif FLUTD'da beklenen tubuler iskemi ve renal oksidatif stress düşünüldüğünde etkilenen kedilerde AKI geliştirme potansiyelinin ortaya konması için uL-FABP düzeyinin yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Tablo 4. Kedilerde L-FABP ile ilgili yapılmış çalışmalar ve sonuçları.

Çalışmalar ve sonuçları
Yayın: Temporal changes in urinary excretion of liver-type fatty acid binding protein (L-FABP) in acute kidney injury model of domestic cats: a preliminary study (<i>Katayama ve diğerleri, 2019</i>) Sonuç: AKI'lı kedilerde bariz yapısal hasar olmadan L-FABP atılımının artması başlangıç patofizyolojik tepkilerinin erken tespitinde potansiyel bir biyobelirteç olduğunu göstermiştir.
Yayın: Renal expression and urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein in cats with renal disease (<i>Katayama ve diğerleri, 2020</i>) Sonuç: L-FABP'nin, kedi böbreklerinde gelişen patofizyolojik olayların varlığını tespit etmek için potansiyel bir biyobelirteç olduğu ve geleneksel olarak kullanılan diğer biyobelirteçlerin değer aralıklarına kıyasla yüksek miktarlarda uL-FABP atılımına sahip kedilerde renal hastalık yönünden şüpheleri doğrulamıştır.
Yayın: Liver-type fatty acid-binding protein and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in cats with chronic kidney disease and hyperthyroidism (<i>Kongtasai ve diğerleri, 2021</i>) Sonuç: Sağlıklı kediler ve kronik böbrek hastalıklı kediler arasında yalnızca uL-FABP/Cr oranında belirgin farklılıklar gözlenmesiyle birlikte kedilerde erken böbrek hasarının tespitinde umut verici bir biyobelirteç olduğu vurgulanmıştır.
Yayın: Urinary liver-type fatty acid-binding protein in clinically healthy elderly cats: Evaluation of its potential to detect IRIS stage 1 chronic kidney disease and borderline proteinuria (<i>Kongtasai ve diğerleri, 2023</i>) Sonuç: Sağlıklı yaşlı kedilerin çoğunda IRIS stage-1 kronik böbrek yetmezliği ve sınırdaki proteinüriden bağımsız olarak idrarda L-FABP saptanamamıştır.

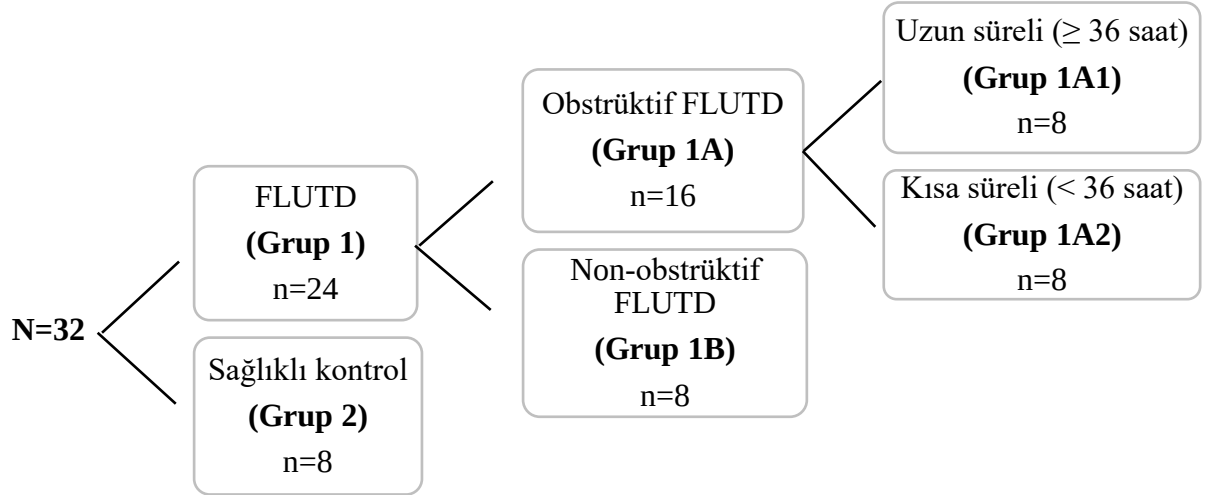
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun (ADÜ - HADYEK) 09.03.2023 tarihli ve 64583101/2023/33 sayılı izni (EK-1) ile gerçekleştirilmiştir.

3.1. Hayvan Materyali ve Çalışma Grupları

Araştırmaya Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Hastanesi İç Hastalıkları Poliklinikleri'ne getirilen FLUTD'un tipik klinik bulgularını taşıyan 6 aydan büyük ve her iki cinsiyetteki kediler ve sağlıklı görünen kediler dahil edildi. Diyabet, karaciğer hastalığı veya kronik böbrek hastalığı gibi bilinen başka hastalıkları olan veya steroid ve/veya diüretik gibi herhangi bir ilaçla tedavi edilen kediler çalışmaya alınmadı. Çalışmanın sağlıklı kontrol grubunu klinik muayene, tam kan, serum Cr, BUN ve K değerlerine göre sağlıklı bulunan kediler oluşturdu. Çalışmaya dahil edilen kedilerin sahiplerinden yazılı aydınlatılmış onam formu (EK-2) alındı.

Araştırmada; FLUTD'lu (Grup 1) ve sağlıklı (Grup 2) olmak üzere 2 temel grupta toplam 32 kedi değerlendirildi. Alt üriner sistem hastalıklı kediler obstrüktif (Grup 1A) ve non-obstrüktif (Grup 1B) olarak 2 alt grupta, obstrüktif kediler ise uzun (≥ 36 saat) süreli (Grup 1A1) ve kısa (<36 saat) süreli (Grup 1A2) obstrüktif olmak üzere 2 alt-alt grupta incelendi. Çalışma grupları ve her gruptaki hayvan sayıları Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Çalışma grupları.

Grup 1'e FLUTD'un hematüri, strangüri, pollaküri gibi tipik klinik bulgularını taşıyan 6 aylıktan büyük her iki cinsiyetten kediler dahil edildi. FLUTD'lu kedilere; klinik strangüri öyküsü, abdominal palpasyonda ağrı (merkezi hipogastrik bölge) ve isküri ile ilişkili mesane distansiyonu temelinde üretral obstrüksiyon tanısı koyuldu. Ayrıca mesane boyutu normal olduğunda, ancak üretrada taş görüldüğünde (ultrasonografi ya da radyografi ile) veya üretral kateterizasyon ile bariz direnç ile karşılaşılan durumlarda hastalar obstrüktif gruba dahil edildi. Obstrüktif gruba dahil edilen hastalar hasta sahibi anemnezi doğrultusunda kısa süreli (< 36 saat) obstrüksiyonlu ve uzun süreli (≥ 36 saat) obstrüksiyonlu olmak üzere 2 alt-altgrubta incelendi. Çalışmanın sağlıklı kontrol grubunu oluşturacak kediler FLUTD 'lu gruptaki kedilere göre yaş, cinsiyet ve kısırlaştırma durumu yönünden benzer olacak şekilde seçildi.

3.2. Klinik Muayene

Çalışmaya dahil edilen kedilerin tanımlayıcı özellikleri (cinsiyet, yaş, ırk) ve medikal anamnez verileri (dizüri, oligüri/anüri, pollaküri, hematüri, kusma, inapatens) kayıt edildi. Hastanın detaylı fizik muayenesi ile vital bulguları (dehidratasyon, letarji, şok) değerlendirildi. Tüm veriler “*Hasta Muayene Formu*” (EK-3)'na kayıt edildi. Değerlendirme prosedürleri herhangi bir sedasyon veya anestezi olmadan gerçekleştirildi.

3.3. Kan Analizleri

Kan örnekleri, intravenöz kateterizasyon sırasında 2 ml Etilendiamin tetraasetik asit (EDTA)'lı tüpe ve 4 ml serum ayırma tüpüne olmak üzere toplam 6 ml alındı. Toplam lökosit sayısı (TLS), EDTA'lı tüpe alınan kandan Abacus Junior Vet 5 (Diatron MI Zrt., Macaristan) otomatik tam kan cihazı ile ölçüldü. Serum ayırma tüplerine alınan kanlar 2000 x g'de 10 dakika santrifüj ile serum örnekleri elde edildi ve ölçümler için -20°C'de saklandı. Çalışma sonunda serum örneklerinden kreatin (Cr), kan üre azotu (BUN) ve potasyum (K) konsantrasyonları ticari test kitleri (Archem Diagnostik) kullanılarak, otoanalizör (Rayto Chemray 120, China) cihazında ölçüldü.

3.4. İdrar Analizleri

İdrar örnekleri trans-üretral kataterizasyon, manuel kompresyon veya sistosentez yöntemi ile en az 10 ml olacak şekilde toplandı. Toplanan idrar örnekleri, idrar muayeneleri (fiziksel, kimyasal, mikroskopik) ve uL-FABP ile Cr konsantrasyonlarının ölçümleri için 2 farklı idrar tüpüne alındı. İdrarın dipstik (Combur-Test; Roche Diagnostics, Germany) ile kimyasal muayenesi kapsamında idrar dansitesi ve PH'sı ile idrarda lökosit, nitrit, protein, glikoz, keton ve kan varlığı değerlendirildi. İdrarın mikroskopik muayenesi için idrar sedimenti nativ olarak değerlendirildi. İdrar L-FABP ve Cr konsantrasyonlarının ölçümleri için ayrılan idrar tüpü 1000g'de 15-20 dk santrifüj edildi ve idrar süpernatantı -20°C'de saklandı. İdrar L-FABP konsantrasyonları kedi spesifik (Mybiosource -MBS1608272) Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) test kiti ile ölçüldü. İdrar Cr (uCr) konsantrasyonları ise ticari test kitleri kullanılarak Archem Diagnostik RaytoChemray 120 biyokimya analizatöründe ölçüldü. uL-FABP düzeyleri idrarın dilusyon farklılıklarından etkilenmemesi için uCr'ye bölünerek uL-FABP/Cr indeks şeklinde sunuldu.

3.5. İstatistiksel Analizler

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmeleri, Statistical Package for the Social Sciences 22.0 (SPSS, IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, ABD) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm analizlerde olasılık (p değeri) $< 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Sayısal değişkenlerin dağılımları *Kolmogorov-Smirnov* testi ile kontrol edildi. Verilerin normal dağıldıkları görüldü ve sayısal değişkenlere parametrik testler uygulandı. Sayısal veriler tablo ve grafiklerde ortalama ve standart error of mean (SEM) değerleri ile sunuldu. Bu kapsamda ikili grup karşılaştırmaları *Bağımsız örneklem t testi* ile yapıldı. Üç ve dört grup karşılaştırmaları *tek yönlü varyans analizi (ANOVA)*, post-hoc karşılaştırmada *Tukey testi* kullanılarak gruplar arası farklar ve belirlenen farkın hangi grup veya gruplardan kaynaklandığı test edildi. uL-FABP/Cr ile sCr ve BUN konsantrasyonlarının korelasyonlarını değerlendirmek için *Pearson korelasyon katsayısı* hesaplandı.

Katagorik değişkenler (klinik bulgular ve idrar analizi bulguları) tablolarda yüzde (%) olarak sunuldu. Bu verilerin gruplararası karşılaştırmalarında Ki-kare Testi (Fisher'ın kesinlik testi ya da Pearson Ki-Kare test) kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya; FLUTD'lu (n=24) ve sağlıklı (n=8) olmak üzere toplam 32 kedi dahil edildi. FLUTD'lu kedilerin %83,3'ü erkek kedilerden oluşuyordu. Obstrüktif FLUTD'lu kedilerin (Grup1A) ise %100'ü erkek idi. Çalışmada değerlendirilen kediler çeşitli ırktan kedilerdi ancak %59,375'inin melez kedi olduğu dikkati çekti. Çalışmaya dahil edilen kediler 7 ay ile 78 ay arasında değişen yaş dağılımına sahiplerdi. Yaş'ın gruplar-arası değerlendirilmesinde istatistiksel anlamda önemli ($p=0,135$) bir fark bulunmadı. Çalışma gruplarının temel karakteristik özellikleri Tablo 5'de sunuldu.

Tablo 5. Çalışma gruplarındaki kedilerin temel karakteristik özellikleri.

Gruplar →	Toplam	Grup 1		Grup 2	
		Grup 1A		Grup1B	
		Grup 1A1	Grup 1A2		
Kedi Sayısı (n)	32	8	8	8	8
Cinsiyet – n (%)					
Erkek	26 (81,25)	8(100)	8(100)	4 (50)	6 (75)
Dişi	6 (18,75)	0	0	4 (50)	2 (25)
İrk – n (%)					
British Shorthair	2(6,25)	0	1(12,5)	1(12,5)	0
Scottish Fold	3(9,375)	1(12,5)	0	1(12,5)	1(12,5)
İran	4(12,5)	2(25)	1(12,5)	0	1(12,5)
Siyam	2(6,25)	0	0	1(12,5)	1(12,5)
Van	2(6,25)	0	2(25)	0	0
Melez	19(59,375)	5(62,5)	4(50)	5(62,5)	5(62,5)
Yaş (ay) ort±SEM	– 30,43±3,38	36±7,93	39,62±8,37	19,32±3,36	26,75±4,70

Alt üriner sistem hastalıklı (FLUTD) kedilerde en yaygın görülen klinik bulguların idrar kesesi dolgunluğu (%79,16), oligüri ya da anüri (%70,83), iştahsızlık (%70,83), disüri (%66,6) ve hematüri (%66,6) olduğu görüldü. Obstrüktif (Grup 1A) ve non-obstrüktif (Grup 1B)

FLUTD'lu kedilerde yaygınlık açısından klinik bulguların istatistiksel değerlendirmesinde oligüri/anüri, kusma, iştahsızlık idrar kesesi dolgunluğu ve abdominal ağrı açısından anlamlı düzeyde fark belirlendi. Grup 1A'daki obstrüktif 16 kedinin tamamında idrar kesesi dolgunluğu ve oligüri/anüri mevcuttu. Uzun (Grup 1A1) ve kısa (Grup 1A2) süreli obstrüksiyonu bulunan kediler arasında klinik bulgular açısından istatistiksel bir fark olmadığı dikkati çekti (Tablo 6).

Çalışmada kateterizasyon manual kompresyon ya da sistosentez ile idrar örnekleri elde edildi. Grup1A1'den 4, Grup1A2'den 3, Grup1B'den 1 ve Grup 1'den kediye sistosentez uygulandı. Grup 1A1'den 4, Grup1A2'den 5, Grup1B'den 3 ve Grup2'den 2 kediden idrar örnekleri idrar katateri ile toplandı. Grup 1'deki kedilerde idrarın strip ile kimyasal muayenesinde en yaygın görülen bulguların değişen derecelerde proteinüri (%100), piyüri (%100) ve hematüri (%91,66) olduğu görüldü. Grup1'deki FLUTD'lu kedilerde alt gruplara göre idrar bulgularında anlamlı bir farklılık belirlenmedi (Tablo 7). İdrar sedimentinin mikroskopik muayenesinde Grup 1A1'den 4, Grup 1A2'den 5 ve Grup 1B'den 2 kedide strüvit kristallerinin varlığı ortaya kondu. Ayrıca FLUTD'lu toplam 24 kedinin 18'inde bakteriüri belirlendi.

Tablo 6. Alt üriner sistem hastalıklı kedilerin klinik bulguları ve gruplar-arası istatistiksel değerlendirmeleri.

Bulgular \ Gruplar	Toplam (n=24)	Grup 1A (n=16)		Grup1B (n=8)	Önemlilik
		Grup 1A1 (n=8)	Grup 1A2 (n=8)		
Disüri n(%)	16(66,6)	9 (56,25)		7 (87,5)	$p^1=0,189$
		4 (50)	5 (62,5)		$p^2=0,418$
Oliguri/anüri n(%)	17(70,83)	16 (100)		1 (12,5) b	$p^1<0,001$
		8 (100) a	8 (100) a		$p^2<0,001$
Pollaküri n(%)	12(50)	6 (37,5)		6 (75)	$p^1=0,193$
		3 (37,5)	3 (37,5)		$p^2=0,386$
Kusma n(%)	6(25)	6 (37,5)		0 (0)	$p^1=0,046$
		4 (50)	2 (25,5)		$p^2=0,069$
Makroskobik hematüri n(%)	16(66,6)	11 (68,75)		5 (62,5)	$p^1=0,759$
		6 (75)	5 (62,5)		$p^2=0,829$
Dehidrasyon n(%)	13(54,16)	10 (62,5)		3 (37,5)	$p^1=0,247$
		6 (75)	4 (50)		$p^2=0,309$
Letarji n(%)	10(41,66)	8 (50)		2 (25)	$p^1=0,242$
		4 (50)	4 (50)		$p^2=0,664$
İştahsızlık n(%)	17(70,83)	14 (87,5)		3 (37,5) b	$p^1=0,021$
		8 (100) a	6 (75) a		$p^2=0,031$
İdrar Kesesi dolgunluğu n(%)	19(79,16)	16(100)		3 (37,5) b	$p^1<0,001$
		8 (100) a	8 (100) a		$p^2=0,004$
Abdominal ağrı n(%)	14(58,33)	12 (75)		2 (25) b	$p^1=0,032$
		7 (87,5) a	5 (62,5) a		$p^2=0,038$

Parantez içerisinde verilen değerler bulguların grup-içi görülme yüzdelerini ifade eder.

p¹: Grup1A ve Grup1B arasında istatistiksel önem

p²: Grup 1A1, Grup1A2 ve Grup1B arasında istatistiksel önem

a,b: farklı harfler p² için gruplararası çoklu karşılaştırmaların istatistiksel önemini ($p<0,05$) ifade eder.

Tablo 7. Alt üriner sistem hastalıklı kedilerin idrar strip bulguları ve gruplar-arası istatistiksel değerlendirmeleri.

Gruplar İdrar Strip Bulguları		Grup 1A (n=16)		Grup1B (n=8)	Önemlilik
		Grup 1A1 (n=8)	Grup 1A2 (n=8)		
Dansite (ort±SEM)		1026,8±2,57		1025,0±1,88	$p^1=0,613$ $p^2=0,063$
		1031,87±3,65	1021,87±2,82		
pH (ort±SEM)		6,9±0,26		6,5625±0,23	$p1=0,348$ $p2=0,714$
		6,87±0,39	6,93±0,44		
Protein n(%)	+1	3(18,75)		2 (25)	$p^1=0,918$ $p^2=0,880$
		2(25)	1(12,5)		
	+2	8(50)		4 (50)	
		3 (37,5)	5 (62,5)		
	+3	5(31,25)		2 (25)	
		3 (37,5)	2(25)		
Lökosit n(%)	+1	6(37,5)		2(25)	$p^1=0,592$ $p^2= 0,325$
		3(37,5)	3(37,5)		
	+2	3(18,75)		3(37,5)	
		3(37,5)	0		
	+3	7(43,75)		3(37,5)	
		2(25)	5(62,5)		
Kan n(%)	+1	5(31,25)		4(50)	$p^1=0,513$ $p^2= 0,852$
		3(37,5)	2(25)		
	+2	7(43,75)		3(37,5)	
		3(37,5)	4(50)		
	+3	3(18,75)		0	
		2(25)	1(12,5)		

Parantez içerisinde verilen değerler bulguların grup-içi görülme yüzdelerini ifade eder.

p^1 : Grup1A ve Grup1B arasında istatistiksel önem

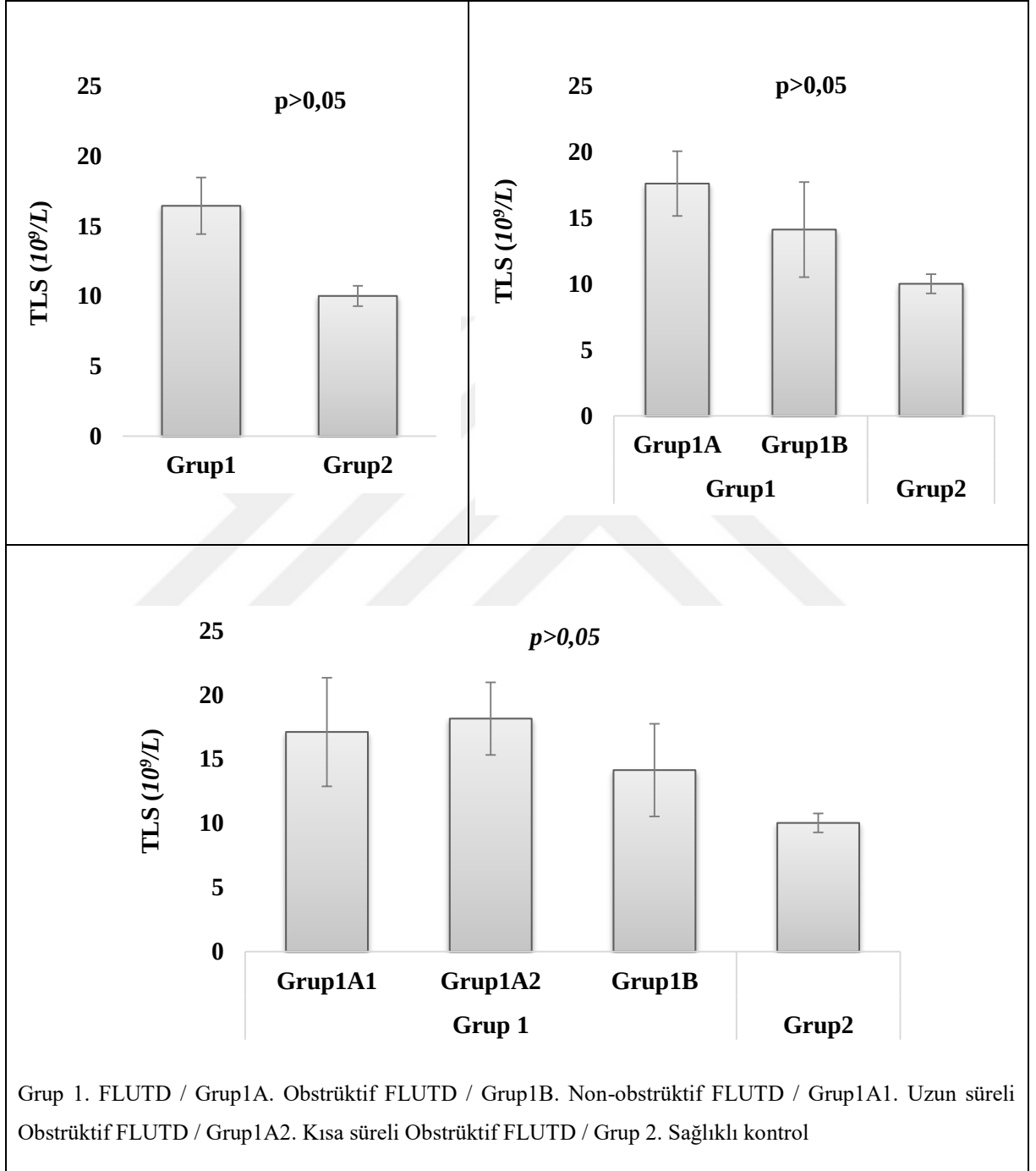
p^2 : Grup 1A1, Grup1A2 ve Grup1B arasında istatistiksel önem

Çalışmada kan analizleri kapsamında TLS ve serum K, BUN ve sCr konsantrasyonları değerlendirildi. FLUTD'lu kedilerin (Grup 1) TLS'ı ($16,46 \pm 2,01 \text{ } 10^9/\text{L}$), sağlıklı kontrol (Grup 2) grubundakilere göre sayısal olarak yüksek görülse de bu yükseklik istatistiksel anlamlılığa ($p=0,080$) ulaşmadı. Benzer şekilde obstrüktif FLUTD'lu kedilerin TLS'si non-obstrüktif gruba göre sayısal olarak yüksek olmakla birlikte bu yükseklik istatistiksel olarak anlamsızdı (Şekil 2). Ortalama serum K konsantrasyonlarının grup, alt grup ve alt-alt gruplar arasında istatistiksel değerlendirilmesinde anlamlı bir fark bulunmadı (Şekil 3.). Ancak Grup 1A1'deki uzun süreli obstrüksiyonlu kedilerin 3'ünde orta şiddette ($6-8 \text{ mg/dl}$) 1'i hafif şiddette ($5-6 \text{ mg/dl}$) olmak üzere toplam 4 kedide hiperkalemi mevcuttu. Grup 1A2 ve Grup 1B'de ise 1 orta şiddette 1 hafif şiddette olmak üzere 2'şer kedide hiperkalemi belirlendi. Serum BUN konsantrasyonları Grup 1'deki ($79,03 \pm 13,9 \text{ mg/dl}$) kedilerde Grup 2'dekilere ($43,62 \pm 7,58 \text{ mg/dl}$) göre yüksek bulundu ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Alt grupların gruplar-arası değerlendirilmesinde en yüksek ortalama BUN konsantrasyonuna sahip olan grubun uzun süreli obstrüktif FLUTD'lu kedilerden oluşan Grup1A1 ($114,29 \pm 33,99 \text{ mg/dl}$) olduğu görüldü. Ayrıca bu yükseklik Grup 1A2 ($51,34 \pm 10,63 \text{ mg/dl}$) ve Grup 2'deki ($43,62 \pm 7,58 \text{ mg/dl}$) kedilerin ortalama BUN konsantrasyonlarına göre istatistiksel olarak anlamlıydı (Şekil 4). FLUTD'lu kedilerin sCr konsantrasyonları sağlıklı kontrol grubuna göre önemli düzeyde ($p=0,034$) yüksekti. Bu kapsamda uzun süreli üretral obstrüksiyonlu kedilerin (Grup 1A1) ortalama sCr konsantrasyonları ($4,14 \pm 0,91 \text{ mg/dl}$) diğer gruplara göre ileri düzeyde anlamlı ($p=0,005$) yüksek bulundu. Grup 1 ve Grup 2'deki sCr konsantrasyonları açısından bu farkın büyük oranda Grup1A1 kaynaklı olduğu dikkati çekti (Şekil 5).

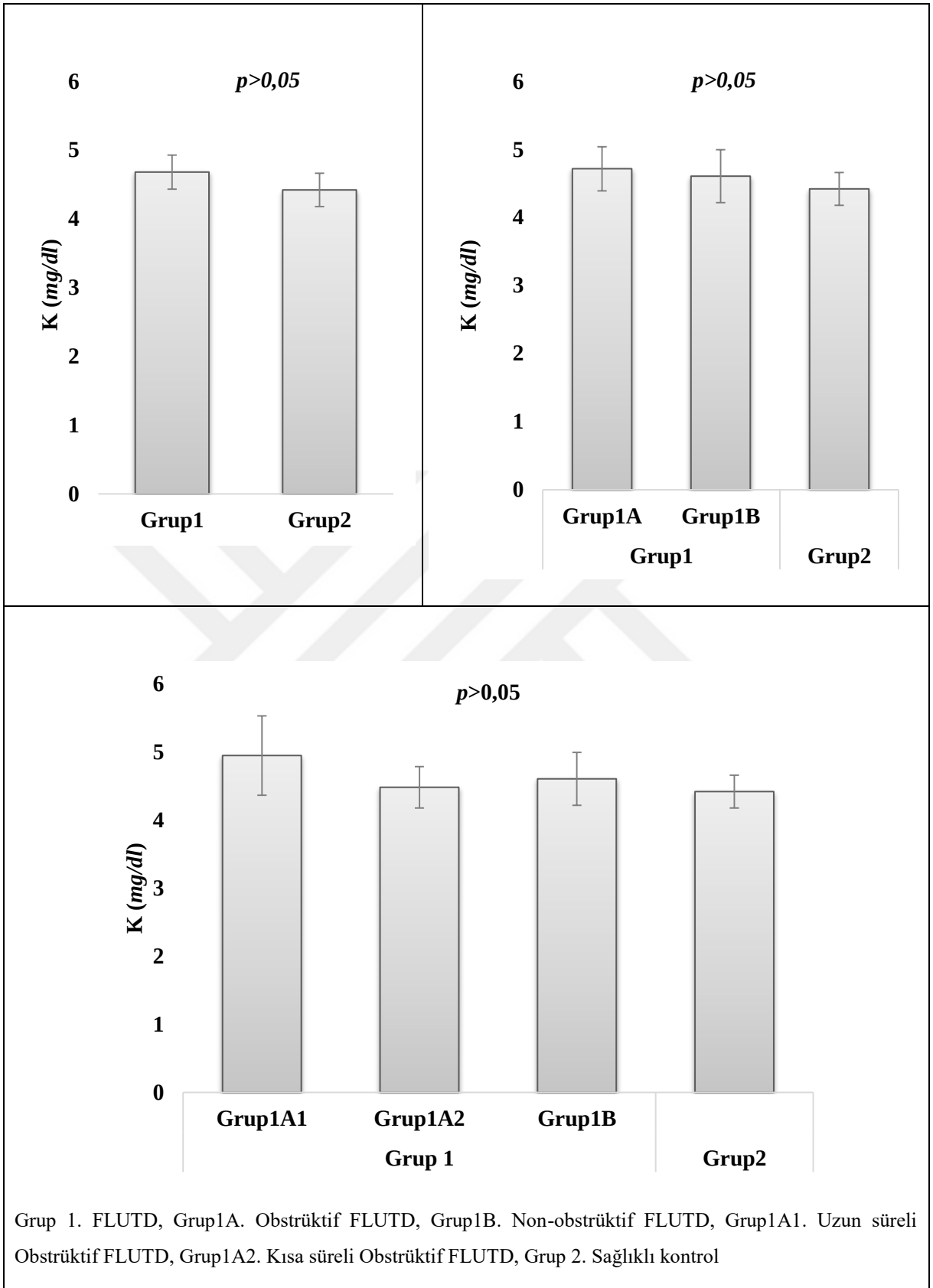
Çalışmada ölçülen uL-FABP konsantrasyonları idrarın farklı zaman ve farklı durumlardaki dilusyon farklılıklarından etkilenmemesi için idrar Cr konsantrasyonuna bölünerek indeks (uL-FABP/Cr) şeklinde sunuldu. Bu kapsamda uL-FABP/Cr düzeylerinin FLUTD'lu kedilerde (Grup 1) sağlıklı kedilere göre istatistiksel olarak yüksek ($p=0,043$) olduğu görüldü. Alt ve alt-alt gruplar arası değerlendirmede ise bu yüksekliğin büyük oranda uzun süreli obstrüksiyonlu kedilerden ($18,10 \pm 2,64 \text{ mcg/g}$) kaynaklandığı görüldü. Kısa süreli üretral obstrüksiyonu olan kedilerin ($13,97 \pm 2,57 \text{ mcg/g}$) ise sayısal olarak non-obstrüktif FLUTD'lu ($10,45 \pm 1,27 \text{ mcg/g}$) ve sağlıklı kedilerin ($8,86 \pm 0,94 \text{ mcg/g}$) düzeylerine göre sayısal olarak yüksek olduğu ancak bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadığı dikkati çekti (Şekil 6).

İdrar L-FABP/Cr düzeyleri ile sCr ve serum BUN konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için korelasyon analizi yapıldı. Bu kapsamda Şekil 7'deki dağılım grafiklerinde

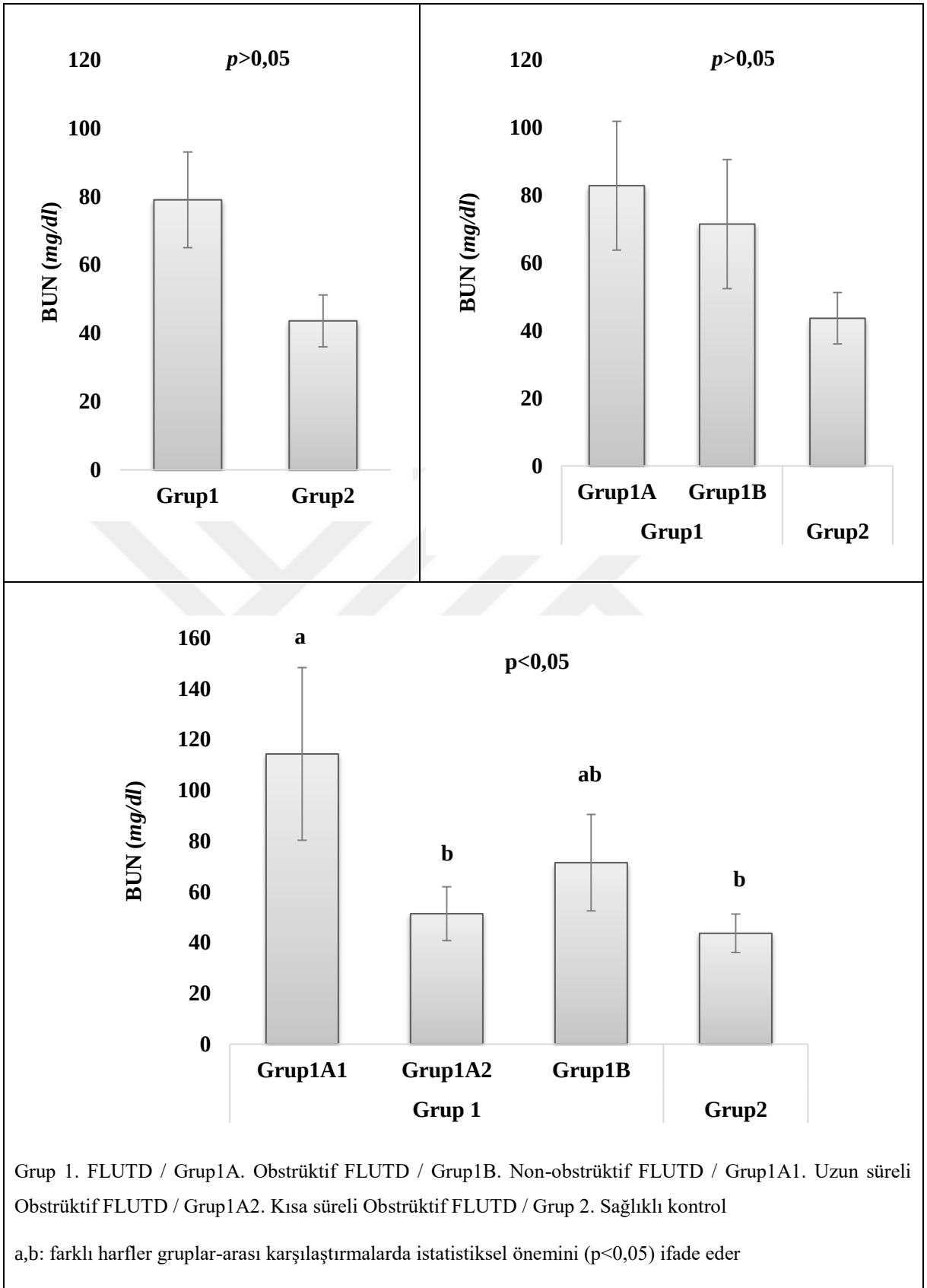
de görüldüğü üzere uL-FABP/Cr ile sCr arasında orta derecede güçlü ($r=0,646$) pozitif yönde bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel olarak ileri düzeyde ($p<0,001$) anlamlı olduğu ortaya kondu. Ayrıca uL-FABP/Cr ile BUN arasında da $r=0,549$ ($p<0,01$) düzeyinde pozitif yönlü bir ilişki belirlendi.



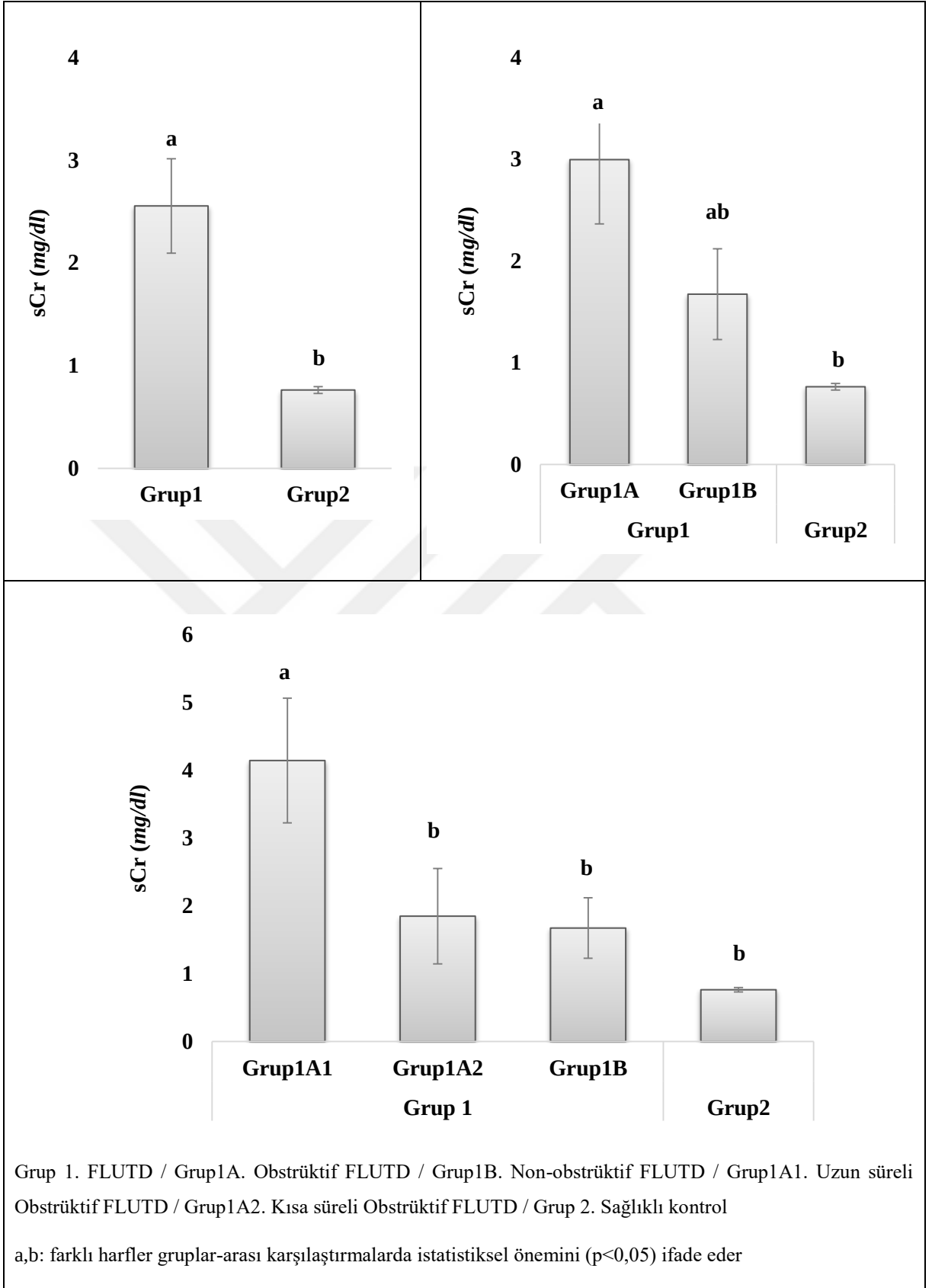
Şekil 2. Çalışma gruplarının toplam lökosit sayıları (TLS) ve gruplar-arası istatistiksel değerlendirmeleri.



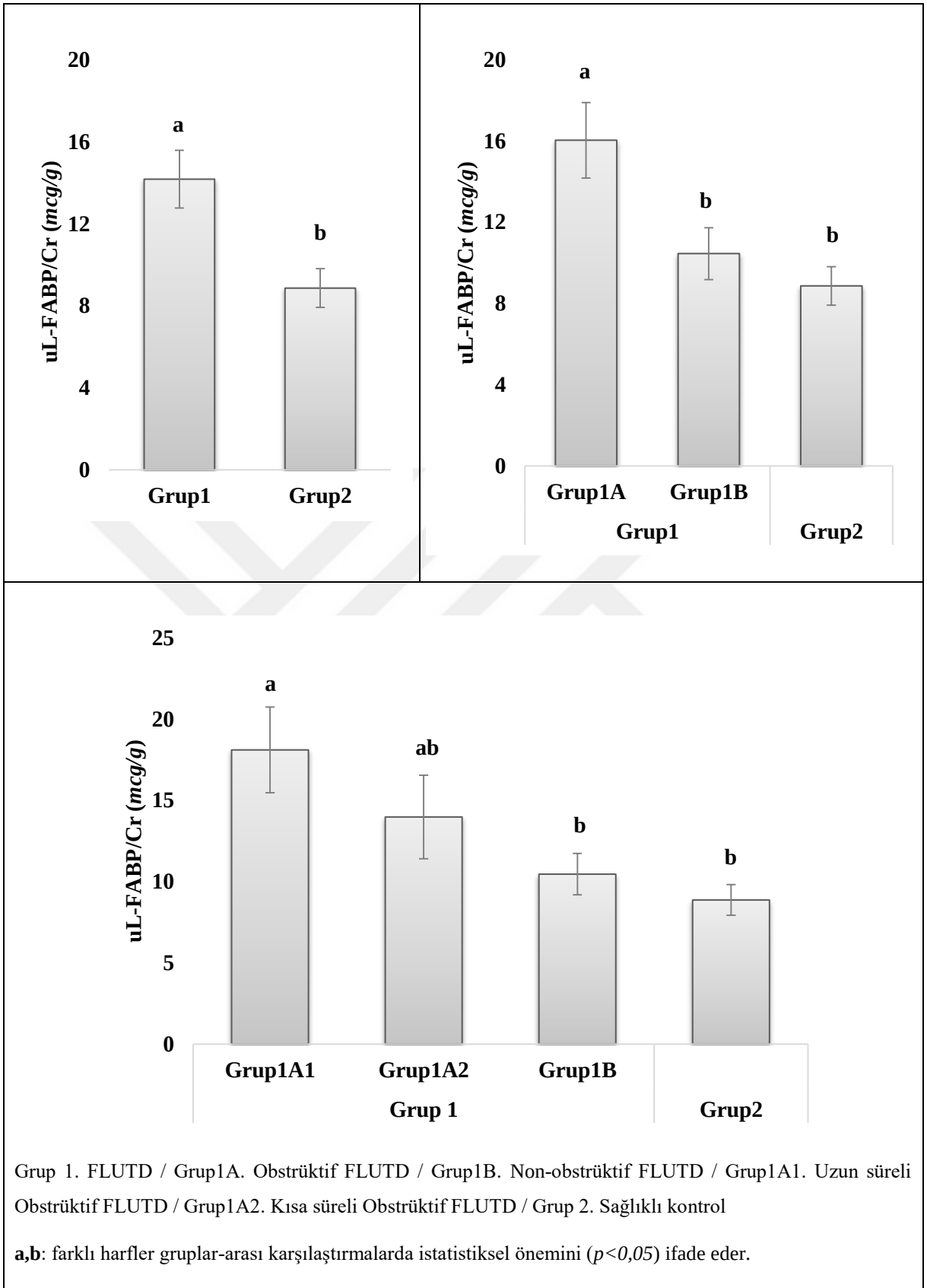
Şekil 3. Çalışma gruplarının serum potasyum (K) konsantrasyonları ve gruplar-arası istatistiksel değerlendirmeleri.



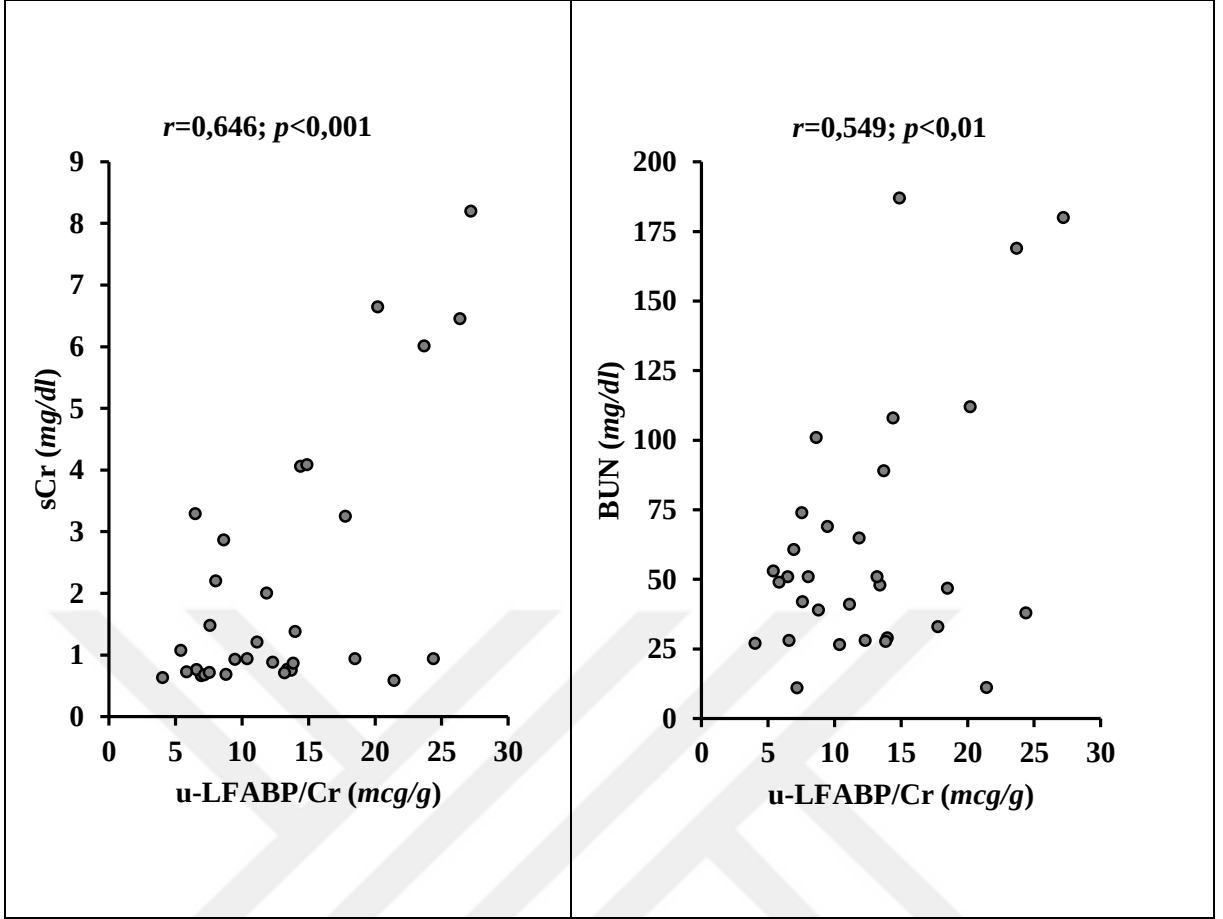
Şekil 4. Çalışma gruplarının kan üre nitrojen (BUN konsantrasyonları ve gruplar-arası istatistiksel değerlendirmeleri.



Şekil 5. Çalışma gruplarının serum kreatin (sCr) konsantrasyonları ve gruplar-arası istatistiksel değerlendirmeleri.



Şekil 6. Çalışma gruplarının idrar L-FABP/Cr düzeyleri ve gruplar-arası istatistiksel değerlendirmeleri.



Şekil 7. Çalışmaya dahil edilen kedilerin u-LFABP/Cr düzeyleri ile sCr ve BUN konsantrasyonlarının korelasyonlarını gösteren dağılım grafikleri.

5. TARTIŞMA

Kedilerin alt üriner sistem hastalıkları (FLUTD) gerek yaygınlığı gerekse yaşamı tehdit edebilecek boyutlara ulaşabilen sonuçları dolayısı ile kedi hekimliğinde günümüzde de güncelliğini koruyan en önemli hastalıklardandır. Bu çalışmada obstrüktif ve non-obstrüktif FLUTD'lu kedilerin uL-FABP düzeylerinin belirlenmesi ve uL-FABP düzeyinin kısa (<36 saat) ve uzun (≥36 saat) süreli üretral obstrüksiyondan nasıl etkilendiğinin ortaya konması amaçlandı.

Kedilerin alt üriner sistem hastalıklarının görülme sıklığı ve etiyolojileri yaş, cinsiyet, ırk gibi faktörlerden etkilenmektedir. (Lekcharoensuk ve diğerleri 2001, Segev ve diğerleri 2011, Kovarikova ve diğerleri 2020). FLUTD etiyolojisine de bağlı olarak çoğunlukla genç ve orta yaşlı kedilerde görülmektedir (Gunn-Moore 2003). Bu çalışmada değerlendirilen kedilerin çoğunluğunun genç ve orta yaşlı (30,43±3,38 ay) kedilerden oluşması önceki verilerle tutarlılık göstermektedir (Lekcharoensuk ve diğerleri 2001, Segev ve diğerleri 2011). Özellikle kısırlaştırılmış erkek kediler nispeten uzun ve dar üretraları nedeniyle FLUTD açısından daha büyük risk taşıdıkları bildirilmektedir. Çalışmamızda da klasik bilgilerle uyumlu olarak FLUTD'lu kedilerden oluşan Grup 1'in %81,25'i erkek kedilerden oluşmaktaydı (Tablo 5). Hatta obstrüktif FLUTD'lu Grup1A'nın tamamının erkek kediden oluşması önceki üretral obstrüksiyonlu kedilerin değerlendirildiği çalışmalara (Lee ve Drobatz, 2003; Segev ve diğerleri, 2011; Sumner ve Rishniw, 2017) benzerlik göstermektedir. Bu çalışmada FLUTD'den en çok etkilenen kedi ırkı, Türkiye'de en sık beslenen kediler olan melez ırklardır. İkincisi İran kedileriydi (Lekcharoensuk ve diğerleri,2001), herhangi bir cins yatkınlığı belirlenmemiş olmasına rağmen İran ve Himalaya kedilerinde FLUTD riskinin daha yüksek olabileceğini açıklamıştır (Lekcharoensuk ve diğerleri, 2001; Saevik ve diğerleri, 2011; Kovarikova ve diğerleri, 2020). Bu çalışmada gruplar arasında kedilerin temel özellikleri açısından belirgin bir fark belirlenmemiştir (Tablo 5). Obstrüktif FLUTD'lu kedilerin uzun veya kısa süreli tıkanıklığa sahip olması hasta sahibinin ilgisi ve belirtilerin erken tanınmasıyla ilgili olabilir.

Alt üriner sistem hastalıklı kedilerde klinik bulgular, üriner sistemdeki inflamasyonun boyutuna, obstrüksiyonun olup olmamasına hatta obstrüksiyonun derecesine ve süresine bağlı olarak değişmektedir (Joseph ve diğerleri, 1996). Etkilenen kedilerde disüri, oligüri/anüri, hematüri, idrar kesesi dolgunluğu ve abdominal ağrı gibi üriner sisteme lokalize semptomlar

ve/veya dehidrasyon, kusma, letarji ve şok gibi polisistemik bulgular ortaya çıkabilir (Segev ve diğerleri 2011, Neri ve diğerleri 2016). Çalışma kedilerinin tamamında gözlemlenen klinik belirtiler, yukarıda belirtilen önceki raporlarla uyumluydu. Bu çalışmada Grup 1A'daki kedilerin obstrüksiyon varlığının belirlenmesi FLUTD'lu klinik strangüri öyküsü, abdominal palpasyonda ağrı (merkezi hipogastrik bölge) ve isküri ile ilişkili idrar kesesi distansiyonu temelinde yapıldı. Bu nedenle bu gruptaki kedilerin tamamında idrar kesesi dolgunluğu ve oligüri/anüri mevcuttu ve bu klinik bulgular non-obstrüktif Grup 1B'ye göre istatistiksel olarak daha sıkı (Tablo 7). Ayrıca Grup 1A1'deki kedilerde dehidrasyon, kusma ve letarji gibi polisistemik bulguların Grup 1A2'ye göre daha yüksek orandaydı. Bunun bir açıklaması, hastalığın klinik şiddetinin obstrüksiyonun süresiyle yakından ilişkili olması olabilir.

Alt üriner sistem hastalıklı kedilerde en yaygın görülen idrar bulguları hematüri, proteinüri ve piyüri olduğu bilinmektedir (Fischer ve diğerleri 2009, Kovarikova ve diğerleri 2020). Özellikle obstrüktif FLUTD için idrar akışı tam olarak sağlanamadığından idrar kesesi içindeki basınç artar. Hematüri, yüksek intravezikal basınca bağlı submukozal kanama ile ilişkili olabilir. Tıkanıklıktan sonraki 10 saat içinde submukozal kanama ve epitelde nekroz meydana geleceği rapor edilmektedir (Fischer ve diğerleri 2009, Kovarikova ve diğerleri 2020). FLUTD'li kedilerde proteinürinin kökeni ise büyük olasılıkla post-renal kaynaklıdır (Segev ve diğerleri 2011). Alt üriner sistem hastalıklarının ve üretral tıkanıklığın hem nedeni hem de sonucu olan inflamatuvar süreçler, değişen derecelerde piyüri ve hematüri ile sonuçlanmaktadır (Segev ve diğerleri 2011). Bu çalışmadaki kedilerin idrar tahlilinde en sık görülen bulgular (Tablo 7) hematüri, proteinüri ve piyüri idi. Çalışmamızda idrar tahlilinde gözlenen değişiklikler ve sıklıkları daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olup benzer nedenlerle açıklanabilir.

Kedilerin alt üriner sistem hastalıkları özellikle obstrüktif FLUTD post-renal akut böbrek hasarının en yaygın ve hayati nedenidir. Obstrüktif olaydan sonraki 24 saat içinde böbrek fonksiyon kaybı ve akut böbrek hasarı rapor edilmiştir. Akut böbrek hasarının başlıca biyokimyasal değişiklikleri azotemi ve hiperkalemidir (Joseph ve diğerleri 1996, Fischer ve diğerleri 2009). Bu çalışmada ortalama serum K konsantrasyonlarının grup, alt grup ve alt-alt gruplar arasında istatistiksel değerlendirilmesinde anlamlı bir fark bulunmadı (Şekil 3.). Ancak Grup 1A1'deki uzun süreli obstrüksiyonlu kedilerin 3'ünde orta şiddette ($6-8\text{mg/dl}$), 1'i hafif şiddette ($5-6\text{mg/dl}$) olmak üzere toplam 4 kedide hiperkalemi mevcuttu. Grup 1A2 ve Grup 1B'de ise 1 orta şiddette 1 hafif şiddette olmak üzere 2'şer kedide hiperkalemi belirlendi. Bizim çalışmamızda da görüldüğü üzere üretral obstrüksiyon hatta uzun süreli üretral obstrüksiyon,

FLUTD'lu kedilerde hiperkaleminin en önemli nedenlerindendir (Jones ve diğerleri 2022). Fazla potasyum böbrekler tarafından sürekli olarak atılmaktadır ve idrar K konsantrasyonları serumdakinden birkaç kat daha yüksektir (Jones ve diğerleri 2022). Özellikle uzun süreli obstrüktif FLUTD'lu Grup 1A1' de şekillenen değişen derecelerdeki hiperkalemi oligüri/anüri ile ilişkili idrarla K atılımının gerçekleşmemesinden kaynaklanmaktadır (Molitoris 2022).

Üretral obstrüksiyon, glomerüler filtrasyon hızında ani ve ciddi bir azalmaya yol açarak post-renal azotemiye neden olmaktadır. Tubuler atrofi, fibrozis ve apoptozise ek olarak renal interstisyel inflamasyon ve ödem de görülebilir. Dahası, post-renal azotemi intrinsik bir akut böbrek hasarına dönüşebilmektedir (Monaghan ve diğerleri 2012; da Nóbrega ve diğerleri 2024). Bu çalışmada da özellikle uzun süreli obstrüktif FLUTD'lu gruptaki kedilerde serum BUN ve Cr konsantrasyonlarında önemli farklılıklar belirlendi (Şekil 4-5). Serum BUN konsantrasyonlarına bakıldığında en yüksek ortalama BUN konsantrasyonuna sahip olan grubun uzun süreli obstrüktif FLUTD'lu kedilerden oluşan Grup1A1 ($114,29 \pm 33,99$ mg/dl) olduğu görüldü. Ayrıca bu yükseklik Grup 1A2 ($51,34 \pm 10,63$ mg/dl) ve Grup 2'deki ($43,62 \pm 7,58$ mg/dl) kedilerin ortalama BUN konsantrasyonlarına göre istatistiksel olarak anlamlıydı. Serum Cr konsantrasyonları açısından da FLUTD'lu kedilerin ortalama değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olduğu ve bu yüksekliğin uzun süreli obstrüksiyonlu Grup1A1'deki kedilerden kaynaklandığı görüldü. Özellikle bu parametrelerin kısa süreli obstrüktif FLUTD'lu ve non-obstrüktif FLUTD'lu grupların sağlıklı kontrol grubuna (Grup 2) göre istatistiksel olarak farklı bulunmaması dikkat çekiciydi. Bu da önceki çalışma sonuçları (Dinler Ay ve diğerleri, 2021; da Nóbrega ve diğerleri 2024) ve klasik bilgilerle uyumlu olarak bu parametrelerin obstrüksiyonun süresi ile yakın ilişkili olduğunu göstermektedir.

Karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein (L-FABP), hepatositlerin ve proksimal tubuler epitel hücrelerinin sitoplazmasında yer alan düşük moleküler ağırlıklı, 14 kDa'lık bir proteindir (Yamamoto ve diğerleri, 2007; Xu ve diğerleri, 2015; Kongtasai ve diğerleri, 2022). Sağlıklı bireylerde dolaşımdaki L-FABP glomerüler bariyeri geçmekte ve proksimal tübüllerde geri emilmektedir (Kongtasai ve diğerleri, 2022; Kongtasai ve diğerleri, 2023). Böbrekte oluşan proksimal tubulus iskemisi ve böbrekte oksidatif stres sonucu geri emilemeden idrarda atılması söz konusudur (Yamamoto ve diğerleri, 2007; Xu ve diğerleri, 2015; Kongtasai ve diğerleri, 2022). İnsanlarda, klinik ortamda uL-FABP/Cr oranı, tübülointerstisyel hasarın ciddiyetini yansıtabilen, ABH'yi tespit edebilen ve kronik böbrek yetmezliğine ilerlemesini tahmin edebilen erken tübüler hasarın bir biyobelirteci olarak bilinmektedir (Kamijo ve diğerleri, 2005;

Plesinski ve diğerleri, 2019). İnsan çalışmalarının aksine kedilerde idrar L-FABP konsantrasyonlarının değerlendirildiği oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır. Katayama ve diğerleri (2019) deneysel ABH oluşturulan kedilerde uL-FABP/Cr düzeylerinin önemli oranda arttığını ortaya koymuştur. İnsanlarda olduğu gibi böbrek hasarı/yetmezliği bulunan kedilerde idrarla L-FABP atılımı olduğu gösterilmiştir (Katayama ve diğerleri, 2020). Ayrıca L-FABP'nin kedilerde serum Cr ve SDMA gibi diğer biyobelirteçlerde anormal değerlerin yokluğunda bile idrara fazla miktarlarda L-FABP atılımı olduğunu bunun da akut ve kronik böbrek yetmezliği geliştirme riskini gösterebileceğini bildirmektedirler (Kongtasai ve diğerleri 2022). Bilgilerimiz dahilinde FLUTD'lu kedilerde ya da üretral obstrüksiyonu olan kedilerde uL-FABP düzeyini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Obstrüktif nefropatili insanlarda ise idrar L-FABP'nin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Xie ve diğerleri (2014) obstrüktif nefropatili olan ABH hastalarının kötü prognozunu öngörmede, uL-FABP'nin erken bir tarama parametresi olduğunu göstermiştir. Ayrıca, vezikoüreteral reflülü hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, idrar L-FABP düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Parmaksız ve diğerleri, 2015). Ancak Noyan ve diğerleri (2015), hidronefrozlu çocuklar ve kontroller arasında uL-FABP düzeylerinin önemli ölçüde farklılık göstermediğini ortaya koymuştur. Bu çalışmada obstrüktif FLUTD'lu kedilerin uL-FABP/Cr düzeyleri sağlıklı ve non-obstrüktif FLUTD'lu gruplara göre yüksek bulundu. Ayrıca FLUTD'lu kedilerin uL-FABP/Cr ile sCr ve BUN değerleri arasında orta derecede güçlü, pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar belirlendi (Şekil 7). Bu çalışmada etkilenen kedilerde renal biyopsi yapılarak böbrekte şekillenen patoloji değerlendirilmemiş olsa da üretral obstrüksiyon sonucu artmış renal hidrostatik basınç kaynaklı muhtemel tubuler iskemi ve renal oksidatif stress bu kedilerdeki uL-FABP ilişkili bu bulguların bir nedeni olabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında alt üriner sistem hastalıklı kedilerde uL-FABP/Cr düzeyleri ilk kez ortaya kondu. Bu kapsamda uL-FABP/Cr'in FLUTD'lu kedilerde sağlıklılara göre önemli düzeyde yüksek olduğu görüldü. Ayrıca üretral obstruksiyonu bulunan kedilerin uL-FABP/Cr düzeylerinin non-obstrüktif FLUTD'lu kedilere göre yüksek bulundu. Bununla birlikte, çalışmada değerlendirilen kedilerin uL-FABP/Cr düzeyleri ile sCr ($r=0,646$; $p<0,001$) ve BUN da $r=0,549$ ($p<0,01$) düzeyleri arasında da orta derecede güçlü pozitif yönde korelasyonlar belirlendi.

Bu çalışma, kedilerde gerçekleştirilen uL-FABP ile ilgili az sayıda bilimsel çalışma verilerine katkı sunmaktadır. İleriki çalışmalarda bu parametrenin özellikle obstrüktif FLUTD'lu kedilerin tedavi monitörizasyonu ve prognostik değerlendirilmesinde yararı değerlendirilebilir. Ayrıca insanlarda erken dönem böbrek hasarının belirlenmesinde etkisi çok sayıda çalışma ile kanıtlanmış olan bu parametrenin özellikle acil kliniklerinde pratik olarak ölçüm imkanı sağlayan hasta-başı semikuantitatif hızlı test kitleri mevcuttur. Kedilerde de bu parametrenin ABH açısından öneminin daha kapsamlı ortaya konması ve ile ilgili literatür bilgilerinin genişletilmesi, insanlardakine benzer hızlı test kitlerinin geliştirilmesi için alt yapı oluşturacaktır.

KAYNAKLAR

- Bird, L. ve Walker, D. (2015). Pathophysiology of acute kidney injury. *Companion Animal*, 20(3), 142-147.
- Bland, S. K., Côté, O., Clark, M. E., DeLay, J., & Bienzle, D. (2014). Characterization of kidney injury molecule-1 in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(5), 1454-1464.
- Buffington, C. A., Chew, D. J., Kendall, M. S., Scrivani, P. V., Thompson, S. B., Blaisdell, J. L. ve Woodworth, B. E. (1997). Clinical evaluation of cats with nonobstructive urinary tract diseases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 210(1), 46-50.
- Buffington, C. T. (2011). Idiopathic cystitis in domestic cats—beyond the lower urinary tract. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(4), 784-796.
- Cıngı C.Ç., Başer D.F., Tunç A.C. (2018). Kedilerde Alt İdrar Yolu Taşları. Ulutaş B, editör. *Kedilerde Alt Üriner Sistem Hastalıkları*. Ankara: Türkiye Klinikleri, p.29-33.
- Clérout, A., Alexander, K., Beauchamp, G. ve Dunn, M. (2017). Evaluation for association between urolithiasis and chronic kidney disease in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 250(7), 770-774.
- Cobrin, A. R., Blois, S. L., Kruth, S. A., Abrams-Ogg, A. C. G. ve Dewey, C. (2013). Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. *Journal of Small Animal Practice*, 54(12), 647-655.
- Cooper, E. (2018). Feline lower urinary tract obstruction. *Textbook of small animal emergency medicine*, 634-640.
- Cooper, E. S. (2015). Controversies in the management of feline urethral obstruction. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 25(1), 130-137.
- De Souza Dantas, L. M. (2018). Vertical or horizontal? Diagnosing and treating cats who urinate outside the box. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 48(3), 403-417.
- Elkhiat, S.A.M.A., Abdelbaset, A., Baraka, T., Abdelsamad, F., Ismael, S. (2019) Diagnostic value of kidney injury molecule 1 in feline lower urinary tract disease. *Bioscience Research*, 16(1), 45-53.

- Forrester, S. D. ve Roudebush, P. (2007). Evidence-based management of feline lower urinary tract disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37(3), 533-558.
- Gerber, B., Boretto, F. S., Kley, S., Laluha, P., Müller, C., Sieber, N. ve Reusch, C. E. (2005). Evaluation of clinical signs and causes of lower urinary tract disease in European cats. *Journal of Small Animal Practice*, 46(12), 571-577.
- Grauer, F.G. (2005). Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. *Vet Clin. Small Animall*. 35,581-596 .
- Grauger G.F. (2009). Feline Lower Urinary Tract Disease. In: Nelson RW, Couto CG, eds. *Small Animal Internal Medicine*. 4th ed. Missouri: Elsevier, p.677-83.
- Gunn-Moore, D. A. (2003). Feline lower urinary tract disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 5(2), 133-138.
- Hauser, P. J., VanGordon, S. B., Seavey, J., Sofinowski, T. M., Ramadan, M., Abdullah, S. ve Hurst, R. E. (2015). Abnormalities in expression of structural, barrier and differentiation related proteins, and chondroitin sulfate in feline and human interstitial cystitis. *The Journal of urology*, 194(2), 571-577.
- He, C., Fan, K., Hao, Z., Tang, N., Li, G. ve Wang, S. (2022). Prevalence, Risk Factors, Pathophysiology, Potential Biomarkers and Management of Feline Idiopathic Cystitis: An Update Review. *Frontiers in Veterinary Science*, 9.
- Hostutler, R. A., Chew, D. J. ve DiBartola, S. P. (2005). Recent concepts in feline lower urinary tract disease. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 35(1), 147-170.
- Joseph, W. B., Delmar, R. F., David, J. P., Cari, A. O., Jeanne, A. B. ve Scott, A. B. (1996). Pathophysiology of urethral obstruction. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 26(2), 255-264.
- Kamijo, A., Kimura, K., Sugaya, T., Yamanouchi, M., Hikawa, A., Hirano, N. ve Omata, M. (2004). Urinary fatty acid-binding protein as a new clinical marker of the progression of chronic renal disease. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 143(1), 23-30..
- Kamijo-Ikemori, A., Sugaya, T., Obama, A., Hiroi, J., Miura, H., Watanabe, M. ve Kimura, K. (2006). Liver-type fatty acid-binding protein attenuates renal injury induced by unilateral ureteral obstruction. *The American Journal of Pathology*, 169(4), 1107-1117.

- Katayama, M., Ohata, K., Miyazaki, T., Katayama, R., Wakamatsu, N., Ohno, M. ve Miyazaki, M. (2020). Renal expression and urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein in cats with renal disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(2), 761-769.
- Kerl, M.E. ve Langston CE (2013) Recognition and prevention of hospital-acquired acute kidney injury. In: Bonagura JD, Twedt DC, eds. *Kirk's Current Veterinary Therapy XV*. Saunders Elsevier, St. Louis, MO: 845–848.
- Kerl, M. E. ve Cook, C. R. (2005) Glomerular filtration rate and renal scintigraphy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 20, 31– 38
- Kirk, C. A. ve Bartges, J. W. (2014). Feline uroliths and urethral plugs: Epidemiology, risk factors and pathogenesis. In *Scientific Proceedings Hill's Global Symposium on Feline Lower Urinary Tract Health* (pp. 15-23).
- Kirschvink, N., Lhoest, E., Leemans, J., Delvaux, F., Istasse, L., Gustin, P. ve Diez, M. (2005). Effects of feeding frequency on water intake in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*.
- Klingler, C. H. (2016). Glycosaminoglycans: how much do we know about their role in the bladder?. *Urologia Journal*, 83 (1), 11-14.
- Kongtasai, T., Meyer, E., Paepe, D., Marynissen, S., Smets, P., Mortier, F. ve Daminet, S. (2021). Liver-type fatty acid-binding protein and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in cats with chronic kidney disease and hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(3), 1376-1388.
- Kongtasai, T., Paepe, D., Meyer, E., Mortier, F., Marynissen, S., Stammelcer, L. ve Daminet, S. (2022). Renal biomarkers in cats: A review of the current status in chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36(2), 379-396.
- Kongtasai, T., Paepe, D., Mortier, F., Marynissen, S., Meyer, E., Duchateau, L. ve Daminet, S. (2023). Urinary liver-type fatty acid-binding protein in clinically healthy elderly cats: Evaluation of its potential to detect IRIS stage 1 chronic kidney disease and borderline proteinuria. *Veterinary Medicine and Science*, 9(1), 3-12.
- Kruger, J. M., Osborne, C. A. ve Lulich, J. P. (2009). Changing paradigms of feline idiopathic cystitis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 39(1), 15-40.

- Kuwamura M., Yoshida H., Yamate J., Kotani T., Ohashi F., Sakuma S. (1998). Urinary bladder rhabdomyosarcoma (sarcama botryoides) in a young Newfoundland dog. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 60(5):619-21.
- Leaf, D. E. ve Christov, M. (2019). Dysregulated Mineral Metabolism in AKI. *Seminars in Nephrology*, 39(1), 41–56. doi:10.1016/j.semnephrol.201
- Lekcharoensuk, C., Osborne, C. A. ve Lulich, J. P. (2001). Epidemiologic study of risk factors for lower urinary tract diseases in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218(9), 1429-1435.
- Litster, A., Moss, S. M., Honnery, M., Rees, B. ve Trott, D. J. (2007). Prevalence of bacterial species in cats with clinical signs of lower urinary tract disease: recognition of *Staphylococcus felis* as a possible feline urinary tract pathogen. *Veterinary Microbiology*, 121(1-2), 182-188.
- Lulich, J., Osborne, C. ve Kruger, J. (2010, June). What constitutes a diagnosis of feline idiopathic cystitis. In *Proc ACVIM Forum* (pp. 630-31).
- Lund, H. S., ve Eggertsdóttir, A. V. (2019). Recurrent episodes of feline lower urinary tract disease with different causes: possible clinical implications. *Journal of feline medicine and surgery*, 21(6), 590-594.
- Malouin, A., Milligan, J. A. ve Drobatz, K. J. (2007). Assessment of blood pressure in cats presented with urethral obstruction. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 17(1), 15–21. doi:10.1111/j.1476-4431.2006.00178.x
- Martinez, S. A. ve Schulman, A. J. (1988). Hemangiosarcoma of the urinary bladder in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 192(5), 655-656.
- Molitoris, Bruce A.. Low-Flow Acute Kidney Injury: The Pathophysiology of Prerenal Azotemia, Abdominal Compartment Syndrome, and Obstructive Uropathy. *CJASN* 17(7):p 1039-1049, July 2022. | DOI: 10.2215/CJN.15341121
- Monaghan, K., Nolan, B. ve Labato, M. (2012). Feline acute kidney injury: 1. Pathophysiology, etiology and etiology-specific management considerations. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(11), 775-784.
- Naarden, B. ve Corbee, R. J. (2020). The effect of a therapeutic urinary stress diet on the short-term recurrence of feline idiopathic cystitis. *Veterinary Medicine and Science*, 6(1), 32-38.

- Nielsen, S. E., Sugaya, T., Hovind, P., Baba, T., Parving, H. H. ve Rossing, P. (2010). Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts progression to nephropathy in type 1 diabetic patients. *Diabetes care*, 33(6), 1320-1324.
- Norris, A. M., Laing, E. J., Valli, V. E., Withrow, S. J., Macy, D. W., Ogilvie, G. K. ve Jacobs, R. M. (1992). Canine bladder and urethral tumors: a retrospective study of 115 cases (1980–1985). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 6(3), 145-153.
- Noyan, A., Parmaksiz, G., Dursun, H., Ezer, S. S., Anarat, R., ve Cengiz, N. (2015). Urinary NGAL, KIM-1 and L-FABP concentrations in antenatal hydronephrosis. *Journal of Pediatric Urology*, 11(5), 249-e1.
- Osborne C.A., Jody, P. L., John, M. K., Lisa, K. U., Kathleen, A. B. ve Lori, A. K. (1996). Feline urethral plugs: Etiology and pathophysiology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 26(2), 233-253.
- Osborne, C. A., Johnston, G. R., Polzin, D. J., Kruger, J. M., Poffenbarger, E. M., Bell, F. W. ve Newman, J. A. (1984). Redefinition of the feline urologic syndrome: feline lower urinary tract disease with heterogeneous causes. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice (USA)*.
- Ostroski, C. J., ve Cooper, E. S. (2014). Development of dialysis disequilibrium-like clinical signs during postobstructive management of feline urethral obstruction. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 24(4), 444-449.
- Parmaksız, G., Noyan, A., Dursun, H., İnce, E., Anarat, R., ve Cengiz, N. (2016). Role of new biomarkers for predicting renal scarring in vesicoureteral reflux: NGAL, KIM-1, and L-FABP. *Pediatric nephrology*, 31, 97-103.
- Pekmezci, D., Özcan, Ü., Meral, Y., Dalğın, D., ve Çiftçi, G. (2021). Evaluation of feline-specific serum sulphated glycosaminoglycan and dermatan sulphate levels in cats with non-obstructive lower urinary tract dysfunction. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 27 (3), 331-337.
- Ross, L. (2011). Acute kidney injury in dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 41(1), 1-14.
- Schwarz, P. D. ve Willer, R. L. (1989). Urinary bladder neoplasia in the dog and cat. *Problems in Veterinary Medicine*, 1(1), 128-140.

- Smathers, R. L. ve Petersen, D. R. (2011). The human fatty acid-binding protein family: evolutionary divergences and functions. *Human genomics*, 5(3), 1-22.
- Şahinduran Ş. ve Kıyıcı R. (2018). Kedilerin Alt İdrar Yolu Tümörleri. Ulutaş B, editör. *Kedilerde Alt Üriner Sistem Hastalıkları*. Ankara: Türkiye Klinikleri, p.45-9.
- Uchino, S., Bellomo, R. ve Goldsmith, D. (2012). The meaning of the blood urea nitrogen/creatinine ratio in acute kidney injury. *Clinical kidney journal*, 5(2), 187-191.
- Ulutaş B., Tuna G.E., Dinler C. (2018). Kedilerde Alt İdrar Yolu Hastalıklarında Üretral Plaklar. Ulutaş B, editör. *Kedilerde Alt Üriner Sistem Hastalıkları*. Ankara: Türkiye Klinikleri, p.34-40.
- Westropp, J. L. (2005). Feline lower urinary tract disease. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 1828-1850.
- Westropp, J. L. ve Buffington, C. T. (2004). Feline idiopathic cystitis: current understanding of pathophysiology and management. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 34(4), 1043-1055.
- Westropp, J. L., Delgado, M. ve Buffington, C. T. (2019). Chronic lower urinary tract signs in cats: current understanding of pathophysiology and management. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 49(2), 187-209.
- Willeberg, P. (1976). Interaction effects of epidemiologic factors in the feline urological syndrome. *Nordisk Veterinær Medicin*, 28(4-5), 193-200.
- Xie, Y., Xu, W., Wang, Q., Shao, X., Ni, Z., & Mou, S. (2014). Urinary excretion of liver-type FABP as a new clinical marker for the progression of obstructive nephropathy. *Biomarkers in Medicine*, 8(4), 543-556.
- Xu, Y., Xie, Y., Shao, X., Ni, Z. ve Mou, S. (2015). L-FABP: A novel biomarker of kidney disease. *Clinica Chimica Acta*, 445, 85-90.
- Yamamoto, T., Noiri, E., Ono, Y., Doi, K., Negishi, K., Kamijo, A. ve Sugaya, T. (2007). Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(11), 2894-2902.