



T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FELİNE İNFEKSİYÖZ PERİTONİTİS'Lİ KEDİLERDE
BÖBREK HASARININ ARAŞTIRILMASI**

**Veteriner Hekim
Günnur ÇELEBİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Danışman
Prof. Dr. Halil İbrahim GÖKCE**

BURDUR-2025

T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FELİNE İNFEKSİYÖZ PERİTONİTİS'Lİ KEDİLERDE
BÖBREK HASARININ ARAŞTIRILMASI**

**Veteriner Hekim
Günnur ÇELEBİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Danışman
Prof. Dr. Halil İbrahim GÖKCE**

BURDUR-2025

KABUL ve ONAY

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Günnur ÇELEBİ tarafından *Prof. Dr. Halil İbrahim GÖKCE* yönetiminde hazırlanan “*Feline İnfeksiyöz Peritonitis’li Kedilerde Böbrek Hasarının Araştırılması*” başlıklı tez çalışması jüri üyeleri olarak tarafımızdan okunmuş; kapsamı ve niteliği açısından Veterinerlik İç Hastalıkları Anabilim Dalında *Yüksek Lisans Tezi* olarak oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Sınavı Tarihi

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

Prof. Dr. Mustafa KABU
Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi
Başkan

Prof. Dr. H. İbrahim GÖKCE
Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Jüri

Prof. Dr. Ramazan YILDIZ
Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Jüri

ONAY

Bu tez, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği’nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu ... / ... / Tarih vesayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Unvanı, Adı Soyadı
Müdür
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının hazırlanmasında kıymetli bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, araştırma sürecim boyunca desteğini ve rehberliğini esirgemeyen değerli danışmanım Prof. Dr. Halil İbrahim GÖKCE'ye en içten teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca bu süreçte sabrı, sevgisi ve desteğiyle her zaman yanımda olan sevgili eşim ve meslektaşım Mehmet ÇELEBİ'ye ve manevi güçlerini daima yanımda hissettiğim aileme sonsuz minnettarım. Onların desteği bu zorlu sürecin üstesinden gelmemde en büyük motivasyon kaynağım olmuştur. Tezimin hazırlanmasında emeği geçen herkese şükranlarımı sunarım.



ETİK BEYAN

“Feline İnfeksiyöz Peritonitis’li Kedilerde Böbrek Hasarının Araştırılması”
başlıklı tez çalışmamdaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. H. İbrahim GÖKCE danışmanlığında Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

Günnur ÇELEBİ
20/01/2025

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	i
KABUL ve ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
ETİK BEYAN	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER	vi
TABLolar	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Feline İnfeksiyöz Peritonitis	3
2.1.1. Etiyoloji	3
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Patogenez	6
2.1.4. Klinik Bulgular	9
2.1.5. Laboratuvar Bulguları	11
2.1.6. Tanı	12
2.1.7. Nekropsi Bulguları	14
2.1.8. Tedavi	15
2.1.9. Korunma	16
2.1.10. Feline İnfeksiyöz Peritonitisli Kedilerde Gelişen Organ Hasarları	16
2.2. Böbrek Yetmezliği	20
2.2.1. Böbrek Fonksiyon Bozukluklarının Teşhis ve Değerlendirilmesi	22
2.2.2. Böbrek Fonksiyon Bozukluklarının Belirlenmesine Yönelik Kullanılan Biyobelirteçler	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Hayvan Materyali	34
3.2. Klinik Muayeneler	34
3.3. Kan Örneklerinin Alınması	34
3.4. Nested-PCR Testi	35
3.5. İdrar Örneklerinin Alınması ve Analizi	35
3.6. Biyokimyasal Analizler	35
3.7. İstatiksel Analizler	37
4. BULGULAR	38
4.1. Yaş ve Cinsiyet	38
4.2. Klinik Bulgular	38
4.3. Biyokimyasal Analizlerin Bulguları	40
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
KAYNAKLAR	57
ÖZGEÇMİŞ	77

ŞEKİLLER

Şekil 2.1.	Nidovirales Takımı ve Alt Aileleri	3
Şekil 2.2.	Coronavirüs virion yapısının şematik görüntüsü	4
Şekil 2.3.	Kediler arasında FCOV'un ana bulaşma yolunun şeması	5
Şekil 2.4.	FİP şüpheli bir kedide ikterik ağız mukozası	10
Şekil 4.1.	Yaş form FİP'li bir kedinin X-Ray görüntüsü	38
Şekil 4.2.	Yaş form FİP şüpheli bir kediden alınan abdominal efüzyon örneği	39
Şekil 4.3.	Nested-PCR yapılmış sağlıklı ve FİP'li kedilerin FCOV'un jel elektroforezi görüntüsü	39

TABLÖLAR

Tablo 4.1.	Kontrol Grubu ve FİP'li kedilerin bazı biyokimyasal Parametreleri (Ort±SD)	40
Tablo 4.2.	Kontrol Grubu ve FİP'li kedilerin SDMA, KIM-1 ve NGAL değerleri (Ort±SD)	41
Tablo 4.3.	Kontrol Grubu, Kuru form ve Yaş form FİP'li kedilerin SDMA, KIM-1 ve NGAL değerleri (Ort±SD)	42
Tablo 4.4.	ROC analizi sonucu elde edilen SDMA, KIM-1 ve NGAL kesim noktası (cut-off) değerleri	43
Tablo 4.5.	Kesim noktasına göre SDMA, KIM-1 ve NGAL değerlerinde artış gösteren kedi sayısı (%)	44
Tablo 4.6.	FİP'li kedilerin SDMA, KIM-1 ve NGAL parametreleri arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi	46
Tablo 4.7.	Kuru Form FİP'li kedilerin SDMA, KIM-1, NGAL, sCr ve BUN parametreleri arasındaki korelasyonların değerlendirmesi	47
Tablo 4.8.	Yaş Form FİP'li kedilerin SDMA, KIM-1, NGAL, sCr ve BUN parametreleri arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi	48

SİMGELER VE KISALTMALAR

α	Alfa
ALB/GLOB	Albumin globulin oranı
ABH	Akut böbrek hasarı
ADA	Adenozin Deaminaz
ADMA	Asymmetric dimethylarginine
ALB	Albumin
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
AUC	ROC eğrisi altındaki alan
TBİL	Total Bilirubin
BLD	Kan
AST	Aspartat aminotransferaz
BUN	Kan üre nitrojeni
Ca	Kalsiyum
CCOV	Canine Coronavirüs
Cr	Kreatinin
ELISA	Enzim bağlantılı immunosorbent test
FCOV	Feline coronavirüsü
FECV	Feline enterik coronavirüs
FeLV	Feline lösemi virüsü
FİP	Kedi infeksiyöz peritonitisi
FİPV	Feline infeksiyözperitonitisvirüsü
FİV	Feline immun yetmezlik virüsü
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
GGT	Gama glutamil transferaz
GLOB	Globulin
GLU	Glukoz
IL-6	İnterlökin-6
IRIS	Uluslararası renal ilgi derneği
iKIM-1	İdrar kidney injury molecule-1
iNGAL	İdrar neutrophil gelatinase-associated lipocalin
iSDMA	İdrar symmetric dimethylarginine
KBH	Kronik böbrek hasarı
KET	Keton
KIM-1	Kidney Injury Molecule-1
LEU	Lökosit
LFABP	Liver Fatty Acid Binding Protein
Mg	Magnezyum
MMP-9	Matriks metalloproteinaz-9
N	Nükleokapsid
NAG	N-acetyl-beta-D-glucosaminidase
Nested-PCR	Nested-Polimeraz zincir reaksiyonu
NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NİT	Nitrit
OD	Optik dansite

ORF	Açık okuma çerçevesi
P	Fosfor
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PRO	Protein
PTH	Paratiroid hormon
PTHrP	Paratiroid hormon benzeri protein
ROC	Receiver operating characteristic
SCr	Serum kreatinin
SDMA	Symmetric dimethylarginine
Se	sensitivite
sKIM-1	Serum kidney injury molecule-1
Spe	Spesifite
S proteini	Spike proteini
sSDMA	Serum symmetric dimethylarginine
TBİL	Total bilirubin
TNF-α	Tümör nekroz faktör alfa
TP	Total protein
UPC	İdrar protein/kreatinin oranı
URO	Urobilinojen

ÖZET

Feline İnfeksiyöz Peritonitis’li Kedilerde Böbrek Hasarının Araştırılması

Hazırlanan bu yüksek lisans tezinin amacı Feline İnfeksiyöz Peritonitisli (FİP) kedilerde böbrek hasarı ve fonksiyon kayıplarının araştırılmasıdır. Feline infeksiyöz peritonitis (FİP) kedilerin son derece bulaşıcı ve öldürücü bir Coronavirus enfeksiyonudur. Enfeksiyon kedilerde karın ve göğüs boşluğunda sıvı toplanması ile karakterize yaş form ve çeşitli organlarda granülomatöz veya piyogranülomatöz lezyonlarla karakterize kuru form şeklinde gelişmektedir. Kedilerde beyin, karaciğer, böbrekler ve gözler gibi çeşitli organlarda lezyonlar gelişmekte ve organ hasarları oluşmaktadır. Ancak FİP’li kedilerde organ hasarları ile ilgili çalışmalar daha çok makroskobik ve histopatolojik düzeyde yapılan çalışmalardır. FİP’li kedilerde böbrek biyobelirteçleri ile böbrek hasarı ve fonksiyon kayıplarının belirlenmesine yönelik çalışmalar son derece yetersizdir. Çalışmada FİP’li kedileri belirlemek için Nested-PCR testi kullanıldı. Bu test sonucunda Feline Corona Virus (FCOV) yönünden pozitif 20 FİP’li ve 10 klinik olarak sağlıklı negatif olan kedi çalışma ve kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmada yer alan kediler farklı yaş, cinsiyet ve ırktan oluşturuldu. Bu kedilerden serum (s) ve idrar (i) örnekleri alınarak bu örneklerde biyokimyasal ve böbrek biyobelirteç (symmetric dimethylarginine; SDMA, neutrophil gelatinase-associated lipocalin; NGAL, kidney injury molecule 1; KIM-1) analizleri yapıldı. SDMA, KIM-1 ve NGAL analizleri için kedi spesifik ELISA kitleri kullanıldı. Çalışmada FİP’li kedilerin sSDMA, sKIM-1 ve iSDMA, iKIM-1 ve iNGAL değerlerinin sağlıklı kedilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar FİP’li kedilerin bir kısmında akut tübüler hasarın ve erken dönem kronik böbrek hasarının geliştiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca FİP’li kedilerde SDMA, KIM-1 ve NGAL’ın böbrek hasarınının erken belirlenmesinde kreatinininden daha hassas olduğu anlaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Biyokimya, Feline İnfeksiyöz Peritonitis (FİP), Kedi, Kidney injury molecule 1 (KIM-1), Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), Symmetric dimethylarginine (SDMA).

ABSTRACT

Investigations of Kidney Damage in Cats with Feline Infectious Peritonitis

The aim of this master's thesis is to investigate kidney damage and loss of function in cats with Feline Infectious Peritonitis (FIP). Feline infectious peritonitis (FIP) is a highly contagious and lethal Coronavirus infection of cats. The infection develops in cats as a wet form, characterized by fluid accumulation in the abdominal and chest cavities and a dry form, characterized by granulomatous or pyogranulomatous lesions in various organs. Cats are known to develop lesions in various organs such as the brain, liver, kidneys and eyes. However, studies on organ damage in cats with FIP are mostly conducted at macroscopic and histopathological levels. Studies on determining renal damage and loss of function using renal biomarkers in cats with FIP are extremely inadequate. In the study, Nested-PCR test was used to diagnose cats with FIP. As a result of this test, 20 FIP positive cats and 10 clinically healthy negative cats were used as study and control groups, respectively. The cats were consisted of different ages, genders and breeds. Serum (s) and urine (u) samples were taken from these cats and biochemical and kidney biomarker (symmetric dimethylarginine; SDMA, neutrophil gelatinase-associated lipocalin; NGAL, kidney injury molecule 1; KIM-1) analyzes were performed on these samples. Cat-specific ELISA kits were utilized for analyses of SDMA, KIM-1, and NGAL. In the study, it was determined that sSDMA, sKIM-1 and uSDMA, uKIM-1 and uNGAL values of cats with FIP were significantly higher than healthy cats. The results of the study reveal that acute tubular damage and early chronic kidney damage develop in some of the cats with FIP. Additionally, SDMA, KIM-1 and NGAL were found to be more sensitive than creatinine in the early detection of kidney damage in cats with FIP.

Key words: Biochemistry, Cat, Feline Infectious Peritonitis (FIP), Kidney injury molecule 1 (KIM-1), Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), Symmetric dimethylarginine (SDMA).

1. GİRİŞ

Kedilerde infeksiyöz peritonitis (FİP), evcil ve yabani kedi türlerinde, Feline Coronavirüs'ün (FCOV), neden olduğu, ölümcül, bulaşıcı bir hastalıktır. FCOV dünyada kedi türlerinde oldukça yaygındır. FCOV Nidoviridae takımı içerisinde Coronaviridae familyasında yer alan Alphacoronavirüs1 türünde RNA virüsüdür (Gao ve ark., 2023; İleri, 2013). FCOV, Spike (S) proteinin aminoasit dizisine bağlı olarak Serotip I ve Serotip II olarak ikiye ayrılır. Serolojik ve genetik araştırmalar Serotip I FCOV'unun dünya çapında baskın olarak görüldüğünü ortaya koymuştur. FCOV esas olarak fekal oral yolla yayılır. Enfekte olmuş kedilerin çoğunda enfeksiyon subklinik olarak seyreder. Bununla birlikte S proteinin çeşitli mutasyonları, Feline İnfeksiyöz Peritonitis Virüsü (FİPV) adı verilen virulent bir tipin ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Kedi FİP'inin ayırt edici patolojik bulguları, periton ve pleural boşluklarda seröz sıvı bulunması ve çeşitli organlarda piyogranülatöz lezyonlar oluşmasıdır (Gao ve ark., 2023).

Feline Coronavirüs seroprevalansının, tek kedili evlerde %25, grup halinde yaşayan kedilerde %90'a kadar çıktığı tahmin edilmektedir. Enfeksiyonların büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve enterosit enfeksiyonunun bir sonucu olarak hafif enteritise neden olur. FCOV ile enfekte kedilerin, FİP geliştirme oranının %5-12 olduğu tahmin edilmektedir. Her yıl dünya çapındaki kedilerin tahmini %0,3'ü ile %1,4'ü FİP nedeniyle hayatını kaybetmektedir. FCOV'un monositleri enfekte edip mutasyona uğraması ile sistemik olarak vücuda yayılır. Aktive monositler ve konakçının bağışıklık sistemi arasındaki karmaşık etkileşimler sonucu granülatöz lezyonlar ve vaskülit gelişir. FİP geliştirilmesindeki risk faktörleri; kedinin yaşının genç olması, bağışıklık durumunun bozulması, stres, çevredeki viral yük ve virüsün replikasyon yeteneğidir (Healey ve ark., 2022; Jones ve ark., 2021).

Feline infeksiyöz peritonitis yüksek derecede ölümcül bir hastalık olmakla birlikte son zamanlarda yapılan tedavi çalışmalarında umut edici sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalarda GS-441524 adlı nükleozit analogu (Kim ve ark., 2016; Murphy ve ark., 2018; Pedersen ve ark., 2019) ve molnupiravir (Pedersen ve Jacque,

2021) uygulanan FİP'li kedilerde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak günümüzde hala ruhsatlandırılmış ve ticari olarak kullanıma uygun bir ilaç mevcut değildir.

Kedilerde FİPV enfeksiyonu gelişen vaskülitis ve piyogranüloamatöz lezyonlara bağlı olarak bağırsaklar, akciğerler, dalak, karaciğer, böbrekler, pankreas, lenf düğümleri, kalp, beyin ve gözler gibi hemen hemen tüm organlarda lezyonlarla ve sistemik inflamasyona neden olmaktadır (de Oliveira ve ark., 2017; Drechsler ve ark., 2011; Kipar ve Meli, 2014). FİP ile ilişkili renal lezyonlar, beyin ve karaciğerdeki lezyonlara kıyasla daha şiddetli ve daha sık görülmektedir (de Oliveira ve ark., 2017). FİP'li kedilerde böbrek hasarı ile yapılan çalışmalar genellikle ultrason veya histopatolojik kaynaklı çalışmalar olup böbreklerde oluşan hasar ve fonksiyon kayıplarına yönelik çalışmalar son derece yetersizdir (Cengiz ve Gökce, 2019; de Oliveira ve ark., 2017; Giordano ve ark., 2005; Gülersoy ve ark., 2023; Tasker ve ark., 2023; Yağcı, 2023). Günümüzde daha önce böbrek fonksiyon bozukluklarının tespit etmede kullanılan kreatinin ve kan üre azotu (BUN) gibi parametreler yerine daha spesifik ve erken tanıyı sağlayan symmetric dimethylarginine (SDMA), kidney injury molecule-1 (KIM-1) ve neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) gibi biyobelirteçler kullanılmaktadır.

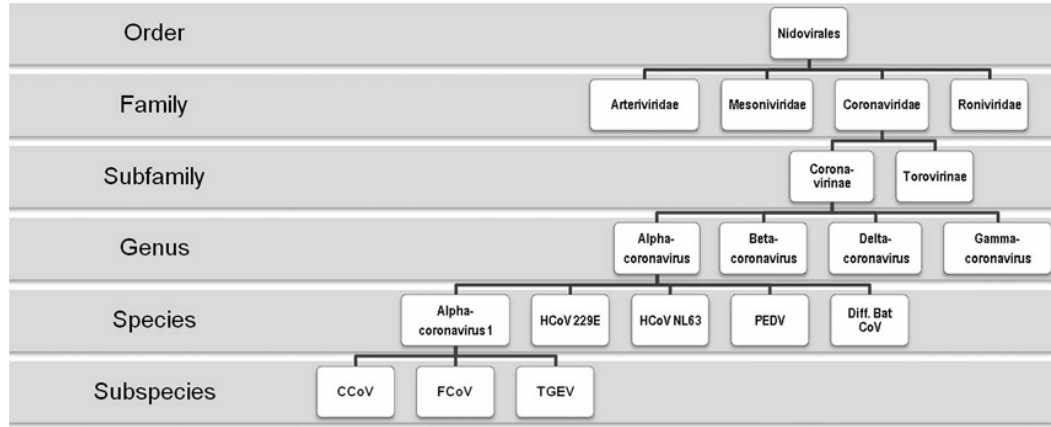
Bu nedenle yapılan bu yüksek lisans tez çalışmasında FİP'li kedilerde böbrek hasarı ve fonksiyon bozukluklarının, kronik böbrek hasarında GFH bozukluğunu gösteren SDMA, tübüler hasarı gösteren KIM-1 ve NGAL gibi biyobelirteçler ile araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Feline İnfeksiyöz Peritonitis

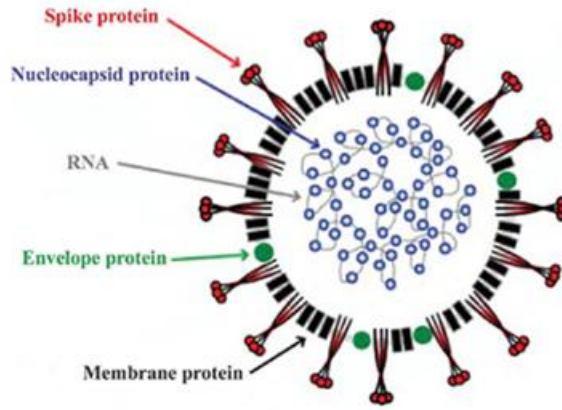
2.1.1. Etiyoloji

Feline Coronavirüs Nidoviridae takımı içerisinde Coronaviridae familyasına ait Coronavirinae alt familyasındaki Alphacoronavirüs cinsinde bulunan, Alphacoronavirüs 1 türünde sınıflandırılan bir RNA virüsüdür (Gao ve ark., 2023; İleri, 2013).



Şekil 2.1. Nidovirales Takımı ve Alt Aileleri (Kıpar ve Meli, 2014).

Feline Coronavirüs'ler büyük, tek zincirli, pozitif yönelimli RNA virüsleridir. FCoV genomu dört yapısal proteini (spike-S, nükleokapsid-N, zarf-E, matris-M) ve yedi aksesuar proteini (3a, 3b, 3c, 7a, 7b, 1a ve 1b) kodlayan 11 açık okuma çerçevesine (ORF) sahiptir (Barua ve ark., 2022).



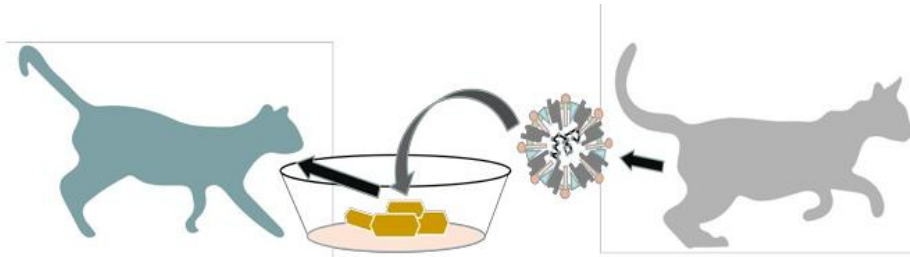
Şekil 2.2. Coronavirüs virion yapısının şematik görüntüsü (Gao ve ark., 2023).

Feline Coronavirüs'lerin yapılan çalışmalar sonucunda iki serotipi ve iki biyotipi olduğu ortaya konulmuştur. Serotipler S protein aminoasit dizin analizine göre Serotip I ve Serotip II olarak ayrılmıştır (İleri, 2013; Motokawa ve ark., 1995; Motokawa ve ark., 1996). FCOV Serotip II'nin, Canine Coronavirüs (CCOV) Serotip II ile FCOV Serotip I'i arasındaki homolog rekombinasyon sonucu oluştuğu düşünülmektedir (Zehr ve ark., 2023). Her iki serotipte de iki biyotip bulunur. Bunlar patojenitelerine göre farklılık gösteren Feline İnfeksiyöz Peritonitis virüs (FİPV) ve Feline Enterik Coronavirüs (FECV)'tür (Gao ve ark., 2023). FECV'lere kan dolaşımında ve lenf nodüllerinde rastlanmasına rağmen bu virüsler çoğunlukla bağırsak mukozası epitel hücreleri ve mezenterik lenf düğümleriyle sınırlı kalan üreme gösterirler (Pedersen ve ark., 1981). Yaşlı hayvanlarda bu durum genellikle semptomsuz seyrederken genç hayvanlarda hafif bağırsak semptomlarına yol açar (Gao ve ark.,2023; İleri, 2013). Serotip I ile enfekte olan kedilerin yaklaşık %13'ünde enfeksiyon kalıcıdır ve aynı virüs suşunu dışkı ile saçarlar. Serotip II'nin persiste olup olmadığı bilinmemektedir (Addie ve ark., 2023). FİPV ise FECV ile kalıcı enfekte kedilerin yaklaşık %5'inde FECV'te oluşan mutasyon sebebiyle ortaya çıkmaktadır (Barua ve ark., 2023).

2.1.2. Epidemiyoloji

Feline infeksiyöz peritonitis evcil ve yabani tüm kedilerde yaygın olarak gözlenen bir hastalıktır. Yapılan çalışmalara göre FİP vakalarının %80'inden fazlası 3 yaşın altındaki kedilerden oluşurken, %5'i 7 yaş üzeri, %3'ü 10 yaş üzeri ve sadece %1,5'i 12 yaş üzerindedir (Gao ve ark., 2023; Pedersen, 2022). Kısırlaştırmanın FİP yaygınlığı üzerine etkisi henüz belirsizken, erkek kedilerin dişi kedilere kıyasla FİP olma olasılığı 1,3/1 olarak gösterilmiştir (Pedersen, 2022). Hastalığın gelişmesinde en önemli risk faktörü bir popülasyonda FCOV'un varlığı olsa da FCOV ile enfekte kedilerin çevrede bir değişiklik yaşamaması, barınma ortamının değişmesi, sahip değişikliği yapılması, aşılama, cerrahi operasyon geçirme gibi stres yaratacak durumlarla karşılaşması FİP geliştirmelerine katkıda bulunmaktadır (Addie ve ark., 2009; Barker ve Tasker., 2020; Healey ve ark., 2022; Jones ve ark., 2021).

Feline Coronavirüs enfeksiyonu, izole Falkland Adaları hariç dünya çapında yaygındır (Addie ve ark., 2012). Özellikle kalabalık barınma ortamlarında yaşayan kedilerde ve sokakta yaşayan kedilerde enfeksiyon oranı bireysel barındırılan kedilere göre daha yüksektir (Tasker ve ark., 2023). Yapılan çalışmalara göre safkan ırkların enfeksiyona yatkınlığı mezlere kıyasla anlamlı derecelerde yüksek bulunmuş olup, Himalayan, Bengal, Birman, Abyssinian, Ragdoll, Devon Rex, British shorthair ırklarının FİP'e duyarlılığı diğer ırklara göre daha yüksektir (Worthing ve ark., 2012).



Şekil 2.3. Kediler arasında FCOV'un ana bulaşma yolunun şeması (Li ve ark., 2023).

Retrovirüsler ile ilişkili immun yetmezlikler FİP duyarlılığı ile ilişkilidir. Feline lösemi virüsü (FeLV) ve Feline immun yetmezlik virüsü (FİV) enfeksiyonlarının varlığı T hücre lenfositlerinin baskılanmasına sebep olarak FİP için risk oluşturur.

Yapılan çalışmalarda FİP tedavisi gören kedilerin %2'sinde FeLV enfeksiyonu ve %1'inde FİV enfeksiyonu tespit edilmiştir (Pedersen, 2022).

Feline İnfeksiyöz Peritonitis'e sebep olan FCOV'lerin Serotip I enfeksiyonu Avrupa ve Amerika'da %80-95 oranında bulunurken Serotip II nadir olarak bildirilmiştir (Benetka ve ark., 2004; Kummrow ve ark., 2005). Asya'da ise Serotip II'nin oluşturduğu enfeksiyon oranı %29,5'lara varmaktadır (Amer ve ark., 2012; Zhou ve ark., 2021). Serotip II kaynaklı FİP'lerin daha virulent olduğu ve kediden kediye daha olası bir şekilde bulaştığı düşünülmektedir (Gao ve ark., 2023; Pedersen, 2022).

Dışkı FCOV enfeksiyonunun başlıca kaynağıdır. Bulaşma fekal oral yolla, kontamine nesnelerle temasla gerçekleşir (Diaz ve Poma, 2009; Tasker ve ark., 2023). Virüsün salyada çok nadir bulunması sebebiyle yakın temas veya beslenme kaplarının paylaşımı önemli bulaşma yolları değildir (Tasker ve ark., 2023). Kediler doğal enfeksiyon sonucu virüsü iki gün içinde saçmaya başlarlar. Günler, haftalar, aylar hatta bazı kediler persiste enfekte olarak ömür boyu virüsü saçmaya devam ederler (Tasker ve ark., 2023).

2.1.3. Patogenez

Feline İnfeksiyöz Peritonitis virüs ve FECV, antijen yapıları ve genom dizi analizleri ile ayırt edilemediğinden, sadece patojeniteleri farklılık gösteren iki patotip olarak kabul edilirler (Myrrha ve ark., 2011).

Kedi Enterik Coronavirüs'ünün en olası enfeksiyon yolu oral yoldur (Diaz ve Poma, 2009; Tasker ve ark., 2023). Oral yolla alınan virüs bağırsak epitellerine yerleşerek genç hayvanlarda hafif ishale neden olurken yetişkin kedilerde semptomsuz, yaşlı kedilerde hafif anoreksiya ile seyreder (Barua ve ark., 2022; İleri, 2013). Bağırsak villus epitellerine yerleşen FECV ortalama yedi gün içinde dışkı yoluyla saçılmaya başlar ve ileum, kolon ve rektumda 18 aya kadar persiste kalarak saçılmaya devam edebilir (Berliner, 2021; İleri, 2013; Tasker ve ark., 2023). FECV bağırsak villuslarının apikal epiteline affinite duysa da yapılan çalışmalarda virüsün

monositleri enfekte ettiği ve böylece viremiyle vücuda yayıldığı belirlenmiştir (Barua ve ark., 2022; Pedersen ve ark., 2015). FECV ile persiste ve kronik enfeksiyona sahip kediler aylarca veya yıllarca, aralıklı veya sürekli virüs saçılımı göstererek, rezervuar görevi görürler. Bu durum özellikle kalabalık barınma ortamlarındaki kedilerde belirlenen yüksek prevalansın nedenidir (Berliner, 2021; Tasker ve ark., 2023).

Feline Enterik Coronavirüs'ün monosit ve makrofajlarda hızla üremeleri sırasında rastlantısal olarak ortaya çıkan ve yüksek titrelere ulaşabilen mutasyonların varlığı FİP'in oluşumuyla ilişkilendirilmiş hipotezlerden biridir (Addie ve ark., 2009). ORF'ler üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda ORF 3c'deki mutasyonların FECV'te görülmediği ancak FİPV suşunda görüldüğü ortaya konsa da bazı FİPV'lerde bozulmamış ORF 3c'nin bulunması 3c mutasyonlarının FİP'te tek neden olmadığını göstermiştir (Myrrha ve ark., 2011).

Spike (S) proteini, konak hücre bağlanması ve zar füzyonunun ana aracıdır (Healey ve ark.,2022). S proteinin aminoasit dizisinde, 1058 pozisyonunda metiyonin yerine lösinin geçmesi (M1058L), 1060 pozisyonunda alanin yerine serinin geçmesi (S1060A) mutasyonları ve S1/S2 furin kesim bölgesi mutasyonlarının, FECV'ün FİPV virüsünden ayrılmasında önemli rol oynayabilecekleri gösterilmiştir (Adaszek ve ark., 2023; Healey ve ark., 2022; Jahne ve ark., 2022).

Viral yük ve konak bağışıklık tepkisi FİP'in gelişip gelişemeyeceğinde ve ortaya çıkan hastalık formunda rol oynayan faktörlerdir (Addie ve Jarret, 1995; Dewerchin ve ark., 2005; Rottier ve ark., 2005). Deneysel FCOV enfeksiyonundan sonra sağlıklı kalan kedilerin FİP geliştiren kedilere kıyasla daha iyi bir hücrel immun yanıt sergilediği, kuru formun zayıf bir hücrel bağışıklıkla, yaş formun ise hücrel bağışıklığın etkisiz, humoral bağışıklığın güçlü olduğu durumlarda oluştuğu düşünülmektedir (Addie ve ark., 2009; Pedersen, 2022).

Humoral immun yanıtın FİP gelişimindeki rolü belirsiz olmakla birlikte, önceden var olan antikorlara sahip kedilerde, 'antikor bağımlı arttırma' deneysel olarak gözlemlenmiş, bu durum hastalığın daha kısa sürede ortaya çıkmasına ve erken ölümlere neden olmuştur (de Groot ve Horzinek, 1995; Weiss ve Scott, 1981). Ayrıca

yüksek antikor seviyelerinin varlığında monositler ve makrofajlar enfekte kalmaya devam eder. Bu bağışıklık kaçınma mekanizması, enfekte hücrelerin yüzeyinde viral antijenlerin eksikliği nedeniyle antikor bağımlı lizisten kaçınma şeklinde açıklanmaktadır (Addie ve ark., 2009). FİPV'nin antikor bağımlı artışı sonucunda damar endotellerinde bağışıklık komplekslerinin birikimi ile vaskülit oluşur (Evermann ve ark., 1995). Doğal olarak FİP gelişmiş kedilerde vaskülit, FCOV ile enfekte monositlerin damarlara bağlanması ve göçüyle başlayarak vasküler ve perivasküler granümatöz infiltrasyonlara ve damar bazal laminasının hasarına kadar ilerlemektedir. Bu durum, FİP'in monosit kaynaklı bir sistemik hastalık olduğunu kanıtlamakta ve aktif monositlerin FİP vaskülitinde merkezi bir rol oynadığını açıkça ortaya koymaktadır (Kipar ve Meli, 2014).

Vazoaktif aminlerin salınımı ile kan damarlarının geçirgenliği artar ve plazma proteinlerinin dışarı çıkması kolaylaşır (Andrew, 2000). Yaş FİP vakaların %80'ini oluşturur ve genellikle 2 yaşından küçük kedilerde peritonda ve pleural boşluklarda sıvı toplanmasıyla karakterizedir (İleri, 2013; Pedersen, 2022). Zayıf bir hücrel immun yanıtın geliştiği durumlarda ise daha yavaş bir viral replikasyon aşamasından sonra kuru formda görülen klasik granülom oluşumu ortaya çıkmaktadır (Addie ve ark., 2009; Andrew, 2000; Pedersen, 2022).

Feline infeksiyöz peritonitis'li kedilerde, virüs monositlerde yüksek titrelerde replike olur ve bu aktive olmuş monositlere mezenter, omentum, üveal yollar, meninks, koroid pleksus beyin ile omurilikteki ependim gibi birçok organda rastlanabilir (Addie ve ark., 2009; Pedersen, 2022). Monosit ve perivasküler makrofajlarda FİPV aktive olduğunda kedilerin böbreklerinde, mezenterik lenf düğümlerinde, akciğerlerinde, karaciğerde, dalakta, omentumda ve beyinde tipik yaygın piyogranümatöz ve vaskülit/perivaskülit lezyonların geliştiği gösterilmiştir (Addie ve ark., 2009; de Oliveira ve ark., 2017; Drechsler ve ark., 2011; Kipar ve Meli, 2014).

2.1.4. Klinik Bulgular

Feline Coronavirüs enfeksiyonu, enterositlerde FCOV'un replikasyonunun bir sonucu olarak nadiren de olsa geçici ve klinik olarak hafif bir ishale ve/veya kusmaya neden olur (Felten ve ark., 2022). FCOV ile enfekte olan yavru kediler genellikle daha sık ishal gelişir ve bu kedilerde bazen bodur büyüme öyküsü ve bazen de üst solunum yolu semptomları görülür (Hartmann, 2005).

Feline infeksiyöz peritonitis'li kedilerde, klinik formdan bağımsız olarak en yaygın görülen belirtiler, halsizlik, iştahsızlık, karın bölgesinde büyümüş lenf bezleri, kilo kaybı, ateş ve kötüleşen tüy yapısıdır. Hastalık seyri, yaş form FİP'li kedilerde kuru form FİP'li kedilere göre daha hızlı olmaktadır (Tasker ve ark., 2023).

Yaş formda, karın veya göğüs boşluğunu kaplayan dokulardaki venüllerde, organ yüzeylerinde, mezenter, omentum ve mediastinumda yaygın bir vaskülitis görülür (Moyadee ve ark., 2019; Pedersen, 2022). Vaskülitis karın boşluğu, göğüs boşluğu, perikartta ve/veya diğer vücut boşluklarında (renal subkapsüler boşluk, skrotum vb.) efüzyona sebep olurken inflamasyon bölgelerine yakın lenf nodüllerinde de hiperplaziye sebep olur (Hartmann, 2005; Pedersen, 2022). Torasik efüzyonlar genellikle dispne ve taşipne, ağzı açık solunum ve bazen siyanotik mukozalarla kendini gösterir (Hartmann, 2005).

Kuru formda çeşitli organlarda granüloamatöz veya piyogranüloamatöz lezyonlar gelişir. Lezyonlar pleural ve peritoneal dokulardan paraneşime doğru ilerlediği için bu form 'paraneşimatöz form' olarak da bilinir (Addie ve ark., 2009). Kuru formda klinik belirtiler genelde belirsizdir. Ateş, kilo kaybı, uyuşukluk, iştah azalması gibi semptomlarla birlikte ikterus görülebilir. Akciğerlerin etkilenmesiyle dispne oluşabilir (Hartmann, 2005). Kuru formda sinirsel semptomlar ve göz lezyonları diğer klinik bulgulara göre daha yaygın görülmektedir (Hartman, 2005; Kahraman ve Gökce, 2020).



Şekil 2.4. FİP şüpheli bir kedide ikterik ağız mukozası (Gökce ve Çelebi, 2024).

Abdominal palpasyonda ve ultrasonografide genişlemiş mezenterik lenf nodülleri, düzensiz böbrekler ve iç organlardaki nodüler düzensizlikler fark edilebilir. Perikard ve testislerde de nadiren de olsa lezyonlara rastlanır (Hartmann, 2005; Pedersen, 2022). FİP hastalığında beyin ve karaciğerde görülen patolojilere oranla en sık etkilenen organ böbreklerdir ve özellikle bir yaşın altındaki kedilerde görülen piyogranülomatöz nefrit, histopatolojik olarak tüm FİP'li kedilerde bulunur (de Oliveira ve ark., 2017; Drechsler ve ark., 2011). FİP'li kedilerin %13'ünde nörolojik belirtiler vardır (Rohrer ve ark., 1994). Bu belirtiler merkezi sinir sistemindeki tutulumu göre farklılık gösterirken, lezyonlar genelde multifokaldır (Hartmann, 2005). Klinik belirtiler arka bacaklarda zayıflık ve ataksi, genel koordinasyon bozukluğu, nöbetler, zihinsel donukluk, anizokori, nistagmus, dışkı ve/veya idrar kaçırma, pika, kompulsif yalama olarak görülebilir (Foley ve Leutenegger, 2001; Hartmann, 2005; Kahraman ve Gökce, 2020; Pedersen, 2022). Periferik sinir sistemi veya omurgada lezyon geliştiğinde ise topallık, ilerleyici ataksi, tetra parezi, hemiparezi veya paraparezi görülebilir (Hartmann, 2005).

Oküler bulgular FİP'li kedilerde ilk kez 1971'de tanımlanmıştır ve bu bulgular ön kamarada fibrinöz eksudatlı bir piyogranülomatöz panüveit, keratik çökeltiler, retina damarlarında perivasküler hücre infiltrasyonu, eksudatif retina dekolmanı ve optik nöriti içerir (Bauer ve ark., 2013; Doherty, 1971). En erken belirti genellikle iris renk değişimiyle tek taraflı olarak ortaya çıkan üveittir ve intraoküler basınç genellikle

düşüktür. (Hartmann, 2005; Pedersen, 2022). FİP'in yaş formu daha sık görülse de nadiren de olsa iki formun aynı anda kendini gösterdiği görülmüştür (Ermakov ve ark., 2021).

2.1.5. Laboratuvar Bulguları

Feline infeksiyöz peritonitis hastalığında görülen hematolojik değişiklikler patognomik değildir. Fakat tanıyı desteklemek için klinik önemleri büyüktür (Ermakov ve ark., 2021). Rejeneratif, nonrejeneratif anemi, mikrositoz, lenfopeni, trombositopeni, nötrofili, hiperglobulinemi, hipoalbuminemi, hiperbilirubinemi, hiperproteinemi, azotemi, azalmış albumin globulin oranı (A/G), artmış beta globulin, gama globulin konsantrasyonları, Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), Alkalen fosfataz (ALP) ve Gama glutamil transferaz (GGT)'de belirgin veya orta derecede yükselme görülebilir (Cengiz ve Gökce, 2019; Ermakov ve ark., 2021; Felten ve Hartmann, 2019; Nururrozi ve ark., 2021; Riemer ve ark., 2016).

Lenfopeni hem doğal hem deneysel FİP'te görülen önemli bir hematolojik bulgudur (Cengiz ve Gökce, 2019; Pedersen ve ark., 2015). Enfeksiyon sonucu hayatta kalan kedilerde lenfopeni görülmezken, ölen kedilerde enfeksiyondan iki hafta sonra ciddi lenfosit düşüklüğü gösterilmesi hastalığın prognozuyla ilgili lenfopeninin önemli bir belirteç olduğunu göstermiştir (Pedersen ve ark., 2015). FİP enfeksiyonunun kedilerde kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesini sağlayan parametreler üzerine etkisini araştıran bir çalışmada; FİP'li kedilerde, paratroid hormon (PTH), paratiroid hormon ilgili protein (PTHrP) ve fosfor (P) seviyeleri yüksek olarak tespit edilirken, kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg), kalsitonin ve D3 vitamini seviyeleri sağlıklı kedilerinkine yakın bir seviyede bulunmuştur (Cengiz ve Gökce, 2021). AST ve ALT'deki artış ileri peritonitin bir sonucu olarak, karaciğerin infiltrasyonu ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür (Malbon ve ark., 2019; Tsai ve ark., 2011). Hipoalbuminemi karaciğerde albumin üretiminin azalmasından ve vaskülitte bağlı proteinden zengin efüzyonlarla kayıptan kaynaklanır ve bu durum onkotik basınç bozuklukları ve protein kaybına neden olarak albumin seviyesinin düşmeye devam etmesiyle seyreder (Cengiz ve Gökce, 2021; Nururrozi ve ark., 2021).

Hiperglobulinemi, FCOV'a karşı immun yanıtın oluşmasıyla vakaların %89'unda hipoalbuminemi ile birlikte seyreder (Cengiz ve Gökce, 2021; Ermakov ve ark., 2021; Riemer ve ark.,2016). Yapılan birçok araştırmada A/G oranının tanısal değerinin hematolojik testlerden daha önemli olduğu ortaya konulmuşsa da bireysel bağışıklık tepkisi, albumin ve antikor üretme yeteneği, kediden kediye değişerek A/G oranından farklı sonuçlarla karşımıza çıkabilmektedir. Genel görüş A/G< 0,4 ise FİP olma olasılığı yüksek, A/G>0,8 ise FİP olma olasılığının düşük olduğu yönündedir (Nururrozi ve ark., 2021). Ancak RT-PCR ve Nested-PCR testlerinde A/G oranındaki bu kriterlerin geçerli olmadığı görülmüştür. A/G oranı 0,86, 1,20, 1,80 olan kedilerin pozitif oluğu ve klinik bulgularla sonuçların örtüştüğü belirlenmiştir (Yayınlanmamış data). Ayrıca FİP'li kedilerde yapılan çalışmalarda gelişen yangı ve doku veya organ hasarlarına bağlı olarak adenoazin deaminaz-1 (ADA-1), C reaktif protein, alfa-asit glikoprotein, haptoglobulin düzeylerinde artışlar saptanmıştır (Felten ve Hartmann, 2019; Kahraman ve Gökce, 2020).

2.1.6. Tanı

Feline infeksiyöz peritonitis'in antemortem tanısı, tek bir tanı testinin sonuçlarına dayanarak yapılamaz. FİP şüphesi ile başvuran her kedide klinik belirtiler, hastalık öyküsü, kedinin yaşı, fiziksel muayene bulguları ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirilmelidir (Felten ve Hartmann, 2019).

Rivalta testi, efüzyonları incelemek için basit, hızlı ve ucuz bir tanı aracıdır (Fischer ve ark., 2013). Test, hafif asetik asit bir çözeltiye bir damla efüzyon eklenerek gerçekleştirilir. Yüksek protein içeriği, yangı mediatörlerinin varlığı damlanın çökmesine neden olarak pozitif bir test sonucunu gösterir. Test sonuçlarının yorumlanması öznel ve klinisyenin deneyimine bağlıdır. Bakteriyel peritonit/pleurit veya lenfoma olan kedilerde de pozitif sonuçlar alınabileceğinden, rivalta testi diğer testlerle doğrulanmalıdır (Fischer ve ark., 2013; Thayer ve ark., 2022).

Pleura veya peritonda yüksek miktarda efüzyon varlığı, dispne, karın şişliği gibi bulgularla fark edilebilir ancak düşük miktarda efüzyon fiziksel muayenede fark

edilemeyebilir. Bu durumlarda ultrasonografi veya radyoloji bu efüzyonları tanımlamak veya örnek toplamaya yardımcı olmak için kullanılabilir (Pedersen, 2014).

Serolojik tanıda FCOV'ler için kullanılan birçok enzim bağlantılı immunosorbent test (ELISA) tekniği bulunmakla birlikte ELISA kitleri tüm viral glikoproteinleri tanıyacak şekilde tasarlanmıştır. Bu sebeple FCOV'un iki biyotipini birbirinden ayırmada yetersiz kalmaktadırlar (İleri, 2013; Pedersen, 2009).

Feline infeksiyöz peritonitis'in kesin tanısı için kullanılan geleneksel altın standart immunohistokimya yöntemi olarak kabul edilir. İmmun boyama dokulardaki FİP ile uyumlu lezyonların histolojik örneklerinden FCOV antijeninin aranması için kullanılır. Antemortem tanı için dokulardan piyogranülomatöz lezyonların cerrahi biyopsilerle çıkarılması gerekir, rastgele tru-Cut biyopsileri veya ince iğne aspiratları antemortem tanı için yeterli olmayabilir. Bu yüzden bu yöntem genellikle postmortem olarak yapılır ve duyarlılığı %97-100'dür (Barua ve ark., 2022). Ayrıca Hartmann ve ark. (2003), efüzyondaki makrofajların immunohistokimya boyama ile FCOV antijeninin hücre içi saptanmasının FİP hastalığını %100 öngördüğü gösterilmiştir.

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) FCOV ile enfekte kedilerin ve FİP'li kedilerin dışkı, kanı, efüzyonları ve dokuları gibi farklı örneklerde virüs RNA'sını tespit etmek için kullanılan duyarlı bir yöntemdir (Meli ve ark., 2013; Kipar ve Meli, 2014). Fakat viral RNA, FİP olmayan FCOV ile enfekte semptomsuz kedilerin de kanında bulunduğu için PCR kısmen yararlıdır. Bununla birlikte FİP'li kediler FİP'siz kedilere göre yüksek FCOV RNA yüküne sahip olduğundan, RNA yüklerinin belirlenmesi FİP tanısını desteklemek için uygun bir seçenektir (Li ve ark., 2023).

2.1.7. Nekropsi Bulguları

Feline infeksiyöz peritonitis tipik olarak fibrinöz ve granülomatöz bir serözit, protein açısından zengin seröz efüzyonlar ve/veya birkaç organın piyogranülomatöz lezyonları ile karakterizedir (Drechsler ve ark., 2011; Hartmann, 2005; Kipar ve Meli, 2014; Pedersen, 2009).

Yaş form FİP olgularında, karın veya göğüs boşluğunu çevreleyen dokularda, organların yüzeylerinde ve mezenter, omentum ve mediastinum gibi destek dokularında yer alan venülleri içeren vaskülit ile karşımıza çıkar (Evermann ve ark., 1995; Moyadee ve ark., 2019; Pedersen, 2022). Vaskülitte organlar arasında en sık etkilenen böbreklerdir (de Oliveira ve ark., 2017; Pedersen, 2009). Böbrekleri, beyin ve gözler takip eder. Vaskülit, akciğerler ve karaciğerdeki damarlarda daha az görülür (Kipar ve Meli, 2014). Yaş form FİP'in temel lezyonu piyojenik granülomadır (Pedersen, 2009; Weiss ve Scott, 1981). Piyojenik granüloma organların seröz yüzeylerini tamamen kaplayabilir. Bunlar mikroskobik boyuttan birkaç milimetreye kadar değişen boyuttadırlar ve bazen fibrinöz bir tabaka halinde birleşebilirler. Piyogranülomalar, küçük venüllere bitişiktir, merkezinde makrofaj kümelerinin bulunduğu ve çoğunlukla nötrofiller ve makrofajlarla birlikte bir miktar plazma hücresi ve T-lenfosit içeren zengin bir enflamatuvar eksudat tarafından çevrelenmiştir (Kipar ve ark., 1998; Pedersen, 2009). Kedilerin piyogranülomalarının neredeyse tamamında yüksek konsantrasyonda viral antijen içeren makrofajlar bulunur. Lezyonların içinde ve çevresinde önemli miktarda fibrin ve protein açısından zengin bir sıvı birikir ve sıklıkla nekroz belirgindir (Pedersen, 2009). Viseral ve parietal peritonit ve/veya pleuritin varlığında klasik olarak en belirgin makroskobik özellik vücut boşluklarında eksudat bulunmasıdır. Pleuritin mevcut olduğu vakalarda, hidrotoraks oluşabilir ve atelektazi gelişebilir. Fibrinöz yapışmalar karaciğer ile diyafram arasında, diğer karın içi organlarda sıkça bulunur. Bu yapışmalar uzun süredir enfekte olan kedilerde daha belirgindir (Horzinek ve Osterhaus, 1979).

Kuru form FİP lezyonları genellikle karın içi organları etkiler ve torasik boşlukta nadirdir (Pedersen, 2009). Lezyonlar, yaş FİP'teki kadar yaygın ve odaklı değildir daha çok seröz yüzeylerden organ parankimine doğru genişleme eğilimindedirler. Kuru FİP lezyonlarında da yaş FİP'teki piyogranülomalar gibi damarların etrafındaki granülomalarda makrofaj odakları vardır fakat yaş FİP'ten farklı olarak yoğun lenfosit, plazma hücresi ve fibrin içerir. Ödem, hiperemi, nekroz, fibrin birikimi ve protein eksüdasyonu, yaş FİP'in piyogranümatöz lezyonlarında olduğu kadar belirgin değildir (Kipar ve ark., 1998; Pedersen, 2009; Pedersen, 2022).

Oküler ve nörolojik FİP, kuru FİP formları olarak kategorize edilir (Pedersen, 2009). Ancak, gözün üveal traktı ve retinası ile beyin ve omurilikteki endim ve meninks patolojisi, yaş ve kuru FİP arasında bir ara formdadır (Fankauser ve Fatzer 1997; Peiffer ve Wilcock 1991). Bu durum, bu alanların sistemik bağışıklık tepkilerinden korunmasında kan-göz ve kan-beyin bariyerlerinin etkinliğiyle açıklanabilir (Pedersen, 2022).

Klinik olarak, hastalığın efüzyonlu ve efüzyonsuz olmak üzere oldukça net bir ayrımı yapılsa da nekropsi muayenesi genellikle değişken miktarlarda efüzyonlarla birlikte, organlarda yaygın seröz ve parankimatöz granümatöz lezyonları tanımlar, bu da karmaşık formların klinik olarak düşünüldüğünden daha yaygın olduğunu gösterir (Kipar ve Meli, 2014).

2.1.8. Tedavi

Kedi infeksiyöz peritoniti, FCOV'un neden olduğu evcil ve evcil olmayan kedigillerde ölümcül bir hastalıktır. Bu hastalığın önlenmesi için henüz etkili bir aşı mevcut değildir (Hsieh ve ark., 2010).

Terapötik bileşikler geliştirmek amacıyla çok sayıda araştırma yapılmış olmasına rağmen henüz hiçbir tedavi onaylanmamıştır (Delaplace ve ark., 2021). Son yıllarda yapılan çalışmalarda iki yeni molekül (GS-441524 ve GC-376) umut verici sonuçlarla karşımıza çıkmaktadır (Kim ve ark., 2016; Murphy ve ark., 2018). Dipeptidil 3CLpro inhibitörü olan, GC-376'nın kedilerde doz rejimi ile güvenli olduğu ve tedaviye ileri klinik aşamalarda başladığında bile, FİP'in ilerlemesini durdurup, iyileşmenin sağlandığı gösterilmiştir (Kim ve ark., 2016; Pedersen ve ark., 2018). Bir nükleozit analogu olan GS-441524'ün kediler ile yapılan bir çalışmada, hastalık formundan bağımsız olarak tedavi edici olduğu gösterilmiştir (Pedersen ve ark., 2019; Taylor ve ark., 2023).

Molnupiravir, viral hata indüksiyonu yoluyla RNA virüslerinin replikasyonunu inhibe eden, oral yoldan uygulanan, küçük moleküllü, antiviral bir ilaçtır (Syed, 2022). Molnupiravirin araştırıldığı bir saha çalışmasında, Amerika Birleşik Devletleri,

İngiltere, İtalya, Almanya, Fransa, Japonya, Romanya, Türkiye ve Çin’de evcil hayvan kliniklerinde görülen, doğal olarak meydana gelen farklı FİP formlarına sahip 286 kedide molnupiravir tedavisi sonucunda ölüm meydana gelmediği saptanmıştır (Pedersen ve Jacque, 2021).

2.1.9. Korunma

Doğuma 2-3 hafta kala anne kediyi karantinaya alıp izole etmek ve yavruları 4-6 haftalık yaşta erken süttten kesmek FCOV enfeksiyonunu önler (Addie ve Jarrett, 1992). Ancak FCOV enfeksiyonundan korunmak için erken süttten kesme ve izolasyon iyi bir fikir değildir çünkü yavru kediler FCOV enfeksiyonundan ari olarak yetiştirilseler bile virüs çok yaygındır ve dışarıdaki kedilerden el, kıl, ayakkabı vs. ile taşınabilir (Addie ve ark., 2004). Erken dönemde FCOV ile enfekte kedilerin oral antiviral tedavisi ile FİP gelişiminin önlenmesini sağlanmıştır. GS-441524 antiviral ilacının 4-7 günlük oral kullanımının ardından fekal FCOV saçılımı tüm kedilerde durmuştur. Takip edilen 6 ay ile 3,5 yıl arasındaki sürede, 147 kedinin 11 tanesi hayatını kaybetmiştir fakat hiçbir kedide FİP gelişmemiştir (Addie ve ark., 2023).

Üretilen kedilerin yavru sayısını düşük tutmak, ortama sık sık yeni kedilerin getirilmemesi ve barınma alanı değişikliklerinin yaratacağı stresi en aza indirmek FİP gelişimini azaltmanın çeşitli yollarındandır (Pedersen, 2023).

2.1.10. Feline İnfeksiyöz Peritonitisli Kedilerde Gelişen Organ Hasarları

Kedilerde FİPV enfeksiyonu bağırsaklar, akciğerler, dalak, karaciğer, böbrekler, pankreas, lenf düğümleri, kalp, beyin ve gözler gibi hemen hemen tüm organlarda immun aracılı lezyonlarla karakterize, sistemik infiltramasyona neden olmaktadır (de Olivera ve ark., 2017; Drechsler ve ark., 2011; Kipar ve Meli, 2014). Tipik olarak FİP hem abdominal hem pleural boşluklarda piyogranülomlar ve yüksek protein içeren efüzyonlar ve fibrinöz, piyogranülo-matoz serözit ile karakterizedir (Kipar ve Meli, 2014). Mikroskopik olarak viral yangının neden olduğu doku lezyonları, esas olarak makrofajlar, lenfositler, plazmositler, nötrofillerden oluşan

granüloamatöz/piyogranüloamatöz perivasküler inflamasyon ve vaskülitini içermektedir (Araujo ve ark., 2020; Drechsler ve ark., 2011).

Yaş form FİP viseral seroza ve omentumun karın içine eksüdasyon ile birlikte piyogranülomlar ve vaskülit ile karakterize edilmiş bir inflamasyondur (de Oliveira ve ark., 2017; Kipar ve ark., 2005; Pedersen, 2009). Yaş FİP'in piyogranülomları özellikle karın bölgesinde yaygındır ve abdominal organların serozal yüzeylerini tam anlamıyla kaplayabilir (Pedersen, 2009). Granülomlar mikroskopik boyuttan birkaç milimetreye kadar değişirler ve bazen fibrinöz bir tabaka olarak birleşebilirler. Omentum sıklıkla ödem, inflamatuvar infiltrasyon ve nekroz ile kalınlaşır ve lezyonlar toraksta daha az görülür (Pedersen, 2009).

Kuru form, karaciğer, merkezi sinir sistemi ve gözler gibi parankimatöz organların granüloamatöz tutulumu ile karakterizedir (Kipar ve ark., 2005; Pedersen, 2009). Granüloamatöz FİP 'kuru', parankimatöz veya efüzyonsuz olarak adlandırılır çünkü vücut boşluklarında inflamatuvar eksüdasyon yoktur (Pedersen, 2009).

Kedilerde FİP hastalığı sırasında akciğerlerde gri-beyaz renkli granüloamatöz lezyonlar tespit edilmiştir (Aydın ve Yıldırım, 2019; Kipar ve ark., 2005). Bu durum, piyogranüloamatöz pnömoninin ciddi nefes darlığına neden olmasıyla ilişkilendirilmiştir (Addie ve ark., 2009). Ayrıca pulmoner pleurada vaskülit (Kipar ve ark., 2005) ve granüloamatöz lezyonlar (de Olivera ve ark., 2017) gözlemlenmiştir. Bu lezyonların görüntüleme yöntemleriyle tümör metastazlarıyla karışabilecek bir görünüme sahip olduğu belirtilmiştir (Park ve ark., 2015). Histopatolojik incelemeler ise FİP'e bağlı interstisyel pnömoninin, kedilerde interalveoler septal dokuda kalınlaşma, şiddetli alveolar ödem, bronşiyolit ve peribronşiyolitise yol açtığını; pleurada ise ödem ve hafif yangısal hücre infiltrasyonu oluşturduğunu ortaya koymuştur (Yağcı, 2023).

Yapılan araştırmalar, FİP'li kedilerde dalakta piyogranüloamatöz nodüllerin bulunduğunu (Aydın ve Yıldırım, 2019; de Olivera ve ark., 2017; Müller ve ark., 2023) ve kapsülit geliştiğini göstermiştir (Murphy ve ark., 2024). Müller ve ark. (2023), tarafından yapılan ultrasonografik görüntülemelerde, splenomegali ve dalakta

hipoeoik alanlar tespit edilmiştir. Splenomegali, beyaz pulpadaki lenfoid elemanların hiperplazisi veya nekrotizan splenitis ile ilişkilendirilmiştir (Pedersen, 2009). FİP'in yaş formunda, dalak kapsülünde yumuşak, ince, granüler ve beyazımsı bir tabaka gözlenirken (Drechsler ve ark., 2011), nekrotizan splenitis daha yaygın olarak ortaya çıkmaktadır (Pedersen, 2009). Kuru formda ise daha düzenli piyogranüloamatöz lezyonlar görülmektedir (Pedersen, 2009).

Kalp lezyonları, FİP'li kedilerde nadir görülmekle birlikte epikardiyumda fibrinöz epikarditis ve perikardiyumda efüzyon varlığı rapor edilmiştir. İmmunohistokimyasal yöntemle epikardiyumun incelenmesi sonucunda çoğunlukla apeks bölgesinde 2 cm kalınlığında multifokal, beyazımsı ve fibrinöz eksudatlar tespit edilmiştir. Bu lezyonların, çoğunlukla makrofajlar, plazmositler, lenfositler ve daha az ölçüde fibrin ve nötrofillerden oluştuğu belirlenmiştir (Araujo ve ark., 2020).

Feline infeksiyöz peritonitis ile ilişkili renal lezyonlar, beyin ve karaciğerdeki lezyonlara kıyasla daha şiddetli ve daha sık görülmektedir (de Oliveira ve ark., 2017). Böbreklerde palpasyon sırasında tespit edilebilen düzeyde renomegali gelişebilmektedir (Declercq ve ark., 2008; Kipar ve ark., 1999). FİP'in kuru formunda, böbreklerde kapsülit ve piyogranülomlar bulunmaktadır (Murphy ve ark., 2024). Granülomların genellikle serozaya yakın renal kortekste yoğunlaştığı ve bir kısmının parankimal dokuya ilerlediği bildirilmiştir (Aydın ve Yıldırım, 2019; de Oliveira ve ark., 2017; Pedersen, 2022).

Yaş FİP'te, böbreklerde kapsülü kaplayan ve parankime uzanan beyazımsı, hafif granüler ve inflamatuvar bir eksudat gözlemlenmektedir (Drechsler ve ark., 2011). İmmunohistokimyasal yöntemle yapılan çalışmalar, FİP tanısı almış kedilerin %94,7'sinde vaskülit ile ilişkili piyogranüloamatöz nefrit, %84,2'sinde ise koagülatif renal nekroz varlığını ortaya koymuştur (Cannon ve ark., 2005; de Oliveira ve ark., 2017; Murphy ve ark., 2024;). Ayrıca, makroskobik değişikliklerin görülmediği durumlarda dahi, böbreklerde histolojik FİP lezyonlarının bulunduğu bildirilmiştir (Giordano ve ark., 2005). Kuru form FİP'li kedilerin böbreklerinin ultrasonografik incelemesinde, kortikomedullar bileşkede, medullanın dış bölgesinde paralel bir hiperekoik bant gözlenebileceği belirtilmiştir (Gülersoy ve ark., 2023; Müller ve ark.,

2023). Bu görünüm, "medullary rim sign (rim)" olarak adlandırılmakta olup, hem sağlıklı kedilerde (özellikle yaşlı kedilerde) hem de FİP'e bağlı akut tübüler nekrozda, lenfomada ve piyogranülatöz vaskülit gibi patolojik durumlarda gözlemlenebilmektedir (Biller ve ark., 1992). Medullar rim bulgusunun, FİP'te perivasküler infiltrasyona bağlı olarak artan akustik arayüz sayısı ve boyutuyla ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Bu anormal renal ultrasonografi bulgularının FİP için spesifik olmadığı vurgulanmakla birlikte, ultrasonografik bulguların diğer klinik bulgularla birlikte değerlendirilmesi, antemortem FİP enfeksiyonu şüphesini artırmak için önemli bir araç olarak önerilmektedir (Gülersoy ve ark., 2023).

Kuru form FİP olgularında, karaciğerin serozal yüzeylerinde piyogranülatöz nodüller olduğu ve buna bağlı olarak piyogranülatöz hepatit ve kapsülitin geliştiği belirlenmiştir (de Olivera ve ark., 2017; Drechsler ve ark., 2011; Murphy ve ark., 2024; Norris ve ark., 2005). Yaş form FİP'te ise karaciğer kapsülünü kaplayan ve parankime uzanan beyazımsı, hafif granüler, inflamatuvar bir eksudat gözlemlenmiştir (Drechsler ve ark., 2011).

Lenf düğümlerindeki lezyonlar, genellikle parakorteks ve medullada nekrogranülatöz lenfadenitis şeklinde kendini göstermektedir (Kipar ve ark., 1999). Abdominal palpasyonda genişlemiş mezenterik lenf nodları olarak tespit edilebilen bu durum klinik olarak karında neoplazma şüphesi uyandırabilmektedir (Drechsler ve ark., 2011; Kipar ve ark., 1999; Murphy ve ark., 2024; Norris ve ark., 2005).

Pankreas yaş form FİP'li kedilerde pankreatite bağlı olarak bant şeklinde, soluk pembe, kapsülü gergin ve eksudatla kaplı gözlenmektedir (Drechsler ve ark., 2011; Kotsyumbas ve ark., 2021). Kuru formda ise pankreasın hafif sıkışık ve açık mor renkte olduğu bildirilmiştir (Kotsyumbas ve ark., 2021).

Feline infeksiyöz peritonitis'li kedilerde bağırsaklarda granülatöz lezyonların görülmesi yaygındır (Drechsler ve ark., 2011; Kipar ve ark., 2005). Kolon ve ileosekal bölgede oluşan granülatörlerin, kronik ishal ve kusma ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Addie ve ark., 2009; Drechsler ve ark., 2011; Kipar ve ark., 1999).

Kedilerde FİP enfeksiyonunun nodüler, diffüz ve piyogranülatöz dermatite yol açabildiği bildirilmiştir (Bauer ve ark., 2013). Kutanöz belirtiler, piyogranülatöz nekrotizan dermal flebit, cilt kırılabilirliği ve çoklu nodüler lezyonlar şeklinde kendini göstermektedir (Addie ve ark., 2009; Cannon ve ark., 2005; Trotmann ve ark., 2007).

Merkezi sinir sistemi lezyonları genellikle meninks ve ependima merkezlidir ve beyincik, omurilik veya spinal sinirlere kadar yayılabilir. Bu lezyonlar özellikle beyin arka-ventral kısmında sıklıkla görülmektedir (Pedersen, 2009). Serebral meninkslerde vaskülit (Kipar ve ark., 2005) ve piyogranülatöz, multifokal birleşik ya da ayrık şekilde, beyazdan sarıya değişen renklerde bulunabilir (de Oliveira ve ark., 2017; Kipar ve ark., 2005; Murphy ve ark., 2024).

Kedilerde FİP olgularında gözlerdeki inflamasyon, vaskülitli veya vaskülitiz, perivasküler yönelimli granülatöz ile piyogranülatöz reaksiyonlarla karakterizedir (Drechsler ve ark., 2011). Diffüz veya nodüler lenfositik ve plazmositik anterior üveit, FİP vakalarında en yaygın oküler bulgudur (Addie ve ark., 2009; Pedersen, 2009). Bunun yanı sıra, keratik çökelti, retinitis, iriste şişlik ve renk değişimleri, oküler basınçta azalma, anizokori ve ani görme kaybı gibi oküler lezyonlar da rapor edilmiştir (Addie ve ark., 2009; Foley ve Leutunegger, 2001; Norris ve ark., 2005; Pedersen, 2009).

2.2. Böbrek Yetmezliği

Böbrek hastalıkları köpekler ve kedilerde yaygın olarak görülür ve genellikle ilerleyen evlerde prognoz kötüdür (Polzin, 2011). Akut böbrek hasarı (ABH) yüksek serum kreatinin seviyeleri, akut üremi ve idrar hacmindeki değişikliklerle karakterize renal filtrasyonda ani bir düşüş olarak tanımlanır (Legatti ve ark., 2018). ABH daha geniş anlamıyla üre ve kreatinin gibi azotlu atıkların birikmesine neden olan böbrek fonksiyonunun hızlı bir şekilde bozulmasıdır (Labato, 2001). Şiddetli hasar, akut böbrek yetmezliğine yol açabilir ve bu durum yüksek morbidite ve mortalite oranları ile karakterizedir (Cowgill ve Langston, 2011).

Kedilerin yaklaşık üçte birinde böbrek hasarının kesin nedeni belirlenememektedir. ABH'ye yol açan çeşitli etkenler arasında bilinen en yaygın olanları toksinlerdir. Zambak non-steroid antiinflatuar ilaçlar, etilen glikol, aminoglikozidler, doksorubisin, D vitamini, melamin, siyanür asidi gibi toksinler kedilerin ABH olgularının %50'den fazlasının başlatıcı nedenidir (Monaghan ve ark., 2012). Diğer olası nedenler arasında iskemik hasarlar, üst üriner sistem enfeksiyonları, neoplaziler, uzun süreli ürethra veya üreter tıkanıklıkları ve sepsis bulunmaktadır (Monaghan ve ark., 2012).

Klinik bulgular arasında uyuşukluk, depresyon, anoreksiya veya kusma gibi spesifik olmayan kısa süreli (<1 hafta) belirtiler bulunabilir (Labato, 2001). Oligüri, anüri veya poliüri görülebilir. Fiziksel muayenede büyümüş ağırlı böbrekler dışında ABH'ye özgü bulguya çok az rastlanır (Langston ve Eatroff, 2015). Akut böbrek hasarı komplikasyonlarında kardiyovasküler (akciğer ödemi, aritmiler, hipertansiyon, perikardiyal effüzyon, pulmoner emboli), nörolojik (mental durum değişiklikleri, uyuşukluk, koma, nöbetler), gastrointestinal (kusma, gastrit, ülserasyon, malnütrisyon), hematolojik (anemi, kanama bozuklukları) bozuklukların yanı sıra enfeksiyonlar (pnömoni, sepsisemi, idrar yolu enfeksiyonları) yer alabilir (Labato, 2001).

Kronik böbrek hasarı (KBH) evcil kedilerde en sık görülen metabolik hastalıktır ve en çok geriatric (>12 yaş) kedileri etkilemektedir. Geriatric kedilerde KBH prevalansı tahmini %35,9 ile %81 arasında değişmektedir (Brown ve ark., 2016). KBH yaşlı kedilerin hastalığı olarak bilinmesine rağmen her yaştan kediyi etkileyebilir ve cins ve cinsiyet yatkınlıkları bildirilmemiştir (Paepe ve Daminet, 2013). Kronik böbrek hasarı başlangıç nedeni ne olursa olsun genellikle ilerleyici ve geri dönüşümsüzdür (Kovarikova, 2015).

Uluslararası renal ilgi derneği (IRIS) kreatinin, proteinüri, sistolik kan basıncı ve SDMA'yı baz alarak köpek ve kedilerde KBH'yi dört evreye ayırmıştır (IRIS, 2023; Roudebush ve ark., 2009). KBH oluşumunda geleneksel görüş bir başlangıç aşamasının olduğu ve ileri aşamalarda KBH'nin ortaya çıktığı yönündedir (Brown ve ark., 2016). Potansiyel nedenler arasında toksik hasarlar, hipoksi, kronik

glomerülonefrit, kronik piyelonefrit, üst üriner sistem tıkanıklıkları, retrovirüs enfeksiyonları, morbillivirus enfeksiyonları sayılabilir. Spesifik nedenler arasında ise amiloidozis, polikistik böbrek hastalığı, renal lenfoma, hiperkalsemik nefropati ve konjenital bozukluklar bulunmaktadır (Sparkes ve ark., 2016).

Birçok KBH vakasının kesin patofizyolojisi bilinmemesine rağmen durumun ilerlemesinin nedeni glomerüler hiperfiltrasyon olarak gösterilmektedir. Glomerüler hiperfiltrasyon ilk olarak nefron sayısını azaltır. Kalan nefronlar glomerüler arteriollerini genişletir, artan renal plazma akışı intraglomerüler hidrostatik basıncı artırır ve kılcal damarların mekanik olarak bozulmasına ve glomerüllerden protein kaybına neden olur (Schaer ve ark., 2023). Erken KBH’de intersitisyel fibrozis görülür. İntersitisyel fibrozis ilerleyen hastalıkla birlikte daha şiddetli hale gelir. İntersitisyel fibrozis genellikle primer böbrek hasarının sonucunda sekonder olarak ortaya çıkar. Proteinüri, sistemik hipertansiyon, kronik inflamasyon, anemi, hipoksi, yaşlanma ve hiperfosfatemi fibrozisin başlangıç nedenleridir. Böbreklerde peritübüler fibrozis intersitisyel kılcal damarlar ve tübüller arasındaki yakın ilişkiyi bozarak tübüler iskemi ve tübüler atrofiye yol açabilmektedir (Brown ve ark., 2016).

Klinik belirtiler KBH’de spesifik değildir. İştahsızlık, poliüri, polidipsi, kilo kaybı, uyuşukluk, ağız kokusu ve kusma görülebilir. Fiziksel muayenede zayıf vücut kondüsyonu, dehidrasyon, periodontal hastalık, dağınık tüy yapısı, böbrek palpasyonunda küçük, düzensiz böbrekler ve soluk mukoza zarları görülmektedir (Paepe ve Daminet, 2013).

2.2.1. Böbrek Fonksiyon Bozukluklarının Teşhis ve Değerlendirilmesi

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, basit ve doğru bir biyobelirteç şu anda mevcut değildir (Sparkes ve ark., 2016). Böbrek hastalığı şüpheli kedilerde tam kan sayımı, kapsamlı biyokimya testleri (serum kreatinin, üre, fosfat, kalsiyum, bikarbonat, sodyum, potasyum, klorür, glikoz, albumin, globulin, hepatik transaminazlar ve bilirubin), tam idrar tahlili, idrar proteini/kreatinin oranı, idrar kültürü ve ultrasonografi muayenesini yapılmalıdır (Cowgill ve Langston, 2011; Schaer ve ark., 2023).

Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH): Glomerüler filtrasyon, bir çözücünün boyutuna ve moleküler yüküne bağlı olarak glomerüler kapiller duvar boyunca gerçekleşen seçici, basınca dayalı bir filtrasyon sürecidir. Glomerüler kapillerlerden filtrelenen sıvıya ultrafiltrat denir. Kapillerlerden akan ve ultrafiltrat oluşturan plazma oranının kedilerde %27 ile %31 arasında olduğu bildirilmiştir (Brown, 1993; Brown ve Brown, 1995; Finch, 2014). İki böbreğin tüm nefronlarında bir dakikada oluşan glomerüler filtrat miktarına Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH) denir (Ustaalioglu ve ark., 2015). Glomerüller yoluyla yalnızca filtrasyonla elimine edilen ve tübüller tarafından geri emilmeden veya daha fazla salgılanmadan doğrudan idrara geçen bir madde enjekte edildikten sonra ardışık kan örneklerindeki belirteç konsantrasyonunun azalma hızı, plazma klirensi ve GFH'nin hesaplanmasını sağlar (Pressler, 2013; Von Hendy-Willson ve Pressler, 2011). GFH'nin belirlenmesi, böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde altın standart yöntem olarak kabul edilir (Braun ve Lefebvre, 2008). GFH ölçümü, böbreklerin kalan filtrasyon ve atılım yeteneğinin kesin bir şekilde niceliksel değerlendirilmesini sağlar (Pressler, 2013). Belirgin hipotansiyon, glomerüler kapillerlerde azalan hidrolik basınç nedeniyle GFH'yi düşürebilir ve bu durum, böbrek hemodinamik düzenleme mekanizmalarıyla telafi edilemez (Finch, 2014). Araştırma amacıyla intravenöz olarak uygulanan belirteçlerin (iohexol, kreatinin, sistatin C ve radyoaktif işaretlenmiş moleküller) plazma klirensi kedilerde GFH'yi tahmin etmek için kullanılır. Ancak çoklu numune tekniği yoğun iş gücü gerektirir, zaman alıcıdır ve hasta için stresli ve ağrılı olabilir. Tüm bu nedenlerden dolayı kedilerde GFH'nin pratik kullanımı sınırlı kalmaktadır (Paepe ve Daminet, 2013)

Kedilerde ve köpeklerde GFH'nin belirlenmesi, açıklanamayan poliüri ve polidipsilerin değerlendirilmesi, böbrek fonksiyonlarının belirsiz olduğu durumlarda açıklanamayan kilo kayıplarının araştırılması, böbreklerden atılan veya potansiyel nefrotoksik etkileri olan ilaçların dozlanması, tümörler veya piyelonefroz gibi tek taraflı böbrek hastalığı olan köpek ve kedilerde nefrektomi sonrası belirgin böbrek yetmezliği riskinin tahmin edilmesi, IRIS evre I KBH hastalarının belirlenmesi, idiyopatik hipertansiyon gibi durumlarda yararlı bulunmuştur (Lees, 2004; Paepe ve Daminet, 2013).

Kreatinin (Cr): Kreatinin, endojen kas metabolizmasının bir yan ürünüdür (Linnetz ve Graves 2010; Peake ve Whiting, 2006). Vücut sıvılarında dağılan kreatinin, glomerüllerden neredeyse tamamen serbestçe filtrelenir, renal tübüller tarafından geri emilmez ve minimum düzeyde tübüler salgılama gerçekleşir. Bu özellikleri nedeniyle GFH ile ters orantılıdır ve böbrek fonksiyonunun bir göstergesidir (Cobrin ve ark., 2013; Jacobs ve ark., 1991).

Uluslararası renal ilgi derneği (IRIS), KBH'li köpeklerin ve kedilerin evrelenmesinde kreatinin konsantrasyonunu kullanır ve bu evreleme mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (Boyd ve ark., 2008; Cobrin ve ark., 2013). Kreatinin üreye kıyasla daha güvenilir bir belirteçtir. Bunun nedeni kreatinin ekstrarenal faktörlerden (bağırsak protein içeriği, karaciğer fonksiyonu gibi) daha az etkilenmesi ve tübüler geri emilim olmaksızın glomerüler filtrasyona uğramasıdır (Paepe ve Daminet, 2013).

Köpekler ve kedilerde serum kreatinin değerleri yüksek bireyselliğe sahiptir (Baral ve ark., 2014; Ruau ve ark., 2012). Serum kreatinin, yaştan (Hokamp ve Nabity 2016; Rortveit ve ark., 2015; Rosset ve ark., 2012), özellikle köpeklerde ırktan (Feeman ve ark., 2003; Misbach ve ark., 2014), ve kedilerde daha az ölçüde de olsa yine ırktan (Reynolds ve ark., 2010) etkilenmektedir (Hokamp ve Nabity, 2016).

Kedilerde normal kabul edilen kreatinin değeri $<140\mu\text{mol/l}$ veya $<1.6\text{ mg/dl}$ 'dir (IRIS, 2023). Klinik olarak sağlıklı kedilerde serum kreatininindeki önemli bir artış veya düşüşü tespit etmek için gereken kritik fark %17'dir (Baral ve ark., 2014; Hokamp ve Nabity, 2016). Kreatinin ölçümü erken evredeki böbrek yetersizliği için duyarlı değildir. Kreatinin seviyesinin referans aralığını aşması için fonksiyonel nefronların en az %75'inin kaybedilmesi gerekmektedir (Braun ve ark., 2003; Hokamp ve Nabity, 2016). Kreatinin konsantrasyonunu etkileyebilen böbrek dışı faktörler arasında kas kütlesi, hidrasyon, kan hacmi, idrar yolu tıkanıklığı veya yırtılması, renal tübüler kreatinin sekresyonu gibi pre ve postrenal azotemik nedenler bulunmaktadır (Cobrin ve ark., 2013; Finco ve ark., 1995). Serum kreatinin düzeyi, renal hasarın şiddeti veya idrar akışındaki tıkanıklığın derecesi ile orantılı olarak artar. Ancak yağsız vücut kütleindeki azalma, kreatinin üretimindeki düşüş ve aşırı sıvı yüklenmesi serum

kreatinin konsantrasyonunu düşürerek gerçek böbrek fonksiyonunun olduğundan daha iyi yorumlanmasına yol açabilir (Braun ve ark. 2003; Cowgill ve Langston, 2011; Laroute ve ark., 2005; Le Garreres ve ark., 2007). Ayrıca serum kreatinin için referans aralıkları laboratuvarlar arasında büyük farklılıklar gösterebilir ve bu durum, örneklerin normal veya anormal olarak yanlış sınıflandırılmasına yol açabilir (Paepe ve Daminet, 2013; Ulleberg ve ark., 2011).

Ure: Küçük, suda çözünebilen bir molekül olan üre, karaciğerde amino asitlerin ve diğer azotlu bileşiklerin yıkımı sırasında oluşur ve normalde böbrekler tarafından hızlı bir şekilde atılır. Böbrek işlevi bozulduğunda, kan üre yoğunluğu giderek artar (Giardino ve ark., 2017; Massy ve ark., 2016). Vücuttaki üre birikiminin düzeyi, ürenin üretimi, dağılımı ve atılımı ile ilgilidir ve dış ve iç kaynaklı protein metabolizması, karaciğer fonksiyonu, hidrasyon durumu, idrar üretimi ve diüretik tedavi gibi faktörlerden etkilenir. Bu nedenle, üre konsantrasyonu böbrek hasarının bir göstergesi olarak daha az spesifiktir (Cowgill ve Langston, 2011; Depner, 2005).

Pre renal renal ve postrenal azotemili kedi ve köpeklerde BUN ve serum kreatinin değerlerinin böbrek ve böbrek dışı azotemi arasında ayırım yapmada yetersiz olduğu ve akut ve kronik azoteminin ayırımında da kullanılamayacağı ortaya konulmuştur (Nickolas ve ark., 2008). BUN ve serum kreatinin (sCr) ölçümleri nispeten kolay ve pratik olmasına rağmen duyarlılıklarının düşük olması nedeniyle böbrek fonksiyonunun daha spesifik değerlendirilmesi gerekli bulunmuştur (Nickolas ve ark., 2008; Sargent ve ark., 2020). Kedilerde serum ya da plazma üre düzeyi için referans aralık 42,8–64,2 mg/dl veya 1,66-7,40 mmol/l olarak belirlenmiştir (Altıntaş ve Fidancı, 1993).

Üremik hastalarda, hastalığın erken dönemlerinde endotel işlev bozukluğu tanımlanmıştır (Chade ve ark., 2005; Giardino ve ark., 2017) Kronik böbrek hastalarında ise endotel işlev bozukluğu; C-reaktif protein, interlökin (IL)-6, tümör nekroz faktör (TNF)- α ve fibrinojen gibi inflamatuvar belirteçlerin yüksek serum düzeyleri ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Giardino ve ark., 2017; Jofré ve ark., 2006). Ürenin endotelyal hasarı uyarmasına ek olarak endotelyal öncül hücreler üzerinde de toksik etkisi olduğunu ve bu hücrelerde işlev bozukluğuna neden olduğu

bildirilmiştir (D'Apolita ve ark., 2017; Giardino ve ark., 2017). Üre, toksik etkisini, reaktif oksijen türlerinin üretimi aracılığı ile gösterir. Yüksek üre yoğunluğunun damar düz kas hücreleri, böbrek tübül hücreleri gibi çeşitli hücrelerde hücre içi reaktif oksijen türlerinin oluşumunu artırdığı belirlenmiştir (D'Apolita ve ark., 2010; D'Apolita ve ark., 2015; D'Apolita ve ark., 2017; Giardino ve ark., 2017; Trécherel ve ark., 2012).

Dansite: Veteriner hekimlikte, idrar özgül ağırlığı (dansite) rutin olarak refraktometri yöntemiyle ölçülür (Paepe ve Daminet, 2013). Normal sıvı tüketen kedilerde idrar dansitesi oldukça geniş bir skalada yer almakla birlikte 1.035-1.060, aralığında değişmektedir (Yadav ve ark., 2020). Görünürde sağlıklı 1040 yetişkin kediyi kapsayan büyük ölçekli bir çalışmada, dansiteyi etkileyen faktörler arasında yaş, diyet, cinsiyet, açlık durumu, su içme isteği, refraktometre türü ve cinsiyet arasındaki ilgi araştırılmıştır. Diyetteki nem oranı, patolojik neden olmaksızın dansitenin <1.035 olma olasılığını arttırmıştır. Diğer faktörler ise dansite üzerine minimal bir etki göstermiştir (Rishniw ve Bicalho, 2015; Yadav ve ark., 2020). Kronik böbrek hasarı olan çoğu kedide idrar izostenürik (dansite 1.007–1.015) olmaktadır (Elliot ve Barber, 1998). Hastalık ilerledikçe, dansite genellikle kademeli olarak düşmektedir (Paepe ve Daminet, 2013).

Proteinüri: Proteinüri, böbrek fonksiyonları bozulduğunda ortaya çıkar. Normalde süzüntüde bulunan az miktarda protein glomerüler kılcal damarlardan geçer ve proksimal tübül tarafından geri emilir. Glomerüler geçirgenliğin bozulması idrarda yüksek protein konsantrasyonlarının bulunmasıyla sonuçlanır (Harley ve Langston, 2012). İdrar protein konsantrasyonunun değerlendirilmesi idrar protein/kreatinin oranı (UPC)'nın hesaplanmasını gerektirir. Kedilerde belirgin proteinüri olmasa da UPC değeri prognostik olabilir. KBH tanısı alan kedilerin UPC <0,40 olan kedilerin yaklaşık 2 yıl, UPC >0,43 olan kedilerin yaklaşık 9 ay yaşayabileceği belirtilmektedir (Schaer ve ark., 2023).

2.2.2. Böbrek Fonksiyon Bozukluklarının Belirlenmesine Yönelik Kullanılan Biyobelirteçler

Akut böbrek hasarı veya KBH olan olgularda her iki hastalığın değerlendirmesi esas olarak GFH'deki azalmanın belirlenmesine bağlıdır (Pressler, 2013). Bu en yaygın olarak serum kreatinin konsantrasyonundaki bir artışla tahmin edilir. Fakat, serum kreatinin konsantrasyonu yalnızca böbrek fonksiyonunun %75'i kaybedildiğinde artar (Finco ve ark., 1995). Bu durum böbrek hasarının tespit edildiği zamanı önemli ölçüde geciktirmekle birlikte aynı zamanda erken ve uygun tedavinin uygulanmasını da aksatmaktadır (Devarajan, 2010; Hsu ve ark., 2014). Serum kreatinin seviyeleri, GFH %50 veya daha fazla azaldığında yalnızca düşük bir değerde artmaktadır. Ayrıca kreatininin birikimi zaman alır ve serum seviyeleri kısa sürede stabil bir duruma ulaşamaz. Bu nedenle serum kreatininin, böbrek fonksiyonundaki kısa vadeli değişiklikleri doğru bir şekilde yansıtmak için yeterli bir belirteç olarak kullanılamayacağı düşünülmektedir (Lagos-Arevalo ve ark., 2015; Zhang ve ark., 2017). Kreatinin diyet, kas kütlesi, ırk, yaş ve cinsiyetten etkilenebileceğinden bilim adamları ve klinisyenler GFH'si azalmış hastaları tanımlamak için daha doğru yöntemler aramışlardır. Böbrek hasarının erken teşhisine duyulan ihtiyaç son zamanlarda böbrek hücre hasarını teşhis etmek için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olan yeni serum ve idrar biyobelirteçlerinin araştırılmasını sağlamıştır (Devarajan 2010; Woodson ve ark., 2013). Araştırmacılar sistatin C, KIM-1, NGAL, N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG), Liver Fatty Acid Binding Protein (L-FABP) ve SDMA gibi böbrek biyobelirteçleri üzerinde birçok araştırma yapmışlardır (Kielstein ve ark., 2006; Oliva-Damaso ve ark., 2019; Wasung ve ark., 2015).

Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): İnsan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda KIM-1 proksimal tübüllerde lokalize olduğu ve akut böbrek hasarı durumunda proksimal tübülde miktarı artarak idrara geçtiği belirlenmiştir (Bailly ve ark., 2002; Bonventre, 2009; Bonventre ve ark., 1998; Bonventre ve Yang, 2011; Ichimura ve ark., 1998). KIM-1'in idrarda artışı ile plazmadaki artışı arasında paralellik olduğu ve biyobelirteç olarak idrar ve plazma KIM-1'in kullanılabileceği ve bu artışın hepatik toksisiteden etkilenmediği vurgulanmıştır (Sabbisetti ve ark., 2014; Zheng ve ark., 2019). KIM-1'in kaynağının %90 oranında proksimal tübüller olduğu belirlenmiştir

(van Timmeren ve ark., 2007; Waanders ve ark., 2009). Artmış KIM-1 ekspresyonu böbrek iskemisi ve hipoksik hasar için etkili bir biyobelirteç olduğu kabul edilmektedir (Ryad ve ark., 2024; Zheng ve ark., 2019). Serum kreatinin gibi geleneksel böbrek fonksiyon ölçütleri yalnızca böbrek fonksiyonunun yaklaşık %75'i bozulduğunda yükselirken KIM-1 seviyelerinin daha erken artış gösterdiği belirlenmiştir (Bland ve ark., 2014; Lippi ve ark., 2018). İdrarda KIM-1 varlığı böbrek hasarı, özellikle proksimal tübül hasarı için oldukça spesifiktir. KIM-1'in böbrek dışındaki diğer organlar tarafından böbrek atılımını etkileyebilecek ölçüde eksprese edilmediği vurgulanmaktadır (Bonventre, 2009; Bonventre ve Yang, 2011; Han ve ark., 2002; Heyman ve ark., 2010; Vaidya ve ark., 2008).

Akut tübüler nekroz tanısı konulan insan hastaların böbrek biyopsi örneklerinde KIM-1 ekspresyonunun belirgin şekilde arttığı ve klinik olarak anlamlı ABH'si olan hastaların idrarında çok yüksek seviyelerde KIM-1 bulunduğu saptanmıştır. Daha hafif ABH vakalarında idrardaki KIM-1 seviyesi daha az bulunmuş ancak bu tür sınırlı vakalarda bile idrar KIM-1 seviyesinin hastalığın şiddetiyle uyumlu olduğu gözlemlenmiştir (Bonventre, 2009; Han ve ark., 2002). Yapılan çalışmalarda renal hücreli karsinomda KIM-1'in yüksek seviyelerde bulunduğu gösterilmiştir (Han ve ark., 2005; Waanders ve ark., 2009). Kardiyak cerrahi sonrası erken postoperatif dönemde ve sepsis olgularında gelişen ABH'nin erken teşhisi için KIM-1'in umut verici bir renal biyobelirteç olduğu ortaya konulmuştur (De Loo ve ark., 2013; Dias ve ark., 2021; Koyner ve Parikh, 2013). Bununla birlikte sürekli KIM-1 ekspresyonu böbrek fibrozisini teşvik eder ve akut ve ilerleyici kronik böbrek hasarı arasında bir bağlantı sağlar (Basile 2007; Bonventre ve Yang 2011; Duffield, 2010; Humphreys ve ark., 2013; Ko ve ark., 2008). Kronik böbrek hasarı olan birçok bireyin proksimal tübüllerinde KIM-1 proteini eksprese ettiği bulunmuştur (Bonventre, 2009; Vaidya ve ark., 2008; van Timmeren ve ark., 2007).

İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çeşitli çalışmalarda böbrek hasarını belirlemede KIM-1 idrar testiyle serum kreatinin ve serum üre konsantrasyonuna göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllükte olduğu tespit edilmiştir (Abassi ve ark., 2013; Júnior ve ark., 2021; Lahoud ve ark., 2015; Lippi ve ark., 2018; Pedrosa ve ark., 2015; Zheng ve ark., 2019). Kedilerde yapılan çalışmalarda ise KIM-1'in akut proksimal

tübül hasarının belirlenmesinde kullanılabileceğini ortaya konulmuştur (Bland ve ark., 2017; Brown ve ark., 2024). Alt üriner sistem hastalığı olan ve özellikle obstrüktif olan olgularda KIM-1 seviyesinin obstrüktif olmayanlara göre 20 kat daha fazla arttığı ve bunun sebebinin ise obstrüksiyona bağlı postrenal akut böbrek hasarı olduğu ileri sürülmüştür (Elkhiat ve ark., 2019). Kedilerde yapılan çalışmalarda akut böbrek hasarı giderildikten sonra da KIM-1 seviyesinin 7 gün daha artış gösterdiği ve bu artışın hasarın şiddeti ile paralellik gösterdiği belirlenmiştir. Bu nedenle KIM-1'in aynı zamanda ABH'nin izlenmesinde de kullanılabileceği ifade edilmiştir (Júnior ve ark., 2021). Yapılan başka bir çalışmada ise IRIS evre I (kreatinin<1,6mg/dL) olarak sınıflandırılmış KBH'li kedilerde KIM-1 yüksek bulunmuş olup KIM-1'in tanısallığına serum kreatinin ve BUN ile kıyaslandığında daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur (Maeda ve ark., 2022). Köpeklerde gentamisin toksisitesi ile yapılan ABH olgularında NGAL ve KIM-1'in kreatininden çok daha erken arttığı, bu artışın hasarın şiddeti ile paralellik gösterdiği ve hastanın prognozunu belirlemede önemli olduğu ifade edilmiştir (Zheng ve ark., 2019). Ayrıca dehidre köpeklerde idrar KIM-1 düzeyinin böbrek hasarına bağlı olarak erken dönemde arttığı ortaya konulmuştur (Ryad ve ark., 2024). Yapılan bir başka çalışmada ise KBH IRIS I evresinde (erken) olan köpeklerde KIM-1 ve NGAL'ın böbrek hasarının belirlenmesinde SDMA ve kreatininden daha üstün olduğu buna karşın evre II-IV olgularında ise SDMA ve kreatinine benzer sonuçlar verdiği saptanmıştır (Kim ve ark., 2024).

Neutrophil gelatinase associated-lipocalin (NGAL): Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), aktive edilmiş nötrofiller tarafından salgılanan bir proteindir (Kjeldsen ve ark., 1993; Soni ve ark., 2010). Bakteriyel enfeksiyonlarda aktive olmuş nötrofillerden yoğun bir şekilde NGAL salınması onun antibakteriyel doğal bağışıklıkta rolünün olduğunu göstermektedir (Bolignano ve ark., 2007; Fjaertoft ve ark., 2005). Kedi idrar örneklerinde üç farklı NGAL formunun mevcut olduğu belirlenmiş olup bunlar 27kDa monomer, 48kDa dimer ve 140kDa NGAL / MMP-9 kompleks formlarıdır (Wu ve ark., 2019). NGAL'ın plazma tahmini yarı ömrü 10-20 dakika olup böbrekler bunu hızla temizler. Plazma NGAL glomerüler filtrasyon yoluyla atılır ve sağlıklı tübüler hücrelerde tam absorpsiyona uğrar. Proksimal

tübüllerde plazma NGAL'in geri emilmesi nedeniyle, yüksek konsantrasyonlar ya NGAL geri emiliminin bozulmasından ya da proksimal tübüllerdeki hasarın neden olduğu artmış NGAL sentezinden kaynaklanır (Axelsson ve ark., 1995; Kim ve ark., 2024; Ostermann ve ark., 2012).

Nötrofiller NGAL'ın ana kaynağı olmasına rağmen, ekspresyonları böbrek, kalp, akciğer, karaciğer, mide, kolon, epitel hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler dahil olmak üzere çok sayıda dokuda bulunmaktadır (Chen ve ark., 2021; Romejko ve ark., 2023). NGAL hasar görmüş tübüler hücrelerden idrara salındığı için tübüler hasar biyobelirteci olarak kabul edilmektedir. İdrar NGAL konsantrasyonu ve idrar NGAL/kreatinin değerleri çeşitli böbrek hastalıklarının şiddetini yansıtan yararlı belirteçlerdir. Bununla birlikte enflamasyon, enfeksiyon veya neoplazi gibi eşzamanlı hastalıklar plazma NGAL seviyelerinin artmasına katkıda bulunabilir. Bu nedenle böbrek hastalığının prognozunu ve ilerlemesini araştırırken plazma NGAL'ın idrar NGAL kadar hassas olmadığı yapılan birçok çalışmada rapor edilmiştir (Ahn ve Hyun, 2013; Devarajan, 2011; Mishra ve ark., 2003; Perry ve ark., 2010; Wang ve ark., 2017; Xu ve ark., 1994; Zhou ve ark., 2016). Yapılan çalışmalarda idrardaki NGAL'ın ABH'yi ve klinik sonuçları öngörmede son derece duyarlı ve spesifik olduğu, ayrıca NAG, α 1-mikroglobulin ve kreatinin gibi diğer böbrek hastalığı belirteçlerinden de üstün olduğu belirlenmiştir (Cobrin ve ark., 2013; Mishra ve ark., 2005; Nickolas ve ark., 2008). İdrar ve serum NGAL konsantrasyonlarının KBH'li insanlarda GFH ile iyi bir korelasyon göstermiş ve sistatin C gibi bazı diğer belirteçlerden üstün olduğu ortaya konulmuştur (Brunner ve ark. 2006; Bolignano ve ark. 2007; Cobrin ve ark., 2013; Ding ve ark., 2007; Mitsnefes ve ark., 2007). NGAL ile yapılan çalışmalar bu biyobelirtecini sadece ABH'nin belirlenmesinde değil aynı zamanda KBH'nin belirlenmesinde de BUN ve kreatinine göre daha üstün düzeyde diagnostik öneme sahip olduğunu ortaya koymuştur (Mori ve Nakao, 2007; Wang ve ark., 2017).

Akut böbrek hasarı ve KBH'li kedi ve köpeklerde yapılan çalışmalarda NGAL düzeylerinin kreatininden daha erken yükseldiği ve böbrek hasarının belirlenmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir (Ahn ve Hyun, 2013; Hsu ve ark., 2014, Kongtasai ve ark., 2021; Lee ve ark., 2012; Monari ve ark., 2020; Segev ve ark., 2013; Wu ve ark., 2019). Bununla birlikte NGAL'ın üriner sistem enfeksiyonlarından da artabileceği ve

bu artışın nötrofil kökenli NGAL'dan kaynaklandığı bildirilmektedir (Daure ve ark., 2013).

Symmetric dimethylarginine (SDMA): Asymmetric dimethylarginine (ADMA) ve SDMA, hücre içi olarak üretilen doğal olarak oluşan amino asitlerdir. Bunlar normal protein döngüsü sırasında üretilen argininin translasyon sonrası modifiye edilmiş formlarıdır ve ilk olarak 1970 yılında Kakimoto ve Akazawa tarafından insan idrarından izole edilmiştir (Kakimoto ve Akazawa, 1970; Oliva-Damaso ve ark., 2019). Argininin dimetillenmiş türevleri olan SDMA ve ADMA, protein-arginin metiltransferaz tarafından L-arginin kalıntılarındaki çekirdek içi metilasyonu sonucu oluşur ve proteolizden sonra dolaşıma salınır. ADMA, dimetilarginin dimetilamino hidrolaz tarafından enzimatik olarak metabolize edilirken SDMA çoğunlukla böbrek atılımı ile elimine edilir. Bu durum SDMA'nın GFH'nin vekil endojen belirteci için ideal bir aday olduğunu düşündürmektedir (Braff ve ark., 2014; Kielstein ve ark., 2006).

Symmetric dimethylarginine herhangi bir metabolik bozunma sürecine uğramaksızın esas olarak böbrek klirensi yoluyla (%90) atılan bir filtrasyon belirtecidir. Buna karşın ADMA dimetilarginin dimetilamino hidrolaz tarafından metabolize edilerek büyük oranda dimetilamin ve sitriline (%80) dönüşmekte ve yalnızca az bir miktar (%20) değişmemiş ADMA böbrekler yoluyla atılmaktadır (Hall ve ark., 2017; Kielstein ve ark., 2002; Schwedhelm ve Böger, 2011). Yüksek SDMA seviyeleri böbrek fonksiyonunun değerli bir belirtecidir (Kielstein ve ark., 2006; Oliva-Damaso ve ark., 2019). SDMA, proteolizden sonra dolaşıma salınan, daha sonra böbrekler yoluyla atılan, tüm çekirdekli hücrelerde bulunan ve insanlarda (Kielstein ve ark., 2006), köpeklerde (Hall ve ark., 2016, Nabity ve ark., 2015) ve kedilerde (Braff ve ark., 2014; Hall ve ark., 2014a) GFH ile iyi korelasyon gösteren metillenmiş bir arginin formudur. SDMA'nın kedilerde (Hall ve ark., 2014a) ve KBH'li köpeklerde (Hall ve ark., 2016) serum kreatinininden daha erken arttığı gösterilmiştir ve çalışmalar GFH'de %25-40 azalma olduğunda bile SDMA'nın arttığını göstermiştir (Ernst ve ark., 2018; Hall ve ark., 2014a; Hall ve ark., 2016; Nabity ve ark., 2015). Aynı zamanda SDMA kreatinininden farklı olarak yağsız vücut kütlelerinden etkilenmemektedir (Hall ve ark., 2014b; Hall ve ark., 2015).

Uluslararası Böbrek Çalışma Grubu (IRIS) tarafından, SDMA düzeyinin 14 µg/dL'nin üzerine çıkmasının böbrek fonksiyon kaybına işaret edebileceği ve SDMA'nın yükselmesinin KBH tanısını doğrulamada kreatininden daha fazla değerli olduğu belirtilmiştir (IRIS, 2023; Sargent ve ark., 2020). ABH'li kedilerle yapılan bir çalışmada serum SDMA konsantrasyonundaki artışın böbrek fonksiyonu bozukluğunun derecesi ile orantılı olduğu ortaya konulmuştur (Loane ve ark., 2022). Kedilerde IRIS'e göre KBH evreleri, kreatinin, sistolik kan basıncı, proteinüri ve SDMA düzeylerine göre belirlenmektedir (IRIS, 2023). İlk evrede, kreatinin normal aralıktadır (140 µmol/L, 1,6 mg/dL) ve SDMA hafifçe yükselmiştir (18 µg/dL). İkinci evrede kreatinin 140-250 µmol/L (1,6-2,8 mg/dL) ve SDMA 18-25 µg/dL seviyelerine çıkar, hafif renal azotemi gelişir ve bu evrede klinik semptomlar genellikle görülmez. Üçüncü evrede, kreatinin 251-440 µmol/L (2,9-5 mg/dL) ve SDMA 26-38 µg/dL seviyelerinde olup semptomlar belirginleşir. Dördüncü evrede ise, kreatinin 440 µmol/L (5 mg/dL) üzerindedir ve SDMA 38 µg/dL'nin üstüne çıkar, bu durumda ciddi klinik belirtiler ortaya çıkar ve üremik sendrom gelişme riski oldukça yüksektir (IRIS, 2023; Reu ve ark., 2023).

Hafif SDMA artışı (15-19 µg/dL) gözlemlenen hayvanların çoğunda takip eden iki yıl içinde sürekli SDMA artışı ve kreatinin seviyelerinde de yükselme olduğu ortaya konulmuştur. Hafif derecede artmış SDMA seviyeleri kronik böbrek hasarı riski taşıyan hayvanların daha erken teşhis edilmesine ve erken klinik müdahalelerle izleme ve yönetim stratejilerinin iyileştirilmesine olanak tanıdığı ileri sürülmüştür (Mack ve ark., 2021; Michael ve ark., 2021). Kreatininin spesifik olmayan durumlarda artabilmesi ve SDMA'nın stabil kalması nedeniyle ikisinin birlikte kullanılmasının klinik uygulamalarda güvenilir bir değerlendirme sunabileceği gösterilmiştir. Geçici kreatinin artışlarının SDMA tarafından doğrulanmaması böbrek fonksiyonlarının stabil olduğuna işaret edebilir (Michael ve ark., 2021). Bununla birlikte SDMA'nın ABH ve KBH olgularında artış gösterdiği belirlenmiş olmakla birlikte bu iki hastalığın ayırıcı tanısında yeterli olmadığı vurgulanmıştır (Dahlem ve ark., 2017; Khalil ve ark., 2024). Ayrıca yaşla birlikte kedilerde kas kaybına bağlı olarak kreatinin seviyelerinin düşmesine karşın SDMA seviyelerinin GFH'deki azalmalara paralel olarak arttığı saptanmıştır. Bu bulgu, SDMA'nın yaşlı kedilerde böbrek fonksiyonunu izlemek için

daha doğru bir biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir (Hall ve ark., 2014b). Yapılan bir çalışmada SDMA'nın böbrek taşı olan kedilerde böbrek fonksiyon kaybını izlemek için kreatininden daha etkili bir biyobelirteç olduğu ve kreatinin artışından yaklaşık 26,9 ay önce referans aralığının üzerine çıktığı gösterilmiştir (Hall ve ark., 2017). Bir başka çalışmada ise üriner obstrüksiyonlu kedilerin SDMA seviyelerinin serum kreatinin, üre ve potasyum seviyeleriyle birlikte yükseldiği ve obstrüksiyon zamanı arttıkça yükselmeye devam ettiği saptanmıştır (da Nóbrega ve ark., 2024).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Çalışmada Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Küçük Hayvan Kliniğine getirilen ve Nested-PCR testi ile FİP tanısı konulan 20 adet sahipli kedi kullanıldı. Ayrıca 10 adet klinik olarak sağlıklı, FİP için Nested-PCR negatif, benzer yaş grubu kediler kontrol grubuna dahil edildi. Ayrıca FİP'li kediler klinik semptomlara göre göğüs veya karın boşluğunda efüzyon olanlar yaş form (YF n=10) ve efüzyon tespit edilmeyen ancak sinirsel belirtiler olan kuru form (KF n=10) FİP'li olarak gruplandırıldı. Kediler seçilirken kedilerin cinsiyet, yaş ve ırk özellikleri dikkate alınmamıştır. Kediler çalışmaya alınmadan önce sahiplerine onam formu imzalatılmıştır.

3.2. Klinik Muayeneler

Kliniğe getirilen kediler rutin klinik muayeneleri yapılarak solunum sayısı, kalp frekansı ve rektal ısıları kayıt altına alındı. Klinik muayene sonucunda kilo kaybı, halsizlik, durgunluk, sinirsel belirtiler, solunum güçlüğü, fiziksel muayenede ve röntgende karın veya göğüs boşluğunda efüzyon tespit edilen kediler FİP şüpheli olarak çalışmaya dahil edildi (Cengiz ve Gökce, 2019; Kahraman ve Gökce, 2020).

3.3. Kan Örneklerinin Alınması

Çalışmada yer alan kedilerden V. cephalica'dan antikoagülanlı tüplere 5ml ve EDTA'lı tüplere ise 1ml kan örnekleri alındı. Antikoagülanlı kan örnekleri 4°C'de 5000 rpm 20 dk santrifüj edilerek serum örnekleri hazırlandı ve analizler yapılınca kadar -80°C'de saklandı. EDTA'lı kan örnekleri ise Nested-PCR testi için Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı laboratuvarına gönderildi.

3.4. Nested-PCR Testi

FİP şüpheli ve sağlıklı kedilerden alınan EDTA'lı kan örnekleri Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalına gönderilerek Nested-PCR testi ile FİP teşhisi yapıldı (Herreweg ve ark., 1995). Nested-PCR testine pozitif olan 20 kedi ve negatif olan sağlıklı 10 kedi çalışmaya dahil edildi.

3.5. İdrar Örneklerinin Alınması ve Analizi

İdrar örnekleri, hayvanlar idrar yaparken, abdominal palpasyon ile veya idrar sondası ile alındı ve hemen idrar sribi uygulanarak cihazda okutuldu. İdrar sribi ile idrar urobilinojen (URO), kan (BLD), bilirubin (BİL), keton (KET), glukoz (GLU), protein (PRO), pH, nitrit (NİT), lökosit (LEU), spesifik gravite belirlendi. Ayrıca santrifüj edilen idrar örneklerinde mikroskopik olarak kristal, silindir ve üriner sisteme ait hücre varlığı incelendi. Ancak idrar sribi ve mikroskopik analizlerde çok değişken sonuçlar elde edildiği için bu sonuçlara çalışmada yer verilmemiştir.

3.6. Biyokimyasal Analizler

Çalışmaya dahil edilen tüm kedilerin serum örnekleri alınarak bu örneklerde albumin (ALB), total protein (TP), alkalın fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT), gamma glutamil transferaz (GGT), kan üre nitrojen (BUN), kreatinin (sCr), globulin, (GLOB) glukoz (GLU), total bilirubin (TBİL), Ca ve P analizleri Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi laboratuvarında veteriner biyokimya cihazı kullanılarak yapıldı (Respons 910 vet, DiaSys, USA).

Çalışmada serum (s) ve idrar (i) örneklerinde kedi spesifik ELISA test kitleri kullanılarak SDMA (Cat ELISA kit, katalog no: CK-bio-27431, Shangai Coon Koon Biotech Co., Ltd, ÇİN), KIM-1 (Cat ELISA kit, katalog no: CK-bio-26432, Shangai Coon Koon Biotech Co., Ltd, ÇİN) ve idrar NGAL (Cat ELISA kit, katalog no: CK-

bio-27432, Shangai Coon Koon Biotech Co., Ltd, ÇİN) analizleri üretici firmanın önerdiği prosedüre uygun olarak gerçekleştirildi.

Kullanılan test kitlerinin sensitivitesi ve ölçüm aralıkları SDMA için sensitivite 1nmol/L, ölçüm aralığı 10-1600nmol/L, KIM-1 için sensitivite 0,1ng/mL, ölçüm aralığı 0,5-12 nmol/mL, NGAL için ise sensitivite 1ng/mL, ölçüm aralığı ise 2-80ng/mL şeklindedir.

Kısaca, standart solüsyonlar (SDMA; 0-1600nm/L, KIM-1; 0-12ng/mL, NGAL; 0-80ng/mL) 2 katı olacak şekilde sulandırılarak kullanıldı. -80 °C'de dondurulmuş olan serumlar ve idrar örnekleri oda ısında çözününceye kadar bekletildi ve kullanılmadan önce karıştırıcıda karıştırıldı. Standart ve test örnekleri duplike olarak çalışıldı. İki katı sulandırılmış olan standart solüsyonlarından her kuyucuğa 50µl, test örneklerinden ise 10µl ve 40µl örnek sulandırma solüsyonundan eklendi. Daha sonra her bir kuyucuğa 100µl HRP-konjugat solüsyonu eklenerek pleytler hafifçe sallanarak karıştırıldı, pleytlerin üzeri pleyt memranı ile kaplandı ve 37°C'de nemli ortamda 60 dk inkübe edildi. İnkübasyon süresi tamamlandıktan sonra pleytlerin içindeki solüsyonlar döküldü ve kağıt havlu üzerine vurularak kurutuldu. Daha sonra her kuyucuğa 350ml 1x yıkama solüsyonu eklenerek 1 dk bekletildi ve aynı şekilde solüsyon dökülüp kağıt havluda vurularak kurutuldu. Bu işlem 5 defa tekrar edildi ve yıkama işleminin ardından her bir kuyucuğa önce 50µl kromojen A ve daha sonra 50µl kromojen B eklenerek hafifçe karıştırıldı ve renk oluşması için üzerleri kapatılarak 37°C'de karanlık ortamda 15dk bekletildi. Daha sonra reaksiyonu durdurmak için 50µl stop solüsyonu eklenerek hafifçe karıştırıldı ve kuyucuklarda oluşan renk değişimleri 15 dk içinde 450nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda okundu (MR-96A, Mindray, ÇİN). Okuma yapılmadan önce blank (boş) olan kuyucuklardan alınan OD (optik dansite) değerleri ölçümlerden önce cihazda sıfırlanarak standart ve test örnekleri okundu. Standart sulandırmalarından elde edilen OD değerleri ile regresyon analizi yapılarak standart curve grafiği oluşturuldu ve standart curve fit doğrusu çizildi. Oluşturulan grafikte y eksenini için formül oluşturuldu ve bu formülle test örneklerindeki SDMA, KIM-1 ve NGAL konsantrasyonları hesaplandı. Hesaplamalar için kullanılan y değerleri aşağıda belirtildiği gibidir. SDMA için $y=145,02 \cdot x^{-19,651}$ $R^2=0,9966$, KIM-1 için $y=3,3587 \cdot x^{-0,4538}$, $R^2=0,9918$, NGAL için $y=21,331 \cdot x^{-1,1836}$, $R^2=0,9998$.

3.7. İstatistiksel Analizler

Çalışma elde edilen parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile belirlendi. Parametreler normal dağılım gösterdiği için FİP'li kedilerin verileri ile kontrol grubundan elde edilen veriler arasındaki istatistiksel farklılıklar çift yönlü Student's t test ile saptandı. Ayrıca kontrol, yaş ve kuru form grubunda bulunan kedilerden elde edilen veriler arasındaki istatistiksel farklılıklar One Way Anova (Posthoc Duncan) ile değerlendirildi. Ayrıca parametreler arasındaki korelasyonu belirlemek için Pearson's correlation coefficient ® analizleri yapıldı. Korelasyon testlerinde negatif (-) veya pozitif (+) korelasyon değerleri olarak 0 (yok), (-,+) 0,1-0,39 (zayıf), (-,+) 0,4-0,69 (orta) ve (-,+) 0,7-0,89 (güçlü), 0,9-1,0: çok güçlü olarak kabul edildi (Schober ve ark., 2018).

Kedilerden elde edilen parametrelere ROC (Receiver operating characteristic) analizi yapılarak her bir veri için kesim noktası (cut-off), AUC (ROC eğrisi altındaki alan) (%95 güven aralığı), %sensitivite (%se) ve %spesifite (%spe) değerleri belirlendi. Kesim noktası belirlenirken aynı zamanda Youden indeks (J) hesaplanarak %se ve %spe en yüksek, yanlış pozitifliğin en düşük ve Youdens-J'nin en yüksek olduğu değer o parametre için kesim noktası (cut-off) olarak kabul edildi.

ROC analizinde cut-off için $0,9 \leq AUC$: mükemmel, $0,8 \leq AUC < 0,9$: iyi, $0,7 \leq AUC < 0,8$: kabul edilebilir, $0,6 \leq AUC < 0,7$: zayıf ve $0,5 \leq AUC < 0,6$ ise kesim noktası değeri anlamsız olarak kabul edildi (Çorbacıoğlu ve Aksel, 2023). Her bir cut-off değeri o parametre için artış veya azalış gösteren kedi sayılarını belirlemek için kullanıldı.

Çalışmada veriler ortalama±standart sapma, (Ort±SD), minimum-maximum (Min-Max) olarak verildi. İstatistiksel analizlerde anlam derecesi olarak $p < 0,05$ kabul edildi. Testin yapılması için SPSS 27.0 for Windows® paket programı kullanıldı.

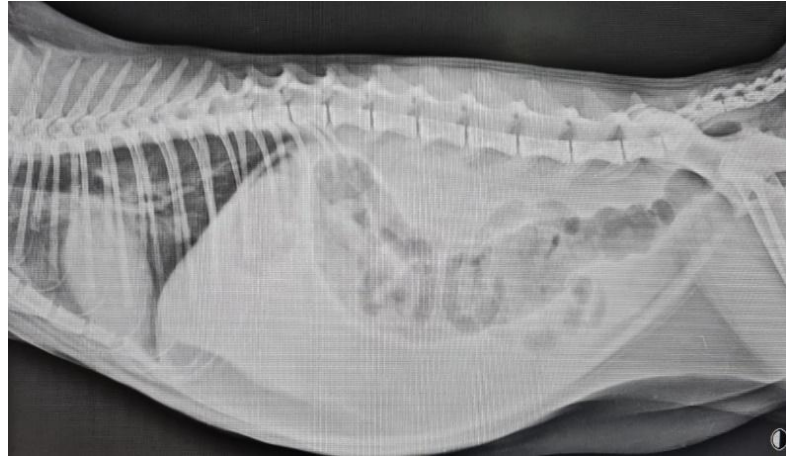
4. BULGULAR

4.1. Yaş ve Cinsiyet

Çalışmaya dahil edilen FİP'li kediler 8 erkek ve 9 dişi, yaşları ise $1,87 \pm 1,14$ yıl iken kontrol grubunda yer alan kedilerin ise 6 erkek ve 4 dişi, yaşları ise $1,92 \pm 1,01$ yıl olduğu belirlendi. FİP'li ve kontrol grubunda yer alan kedi grupları sonuçları etkilememesi bakımından benzer cinsiyet ve yaş gruplarından oluşturulmuştur.

4.2. Klinik Bulgular

Çalışmada kullanılan kedilerin klinik muayenesinde çeşitli derecelerde solunum güçlüğü, kilo kaybı, halsizlik, durgunluk, iştahsızlık, karın veya göğüs boşluğunda sıvı birikimi (Şekil 4.1., Şekil 4.2.), arka bacaklarda zayıflık, ataksi, nöbetler, topallık gibi belirtiler saptandı. Nested-PCR testinde pozitif (Şekil 4.3.) ve karın veya göğüs boşluğunda sıvı birikimi olan kediler yaş form FİP'li olarak değerlendirilirken efüzyon olmadan sinirsel belirtiler gösteren kediler ise kuru form FİP'li olarak kabul edildi (Cengiz ve Gökce, 2019; Kahraman ve Gökce, 2020).

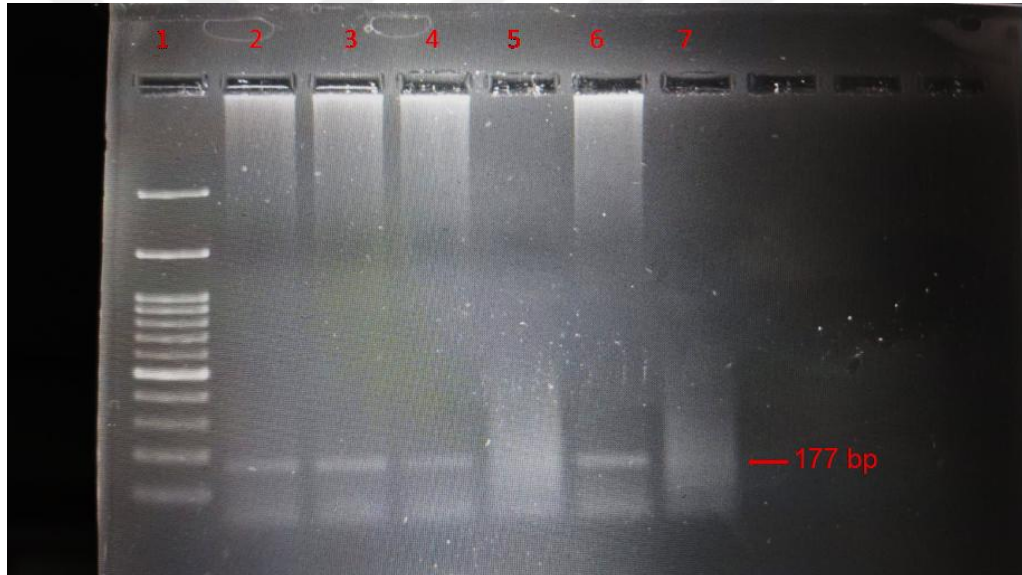


Şekil 4.1. Yaş form FİP'li kedinin X-Ray görüntüsü (Abdominal efüzyon, orijinal)



Şekil 4.2. Yaş FİP şüpheli bir kediden alınan abdominal efüzyon (orijinal).

Çalışmada kullanılan ve FİP'li olan tüm kedilerde Nested-PCR testi pozitif iken sağlıklı kedilerde negatif sonuç alındı (Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. Nested-PCR yapılmış sağlıklı ve FİP'li kedilerin FCoV'unjel elektroforezi görüntüsü.1: DNA Ladder (100 bp), 2-4: FCoV Pozitif örnekler (177 bp), 5: Negatif örnek, 6: Pozitif Kontrol, 7: Negatif Kontrol BPIV3 pozitif örnekler

4.3. Biyokimyasal Analizlerin Bulguları

Yapılan çalışmada FİP'li kedilerin serum BUN ve sCr değerleri kontrol grubu kedilere göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Ayrıca kuru form FİP'li kedilerin sCr değerlerinin kontrol grubundan yüksek ancak yaş form FİP'li kedilerin değerlerinden istatistiksel olarak farklı olmadığı belirlendi. Kuru ve yaş form FİP'li kedilerde referans değerlerinin üzerinde ($sCr>1,6\text{mg/dL}$) sırası ile 4 (%40) ve 1 (%10) kedide sCr değerlerinde artışlar saptandı. Analiz edilen diğer parametrelerde gruplar arasında herhangi bir istatistiksel farklılık saptanmadı. Kontrol grubu ve kuru ve yaş form FİP'li kedilerin bazı biyokimyasal değerleri Tablo 4.1.'de verilmiştir. Çalışmada analiz edilen ve gruplar arasında herhangi bir istatistiksel farklılıkların belirlenmediği Ca, P ve TBİL ile ilgili verilere Tablo 4.1.'de yer verilmemiştir.

Tablo 4.1. Kontrol Grubu ve FİP'li kedilerin bazı biyokimyasal parametreleri (Ort $\pm$ SD).

Parametreler	Kontrol (n=10)	KF (n=10)	YF (n=10)	FİP (n=20)
ALB (g/dL)	3,1 $\pm$ 0,3	3,17 $\pm$ 0,6	2,95 $\pm$ 0,7	3,06 $\pm$ 0,7
ALB/GLOB	0,85 $\pm$ 0,2	0,83 $\pm$ 0,3	0,74 $\pm$ 0,4	0,79 $\pm$ 0,4
ALP (IUL)	46,5 $\pm$ 36,4	24,42 $\pm$ 22,5	34,17 $\pm$ 29,0	29,29 $\pm$ 25,9
ALT (IUL)	49,2 $\pm$ 27,9	40,0 $\pm$ 37,1	59,08 $\pm$ 46,5	49,54 $\pm$ 35,2
BUN (mg/dL)	16,2 $\pm$ 9,3 ^a	53,92 $\pm$ 66,8 ^{ab}	66,58 $\pm$ 86,1 ^{ab}	60,25 $\pm$ 76,9 [*]
sCr (mg/dL)	0,92 $\pm$ 0,16 ^a	3,19 $\pm$ 2,8 ^b	1,77 $\pm$ 2,6 ^{ab}	2,48 $\pm$ 2,8 [*]
GLOB (g/dL)	3,96 $\pm$ 1,0	4,8 $\pm$ 2,7	5,02 $\pm$ 2,2	4,91 $\pm$ 2,4
TP (g/dL)	7,07 $\pm$ 1,1	7,97 $\pm$ 2,8	7,9 $\pm$ 2,2	7,93 $\pm$ 2,4
BUN/sCr	18,62 $\pm$ 11,5	14,51 $\pm$ 9,3	59,82 $\pm$ 101,0	37,17 $\pm$ 73,8
GLU (mg/dL)	118,95 $\pm$ 2,8	116,58 $\pm$ 52,4	127,74 $\pm$ 70,1	122,16 $\pm$ 61,7

ALB: Albumin, ALB/GLOB: Albumin/globulin, ALP: alkalın fosfataz, ALT: alanin aminotransferaz, BUN: kan üre nitrojen, sCr: serum kreatinin, GLOB: globulin, TP: total protein, BUN/sCr: kan üre nitrojen/kreatinin, GLU: Glukoz. Gruplar arasındaki istatistiksel anlam derecesi harflerle belirlenmiş olup, aynı satırda farklı harf bulunması gruplar arasında istatistiksel olarak anlam olduğunu göstermektedir ($p<0,05$). Kontrol grubu ile FİP'li grup arasındaki farklılıklar * ile gösterilmiştir (*: $p<0,05$).

Çalışmada FİP'li kedilerin idrar ve serum SDMA ($p<0,001$), KIM-1 ($p<0,001$) ve idrar NGAL ($p<0,01$) değerlerinin kontrol grubu kedilerin değerlerine göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu belirlendi (Tablo 4.2.). IRIS KBH evreleri güncellemesine göre $sCr<1,6\text{mg/dL}$, $SDMA>14\mu\text{g/dL}$, $<18\mu\text{g/dL}$ olması evre I olarak kabul edilirken, $sCr=1,6-2,8\text{mg/dL}$ ve $SDMA>18, <25\mu\text{g/dL}$ arasında olması evre II olarak kabul edilmektedir (IRIS, 2023). IRIS güncellemesine göre FİP'li kedilerde serum analizlerinde 8 (%40) ve idrar analizlerinde de 10 (%50) kedinin evre-II'de olduğu belirlendi. Kontrol Grubu ve FİP'li kedilerin SDMA, KIM-1 ve NGAL değerleri ve istatistiksel değerlendirme sonuçları Tablo 4.2.'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Kontrol Grubu ve FİP'li kedilerin SDMA, KIM-1 ve NGAL değerleri (Ort $\pm$ SD).

Parametreler	Kontrol Grubu (n=10)	FİP'li Grup (n=20)	Min-Max	p değeri
sSDMA ($\mu\text{g/dL}$)	11,36 $\pm$ 0,64	14,55 $\pm$ 5,70	9,16-22,34	0,001
sKIM-1(ng/mL)	6,95 $\pm$ 1,25	11,71 $\pm$ 3,62	5,53-16,05	0,001
iSDMA ($\mu\text{g/dL}$)	11,01 $\pm$ 0,81	16,34 $\pm$ 6,25	10,04-24,18	0,001
iKIM-1 (ng/mL)	7,9 $\pm$ 0,43	12,55 $\pm$ 3,50	6,68-17,74	0,001
iNGAL(ng/mL)	10,69 $\pm$ 0,59	15,16 $\pm$ 3,65	10,27-24,47	0,001

sSDMA: serum symmetric dimethylarginine, sKIM-1: serum kidney injury molecule-1, iSDMA: idrar symmetric dimethylarginine, iKIM-1 idrar kidney injury molecule-1, iNGAL: idrar neutrofil gelatinase-associated lipocalin.

Çalışmada hem kuru form hem de yaş form FİP'li kedilerin sKIM-1 ($p<0,001$), iSDMA ($p<0,05$), iKIM-1 ($p<0,001$) ve iNGAL ($p<0,05$) değerlerinin kontrol grubu kedilerin değerlerinden istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu saptandı (Tablo 4.3.). Kuru ve yaş form FİP'li kedilerin iSDMA, sKIM-1, iKIM-1 ve iNGAL değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Kuru ve yaş form FİP'li kedilerin sSDMA değerleri kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte standart sapmalarının yüksek olması nedeniyle yapılan istatistiksel analizde gruplar arasında farklılık belirlenmemiştir (Tablo 4.3.). Çalışmada serum analizlerine göre kuru form ve yaş form FİP'li kedilerin 4'eri (%40) ve idrar analizlerine göre ise kuru form 4 (%40) ve yaş formda ise 5 (%50) kedinin IRIS evre II'de yer aldığı belirlendi.

Tablo 4.3. Kontrol Grubu, Kuru form ve Yaş form FİP'li kedilerin SDMA, KIM-1 ve NGAL değerleri (Ort±SD).

Parametreler	Kontrol Grubu (n=10)	Kuru Form (n=10)	Yaş Form (n=10)
sSDMA (µg/dL)	11,36±0,64 ^a	14,17±5,67 ^a	14,93±6,00 ^a
sKIM-1 (ng/mL)	6,95±1,25 ^a	12,22±4,06 ^b	11,21±3,27 ^b
iSDMA (µg/dL)	11,01±0,81 ^a	15,49±5,99 ^b	17,19±6,71 ^b
iKIM-1 (ng/mL)	7,9±0,43 ^a	13,39±3,55 ^b	11,72±3,42 ^b
iNGAL (ng/mL)	10,69±0,59 ^a	15,46±4,72 ^b	14,46±2,32 ^b

sSDMA: serum symmetric dimethylarginine, sKIM-1: serum kidney injury molecule-1, iSDMA: idrar symmetric dimethylarginine, iKIM-1 idrar kidney injury molecule-1, iNGAL: idrar neutrofil gelatinase-associated lipocalin. Gruplar arasındaki istatistiksel anlam derecesi harflerle belirlenmiş olup, aynı satırda farklı harf bulunması gruplar arasında istatistiksel olarak anlam olduğunu göstermektedir (p<0,05).

Yapılan çalışmada bireysel olarak analiz edilen parametrelerdeki artış veya azalışları belirleyebilmek için ROC analizi yapılarak her parametre için %95 güven aralığında cut-off değerleri belirlendi. ROC analizi sonucunda sSDMA için belirlenen cut-off değeri için AUC ve %se değerlerinin (0,467, %se: 41,7) düşük olduğu ve belirlenen kesim noktası (16,32 µg/dL) değerinin yetersiz olduğu ortaya çıkmaktadır (p<0,745). Bununla birlikte sKIM-1 (p<0,01) ve iSDMA (p<0,05) cut-off değerleri için AUC değerlerinin (AUC>0,69) kabul edilebilir düzeyde, iNGAL (AUC; 0,958, p<0,01) için belirlenen cut-off değerinin ise mükemmel düzeyde olduğu belirlendi (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. ROC analizi sonucu elde edilen SDMA, KIM-1 ve NGAL kesim noktası (cut-off) değerleri

Parametreler	AUC	Cut-off	%Se	%Spe	Youden's (J) indeks	p değeri	AUC (%95 confidence interval)
							Lower-Upperbound
sSDMA	0,467	16,32	41,7	100	0,417	0,762	0,275-0,659
sKIM-1	0,871	7,040	87,5	80	0,675	0,001	0,747-0,995
iSDMA	0,729	17,24	45,8	100	0,458	0,05	0,562-0,896
iKIM-1	0,854	8,69	83,3	100	0,833	0,001	0,719-0,989
iNGAL	0,958	11,59	91,7	100	0,917	0,001	0,890-1,00

sSDMA: serum symmetric dimethylarginine, sKIM-1: serum kidney injury molecule 1, iSDMA: idrar symmetric dimethylarginine, iKIM-1 idrar kidney injury molecule 1, iNGAL: idrar neutrofil gelatinase-associated lipocalin.

Belirlenen kesim noktaları dikkate alındığında FİP'li kedilerin sSDMA 8 (%40), sKIM-1 15 (%75), iSDMA 10 (%50), iKIM-1 15 (%75) ve iNGAL değerleri 13 (%65)'inde artış gösterdi (Tablo 4.5.). Analiz edilen parametrelerde kuru ve yaş form FİP'li kedilerde artış gösteren kedi sayıları birbirlerine benzer olduğu görüldü (Tablo 4.5.). Parametrelerde artış gösteren FİP'li kedi sayıları Tablo 4.5.'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Kesim noktasına göre SDMA, KIM-1 ve NGAL değerlerinde artış gösteren kedi sayısı (%)

Parametreler	Cut-off	Kuru form FİP (n=10) (%)	Yaş Form FİP (n=10) (%)	FİP (n=20)
sSDMA	16,32	5 (50)	3 (30)	8 (40)
sKIM-1	7,040	8 (80)	7 (70)	15 (75)
iSDMA	17,24	6 (60)	4 (40)	10 (50)
iKIM-1	8,69	8 (80)	7 (70)	15 (75)
iNGAL	11,59	7 (70)	6 (60)	13 (65)

sSDMA: serum symmetric dimethylarginine, sKIM-1: serum kidney injury molecule-1, sNGAL: serum neutrofil gelatinase-associated lipocalin, iSDMA: idrar symmetric dimethylarginine, iKIM-1 idrar kidney injury molecule-1, iNGAL: idrar neutrofil gelatinase-associated lipocalin.

Çalışmada FİP'li kedilerde sSDMA ile sKIM-1 ($p<0,05$), iKIM-1 ($p<0,05$) ve sCr ($p<0,05$) arasında, sKIM-1 ile iSDMA ($p<0,05$) ve iNGAL ($p<0,01$) arasında, iSDMA ile iKIM-1 ($p<0,05$) ve sCr ($p<0,05$) arasında, iKIM-1 ile iNGAL ($p<0,01$) arasında, sCr ile BUN ($p<0,01$) arasında orta düzey pozitif korelasyonlar saptanırken sSDMA ile iSDMA ve sKIM-1 ile iKIM-1 arasında ise yüksek düzeyde ($p<0,01$) pozitif korelasyonlar belirlendi (Tablo 4.6.). FİP'li kedilerde analiz edilen parametrelerde serum örnekleri ile idrar örnekleri arasında yüksek düzeyde korelasyon olduğu ($p<0,01$) görülmekte olup sonuçlardan hem serum hem de idrar örneklerinin böbrek biyobelirteçlerinin tespitinde kullanılabileceği görülmektedir (Tablo 4.6.).

Kuru form FİP'li kedilerde sSDMA ile sKIM-1 ($p<0,05$) ve iKIM-1 ($p<0,05$) arasında, iKIM-1 ile iNGAL ($p<0,01$) arasında orta düzeyde pozitif korelasyonlar belirlenirken sSDMA ile iSDMA arasında ($p<0,01$), sKIM-1 ile iKIM-1 ($p<0,01$) ve

iNGAL ($p<0,01$) arasında, iSDMA ile sCr ($p<0,01$) ve BUN ($p<0,01$) arasında, sCr ile BUN ($p<0,01$) arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyonlar belirlendi (Tablo 4.7.).

Yaş form FİP'li kedilere ait parametreler arasında yapılan korelasyon analizlerinde sSDMA ile sKIM-1 ($p<0,05$), iSDMA ($p<0,05$) iKIM-1 ($p<0,05$) ve sCr ($p<0,05$) arasında, sKIM-1 ile iSDMA ($p<0,05$) ve iNGAL ($p<0,05$) arasında, iSDMA ile iKIM-1 ($p<0,05$) ve iNGAL ($p<0,05$) arasında, iKIM-1 ile iNGAL ($p<0,05$) arasında sCr ile BUN ($p<0,05$) arasında orta düzey pozitif korelasyonlar saptandı. Ayrıca sKIM-1 ile iKIM-1 arasında ($p<0,01$) yüksek düzeyde pozitif korelasyon belirlendi (Tablo 4.8.).



Tablo 4.6. FİP'li kedilerin SDMA, KIM-1 ve NGAL parametreleri arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi

Parametreler	sSDMA	sKIM-1	iSDMA	iKIM-1	iNGAL	sCr	BUN
sSDMA	1	0,415*	0,714**	0,404*	0,07	0,388*	0,200
sKIM-1		1	0,432*	0,875**	0,658**	0,223	0,039
iSDMA			1	0,482*	0,152	0,388*	0,245
iKIM-1				1	0,555**	0,166	-0,032
iNGAL					1	0,093	0,028
sCr						1	0,630**
BUN							1

sSDMA: serum symmetric dimethylarginine, sKIM-1: serum kidney injury molecule-1, iSDMA: idrar symmetric dimethylarginine, iKIM-1 idrar kidney injury molecule-1, iNGAL: idrar neutrofil gelatinase-associated lipocalin, sCr: serum kreatinin, BUN: kan üre nitrojen.

Pearson korelasyon testi: *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$.

Tablo 4.7. Kuru Form FİP'li kedilerin SDMA, KIM-1, NGAL, sCr ve BUN parametreleri arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi

Parametreler	sSDMA	sKIM-1	iSDMA	iKIM-1	iNGAL	sCr	BUN
sSDMA	1	0,441*	0,775**	0,439*	0,106	0,346	0,274
sKIM-1		1	0,384	0,910**	0,732**	0,251	0,072
iSDMA			1	0,461*	0,125	0,790**	0,700**
iKIM-1				1	0,675**	0,280	0,145
iNGAL					1	0,219	0,016
sCr						1	0,866**
BUN							1

sSDMA: serum symmetric dimethylarginine, sKIM-1: serum kidney injury molecule-1, iSDMA: idrar symmetric dimethylarginine, iKIM-1 idrar kidney injury molecule-1, iNGAL: idrar neutrofil gelatinase-associated lipocalin, sCr: serum kreatinin, BUN: kan üre nitrojen.

Pearson korelasyon testi: *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$.

Tablo 4.8. Yaş Form FİP'li kedilerin SDMA, KIM-1, NGAL, sCr ve BUN parametreleri arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi

Parametreler	sSDMA	sKIM-1	iSDMA	iKIM-1	iNGAL	sCr	BUN
sSDMA	1	0,496*	0,696**	0,492*	0,091	0,542**	0,204
sKIM-1		1	0,619**	0,825**	0,669***	0,312	0,173
iSDMA			1	0,653**	0,459*	-0,027	-0,026
iKIM-1				1	0,522*	0,117	0,002
iNGAL					1	0,048	0,240
sCr						1	0,499*
BUN							1

sSDMA: serum symmetric dimethylarginine, sKIM-1: serum kidney injury molecule-1, iSDMA: idrar symmetric dimethylarginine, iKIM-1 idrar kidney injury molecule-1, iNGAL: idrar neutrofil gelatinase-associated lipocalin, sCr: serum kreatinin, BUN: kan üre nitrojen.

Pearson korelasyon testi: *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$.

5. TARTIŞMA

Feline infeksiyöz peritonitis (FİP) kedilerde mutasyona uğramış Feline Corona Virüs (FCOV) tarafından oluşturulan son derece bulaşıcı ve öldürücü bir enfeksiyondur. Kedilerde FİP periton ve pleural boşluklarda seröz sıvı toplanması ve çeşitli organlarda piyogranüloamatöz lezyonlar oluşması ile karakterizedir (Gao ve ark., 2023). Yaş form FİP’li kedilerde gelişen vaskülitise bağlı olarak göğüs veya karın boşluğunda proteinden zengin efüzyonlar gelişmektedir. Kuru formda bağırsak (Cengiz ve Gökce, 2019), akciğer (Cengiz ve Gökce, 2019; Yağcı, 2023), dalak, (Khalaniia ve ark., 2018), karaciğer (Cengiz ve Gökce, 2019; de Oliveira ve ark., 2017), böbrek (de Oliveira ve ark., 2017; Giordano ve ark., 2005; Gülersoy ve ark., 2023), pankreas (Kotsyumbas ve ark., 2021), kalp (Araujo ve ark., 2020; Ernandes ve ark., 2019), beyin (de Oliveira ve ark., 2017) ve göz (Doenges ve ark., 2016) gibi hemen hemen tüm organlarda piyogranüloamatöz lezyonlar gelişmektedir. Bu nedenle de klinik tablolar lezyonların yerleştiği organ veya sistemlere göre değişkenlik göstermektedir (Pedersen ve ark., 2019). Yapılan çalışmalarda FİP’li kedilerde bazı hematolojik ve biyokimyasal anormallikler tespit edilmiş olmasına rağmen bunlar tanı için yeterli bulunmamıştır (Cengiz ve Gökce, 2019; Ermakov ve ark., 2021; Felten ve Hartmann, 2019; Nururrozi ve ark., 2021; Riemer ve ark., 2016). Son zamanlarda FCOV teşhisi için PCR tekniğinin kullanılması ile teşhis güçlendirilmiştir (Felten ve Hartmann, 2019; Kipar ve Meli, 2014; Li ve ark., 2023). FİP’li kedilerin tedavisi için GS-441524 (Pedersen ve ark., 2019; Taylor ve ark., 2023) ve molnupiravir (Pedersen ve Jacque, 2021) gibi bazı ilaçlar denenmiş ve başarılı bulunmuş ise de günümüzde hala tedavisi için ruhsatlandırılmış ticari bir ilacın ve koruyucu düzeyde bir aşının geliştirilememiş olması nedeniyle FİP hala kedilerin en tehlikeli hastalıkları arasında yer almaktadır.

Feline infeksiyöz peritonitis’li kedilerde yapılan histopatolojik çalışmalarda kedilerin %94,7’sinde vaskülit ile ilişkili piyogranülamatoz nefritis, %84,2’sinde koagülatif renal nekroz, %57,9’unda hepatoselüler nekroz ve %47,4’ünde nekrozitan leptomeningit rapor edilmiştir (Cannon ve ark., 2005; de Oliveira ve ark., 2017; Murphy ve ark., 2024). Kedilerde FİP ile ilişkili renal lezyonlar diğer organlardaki lezyonlara oranla daha sık gözlenmektedir. Kuru formda FİP’teki granülomlar ağırlıklı

olarak renal kortekste teşhis edilmiştir (Aydın ve Yıldırım, 2019; de Oliveira ve ark., 2017; Pedersen, 2022). Makroskobik değişikliklerin olmadığı durumlarda bile böbreklerde histolojik FİP lezyonlarının varlığı saptanmıştır (Giordano ve ark., 2005).

Kedilerde FİP olgularında organ hasarlarına yönelik yapılan çalışmalar makroskobik ve histopatolojik düzeyde organ hasarlarının belirlenmesine yöneliktir (Cengiz ve Gökce, 2019; de Oliveira ve ark., 2017; Giordano ve ark., 2005; Gülersoy ve ark., 2023; Tasker ve ark., 2023; Yağcı, 2023). Bununla birlikte FİP’li kedilerde olası böbrek hasarı ve fonksiyon bozuklukları yeterince araştırılmamıştır.

Kedilerde normal kabul edilen kreatinin değeri $<140 \mu\text{mol/l}$ veya $<1,6 \text{ mg/dl}$ ’dir (IRIS, 2023). Klinik olarak sağlıklı kedilerde serum kreatininindeki önemli bir artış veya düşüşü tespit etmek için gereken kritik fark %17’dir (Baral ve ark., 2014; Hokamp ve Nabity, 2016). Kan kreatinin değerlerinin yükselmesi zaman aldığından kreatinin ölçümü erken evredeki böbrek yetersizliğinin tanısı için duyarlı değildir. Kreatinin seviyesinin referans aralığını aşması için fonksiyonel nefronların en az %75’inin kaybedilmesi gerekmektedir (Braun ve ark., 2003; Hokamp ve Nabity, 2016). Ayrıca kreatinin değerleri kas kütlesi, hidrasyon, kan hacmi, idrar yolu tıkanıklığı veya yırtılması, renal tübüler kreatinin sekresyonu gibi pre ve postrenal azotemik nedenler de etkilenmektedir (Cobrin ve ark., 2013; Finco ve ark., 1995).

Kidney injury molecule-1 (KIM-1) böbrek proksimal tübüllerinde lokalize olur ve akut böbrek hasarı geliştiğinde idrara geçer (Bailly ve ark., 2002; Bonventre, 2009; Bonventre ve ark., 1998; Bonventre ve Yang, 2011; Ichimura ve ark., 1998). KIM-1’in plazma veya serumdaki artışı ile idrardaki artışı arasında paralellik olup hem plazma/serum hem de idrar akut böbrek hasarının tespitinde kullanılabilmektedir (Sabbisetti ve ark., 2014; Zheng ve ark., 2019). Serum kreatinin, böbrek fonksiyonlarının %75 oranında bozulduğu durumlarda artmakta olup KIM-1 ise daha erken dönemde yükselmekte ve yükselişi proksimal tübül hasarını göstermektedir. Aynı zamanda kreatininde olduğu gibi böbrek dışı kaynaklardan da etkilenmemektedir (Bonventre, 2009; Bonventre ve Yang, 2011; Cobrin ve ark., 2013; Finco ve ark., 1995; Han ve ark., 2002; Heyman ve ark., 2010; Vaidya ve ark., 2008). Yapılan çalışmalarda KIM-1’in ABH olgularında hastalığın şiddetine paralel olarak arttığı belirlenmiştir

(Bonventre, 2009; Han ve ark., 2002). KIM-1 hem KBH hem ABH olgularında artmasına rağmen bu artış ABH’de olduğu kadar yüksek olmamakta ve KBH’de artan KIM-1’in KBH’nin erken dönemini işaret ettiği vurgulanmaktadır (Basile, 2007; Bonventre ve Yang, 2011; Duffield, 2010; Humphreys ve ark., 2013; Ko ve ark., 2008). Ayrıca KIM-1’in böbrek hasarının belirlenmesinde serum üre ve kreatinininden daha duyarlı ve spesifik olduğu belirlenmiştir (Abassi ve ark., 2013; Júnior ve ark., 2021; Lahoud ve ark., 2015; Lippi ve ark., 2018; Pedrosa ve ark., 2015; Zheng ve ark., 2019). Kedilerde yapılan çalışmalarda ise KIM-1’in akut proksimal tübül hasarının belirlenmesinde kullanılabileceği belirlenmiştir (Bland ve ark., 2017; Brown ve ark., 2024). Alt üriner sistem hastalığı olan ve özellikle obstrüktif olgularda KIM-1 seviyesinin obstrüktif olmayanlara göre 20 kat daha fazla arttığı ve bunun sebebinin ise obstrüksiyona bağlı postrenal akut böbrek hasarının olduğu ileri sürülmüştür (Elkhiat ve ark., 2019). Yapılan başka bir çalışmada ise IRIS evre I (kreatinin<1,6mg/dL) olarak sınıflandırılmış KBH’li kedilerde KIM-1 yüksek bulunmuş olup KIM-1’in tanısal doğruluğunun serum kreatinin ve BUN ile kıyaslandığında daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (Maeda ve ark., 2022). Yapılan bir başka çalışmada ise KBH IRIS I evresinde (erken) olan köpeklerde KIM-1 ve NGAL’ın böbrek hasarının belirlenmesinde SDMA ve kreatinininden daha üstün olduğu buna karşın evre II-IV olgularında ise SDMA ve kreatinine benzer sonuçlar verdiği saptanmıştır (Kim ve ark., 2024).

Yapılan bu yüksek lisans tez çalışmasında FİP’li kedilerin serum ve idrar KIM-1 değerleri sağlıklı kedilerin değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Ayrıca kuru form ve yaş form FİP’li kedilerin KIM-1 değerleri kontrol grubundan yüksek ($p<0,05$) bulunurken iki grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Elde edilen sonuçlar daha önceki çalışmalarda rapor edildiği gibi hem yaş hem de kuru form kedilerde akut tübüler hasarın veya erken dönem kronik tübüler hasarın geliştiğini ortaya koymaktadır (Basile, 2007; Bonventre ve Yang, 2011; Duffield, 2010; Humphreys ve ark., 2013; Ko ve ark., 2008). Dolayısıyla yapılan bu çalışmada daha önce FİP’li kedilerde ultrasonografi, makroskopik ve histopatolojik çalışmalarla belirlenmiş olan vaskülitise ve granümatöz lezyonlara bağlı gelişen böbrek hasarı olguları ile uyumlu olarak

proksimal tübül hasarının geliştiği ve bu durumun böbrek fonksiyonlarını etkilediği ortaya konulmuştur (Aydın ve Yıldırım, 2019; de Oliveira ve ark., 2017; Murphy ve ark., 2024). Çalışmada kullanılan kedilerin hastalık süreçleri belirsiz olduğundan gelişen böbrek hasarı hem akut hem de kronik dönemden olabilir. Ayrıca yapılan çalışmada serum ve idrar KIM-1 değerleri için ROC analizi yapılarak kesim noktası (cut-off) oluşturulmuştur. Elde edilen kesim noktalarına göre kuru ve yaş form FİP'li kedilerde benzer sayıda sKIM-1 ve iKIM-1 değerlerinin arttığı ve FİP'li kedilerin %75'inde proksimal tübül hasarının geliştiği belirlenmiştir. Bu sonuçlar hastalık sürecine bağlı olarak FİP'li kedilerin çoğunda tübüler hasarın geliştiği buna karşın kedilerin bir kısmının ise erken dönemde olduğu ve henüz tübüler hasarın gelişmediğini ortaya koymaktadır. Ayrıca yapılan biyokimyasal analizlerde kediler için referans değerinin üzerinde sCr'ye sahip (sCr>1,6 mg/dL) yaş formda 1 ve kuru formda 4 kedi olmasına rağmen KIM-1 değerleri sırası ile yaş formda 7 (%70) kuru forma ise 8 (%80) kedide artış göstermiştir. Bilindiği gibi sCr değeri ancak böbrek fonksiyonlarının %75'i bozulduğunda referans değerin üstünde artmakta olup elde edilen sonuçlar bazı kedilerde henüz sCr düzeyi yükselmeden hem serum hem de idrar KIM-1 düzeyinin yükseldiği ve KIM-1'in diğer çalışmalarda belirtildiği gibi FİP'li kedilerde de erken tübüler hasarı belirlemede sCr'den daha üstün olduğunu ortaya koymaktadır (Cobrin ve ark., 2013; Júnior ve ark., 2021; Maeda ve ark., 2022).

Yapılan bu çalışmada belirlenen sKIM-1 ile iKIM-1 arasında yüksek düzey korelasyonlar ($p<0,01$) hem serum hem de idrar KIM-1 analizlerinin (Sabbiseti ve ark., 2014; Zheng ve ark., 2019) FİP'li kedilerde tübüler hasarın belirlenmesinde kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Çalışmada KIM-1 ve NGAL arasındaki orta düzey pozitif korelasyonlar her iki parametrenin de FİP'li kedilerde akut tübüler hasarın belirlenmesinde kullanılabileceğini göstermektedir.

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), nötrofiller dışında böbrek, kalp, akciğer, karaciğer, mide, kolon, epitel hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücreler dahil olmak üzere çok sayıda dokuda bulunur (Chen ve ark., 2021; Romejko ve ark., 2023). Ayrıca enflamasyon, enfeksiyon veya neoplazi gibi eşzamanlı hastalıklarda da plazma NGAL konsantrasyonunun arttığı bildirilmektedir (Mishra ve ark., 2003). Plazma ve idrar NGAL artışı ya tübüllerden geri emilimin bozulması ya

da proksimal tübül hasarına bağlı sentezinin artmasından kaynaklandığı bildirilmektedir (Adiyanti ve Loho, 2012; Axelsson ve ark., 1995; Kim ve ark., 2024; Ostermann ve ark., 2012). Böbrek hastalığının prognozunu ve ilerlemesini araştırırken plazma NGAL'ın idrar NGAL kadar hassas olmadığı yapılan birçok araştırmada belirtilmiştir (Ahn ve Hyun, 2013; Devarajan, 2011; Mishra ve ark., 2003; Perry ve ark., 2010; Wang ve ark., 2017; Xu ve ark., 1994; Zhou ve ark., 2016). Bunun nedeni ise plazma NGAL'ın böbrek dışı birçok dokudan da kaynak aldığı buna karşın idrardaki NGAL'ın ise direkt hasar görmüş tübüler hücrelerden kaynak alması olarak belirtilmektedir (Ahn ve Hyun, 2013; Devarajan, 2011; Mishra ve ark., 2003; Perry ve ark., 2010; Wang ve ark., 2017; Xu ve ark., 1994; Zhou ve ark., 2016). Bununla birlikte kedi ve köpeklerde yapılan çalışmalarda NGAL'ın kreatininden daha erken yükseldiği hem ABH hem de KBH'nin belirlenmesinde BUN ve kreatininden daha üstün olduğu belirtilmiştir (Ahn ve Hyun, 2013; Hsu ve ark., 2014; Kongtasai ve ark., 2021; Lee ve ark., 2012; Monari ve ark., 2020; Segev ve ark., 2013; Wu ve ark., 2019).

Yapılan çalışmada FİP'li kedilerde idrar NGAL konsantrasyonları ölçülmüş ve hem yaş form hem de kuru form FİP'li kedilerin NGAL değerlerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu ($p<0,05$), ancak yaş form ile kuru formu kediler arasında anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda belirtildiği gibi bu çalışmada da idrardaki NGAL artışı her iki grupta yer alan FİP'li kedilerde tübüler hasarın geliştiğini ortaya koymaktadır (Adiyanti ve Loho, 2012; Axelsson ve ark., 1995; Kim ve ark., 2024; Ostermann ve ark., 2012). Bununla birlikte kuru form FİP'li 4 (%40) kedide ve yaş form FİP'li 1 (%10) kedide sCr düzeyi 1,6mg/dL'nin üzerinde olmasına rağmen belirlenen kesim noktası değerine göre kuru form FİP'li 7 (%70) kedide ve yaş form FİP'li kedilerde ise 6 (%60) kedide iNGAL düzeylerinde artış saptanmıştır. Ayrıca iNGAL ile sCr arasında önemli bir korelasyon belirlenmemiştir. Bu durum daha önceki çalışmalarda ifade edildiği gibi FİP'li kedilerde iNGAL değerlerinin sCr değerlerinden önce arttığını ve akut tübüler hasarı belirlemede sCr'den daha hassas olduğunu ortaya çıkarmaktadır (Ahn ve Hyun, 2013; Hsu ve ark., 2014; Kongtasai ve ark., 2021; Lee ve ark., 2012; Monari ve ark., 2020; Segev ve ark., 2013; Wu ve ark., 2019). Ayrıca kliniğe getirilen FİP'li kedilerin klinik süreçleri farklı olması nedeniyle bir kısmında tübüler hasarın henüz gelişmediği ifade edilebilir.

Symmetric dimethylarginine (SDMA) tüm çekirdekli hücrelerden üretilmekte ve %90 oranında böbrekler yoluyla elimine edilmektedir (Hall ve ark., 2017; Schwedhelm ve Böger, 2011). SDMA'nın plazma veya idrardaki artışı glomerüler filtrasyonun düştüğünü göstermektedir (Braff ve ark., 2014; Hall ve ark., 2014a; Hall ve ark., 2017; Schwedhelm ve Böger, 2011). Yapılan çalışmalar kreatinin referans değerleri üzerine çıkmasının ancak nefronların %75'i hasar gördüğünde gerçekleştiği (Braun ve ark., 2003; Hokamp ve Nabity, 2016) buna karşın SDMA'nın kreatininden daha erken arttığı ve GFH'de %25-40 azalma olduğunda bile artışın belirgin olduğunu ortaya koymuştur (Hall ve ark., 2014a; Hall ve ark., 2016; Ernst ve ark., 2018; Nabity ve ark. 2015). KBH IRIS evre I'de ve hafif düzeyde SDMA artışı olan hayvanlarda ileriki süreçlerde daha şiddetli KBH'nin geliştiği ortaya konulmuş olup SDMA'nın KBH riski taşıyan hayvanların erken teşhis edilmesinde yeterli bir biyobelirteç olduğu ifade edilmiştir (Mack ve ark., 2021; Michael ve ark., 2021). SDMA'nın hem KBH hem de ABH olgularında arttığı belirlenmiş ancak ABH ile KBH'nin ayrımında yeterli olmadığı kanısına varılmıştır (Dahlem ve ark., 2017; Khalil ve ark., 2024). SDMA özellikle KBH olgularında GFH'deki düşüşün belirlenmesinde son derece etkili olduğu ortaya konulmuş ve IRIS tarafından KBH evreleri kreatinin, SDMA, proteinüri ve sistolik kan basıncı baz alınarak güncellenmiştir (IRIS, 2023). Bu güncellemede kedilerde $sCr < 1,6 \text{ mg/dL}$ ve $SDMA < 14 \text{ } \mu\text{g/dL}$ olması durumunda kedide GFH'nin normal olduğu kabul edilmiştir. Evre I'de; $sCr < 1,6 \text{ mg/dL}$ ve $SDMA > 14 \text{ } \mu\text{g/dL}$, $< 18 \text{ } \mu\text{g/dL}$ aralığında olduğu, evre II'de; $sCr 1,6-2,8 \text{ mg/dL}$ ve $SDMA$ 'nın $18-25 \text{ } \mu\text{g/dL}$ olduğu ve hafif düzeyde azotemi geliştiği ve KBH'nin erken teşhisinde bu değerlerin kullanılabileceği vurgulanmıştır. Evre III'te; $sCr 2,9-5 \text{ mg/dL}$ ve $SDMA > 25 \text{ } \mu\text{g/dL}$ olduğu ve hastada orta derecede azotemi ve evre IV'te; $sCr > 5 \text{ mg/dL}$ ve $SDMA > 38 \text{ } \mu\text{g/dL}$ olduğu ve bu kedilerde üremik krizin gelişme ihtimalinin çok yüksek olduğu kabul edilmiştir. Tedavinin evre III ve IV'de mutlaka uygulanması gerektiği belirtilmiştir (IRIS, 2023).

Yapılan bu yüksek lisans tez çalışmasında hem kuru form hem de yaş form FİP'li kedilerin iSDMA değerleri kontrol grubu kedilerden anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p < 0,05$) serum SDMA değerleri arasında bir fark bulunamamıştır. FİP'li kedilerde $sCr > 1,6 \text{ mg/dL}$ olan kuru formda 4 (%40) kedi ve yaş formda ise 1 (%10) kedi tespit edilmiş olmasına rağmen sSDMA değerleri kesim noktasına göre kuru

formda ve yaş formda 4'er (%40) kedide, iSDMA değerleri ise kuru forma 4 (%40) ve yaş formda 5 (%50) kedide artış göstermiştir. Bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak FİP'li kedilerin bir kısmında GFH'nin düştüğü ve IRIS kriterlerine göre SDMA'da artış gösteren kedilerin KBH evre II'de olduğunu göstermektedir (Braff ve ark., 2014; Hall ve ark., 2014a; Hall ve ark., 2017; IRIS, 2023; Schwedhelm ve Böger, 2011). Ayrıca bu sonuçlar daha önce belirtildiği gibi sCr artmadan daha erken dönemde SDMA düzeylerinin artabileceğini ortaya koymuştur (Ernst ve ark., 2018; Hall ve ark., 2014a; Hall ve ark., 2016; Nabity ve ark., 2015). Aynı zamanda artan SDMA değerlerinin FİP'li kedilerde KBH'nin erken dönemini veya GFH'deki düşüşün sCr'den daha erken tespit edebileceğini ortaya koymaktadır. Ayrıca yapılan bu çalışmada FİP'li kedilerde sSDMA ve iSDMA arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon belirlenmiş olup hem serum hem de idrar örneklerinin SDMA analizleri için uygun olduğu kanısına varılmıştır. SDMA ile sCr arasında da orta düzey korelasyonlar belirlenmiş olup ($p<0,05$), FİP'li kedilerin farklı hastalık süreçlerinde olmasından kaynaklı olarak korelasyonların düşük olduğu kanısına varılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Çalışmamızda FİP'li kedilerin sSDMA, iSDMA, sKIM-1, iKIM-1 ve iNGAL değerlerinin sağlıklı kedilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı belirlenmiştir.
- 2- FİP'li kedilerde artan NGAL ve KIM-1 değerleri FİP'li kedilerin 65-75%'inde akut tübüler hasarın geliştiğini ortaya koymaktadır.
- 3- FİP'li kedilerde düşük sCr değerine rağmen artan KIM-1 ve NGAL değerleri bu belirteçlerin erken akut tübüler hasarı belirlemede sCr'den daha duyarlı olduğunu belirlemiştir.
- 4- Hem kuru form hem de yaş form FİP'li kedilerin iSDMA değerleri kontrol grubu kedilerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuç FİP'li kedilerin bir kısmında GFH'nin düştüğünü göstermektedir.
- 5- FİP'li kedilerde sCr artmadan GFH'deki düşüşün kedilerin bir kısmının erken KBH aşamasında yani IRIS I ve II evresinde olduğu belirlenmiştir.
- 6- Analiz edilen serum ve idrar SDMA ve KIM-1 arasındaki yüksek düzey korelasyonlar hem serum hem de idrar örneklerinin kedilerde SDMA ve KIM-1 analizleri için uygun olduğunu göstermektedir.
- 7- Çalışmada belirlenen böbrek hasarlarının FİP'li kedilerde daha önceki çalışmalarda rapor edildiği gibi vaskülit ve piyogranüloamatöz üremelerden kaynaklandığı düşünülmektedir.
- 8- Kedilerde FİP teşhisi ve tedavisi yapılırken akut tübüler hasarın gelişebileceği göz önünde tutulmalıdır.
- 9- Kedilerde FİP'te tedavi planlamasında böbrek yetmezliği gibi organ yetmezlikleri de dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR

- Abassi Z, Shalabi A, Sohotnik R, Nativ O, Awad H, Bishara B, Frajewicki V, Sukhotnik I, Abbasi A, Nativ O (2013).** Urinary NGAL and KIM-1: Biomarkers for assessment of acute ischemic kidney injury following nephron sparing surgery. *J. Urol.*, **189(4)**, 1559-1566.
- Adaszek Ł, Kalinowski M, Rutkowska Szulczyk M, Mazurek Ł, Szulc D, Staniec M, Pietras-Oźga, D, Michalak, K, Buczek, K, Winiarczyk S (2023).** Comparison of the sensitivity of rapid tests FCoV Ab (Vet Expert) and PCR in the diagnosis of feline infectious peritonitis (FIP) in cats with the effusive form of the disease. *Med. Weter.*, **79(3)**, 130-133.
- Addie, DD, Jarrett O (1992).** A study of naturally occurring feline coronavirus infections in kittens. *Vet. Rec.*, **130(7)**, 133-137.
- Addie DD, Jarrett O (1995).** Control of feline coronavirus infections in breeding catteries by serotesting, isolation, and early weaning. *Feline Pract.*, **23(3)**, 92-95.
- Addie DD, Belak S, Baucroust-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Gruffydd-Jones T, Hartmann K, Hosic MJ, Lloret A, Lutz H, Marsilio F, Pennisi MG, Radford AD, Thiry E, Truyen U, Horzinek MC (2009).** Feline Infectious Peritonitis ABCD guidelines on prevention and management. *J. Feline. Med. Surg.*, **11(7)**, 594-604.
- Addie DD, Bellini F, Covell Ritchie J, Crowe, B, Curran S, Fosbery M, Hills S, Johnson E, Johnson C, Lloyd S, Jarrett O (2023).** Stopping Feline Coronavirus Shedding Prevented Feline Infectious Peritonitis. *Viruses*, **15(4)**, 818.
- Addie DD, McDonald M, Audhuy S, Burr P, Hollins J, Kovacic R, Lutz H, Luxton Z, Mazar S, Meli ML (2012).** Quarantine protects Falkland Islands (Malvinas) cats from feline coronavirus infection. *J. Feline. Med. Surg.*, **14(2)**, 171-176.
- Addie DD, Paltrinieri S, Pedersen NC (2004).** Recommendations from workshops of the second international feline coronavirus feline infectious peritonitis symposium. *J. Feline. Med. Surg.*, **6(2)**, 125-130.
- Adiyanti SS, Loho T (2012).** Acute Kidney Injury (AKI) Biomarker. *Acta Med. Indones.*, **44(3)**, 246-255.
- Ahn HJ, Hyun C (2013).** Evaluation of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) activity in dogs with chronic kidney disease. *Vet. Rec.*, **173(18)**, 452-457.
- Altıntaş A, Fidancı UR (1993).** Evcil hayvanlarda ve insanda kanın biyokimyasal normal değerleri. *Ankara Univ. Vet. Fak. Derg.*, **40(02)**, 173-186.
- Amer A, Siti Suri A, Abdul Rahman O, Mohd HB, Faruku B, Saeed S, Tengku Azmi TI (2012).** Isolation and molecular characterization of type I and type II feline coronavirus in Malaysia. *Virol. J.*, **9**, 1-6.

Andrew SE (2000). Feline Infectious Peritonitis. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.*, **30(5)**, 987-1000.

Araujo GA, Matta EC, Lallo MA, Machado GF, Rocha PRD (2020). Epicarditis in a cat caused by feline infectious peritonitis virus: Case report. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, **72(3)**, 823-826.

Axelsson L, Bergenfeldt M, Ohlsson K (1995). Studies of the release and turnover of a human neutrophil lipocalin. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **55(7)**, 577-588.

Aydın H, Yıldırım S (2019). Investigation of the relation between feline infectious peritonitis and retroviruses in cats. *GSC biol. pharm. sci.*, **6(2)**, 71-78.

Bailly V, Zhang Z, Meier W, Cate R, Sanicola M, Bonventre JV (2002). Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *J. Biol. Chem.*, **277(42)**, 39739-39748.

Baral RM, Dhand NK, Freeman KP, Krockenberger MB, Govendir M (2014). Biological variation and reference change values of feline plasma biochemistry analytes. *J. Feline. Med. Surg.*, **16(4)**, 317-325.

Barker E, Tasker S (2020). Update on feline infectious peritonitis. *In Pract.*, **42(7)**, 372-383.

Barua S, Kaltenboeck B, Juan YC, Bird RC, Wang, C (2023). Comparative Evaluation of GS-441524, Teriflunomide, Ruxolitinib, Molnupiravir, Ritonavir, and Nirmatrelvir for In Vitro Antiviral Activity against Feline Infectious Peritonitis Virus. *Vet. Sci.*, **10(8)**, 513.

Barua S, Lockyear O, Delmain D, Wang C (2022). *Feline coronavirus: Insights into the pathogenesis and diagnosis*. In: Wang L. (Eds.), *Animal Coronaviruses*. New York: Humana Press, p: 21-53.

Basile DP (2007). The endothelial cell in ischemic acute kidney injury: Implications for acute and chronic function. *Kidney Int.*, **72(2)**, 151-156.

Bauer BS, Kerr ME, Sandmeyer LS, Grahn BH (2013). Positive immunostaining for feline infectious peritonitis (FIP) in a Sphinx cat with cutaneous lesions and bilateral panuveitis. *Vet. Ophthalmol.*, **16(1)**, 160-163.

Benetka V, Kubber-Heiss A, Kolodziejek J, Nowotny N, Hofmann-Parisot M, Möstl K (2004). Prevalence of feline coronavirus types I and II in cats with histopathologically verified feline infectious peritonitis. *Vet. Microbiol.*, **99 (1)**, 31-42.

Berliner EA (2021). Feline Coronavirus and Feline Infectious Peritonitis. In: Miller L, Janeczko S, Hurley KF. (Eds), *Infectious Disease Management in Animal Shelters*, Second Edition. New York: John Wiley & Sons, p: 367-392.

Biller DS, Bradley GA, Partington BP (1992). Renal medullary rim sign: ultrasonographic evidence of renal disease. *Vet. Radiol. Ultrasound.*, **33(5)**, 286-290.

Bland SK, Côté O, Clark ME, Delay J, Bienzle D (2014). Characterization of Kidney Injury Molecule-1 in Cats. *J. Vet. Intern. Med.*, **28(5)**, 1454-1464.

Bland SK, Schmiedt CW, Clark ME, DeLay J, Bienzle D (2017). Expression of Kidney Injury Molecule-1 in healthy and diseased feline kidney tissue. *Vet. Pathol.*, **54(4)**, 617-628.

Bolignano D, Coppolino G, Campo S, Aloisi C, Nicocia G, Frisina N, Buemi M (2007). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Am. J. Nephrol.*, **27(4)**, 373-378.

Bonventre JV (2009). Kidney injury molecule-1 (KIM-1): A urinary biomarker and much more. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **24(11)**, 3265-3268.

Bonventre JV, Brezis M, Siegel N, Rosen S, Portilla, D, Venkatachalam M (1998). Acute renal failure. I. Relative importance of proximal vs. distal tubular injury. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **275(5)**, F623-F632.

Bonventre JV, Yang L (2011). Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J. Clin. Invest.*, **121(11)**, 4210-4221.

Boyd LM, Langston C, Thompson K, Zivin K, Imanishi M (2008). Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000-2002). *J. Vet. Intern. Med.*, **22(5)**, 1111-1117.

Braff J, Obare E, Yerramilli M, Elliott J, Yerramilli M (2014). Relationship between serum symmetric dimethylarginine concentration and glomerular filtration rate in cats. *J. Vet. Intern. Med.*, **28(6)**, 1699-1701.

Braun JP, Lefebvre HP (2008). Kidney function and damage. In: Kaneko JJH, Harvey JW, Bruss ML. (Eds), *Clinical biochemistry of domestic animals*. London: Elsevier, p: 485-528.

Braun JP, Lefebvre HP, Watson ADJ (2003). Creatinine in the dog: a review. *Vet. Clin. Pathol.*, **32(4)**, 162-179.

Brown CA, Elliott J, Schmiedt CW, Brown SA (2016). Chronic Kidney Disease in Aged Cats: Clinical Features, Morphology, and Proposed Pathogeneses. *Vet. Pathol.*, **53(2)**, 309-326.

Brown SA (1993). Determinants of glomerular ultrafiltration in cats. *Am. J. Vet. Res.*, **54(6)**, 970-975.

Brown SA, Brown CA (1995). Single-nephron adaptations to partial renal ablation in cats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **269(5)**, R1002-R1008.

Brown T, Defarges A, Monteith G, Appleby R, Bienzle D (2024). Determination of the reference interval for urine kidney injury molecule-1 in 50 healthy cats *J. Feline. Med. Surg.*, **26(2)**, 1-8.

Brunner HI, Mueller M, Rutherford C, Passo MH, Witte D, Grom A, Mishra J, Devarajan P (2006). Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, **54(8)**, 2577-2584.

Cannon MJ, Silkstone MA, Kipar AM (2005). Cutaneous lesions associated with coronavirus-induced vasculitis in a cat with feline infectious peritonitis and concurrent feline immunodeficiency virus infection. *J. Feline. Med. Surg.*, **7(4)**, 233-236.

Cengiz HB, Gökce Hİ (2019). Feline infeksiyöz peritonitisli kedilerde bazı hematolojik ve biyokimyasal Parametrelerin Araştırılması. *MAEU Vet. Fak. Derg.*, **4(2)**, 51-56.

Cengiz HB, Gökce Hİ (2021). Kedilerde feline coronavirus (FCoV) enfeksiyonunun kalsiyum metabolizması üzerindeki etkisinin araştırılması. *MAEU Vet. Fak. Derg.*, **6(3)**, 127-132.

Chade AR, Lerman A, Lerman LO (2005). Kidney in early atherosclerosis. *Hypertension*, **45(6)**, 1042-1049.

Chen JJ, Lee TH, Lee CC, Chang CH (2021). Using lipocalin as a prognostic biomarker in acute kidney injury. *Expert Rev. Mol. Diagn.*, **21(5)**, 455-464.

Cobrin AR, Blois SL, Kruth SA, Abrams-Ogg ACG, Dewey C (2013). Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. *J. Small Anim. Pract.*, **54(12)**, 647-655.

Cowgill LD, Langston C (2011). *Acute kidney insufficiency*. In: Bartges J, Polzin DJ (Eds), *Nephrology and Urology of Small Animals*. St. Louis, Missouri: Elsevier, p:472-512.

Çorbacioğlu K, Aksel G (2023). Receiver operating characteristic curve analysis in diagnostic accuracy studies: A guide to interpreting the area under the curve value. *Turk. J. Emerg. Med.*, **23(4)**, 195-198.

Dahlem DP, Neiger R, Schweighauser A, Francey T, Yerramilli M, Obare E, Steinbach SML (2017). Plasma symmetric dimethylarginine concentration in dogs with acute kidney injury and chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.*, **31(3)**, 799-804.

da Nóbrega JC, Dinallo HR, Geraldles SS, de Azevedo MGP, de Moraes RS, Maia SR, de Souza FF, Melchert A, David H, García M, Filho RLA, Okamoto AS, Okamoto PTCG (2024). Symmetric dimethylarginine correlates with the urea, creatinine, potassium, and clinical scores in feline urethral obstructions. *J. Vet. Sci.*, **25(2)**, e27.

D'Apolito M, Colia AL, Lasalvia M, Capozzi V, Falcone MP, Pettoello-Mantovani M, Brownlee M, Maffione AB, Giardino I (2017). Urea-induced ROS accelerate senescence in endothelial progenitor cells. *Atherosclerosis*, **263**, 127-136.

D'Apolito M, Du, X, Pisanelli D, Pettoello-Mantovani M, Campanozzi A, Giacco F, Maffione AB, Colia AL, Brownlee M, Giardino I (2015). Urea-induced ROS cause endothelial dysfunction in chronic renal failure. *Atherosclerosis*, **239(2)**, 393-400.

- D'Apolito M, Du X, Zong H, Catucci A, Maiuri L, Trivisano T, Pettoello-Mantovani M, Campanozzi A, Raia V, Pessin JE, Brownlee M, Giardino I (2010).** Urea-induced ROS generation causes insulin resistance in mice with chronic renal failure. *J. Clin. Invest.*, **120(1)**, 203-213.
- Daure E, Belanger MC, Beauchamp G, Lapointe C (2013).** Elevation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in non-azotemic dogs with urinary tract infection. *Res. Vet. Sci.*, **95(4)**, 1181-1185.
- Declercq J, De Bosschere H, Schwarzkopf I, Declercq L (2008).** Papular cutaneous lesions in a cat associated with feline infectious peritonitis. *Vet. Dermatol.*, **19(5)**, 255-258.
- de Groot RJ, Horzinek MC (1995).** Feline infectious peritonitis. In: Siddell SG. (Eds), *The Coronaviridae The Viruses*. Boston, Massachusetts: Springer p: 293-315.
- Delaplace M, Huet H, Gambino A, Le Poder, S (2021).** Feline coronavirus antivirals: A review. *Pathogens*, **10(9)**, 1150.
- De Loor J, Daminet S, Smets P, Maddens B, Meyer E (2013).** Urinary biomarkers for acute kidney injury in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, **27(5)**, 998-1010.
- de Oliveira TES, Di Santis GW, Headley SA (2017).** Epidemiological data and a score-based study of renal, hepatic and cerebral lesions in feline infectious peritonitis. *Semina Cienc. Agrar.*, **38(5)**, 3133-3143.
- Depner TA (2005).** Hemodialysis adequacy: basic essentials and practical points for the nephrologist in training. *Hemodial. Int.*, **9(3)**, 241-254.
- Devarajan P (2010).** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology*, **15(4)**, 419-428.
- Devarajan P (2011).** Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Curr. Opin. Pediatr.*, **23(2)**, 194-200.
- Dewerchin H L, Cornelissen E, Nauwynck HJ (2005).** Replication of feline coronaviruses in peripheral blood monocytes. *Arch. Virol.*, **150**, 2483-2500.
- Dias CS, Paz LN, Solcà MS, Portela RWD, Bittencourt MV, Pinna MH (2021).** Kidney injury molecule-1 in the detection of early kidney injury in dogs with leptospirosis. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, **76**, 101637.
- Diaz JV, Poma R (2009).** Diagnosis and clinical signs of feline infectious peritonitis in the central nervous system. *Can. Vet. J.*, **50(10)**, 1091-1093.
- Ding H, He Y, Li K, Yang J, Li X, Lu R, Gao W (2007).** Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an early biomarker for renal tubulointerstitial injury in IgA nephropathy. *Clin. Immunol.*, **123(2)**, 227-234.

- Doenges SJ, Weber K, Dorsch R, Fux R, Fischer A, Matiasek LA, Matiasek K, Hartmann K (2016).** Detection of feline coronavirus in cerebrospinal fluid for diagnosis of feline infectious peritonitis in cats with and without neurological signs. *J. Feline. Med. Surg.*, **18(2)**, 104-109.
- Doherty MJ (1971).** Ocular manifestations of feline infectious peritonitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **159(4)**, 417-424.
- Drechsler Y, Alcaraz A, Bossong FJ, Collisson EW, Diniz PPVP (2011).** Feline Coronavirus in Multicat Environments. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.*, **41(6)**, 1133-1169.
- Duffield JS (2010).** Macrophages and immunologic inflammation of the kidney. *Semin. Nephrol.*, **30(3)**, 234-254.
- Elkhiat MAAM, Kubesy AA, Baraka TAM, Torad FA, Saleh SI, Abd-Elrahman S (2019).** Diagnostic value of kidney injury molecule-1 in feline lower urinary tract disease. *Biosci. Res.*, **16(1)**, 45-53.
- Elliott J, Barber PJ (1998).** Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *J. Small Anim. Pract.*, **39(2)**, 78-85.
- Ermakov A, Lipilkina T, Lipilkin P, Popov I (2021).** *Feline coronavirus infection*. XIV International Scientific and Practical Conference “State and Prospects for the Development of Agribusiness INTERAGROMASH, s:10, n Rostov-on-Don / Russia.
- Ernandes MA, Cantoni AM, Armando F, Corradi A, Ressel L, Tamborini A (2019).** Feline coronavirus-associated myocarditis in a domestic longhair cat. *JFMS Open Rep.*, **5(2)**, 2055116919879256.
- Ernst R, Ogeer J, McCrann D, Cross J, Strong-Townsend M, Friis H, Coyne M, Clements C, Drake C, Murphy R (2018).** Comparative performance of IDEXX SDMA Test and the DLD SDMA ELISA for the measurement of SDMA in canine and feline serum. *PLOS ONE*, **13(10)**, e0205030.
- Evermann JF, Henry CJ, Marks SL (1995).** Feline infectious peritonitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **206**, 1130-1134.
- Fankauser R, Fatzer R (1997).** Meningitis and chorioependymitis granulomatosa der Katze. Mögliche beziehungen zur felinen infectiösen peritonitis (FIP). *Klientierpraxis*, **22**, 19-22.
- Feeman III WE, Couto CG, Gray, TL (2003).** Serum creatinine concentrations in retired racing Greyhounds. *Vet. Clin. Pathol.*, **32(1)**, 40-42.
- Felten S, Hartmann, K (2019).** Diagnosis of feline infectious peritonitis: A review of the current literature. *Viruses*, **11(11)**, 1068.

Felten S, Klein-Richers U, Unterer S, Bergmann M, Leutenegger CM, Pantchev N, Balzer J, Zablotzki Y, HofmannLehmann R, Hartmann, K. (2022). Role of feline coronavirus as contributor to diarrhea in cats from breeding catteries. *Viruses*, **14(5)**, 858.

Finch N (2014). Measurement of glomerular filtration rate in cats: methods and advantages over routine markers of renal function. *J. Feline. Med. Surg.*, **16(9)**, 736-748.

Finco DR, Brown SA, Vaden SL, Ferguson DC (1995). Relationship between plasma creatinine concentration and glomerular filtration rate in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, **18(6)**, 418-421.

Fischer Y, Weber K, Sauter-Louis C, Hartmann K. (2013). The Rivalta's test as a diagnostic variable in feline effusions-evaluation of optimum reaction and storage conditions. *Tierarztl. Prax. Ausg. K Kleintiere Heimtiere.*, **41(05)**, 297-303.

Fjaertoft G, Foucard T, Xu S, Venge P (2005). Human neutrophil lipocalin (HNL) as a diagnostic tool in children with acute infections: a study of the kinetics. *Acta Paediatr.*, **94(6)**, 661-666.

Foley JE, Leutenegger C (2001). A review of coronavirus infection in the central nervous system of cats and mice. *J. Vet. Intern. Med.*, **15(5)**, 438-444.

Gao YY, Wang Q, Liang XY, Zhang S, Bao D, Zhao H, Li SB, Wang K, Hu GX, Gao, FS (2023). An updated review of feline coronavirus: mind the two biotypes. *Virus Res.*, **326**, 199059.

Giardino I, D'Apolito M, Brownlee M, Maffione AB, Colia AL, Sacco M, Ferrara P, Pettoello-Mantovani, M (2017). Ürenin damar toksisitesi, kronik böbrek yetmezliğine bağlı kalp ve damar hastalıklarının patogeneğinde yeni bir" eski oyuncu". *Türk Pediatri Arş.*, **52(4)**, 187-193.

Giordano A, Paltrinieri S, Bertazzolo W, Milesi E, Parodi M (2005). Sensitivity of Tru-cut and fine-needle aspiration biopsies of liver and kidney for diagnosis of feline infectious peritonitis. *Vet. Clin. Pathol.*, **34(4)**, 368-374.

Gökce Hİ, Çelebi G (2024). Kedilerin infeksiyöz peritonitisi. In: Kabu M, Kırbaş A (Eds), *Veteriner İç Hastalıklarında Güncel Yaklaşımlar*, Lyon, ss 117-133.

Gülersoy E, Balıkcı C, Kısmet E, Günal İ, Şahan A, Güçlü MA, Ok M (2023). Renal Ultrasonography Findings in Cats with Feline Infectious Peritonitis. *Van Vet. J.*, **34(1)**, 63-69.

Hall JA, Yerramilli M, Obare E, Li J, Yerramilli M, Jewell DE (2017). Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine in cats with kidney stones. *PLOS ONE*, **12(4)**, e0174854.

Hall JA, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Almes K, Jewell DE (2016). Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine in dogs with naturally occurring chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.*, **30(3)**, 794-802.

Hall JA, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Jewell DE (2014a). Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.*, **28(6)**, 1676-1683.

Hall JA, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Melendez LD, Jewell DE (2015). Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, **29(3)**, 808-814.

Hall JA, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Yu S, Jewell DE (2014b). Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in healthy geriatric cats fed reduced protein foods enriched with fish oil, L-carnitine, and medium-chain triglycerides. *Vet. J.*, **202(4)**, 588-596.

Han WK, Alinani A, Wu CL, Michaelson D, Loda M, McGovern FJ, Thadhani, R, Bonventre JV (2005). Human kidney injury molecule-1 is a tissue and urinary tumor marker of renal cell carcinoma. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **16(4)**, 1126-1134.

Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV (2002). Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.*, **62(2)**, 237-244.

Harley L, Langston C (2012). Proteinuria in dogs and cats. *Can. Vet. J.*, **53(6)**, 631-638.

Hartmann K (2005). Feline infectious peritonitis. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **35(1)**, 39-79.

Hartmann K, Binder C, Hirschberger J, Cole D, Reinacher M, Schroo S, Frost J, Egberink H, Lutz H, Hermanns W (2003). Comparison of Different Tests to Diagnose Feline Infectious Peritonitis. *J. Vet. Intern. Med.*, **17(6)**, 781-790.

Healey EA, Andre NM, Miller AD, Whittaker GR, Berliner EA (2022). Outbreak of feline infectious peritonitis (FIP) in shelter-housed cats: molecular analysis of the feline coronavirus S1/S2 cleavage site consistent with a ‘circulating virulent-avirulent theory’ of FIP pathogenesis. *JFMS Open Rep.*, **8(1)**, 20551169221074226.

Herreweg AAPM, de Groot RJ, Cepica A, Egberink HF, Horzinek MC, Rottier PJ (1995). Detection of Feline Coronavirus RNA in Feces, Tissues and Body Fluids of Naturally Infected Cats by Reverse Transcriptase PCR. *J. Clin. Microbiol.*, **33(3)**, 684-689.

Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S (2010). Experimental ischemia-reperfusion: Biases and myths—the proximal vs. distal hypoxic tubular injury debate revisited. *Kidney Int.*, **77(1)**, 9-16.

Hokamp JA, Nabity MB (2016). Renal biomarkers in domestic species. *Vet. Clin. Pathol.*, **45(1)**, 28-56.

Horzinek MC, Osterhaus ADME (1979). The virology and pathogenesis of feline infectious peritonitis. *Arch. Virol.*, **59**, 1-15.

Hsieh LE, Lin CN, Su BL, Jan TR, Chen CM, Wang CH, Lin DS, Lin CT, Chueh LL (2010). Synergistic antiviral effect of Galanthus nivalis agglutinin and nelfinavir against feline coronavirus. *Antivir. Res.*, **88(1)**, 25-30.

Hsu WL, Lin YS, Hu YY, Wong ML, Lin FY, Lee YJ (2014). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in dogs with naturally occurring renal diseases. *J. Vet. Intern. Med.*, **28(2)**, 437-442.

Humphreys BD, Xu F, Sabbisetti V, Grgic I, Movahedi Naini S, Wang N, Chen G, Xiao S, Patel D, Henderson JM, Ichimura T, Mou S, Soeung S, McMahon AP, Kuchroo VK, Bonventre JV (2013). Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis. *J. Clin. Invest.*, **123(9)**, 4023-4035.

Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, Sanicola M (1998). Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J. Biol. Chem.*, **273(7)**, 4135-4142.

IRIS (2023). CKD guidelines for cats and dogs. <https://www.idexx.com/en/veterinary/reference-laboratories/sdma/sdma-iris/> (Erişim Tarihi: 13.12.2024)

İleri HA (2013). Türkiye’de evcil kedilerde feline coronavirus enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve moleküler karakterizasyonu. Doktora Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara Üniversitesi, Ankara, TÜRKİYE.

Jacobs RM, Lumsden JH, Taylor JA, Grift E (1991). Effects of interferents on the kinetic Jaffé reaction and an enzymatic colorimetric test for serum creatinine concentration determination in cats, cows, dogs and horses. *Can. J. Vet. Res.*, **55(2)**, 150.

Jahne S, Felten S, Bergmann M, Erber K, Matiassek K, Meli ML, Hofmann Lehmann R, Hartmann K (2022). Detection of Feline Coronavirus Variants in Cats without Feline Infectious Peritonitis. *Viruses*, **14(8)**, 1671.

Jofré R, Rodriguez-Benitez P, López-Gómez JM, Pérez-Garcia R (2006). Inflammatory syndrome in patients on hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **17**, S274-S280.

Jones S, Novicoff W, Nadeau J, Evans S (2021). Unlicensed GS-441524-like antiviral therapy can be effective for at-home treatment of feline infectious peritonitis. *Animals*, **11(8)**, 2257.

Júnior FAFX, Morais GB, Silveira JAM, Sampaio TL, Martins AMC, Silva ING, Viana DA, Evangelista JSAM (2021). Kidney injury molecule-1 and urinary gamma-glutamyl transferase as biomarkers of acute kidney injury in cats: Preliminary study. *J. Small Anim. Pract.*, **62(12)**, 915-922.

Kahraman MA, Gökce Hİ (2020). Investigations of Adenosine Deaminase and C-reactive Protein in Cats with Feline Infectious Peritonitis. *MAKU J. Health Sci. Inst.*, **8(3)**, 98-107.

Kakimoto Y, Akazawa S (1970). Isolation and identification of Ng,Ng- and Ng,N'g-dimethylarginine, Nε-mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl- and galactosyl-δ-hydroxylysine from human urine. *J. Biol. Chem.*, **245(21)**, 5751-5758.

Khalaniia MR, Kotsyumbas GI, Pritsak VV (2018). Pathomorphology of peripheral organs of immunogenesis in cats with spontaneous feline infectious peritonitis. *Regul. Mech. Biosyst.*, **9(3)**, 460-468.

Khalil GM, Mahran K, Ali ME, Salem SI (2024). Feline Renal Diseases: Novel versus Traditional Biomarkers. *Egypt. J. Vet. Sci.*, 1-19.

Kielstein JT, Bo RH, Bode-Bo SM, Haller H, Ritz E, Fliser D (2002). Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **13(1)**, 170-176.

Kielstein JT, Salpeter SR, Bode-Boeger SM, Cooke J P, Fliser D (2006). Symmetric dimethylarginine (SDMA) as an endogenous marker of renal function a meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **21(9)**, 2446-2451.

Kim HS, Kim HJ, Do SH (2024). Early detection of chronic kidney disease using plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 in small-breed dogs: A retrospective pilot study. *Animals*, **14(16)**, 2313.

Kim Y, Liu H, Galasiti Kankanamalage AC, Weerasekara S, Hua DH, Groutas WC, Chang KO, Pedersen NC (2016). Reversal of the Progression of Fatal Coronavirus Infection in Cats by a Broad-Spectrum Coronavirus Protease Inhibitor. *PLOS Pathog.*, **12(3)**, e1005531.

Kipar A, Bellmann S, Kremendahl J, Köhler, K, Reinacher M (1998). Cellular composition, coronavirus antigen expression and production of specific antibodies in lesions in feline infectious peritonitis. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **65(2-4)**, 243-257.

Kipar A, Koehler K, Bellmann S, Reinacher M (1999). Feline infectious peritonitis presenting as a tumour in the abdominal cavity. *Vet. Rec.*, **144(5)**, 118-122.

Kipar A, May H, Menger S, Weber M, Leukert W, Reinacher M (2005). Morphologic features and development of granulomatous vasculitis in feline infectious peritonitis. *Vet. Pathol.*, **42(3)**, 321-330.

Kipar A, Meli ML (2014). Feline Infectious Peritonitis: Still an Enigma? *Vet. Pathol.*, **51(2)**, 505-526.

Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N (1993). Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J. Biol. Chem.*, **268(14)**, 10425-10432.

Ko GJ, Boo CS, Jo SK, Cho WY, Kim HK (2008). Macrophages contribute to the development of renal fibrosis following ischaemia/reperfusion-induced acute kidney injury. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **23(3)**, 842-852.

Kongtasai T, Meyer E, Paepe D, Marynissen S, Smets P, Mortier F, Demeyere K, Vandermeulen E, Stock E, Buresova E, Defauw P, Duchateau L, Daminet S (2021). Liver-type fatty acid-binding protein and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in cats with chronic kidney disease and hyperthyroidism. *J. Feline. Med. Surg.*, **35(3)**, 1376-1388.

Kotsyumbas G I, Khalaniia MR, Zolototska OB (2021). Morphofunctional features of changes in the pancreas in wet and dry forms of feline infectious peritonitis. *Colloquium-journal*, **9(96)**, 4-8.

Kovarikova S (2015). Urinary biomarkers of renal function in dogs and cats: a review. *Vet. Med.*, **60(11)**, 589-602.

Koyner JL, Parikh CR (2013). Clinical utility of biomarkers of AKI in cardiac surgery and critical illness. *Clin. J. Am. Soc. Nephro.*, **8(6)**, 1034-1042.

Kummrow M, Meli ML, Haessig M, Goenczi E, Poland A, Pedersen NC, Hoffman-Lehmann R, Lutz H (2005). Feline coronavirus serotypes 1 and 2 seroprevalence and association with disease in Switzerland. *Clin. Vaccine Immunol.*, **12(10)**, 1209-1215.

Labato MA (2001). Strategies for management of acute renal failure. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **31(6)**, 1265-1287.

Lagos-Arevalo P, Palijan A, Vertullo L, Devarajan P, Bennett MR, Sabbisetti V, Bonventre JV, Ma O, Gottesman RD, Zappitelli M (2015). Cystatin C in acute kidney injury diagnosis: early biomarker or alternative to serum creatinine?. *Pediatr. Nephrol.*, **30**, 665-676.

Lahoud Y, Hussein O, Shalabi A, Nativ O, Awad H, Khamaisi M, Matar I, Nativ, O, Abassi Z (2015). Effects of phosphodiesterase-5 inhibitor on ischemic kidney injury during nephron sparing surgery: Quantitative assessment by NGAL and KIM-1. *World J. Urol.*, **33(12)**, 2047-2054.

Langston, C, Eatroff A (2015). Acute kidney injury. In: Little SE. (Eds), *August's Consultations in Feline Internal Medicine, Volume 7*, St. Louis, Missouri, USA: Elsevier, p:483-498.

Laroute V, Chetboul V, Roche L, Maurey C, Costes G, Pouchelon JL, De La Farge F, Boussouf M, Lefebvre HP (2005). Quantitative evaluation of renal function in healthy Beagle puppies and mature dogs. *Res. Vet. Sci.*, **79(2)**, 161-167.

Lees GE (2004). Early diagnosis of renal disease and renal failure. *Vet. Clin. Small Anim. Pract.*, **34(4)**, 867-885.

Lee YJ, Hu YY, Lin YS, Chang CT, Lin FY, Wong ML, Kuo-Hsuan H, Hsu WL (2012). Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute canine kidney injury. *BMC Vet. Res.*, **8(1)**, 248.

Le Garreres A, Laroute V, De La Farge F, Boudet KG, Lefebvre HP (2007). Disposition of plasma creatinine in non-azotaemic and moderately azotaemic cats. *J. Feline. Med. Surg.*, **9(2)**, 89-96.

Legatti SAM, Dib REI, Legatti E, Botan AG, Camargo SEA, Agarwal A, Barretti P, Paes AC (2018). Acute kidney injury in cats and dogs: A proportional metaanalysis of case series studies. *Plos one*, **13(1)**, e0190772.

Linnetz EH, Graves TK (2010). Glomerular filtration rate in general small animal practice. *Compend. Contin. Educ. Vet.*, **32(10)**, E1-E5.

Lippi, I, Perondi F, Meucci V, Bruno B, Gazzano V, Guidi G (2018). Clinical utility of urine kidney injury molecule-1 (KIM-1) and gamma-glutamyl transferase (GGT) in the diagnosis of canine acute kidney injury. *Vet. Res. Commun.*, **42(2)**, 95-100.

Li S, Cui Y, Zhou J, Hou L, Feng X, Liu J (2023). Understanding Feline Infectious Peritonitis: Serotypes, Patho-genicity, and Diagnostic Challenges. *Journal of scientific exploration*. <https://doi.org/10.20944/preprints202305.0519.v1> (Erişim tarihi 16.12.2024)

Loane SC, Thomson JM, Williams TL, McCallum KE (2022). Evaluation of symmetric dimethylarginine in cats with acute kidney injury and chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.*, **36(5)**, 1669-1676.

Mack RM, Hegarty E, McCrann DJ, Michael HT, Grauer GF (2021). Longitudinal evaluation of symmetric dimethylarginine and concordance of kidney biomarkers in cats and dogs. *Vet. J.*, **276**, 105732.

Maeda H, Igarashi K, Ishidoya M, Satoh M, Watanabe T, Nomura F, Sogawa K (2022). Urinary kidney injury molecule-1 as an early diagnostic marker of chronic kidney disease in cats. *Med. Mass Spectrom.*, **6(1)**, 36-44.

Malbon AJ, Fontara S, Meli ML, Hahn S, Egberink H, Kipar A (2019). Feline infectious peritonitis as a systemic inflammatory disease: Contribution of liver and heart to the pathogenesis. *Viruses*. **11(12)**, 1144.

Massy ZA, Pietrement C, Touré F (2016). Reconsidering the lack of urea toxicity in dialysis patients. *Semin. Dial.*, **(29)5**, 333-337.

Meli ML, Burr P, Decaro N, Graham E, Jarrett O, Lutz H, McDonald M, Addie DD (2013). Samples with high virus load cause a trend toward lower signal in feline coronavirus antibody tests. *J. Feline. Med. Surg.*, **15(4)**, 295-299.

Michael HT, Mack RM, Hegarty E, McCrann DJ, Grauer GF (2021). A longitudinal study of the persistence of increased creatinine and concordance between kidney biomarkers in cats and dogs. *Vet. J.*, **276**, 105729.

Misbach C, Chetboul V, Concordet D, Médaille C, Gruet P, Speranza C, Hoffmann A, Rocha A, Balouka D, Petit AMP, Trehieu-Sechi E, Pouchelon J, Lefebvre HP (2014). Basal plasma concentrations of routine variables and packed cell volume in clinically healthy adult small-sized dogs: Effect of breed, body weight, age, and gender, and establishment of reference intervals. *Vet. Clin. Pathol.*, **43(3)**, 371-380.

Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan, P (2005). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*, **365(9466)**, 1231-1238.

Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, Barasch J, Devarajan P (2003). Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **14(10)**, 2534-2543.

Mitsnefes MM, Kathman TS, Mishra J, Kartal J, Khoury PR, Nickolas TL, Barasch J, Devarajan P (2007). Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.*, **22(1)**, 101-108.

Monaghan K, Nolan B, Labato, M (2012). Feline acute kidney injury: 1. Pathophysiology, etiology and etiology-specific management considerations. *J. Feline. Med. Surg.*, **14(11)**, 775-784.

Monari E, Troia R, Magna L, Gruarin M, Grisetti C, Fernandez M, Balboni A, Giunti, M, Dondi F (2020). Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin to diagnose and characterize acute kidney injury in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, **34(1)**, 176-185.

Mori K, Nakao K (2007). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int.*, **71(10)**, 967-970.

Motokawa K, Hohdatsu T, Aizawa C, Koyama H, Hashimoto H (1995). Molecular cloning and sequence determination of the peplomer protein gene of feline infectious peritonitis virus type I. *Arch. Virol.*, 140:469-480.

Motokawa K, Hohdatsu T, Hashimoto H, Koyama H (1996). Comparison of the amino acid sequence and phylogenetic analysis of the peplomer, integral membrane and nucleocapsid proteins of feline, canine and porcine coronaviruses. *Microbiol. Immunol.*, **40(6)**, 425-433.

Moyadee W, Jaroensong T, Roytrakul S, Boonkaewwan C, Rattanasrisomporn J (2019). Characteristic clinical signs and blood parameters in cats with Feline Infectious Peritonitis. *Agric. Nat. Resour.*, **53(4)**, 433-438.

Murphy BG, Castillo D, Neely NE, Kol A, Brostoff T, Grant CK, Reagan KL (2024). Serologic, Virologic and Pathologic Features of Cats with Naturally Occurring Feline Infectious Peritonitis Enrolled in Antiviral Clinical Trials. *Viruses*, **16(3)**, 462.

Murphy BG, Perron M, Murakami E, Bauer K, Park Y, Eckstrand C, Liepnieks M, Pedersen NC (2018). The nucleoside analog GS-441524 strongly inhibits feline infectious peritonitis (FIP) virus in tissue culture and experimental cat infection studies. *Vet. Microbiol.*, **219**, 226-233.

Müller TR, Penninck DG, Webster CR, Conrado FO (2023). Abdominal ultrasonographic findings of cats with feline infectious peritonitis: an update. *J. Feline. Med. Surg.*, **25(12)**, 1098612X231216000.

- Myrrha LW, Silva FMF, Peternelli EFDO, Junior AS, Resende M, Almeida MRD (2011).** The paradox of feline coronavirus pathogenesis: a review. *Adv. Virol.*, **2011(1)**, 109849.
- Nabity MB, Lees GE, Boggess MM, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Rakitin A, Aguiar J, Relford R (2015).** Symmetric dimethylarginine assay validation, stability, and evaluation as a marker for the early detection of chronic kidney disease in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, **29(4)**, 1036-1044.
- Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, Buchen C, Khan F, Mori K, Giglio J, Devarajan P, Barasch J (2008).** Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann. Intern. Med.*, **148(11)**, 810-819.
- Norris JM, Bosward KL, White JD, Baral RM, Catt MJ, Malik R (2005).** Clinicopathological findings associated with feline infectious peritonitis in Sydney, Australia: 42 cases (1990-2002). *Aust. Vet. J.*, **83(11)** 666-673.
- Nururrozi A, Ramandani D, Wasissa M, Yanuartono, Indarjulianto S (2021).** Serum Biochemistry Profiles in Confirmed Effusive Feline Infectious Peritonitis Cats. *Adv. Anim. Vet. Sci.*, **10(1)**, 126-130.
- Oliva-Damaso E, Oliva-Damaso N, Rodriguez-Esparragon F, Payan J, Baamonde-Laborda E, Gonzalez-Cabrera F, Santana-Estupiñan R, Rodriguez-Perez JC (2019).** Asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginines in chronic kidney disease: A clinical approach. *Int. J. Mol. Sci.*, **20(15)**, 3668.
- Ostermann M, Philips BJ, Forni LG (2012).** Clinical review: Biomarkers of acute kidney injury: Where are we now? *Crit. Care.*, **16(5)**, 233.
- Paepe D, Daminet S (2013).** Feline CKD: Diagnosis, staging and screening what is recommended? *J. Feline. Med. Surg.*, **15(1)**, 15-27.
- Park S, Bae Y, Choi J (2015).** Pleuropneumonia in a cat with feline infectious peritonitis. *J. Vet. Clin.*, **32(5)**, 454-458.
- Peake M, Whiting M (2006).** Measurement of serum creatinine-current status and future goals. *Clin. Biochem. Rev.*, **27(4)**, 173-184.
- Pedersen NC (2009).** A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963-2008. *J. Feline. Med. Surg.*, **11(4)**, 225-258.
- Pedersen NC (2014).** An update on feline infectious peritonitis: Diagnostics and therapeutics. *Vet. J.*, **201(2)**, 133-141.
- Pedersen NC (2022).** History of Feline infectious Peritonitis 1963-2022—First description to Successful Treatment. <https://ccah.vetmed.ucdavis.edu/> (Erişim Tarihi: 16.12.2024)

Pedersen NC (2023). *Antiviral Drugs for Control of Enzootic Feline Coronavirus Infection in Pedigreed Catteries and why it may not be a good idea.* <https://sockfip.org> (Erişim Tarihi: 16.12.2024)

Pedersen NC, Boyle JF, Floyd K, Fudge A, Barker J (1981). An enteric coronavirus infection of cats and its relationship to feline infectious peritonitis. *Am. J. Vet. Res.*, **42(3)**, 368-377.

Pedersen NC, Eckstrand C, Liu H, Leutenegger C, Murphy B (2015). Levels of feline infectious peritonitis virus in blood, effusions, and various tissues and the role of lymphopenia in disease outcome following experimental infection. *Vet. Microbiol.*, **175(2-4)**, 157-166.

Pedersen NC, Jacque N (2021). *Alternative treatments for cats with FIP and natural or acquired resistance to GS-441524.* <https://ccah.vetmed.ucdavis.edu/> (Erişim Tarihi: 16.12.2024)

Pedersen NC, Kim Y, Liu H, Galasiti Kankanamalage AC, Eckstrand C, Groutas WC, Bannasch M, Meadows JM, Chang, KO (2018). Efficacy of a 3C-like protease inhibitor in treating various forms of acquired feline infectious peritonitis. *J. Feline. Med. Surg.*, **20(4)**, 378-392.

Pedersen NC, Perron M, Bannasch M, Montgomery E, Murakami E, Liepnieks M, Liu H (2019). Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis. *J. Feline. Med. Surg.*, **21(4)**, 271-281.

Pedrosa DC, Neves FMO, Meneses GC, Wirtzbiki GPG, Moraes CAC, Martins AMC, Libório AB (2015). Urinary KIM-1 in children undergoing nephrotoxic antineoplastic treatment: A prospective cohort study. *Pediatr. Nephrol.*, **31(1)**, 1231-1238.

Peiffer RL, Wilcock BP (1991). Histopathologic study of uveitis in cats: 139 cases (1978-1988). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **198(1)**, 135-138.

Perry TE, Muehlschlegel JD, Liu KY, Fox AA, Collard CD, Shernan SK, Body SC (2010). Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute postoperative kidney injury in adult cardiac surgical patients. *Anesth. Analg.*, **110(6)**, 1541-1547.

Polzin DJ (2011). Chronic kidney disease in small animals. *Vet. Clin. Small Anim. Pract.*, **41(1)**, 15-30.

Pressler BM (2013). Clinical approach to advanced renal function testing in dogs and cats. *Vet. Clin. Small Anim. Pract.*, **43(6)**, 1193-1208.

Reu IN, Nicolae S, Codreanu I (2023). The use of the symmetric dimethylarginine (SDMA) screening in the diagnosis of feline chronic kidney disease. *Lucr. Ştiinţ. Med. Vet.*, **56(1)**, 265-270.

Reynolds BS, Concordet D, Germain CA, Daste T, Boudet KG, Lefebvre, HP (2010). Breed dependency of reference intervals for plasma biochemical values in cats. *J. Vet. Intern. Med.*, **24(4)**, 809-818.

Rierner F, Kuehner KA, Ritz S, Sauter Louis C, Hartmann K (2016). Clinical and laboratory features of cats with feline infectious peritonitis a retrospective study of 231 confirmed cases (2000-2010). *J. Feline Med. Surg.*, **18(4)**, 348-356.

Rishniw M, Bicalho R (2015). Factors affecting urine specific gravity in apparently healthy cats presenting to first opinion practice for routine evaluation. *J. Feline Med. Surg.*, **17(4)**, 329-337.

Rohrer C, Suter PF, Lutz H (1994). The diagnosis of feline infectious peritonitis (FIP): a retrospective and prospective study. *Eur. J. Comp. Anim. Pract.*, **4(2)**, 23-29.

Romejko K, Markowska M, Niemczyk S (2023). The review of current knowledge on neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). *Int. J. Mol. Sci.*, **24(13)**, 10470.

Rortveit R, Sævik BK, Eggertsdóttir AV, Skancke E, Lingaas F, Thoresen SI, Jansen JH (2015). Age-related changes in hematologic and serum biochemical variables in dogs aged 16–60 days. *Vet. Clin. Pathol.*, **44(1)**, 47-57.

Rosset E, Rannou B, Casseleux G, Chalvet-Monfray K, Buff S (2012). Age-related changes in biochemical and hematologic variables in B orzo and B eagle puppies from birth to 8 weeks. *Vet. Clin. Pathol.*, **41(2)**, 272-282.

Rottier P J, Nakamura K, Schellen P, Volders H, Haijema BJ (2005). Acquisition of macrophage tropism during the pathogenesis of feline infectious peritonitis is determined by mutations in the feline coronavirus spike protein. *J. Virol.*, **79(22)**, 14122-14130.

Roudebush P, Polzin DJ, Ross SJ, Towell TL, Adams LG, Forrester SD (2009). Therapies for feline chronic kidney disease: What is the evidence?. *J. Feline Med. Surg.*, **11**, 195-210.

Ruau CG, Carney PC, Suchodolski JS, Steiner JM (2012). Estimates of biological variation in routinely measured biochemical analytes in clinically healthy dogs. *Vet. Clin. Pathol.*, **41(4)**, 541-547.

Ryad NM, Ramadan ES, Elkhayat MA, Salem NY, Saleh IA (2024). Early detection of renal damage using kidney injury molecule-1 (KIM-1) in dogs associated with dehydration. *Egypt. J. Vet. Sci.*, **56(2)**, 369-375.

Sabbisetti VS, Waikar SS, Antoine DJ, Smiles A, Wang C, Ravisankar A, Ito K, Sharma S, Ramadesikan S, Lee M, Briskin R, De Jager PL, Ngo TT, Radlinski, M, Dear JW, Park KB, Betensky R, Krolewski AS, Bonventre JV (2014). Blood Kidney Injury Molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type 1 diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **25(10)**, 2177-2186.

Sargent HJ, Elliott J, Jepson RE (2020). The new age of renal biomarkers: Does SDMA solve all of our problems? *J. Small Anim. Pract.*, **61(12)**, 1-11.

Schaer M, Gaschen F, Walton S (2023). *Clinical medicine of the dog and cat (Köpek ve kedilerin klinik hekimliği)*. Çev: Altuğ N, 4.Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, s:452-467.

Schober P, Boer C, Schwarte L A (2018). Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesth. Analg.*, **126(5)**, 1763-1768.

Schwedhelm E, Böger RH (2011). The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. *Nat. Rev. Nephrol.*, **7(5)**, 275-285.

Segev G, Palm C, LeRoy B, Cowgill LD, Westropp JL (2013). Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of kidney injury in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, **27(6)**, 1362-1367.

Soni SS, Cruz D, Bobek I, Chionh CY, Nalesso F, Lentini P, de Cal M, Corradi V, Virzi G, Ronco C (2010). NGAL: A biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *Int. Urol. Nephrol.*, **42(1)**, 141-150.

Sparkes AH, Caney S, Chalhoub S, Elliott J, Finch N, Gajanayake I, Langston C, Lefebvre HP, White J, Quimby J (2016). ISFM consensus guidelines on the diagnosis and management of feline chronic kidney disease. *J. Feline. Med. Surg.*, **18(3)**, 219-239.

Syed YY (2022). Molnupiravir: first approval. *Drugs*, **82(4)**, 455-460.

Tasker S, Addie DD, Egberink H, Hofmann Lehmann R, Hosie MJ, Truyen U, Belak S, Boucraut Baralon C, Frymus T, Lloret A, Marsilio F, Pennisi MG, Thiry E, Möstl K, Hartmann, K (2023). Feline Infectious Peritonitis: European Advisory Board on Cat Diseases Guidelines. *Viruses*, **15(9)**, 1847.

Taylor SS, Coggins S, Barker EN, Gunn Moore D, Jeevaratnam K, Norris JM, Hughes D, Stacey E, MacFarlane L, O'Brien C, Korman R, McLauchlan G, Salord Torres X, Taylor A, Bongers J, Espada Castro L, Foreman M, McMurrough J, Thomas B, Tasker S (2023). Retrospective study and outcome of 307 cats with feline infectious peritonitis treated with legally sourced veterinary compounded preparations of remdesivir and GS-441524 (2020-2022). *J. Feline. Med. Surg.*, **25(9)**, 1098612X231194460.

Thayer V, Gogolski S, Felten S, Hartmann K, Kennedy M, Olah GA (2022). 2022 AAEP/EveryCat Feline Infectious Peritonitis Diagnosis Guidelines. *J. Feline. Med. Surg.*, **24(9)**, 905-933.

Trécherel E, Godin C, Louandre C, Benchitrit J, Poirot S, Mazière JC, Massy ZA, Galmiche A (2012). Upregulation of BAD, a pro-apoptotic protein of the BCL2 family, in vascular smooth muscle cells exposed to uremic conditions. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **417(1)**, 479-483.

Trotman TK, Mauldin E, Hoffmann V, Del Piero F, Hess RS (2007). Skin fragility syndrome in a cat with feline infectious peritonitis and hepatic lipodosis. *Vet. Dermatol.*, **18(5)**, 365-369.

Tsai HY, Chueh LL, Lin CN, Su BL (2011). Clinicopathological findings and disease staging of feline infectious peritonitis: 51 cases from 2003 to 2009 in Taiwan. *J. Feline. Med. Surg.*, **13(2)**, 74-80.

Ulleberg T, Robben J, Nordahl KM, Ulleberg T, Heiene R (2011). Plasma creatinine in dogs: intra- and inter-laboratory variation in 10 European veterinary laboratories. *Acta Vet. Scand.*, **53**(25).

Ustaalioglu YE, Bal AS, Oral AY (2015). Glomerüler filtrasyon belirteçleri ve hesaplama formülleri. *Uludağ Univ. J. Med.*, **41**(2), 95-102.

Vaidya VS, Waikar SS, Ferguson MA, Collings FB, Sunderland K, Gioules C, Bradwin G, Matsouaka R, Betensky RA, Curhan GC, Bonventre JV (2008). Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans. *Clin. Transl. Sci.*, **1**(3), 200-208.

van Timmeren MM, Van Den Heuvel MC, Bailly V, Bakker SJL, Van Goor H, Stegeman CA (2007). Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J. Pathol.*, **212**(3), 209-217.

Von Hendy-Willson VE, Pressler BM (2011). An overview of glomerular filtration rate testing in dogs and cats. *Vet. J.*, **188**(2), 156-165.

Waanders F, Van Timmeren MM, Stegeman CA, Bakker SJL, Van Goor H (2009). Kidney injury molecule-1 in renal disease. *J. Pathol.*, **220**(1), 7-16.

Wang IC, Hsu WL, Wu PH, Yin HY, Tsai HJ, Lee YJ (2017). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in cats with naturally occurring chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.*, **31**(1), 102-108.

Wasung ME, Chawla LS, Madero M (2015). Biomarkers of renal function, which and when?. *Clin. Chim. Acta.*, **438**, 350-357.

Weiss RC, Scott FW (1981). Pathogenesis of feline infectious peritonitis: pathologic changes and immunofluorescence. *Am. J. Vet. Res.*, **42**(12), 2036-2048.

Woodson BW, Wang L, Mandava S, Lee BR (2013). Urinary cystatin C and NGAL as early biomarkers for assessment of renal ischemia-reperfusion injury: a serum marker to replace creatinine?. *J. Endourol.*, **27**(12), 1510-1515.

Worthing KA, Wigney DI, Dhand NK, Fawcett A, McDonagh P, Malik R, Norris JM (2012). Risk factors for feline infectious peritonitis in Australian cats. *J. Feline. Med. Surg.*, **14**(6), 405-412.

Wu PH, Hsu WL, Tsai PSJ, Wu VC, Tsai HJ, Lee YJ (2019). Identification of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin molecular forms and their association with different urinary diseases in cats. *BMC Vet. Res.*, **15**(306).

Xu SY, Carlson M, Engstrom A, Garcia R, Peterson CGB, Venge P (1994). Purification and characterization of a human neutrophil lipocalin (HNL) from the secondary granules of human neutrophils. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **54**(6), 365-376.

Yadav SN, Ahmed N, Nath AJ, Mahanta D, Kalita MK (2020). Urinalysis in dog and cat: A review. *Vet. World.*, **13**(10), 2133-2141.

Yağcı F (2023). *Kedilerde doğal infeksiyöz peritonitis enfeksiyonunda akciğer lezyonları üzerine patolojik incelemeler.* Yüksek Lisans Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Burdur, TÜRKİYE.

Zehr JD, Pond SLK, Millet JK, Olarte-Castillo XA, Lucaci AG, Shank SD, Ceres KM, Choi A, Whittaker GR, Goodman LB, Stanhope MJ (2023). Natural selection differences detected in key protein domains between non-pathogenic and pathogenic feline coronavirus phenotypes. *Virus Evol.*, **9(1)**, vead019.

Zhang J, Han J, Liu J, Liang B, Wang X, Wang C (2017). Clinical significance of novel biomarker NGAL in early diagnosis of acute renal injury. *Exp. Ther. Med.*, **14(5)**, 5017-5021.

Zheng JS, Jing N, Zhu TT, Ruan HR, Wei X, Wu R (2019). Screening of early diagnostic markers of gentamicin-induced acute kidney injury in canines. *J. Vet. Res.*, **63(4)**, 405-411.

Zhou F, Luo Q, Wang L, Han L (2016). Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: A meta-analysis. *Eur. J. CardioThorac. Surg.*, **49(3)**, 746-755.

Zhou Q, Li Y, Huang J, Fu N, Song X, Sha X, Zhang B (2021). Prevalence and molecular characteristics of feline coronavirus in southwest China from 2017 to 2020. *J. Gen. Virol.*, **102(9)**, 001654.

