



**GERİATRİK KÖPEKLERDE SERUM
KREATİNİN, SİSTATİN C,
SİMETRİK DİMETİLARGİNİN VE
REZİSTİF İNDEKS
PARAMETRELERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Mehmet Ali ERFİDAN
Doktora Tezi
Danışman: Prof. Dr. Turan CİVELEK
Tez No: 2024-007
Afyonkarahisar

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

GERİATRİK KÖPEKLERDE SERUM KREATİNİN, SİSTATİN C,
SİMETRİK DİMETİLARGİNİN VE REZİSTİF İNDEKS
PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hazırlayan
Mehmet Ali ERFİDAN

Danışman
Prof. Dr. Turan CİVELEK

Tez No: 2024-007

AFYONKARAHİSAR

Bu tez çalışması, Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Koordinasyon Birimi (BAPK) tarafından desteklenmiştir.
Proje Numarası: "22.SAĞ.BİL.11"

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

ENSTİTÜ ONAYI

Öğrencinin	Adı- Soyadı	Mehmet Ali ERFİDAN
	Numarası	193332001
	Anabilim Dalı	Veterinerlik İç Hastalıkları
	Programı	Doktora
	Program Düzeyi	☐ Yüksek Lisans ☒ Doktora
Tezin Başlığı	GERİATRİK KÖPEKLERDE SERUM KREATİNİN, SİSTATİN C, SİMETRİK DİMETİLGİNİN VE REZİSTİF İNDEKS PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	
Tez Savunma Sınav Tarihi	25.06.2024	
Tez Savunma Sınav Saati	10:00	

Yukarıda bilgileri verilen öğrenciye ait tez, Afyon Kocatepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek oy birliği ile kabul edilmiştir.

Afyon Kocatepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
..... / / tarih ve
..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Esmâ KOZAN
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilimsel Yayın Etiği İlkeleri ve Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Afyon Kocatepe Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

18.07.2024

Mehmet Ali ERFİDAN

ÖZET

GERİATRİK KÖPEKLERDE SERUM KREATİNİN, SİSTATİN C, SİMETRİK DİMETİLGİNİN VE REZİSTİF İNDEKS PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Geriatric organ ve sistemler arası dengede gelişen kademeli bozulma ile ilişkilidir. Sunulan bu araştırmada geriatric köpeklerde serum kreatinin, sistatin C, simetrik dimetilarginin ve rezistif indeks parametrelerindeki değişim ve birbirleri ile ilişkileri ortaya kondu. Çalışma materyalini, randomize olarak seçilen, klinik olarak sağlıklı, dehidre olmayan ve kronik hastalığı bulunmayan; 23 erkek, 18 dişi toplam 41 geriatric köpek (9.41 ± 0.27 yaş) oluşturdu. Çalışmada ırk ve cinsiyet sınırlaması yapılmadı. Genel muayene sonrası hemogram ve biyokimyasal tetkikler için kan örnekleri toplandı. Serum örneklerinde kreatinin, sistatin C ve simetrik dimetilarginin düzeyleri enzim bağlantılı immünosorbent test ile değerlendirildi. Ultrasonografik olarak sol böbrek korteks medulla oranı kaydedildi. Doppler ultrasonografi ile tüm köpeklerde sol böbrek arkuat arter düzeyinde rezistif indeks değeri ölçüldü. Gerçekleştirilen istatistiksel analiz sonucunda; serum simetrik dimetilarginin ve sistatin C konsantrasyonları arasında pozitif yönlü yüksek düzeyde korelasyon tespit edilirken ($p < 0.05$), serum kreatinin ile simetrik dimetilarginin, sistatin C ve rezistif indeks parametreleri arasında ise bir korelasyon belirlenmedi. Benzer şekilde renal korteks/medulla oranı ile diğer parametreler arasında da istatistiksel öneme sahip bir fark tespit edilmedi. Bununla birlikte; materyali oluşturan köpeklerde ölçülen ortalama serum kreatinin, sistatin C ve simetrik dimetilarginin değerleri referans aralıktaydı. Hesaplanan ortalama rezistif indeks değeri ise bildirilen referans aralığının üzerinde belirlendi. Sunulan araştırmanın önemli bir sonucu olarak; analizi gerçekleştirilen biyokimyasal biyobelirteçlerin ortalama konsantrasyonlarında artış gözlenmemiş olması, olasılıkla materyali oluşturan geriatric köpeklerde yaşa bağlı ciddi bir renal fonksiyon kaybının veya bir renal yetmezliğin gelişmemiş olduğunu göstermektedir. Böbrek hasarında kreatinin artışı yüksek özgüllüğe sahiptir. Ancak erken tanıda etkinliği sınırlıdır. Öte yandan; sistatin C'nin kronik böbrek hasarının erken tanısında kreatinin'den daha iyi bir biyobelirteç olduğu günümüzde genel kabuldür. Simetrik dimetilarginin ise olası renal hasarda erken dönemde arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, özellikle renal hasarda erken dönemde

artış gösterme potansiyeli olan sistatin C ve simetrik dimetilarginin ölçülen ortalama konsantrasyonlarında bir değişim gözlenmemiş olması, materyali oluşturan geriatrik köpeklerde ciddi bir renal fonksiyon kaybının gelişmediğinin olası göstergesi olarak değerlendirildi. Kreatinin ancak önemli renal hasar varlığında artarken, simetrik dimetilarginin ve sistatin C yaşa bağlı gelişen nispi renal fonksiyon kaybı ile ilişkili erken dönemde artış gösterebilir. Yaşlanan böbrekte renal kan akımı azalmakta, renal yetmezlik gelişmeksizin fonksiyonel glomerul/nefron sayısı düşmektedir. Öte yandan yaşa bağlı otoregülasyondaki bozulma, artan renal vazokonstriksiyon da bu süreci destekler. Sunulan bu çalışmada tespit edilen yüksek rezistif indeks değerinin, böbrek yetmezliği gelişmemiş olmakla birlikte, renal yaşlanma ve bahsedilen mekanizmalarla ilişkili olabileceği düşünüldü. Öte yandan; geriatrik döneme giren hayvanlarda gelişen kas kütle kayıpları da kreatinin'in referans aralıkta ancak daha alt bir değerde belirlenmesinin ve diğer iki parametre ile aralarında bir korelasyon tespit edilememiş olmasının bir diğer nedeni olabilir. Yaşla bağlı gelişen olası glomerul/nefron kayıplarının olasılıkla sistatin C ve simetrik dimetilarginin yükselmesine neden olacak düzeyde olmadığı bu çalışmada değerlendirilmiştir. Bu iki durum, kreatininle diğer parametreler arasında bir anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiş olmasına rağmen sistatin C ve simetrik dimetilarginin arası pozitif yönlü yüksek düzey korelasyonu açıklayabilir. Sunulan bu çalışma; karşılaştırmalı olarak değerlendirilen parametreler açısından önemli veriler ortaya koydu. Araştırma verilerimiz beşeri hekimlikte önemli renal biyobelirteçler olarak kullanılan Sistatin C, simetrik dimetilarginin ve rezistif indeks parametrelerinin, olasılıkla Veteriner Hekimlik alanında, özellikle geriatrik köpeklerde renal fonksiyonu değerlendirmede kullanılabilir olduğuna vurgu yapmaktadır. Bununla birlikte; ilerleyen dönemde materyal sayısı artırılmış, belirli bir yaş aralığını, ırkı ve cinsiyeti baz alarak yapılacak diğer çalışmalar ilgili mekanizmaların daha net olarak ortaya konması sağlanabilir.

Anahtar kelimeler: Geriatri, Köpek, Doppler, Rezistif İndeks, Renal Biyobelirteç

SUMMARY

COMPARISON OF SERUM CREATININE, CYSTATIN C, SYMMETRICAL DIMETHYLARGININE AND RESISTIVE INDEX PARAMETERS IN GERIATRIC DOGS

Geriatrics is associated with a gradual deterioration in the balance between organs and systems. In this study, the changes in serum creatinine, cystatin C, symmetric dimethylarginine and resistive index parameters and their relationships with each other were investigated in geriatric dogs. The study material consisted of 41 geriatric dogs (9.41 ± 0.27 years old), 23 males and 18 females, randomly selected, clinically healthy, non-dehydrated and free of chronic diseases. There was no breed and sex restriction in the study. After general examination, blood samples were collected for haemogram and biochemical investigations. Creatinine, cystatin C and symmetric dimethylarginine levels in serum samples were evaluated by enzyme-linked immunosorbent assay. Ultrasonographically, left kidney cortex-medulla ratio was recorded. The resistive index value was measured by doppler ultrasonography at the level of the left renal arcuate artery in all dogs. As a result of the statistical analysis, a high positive correlation was found between serum symmetric dimethylarginine and cystatin C concentrations ($p < 0.05$), while no correlation was found between serum creatinine and symmetric dimethylarginine, cystatin C and resistive index parameters. Similarly, there was no statistically significant difference between renal cortex/medulla ratio and other parameters. However, the mean serum creatinine, cystatin C and symmetric dimethylarginine values measured in the dogs constituting the material were within the reference range. The calculated mean resistive index value was above the reported reference range. As an important result of the present study, the fact that no increase in the mean concentrations of the analysed biochemical biomarkers was observed indicates that the geriatric dogs probably did not develop a severe age-related loss of renal function or renal failure. Creatinine increase has high specificity in renal injury. However, its effectiveness in early diagnosis is limited. On the other hand, it is now generally accepted that cystatin C is a better biomarker than creatinine in the early diagnosis of chronic kidney injury. Symmetric dimethylarginine has been shown to increase in the early period in possible renal damage. In this study, the fact that no

change was observed in the measured mean concentrations of cystatin C and symmetric dimethylarginine, which have the potential to increase especially in the early period of renal damage, was considered as a possible indicator that a serious loss of renal function did not develop in the geriatric dogs constituting the material. Whereas creatinine increases only in the presence of significant renal damage, symmetric dimethylarginine and cystatin C may increase early in relation to age-related relative loss of renal function. In the ageing kidney, renal blood flow decreases and the number of functional glomeruli/nephrons decreases without the development of renal failure. On the other hand, age-related deterioration in autoregulation and increased renal vasoconstriction also support this process. In the present study, it was thought that the high resistive index value detected in this study may be related to renal aging and the mentioned mechanisms, although renal failure did not develop. On the other hand, muscle mass loss in geriatric animals may be another reason why creatinine was determined in the reference range but at a lower value and no correlation was detected between the other two parameters. It was evaluated in this study that possible age-related loss of glomeruli/nephrons was probably not at a level to cause an increase in cystatin C and symmetric dimethylarginin. These two conditions may explain the high positive correlation between cystatin C and symmetric dimethylarginine, although no significant correlation was found between creatinine and other parameters. The present study provided important data in terms of the parameters evaluated comparatively. Our data emphasise that cystatin C, symmetric dimethylargin and resistive index parameters, which are used as important renal biomarkers in human medicine, can probably be used in the field of veterinary medicine, especially in the evaluation of renal function in geriatric dogs. However, further studies with an increased number of materials, based on a specific age range, breed and sex may provide a clearer understanding of the mechanisms involved.

Key words: Geriatrics, Dog, Doppler, Resistive Index, Renal Biomarker

ÖNSÖZ

Bu araştırmanın her aşamasında ve akademik yaşantım sürecinde bana yardımcı olan, desteklerini esirgemeyen, bilgi, birikim ve deneyimlerini paylaşan değerli büyüğüm ve tez danışmanım AKÜ Veteriner Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Turan CİVELEK'e katkıları için minnettarım. Emekleri için AKÜ Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine ayrıca teşekkür eder, bilhassa Dr. Öğr. Üyesi Durmuş. F. BAŞER hocama katkıları için şükranlarımı sunarım. Çalışmanın uygulama sürecini yürüttüğüm Florya Doğa Veteriner Kliniği'ne ve bu bağlamda bana bu imkanı sağlayan Uzm. Vet. Hekim Emre ERDOĞAN'a içtenlikle teşekkür ederim. Tez çalışma sürecinde katkılarını esirgemeyen Dr. Doğan Can HANEY, Arş. Gör. Mustafa DEMİRTAŞ, Vet. Hekim Abdülkadir UYANIK'a ve tez projemi maddi olarak destekleyen Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Proje Araştırmaları Koordinasyon Birimine (BAPK)'de ayrıca müteşekkirim.

Tez çalışma sürecinde yanımda olan çok değerli eşim Gökçe ERFİDAN'a, bugünlere gelmemde emeği büyük olan anneme, babama ve kıymetli aileme sonsuz sevgilerimle...

Mehmet Ali ERFİDAN

Afyonkarahisar

2024

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
SUMMARY	iii
ÖNSÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ÇİZELGELER.....	x
RESİMLER	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Böbrek.....	3
1.1.1. Böbreğin Anatomik Yapısı.....	4
1.1.2. Parankim Kan Dolaşımı	4
1.1.3. Böbreğin Fizyolojik Fonksiyonu	4
1.2. Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR)	5
1.3. Yaşlılığa Bağlı Böbrekte Fizyolojik Değişiklikler	6
1.4. Yaşlılığa Bağlı Diğer Organlarda Fizyolojik Değişiklikler	6
1.5. Böbreğin Endojen Biyobelirteçleri	8
1.5.1. Serum Kreatinin (sCr)	8
1.5.2. Simetrik Dimetilarginin (SDMA).....	11
1.5.3. Sistatin C	13
1.6. Rezistif İndeks (RI).....	16
1.7. Kronik Böbrek Hastalığı (KBH).....	19
1.7.1. Köpeklerde IRIS Derecelendirmesi.....	20
2. MATERYAL VE METOT.....	22
2.1. Materyal	22
2.1.1. Hayvan Materyali	22
2.1.2. Cihaz ve Ekipman.....	23
2.2. Metot.....	29
2.2.1. Kan Örneklerinin Alınması	29
2.2.2. Analizler için Kan Örneklerinin Hazırlanması	29

2.2.3.	Tam Kan Analizi	29
2.2.4.	Simetrik Dimetilarginin Analizi	29
2.2.5.	Sistatin C Analizi.....	30
2.2.6.	Serum Kreatinin Analizi.....	31
2.2.7.	Ultrasonografik Muayene	32
2.3.	İstatistiksel Analiz.....	33
3.	BULGULAR	34
4.	TARTIŞMA	37
5.	SONUÇ ve ÖNERİLER.....	46
6.	KAYNAKLAR.....	48



SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
<	Küçüktür
>	Büyüktür
±	Standart Hata
ADMA	Asimetrik Dimetilarginin
AKI	Akut Böbrek Hasarı
BT LAB	Bioassay Technology Laboratory
BUN	Kan Üre Nitrojen
EDV	Diyastol Sonu Hız
ELISA	Enzime Bağlı İmmünosorbent Analizi
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HCT	Hematokrit
HGB	Hemoglobin
IRIS	Uluslararası Renal İlgi Topluluğu
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
LC-MS	Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometris
MCH	Ortalama Eritrosit Hemoglobin
MCHC	Ortalama Korpüsküler Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	Ortalama Eritrosit Hacmi
mcg/dl	Mikrogram/Desilitre
mg/L	Miligram/Litre
mm	Milimetre
MMA	Monometil Arginin
mmol/L	Milimol/Litre
nm	Nanometre
nmol/L	Nanomol/Litre
PENIA	Partikülle Güçlendirilmiş Nefelometrik İmmünolojik Tahlil
PETIA	Partikülle Güçlendirilmiş Türbidimetrik İmmünolojik Tahlil
PLT	Trombosit

PSV	Tepe Sistolik Hız
PW	Pulse Wave
RBC	Eritrosit
RI	Rezistif İndeks
sCr	Serum Kreatinin
SS	Standart Sapma
SDMA	Simetrik Dimetilarginin
WBC	Lökosit
XLHN	X'e Bağlı Kalıtsal Nefropati



ÇİZELGELER

Çizelge 1.1: Köpeklerde IRIS Kriterlerine göre KBH derecelendirilmesi	21
Çizelge 3.1: ELISA ve USG Parametreleri.....	35
Çizelge 3.2: Hemogram Analiz Sonuçları	35
Çizelge 3.3: Korelasyon analizi	36



RESİMLER

Resim 1.1: GFR ile sCr arasında eğrisel ilişki	9
Resim 1.2: RI Ölçümü	17
Resim 2.1: Medwelt 800D 6 Tüplü santrifüj cihazı (solda) ve Mindray BC-5000 Vet Tam kan sayım cihazı (sağda)	23
Resim 2.2: BT LAB marka Köpek Simetrik Dimetilarginin ELISA ölçüm kiti	24
Resim 2.3: BT LAB marka Köpek Sistatin C ELISA ölçüm kiti	25
Resim 2.4: BT LAB marka Köpek Kreatinin ELISA ölçüm kiti.....	26
Resim 2.5: ChroMate marka 4300 model absorbans mikroparka okuyucu	27
Resim 2.6: Mindray Vetus-8 Ultrason Cihazı	28
Resim 2.7: Simetrik Dimetilarginin ELISA plate görüntüsü.....	30
Resim 2.8: Sistatin C ELISA plate görüntüsü	31
Resim 2.9: Kreatinin ELISA plate görüntüsü	32
Resim 2.10: Doppler Ultrasonografik Görüntü	33

1. GİRİŞ

Gerontoloji yaşlanma ile ilgili konuları inceler (Sevil, 2005). Yunan dilinde “yaşlı adam” manasına gelen “geron” veya "gerh" kelimelerinden türetilmiştir (Komp ve Aartsen, 2013; Apak, 2020).

Geriatri; tıpta yaşlıların sağlık durumunu ve hastalıklarını inceleyen alana verilen addır. Tıbbi bakım ve tedavi bu alanla ilgilidir (Sevil, 2005). Özetle; geriatri, “yaşlı tıbbı” anlamına gelmektedir. Geriatri etimolojik olarak “geras” ile “iatros” kelimelerinde köken alır. İatros şifacı, hekim anlamındadır (Fornaro vd., 2009).

Yaşlanma hücrel fonksiyonun kademeli olarak azalmasıyla ilişkilidir. Birçok organ ve sistemde ilerleyen yapısal değişikliklerle karakterize, doğal, ilerleyici ve kaçınılmaz bir biyolojik süreçtir. Yaş alırken fizyolojik düşüşün hızını algılamak başlangıçta zordur. Fakat belli bir yaştan sonra hızlanır (Denic vd., 2016). Hastalık, stres, yetersiz beslenme, egzersiz eksikliği, genetik ve çevrenin etkileri bu değişimi hızlandırabilir. Yaşlanmanın kendisi gerçekte bir hastalık değildir (Hoskins, 2004).

Hayvanlar alemi geniş bir tür ve ırk çeşitliliğini içinde barındırır. Bu nedenle, genel olarak, hayvanları geriatrik olarak tanımlayabilecek belirli bir yaş aralığı bulunmamaktadır. Köpeklerde yaşlanma vücut sistemleri arasındaki hassas ilişkilerde gerçekleşen kademeli bozulma sonucu gelişir. Öngörülen yaşam süresinin %75’ini tamamlamış köpekler geriatrik kabul edilir (Dodman vd., 1984; Hoskins ve McCurnin, 1997). Köpeklerin geriatrik değerlendirmesinde yaş aralığı ile birlikte erişkin ağırlığı da dikkate alınmaktadır. Küçük ırklar büyük ırklara ve melez ırklar ise saf ırklara göre daha uzun süre yaşar (Glowaski, 2002).

Diğer organlarda olduğu gibi böbrekler de anatomik ve fizyolojik değişiklikleri içeren normal yaşlanma sürecinden geçer. Bu anatomik ve fizyolojik değişiklikler "yaşlanma" sürecini tanımlamaktadır (Denic vd., 2016). Yaşlanan böbrekte renal kan akımı azalır. Geriatrik hastalarda renal iskemiye neden olur. Toplam fonksiyonel glomerül sayısında azalma meydana gelir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) düşer. Böbrek yetmezliğine daha duyarlı hale gelirler (Carpenter vd., 2005). Geriatrik köpeklerin böbrekleri ağırlık

ve boyut olarak daha küçüktür. Glomerüler sayıda azalma, tübüler boyutta hacim ve ağırlık azalması dikkat çeker. Yaşlanma fibrozis artışı ile kendini gösterir (Hoskins, 2004).

Kendi içerisinde ırka bağlı değişim göstermekle birlikte, küçük boy köpekler (<10 kg) 9-13, orta boy (10-20 kg) 9-11, büyük boy (20-40 kg) 7-10, iri büyük ırklar (>40 kg) 6.5-9 yaşlarından sonra geriatrik kabul edilir. Geriatrik hayvanlarda hastalıklar, azalan organ fonksiyonu ile birlikte, hastanın yaşına bağlı ortaya çıkabilmektedir (Glowaski, 2002).

GFR, renal fonksiyonunun en doğru ölçüsü olarak kabul edilmektedir (Kerl ve Cook, 2005). Renal klirens, uygun bir filtrasyon belirtecini renal arınımı ile tahmin edilir. Yararlanılan belirtecin konsantrasyon değişimi plazma ve idrarda veya tek başına plazmada ölçülebilir (Heiene ve Moe, 1998). GFR ölçüm teknikleri özel donanım ve hassas numune alma prosedürlerini içerir. Klinik uygulaması zordur ve pratik değildir (Gaspari vd., 1997; Kerl ve Cook, 2005). Serum kreatinin (sCr) konsantrasyondan GFR'yi ve kronik böbrek hastalığının (KBH) evresini tahmin etmek için yararlanılır. sCr böbrek fonksiyonunu değerlendirmede spesifiktir. Öte yandan hem insanlarda hem de köpeklerde azalmış GFR'yi saptamada duyarlılığı düşüktür (Narayanan ve Appleton, 1980; Finco vd., 1999; Braun vd., 2003; Peake ve Whiting 2006). Kreatinin kas kütlelerinden ve gıda alımından etkilenir (Wehner, 2008).

Böbrek hastası olan hayvanların tanı ve takibinde daha iyi yöntemlere ihtiyaç vardır. Beşeri ve veteriner tıpta akut ve kronik böbrek hastalıklarının (KBH) tanısı ve takibi için böbrek biyobelirteçlerin kullanımı giderek artmaktadır (Cobrin vd., 2013). İdeal bir biyobelirteç hem akut böbrek hasarı (AKI) hem de KBH'yi tespit edebilmelidir. Spesifik olmalı, hastalığı erken dönemde tespit etmeli, ilerleyişini izleyebilmeli, hasarın yerini ve şiddetini belirleyebilmelidir. Yanı sıra düşük maliyetli ve hızlı temin edilebilir olmalıdır (Oberbauer, 2008; Urbschat vd., 2011; Frangogiannis, 2012; Slocum vd., 2012).

Böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde yararlanılan sistatin C ve simetrik dimetilarginin (SDMA) nispeten yeni biyobelirteçlerdir (Almy vd., 2002; Wehner vd., 2008; Miyagawa vd., 2009). Sistatin C, GFR'yi belirlemede sCr'ye potansiyel bir alternatif olarak kabul edilir (Stevens vd., 2009, Tangri vd., 2011). Yapılan çalışmalarda sCr'den daha iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir (Shlipak vd., 2005). Sistatin C'ye

dayalı tahmini GFR, KBH'li hastalarda prognoz tahmini için kullanılabilir (Peralta vd., 2011). SDMA, GFR'deki %25'lik bir fonksiyon kaybını dahi tespit edebilir. Bu nedenle böbrek fonksiyonunun izlenmesinde hassas bir göstergedir (Nabity vd., 2015).

Doppler ultrasonografi böbrek kan akımı ve anatomik dinamiklerle ilgili değerli veriler sağlar. Renal hemodinamiklerin değerlendirilmesinde yararlanılan son derece güvenilir bir tekniktir (Hosotani vd., 2002; Novellas vd., 2007). Rezistif indeks (RI) kan akım hızı dalgalarının analizi ile hesaplanmakta ve vasküler direncin indikatörü olarak kabul edilmektedir. RI üriner obstruksiyon, kongenital displaziler, diüretik etkiler, akut ve kronik renal yetmezlik ya da akut tubuler nekrozun neden olduğu vasküler resistanstaki değişikliklerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Novellas vd., 2007; Novellas vd., 2008).

1.1. Böbrek

Böbreklerin homeostazın korunmasında görevleri vardır. Memelilerde iki böbrek bir atımda kalp debisinin yaklaşık %25'ini toplar (Klein, 2013). Bu şekilde böbrekler kanı filtreleyerek metabolik atık ürünlerin kan dolaşımından süzülmesi ve atılması sağlar. Gerekli elektrolitlerin düzenlenmesi ve eritrosit üretiminin uyarılması gibi temel işlevleri yerine getirir. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ile kan basıncının düzenlenmesini ve suyun geri emiliminin kontrolünü gerçekleştirir. Yanı sıra; pH'nın düzenlenmesini, vücudun kimyasal dengesinin ve intravasküler sıvı durumunun korunmasını sağlar. Eritropoietin, kolelaksiferol ve D vitamini aktivasyonu yoluyla hormonal fonksiyonların regülasyonunda görev alır (Gaschen vd., 2000; Yoldas ve Dayan, 2014).

1.1.1. Böbreğin Anatomik Yapısı

Böbrekler karın arka duvarından sarkan retroperitoneal yapılardır. Regio lumbaliste yer alırlar. Dış yapısı çoğu evcil hayvanda fasulye şekline benzer görünümde (Reece vd., 2015). Renal korteks dış kısmında yerleşim gösterir. Bu alanda Bowman kapsülü ve proksimal tübül bulunur. Medulla ise piramit şeklindedir. Piramit adı verilen bu yapılar minör kaliksle açılır. Piramitlerin minör kalikslere açıldığı yere papilla adı verilir. Medulla glomerüllerin uzantısı olan tübüllerden oluşmuştur ve glomerül içermemektedir (Arınoy vd., 2017).

1.1.2. Parankim Kan Dolaşımı

Parankime giren böbrek arter dallarına “interlobar arter” denmektedir. Interlobar arterler medulla-korteks sınırında arkuat artere dönüşür. Arkuat arterden ayrılan interlobüler arterler afferent arter dallarını oluşturur. Afferent arterler glomerüler yumağı oluşturduktan sonra efferent arter olarak glomerülden çıkar. Medullanın derinliklerine inen düz kapiller vaza rektaları oluşturur. Vaza rektalar ise medulla içerisinde “U” şeklinde ilerleyerek kortekse döner. Interlobüler ven, arkuat ven, interlobar ven ve renal ven olarak böbreği terk ederler (Arınoy vd., 2017).

1.1.3. Böbreğin Fizyolojik Fonksiyonu

İdrar, filtrasyonun metabolik süreci sırasında fazla su ve atık maddelerden oluşan yan ürünün atığıdır. Böbreğin birincil amacı kan hacmini düzenlemek, plazma ozmolaritesini korumak ve atıkların idrar yoluyla uzaklaştırılmasını sağlamaktır (Morya vd., 2018). İdrar oluşumu filtrasyon, reabsorpsiyon ve sekresyon ile gerçekleşir (Reece vd., 2015).

1.2. Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR)

GFR böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde altın standarttır. Glomerüler filtrasyon belirtecinin klirensi hesaplanarak tahmin edilir (Heiene ve Moe, 1998; McKenna vd., 2020). İnülin, kreatinin veya ioheksol kullanılarak idrar veya plazma arınma yöntemleriyle doğrudan ölçülebilir (Finco vd., 1991; Brown vd., 1996; Heiene ve Moe, 1998; Miyamoto, 2001; Miyagawa vd., 2020). İnülin, böbrek kütlesiyle doğrudan orantılıdır ve idrarla atılır. İnsanlarda GFR'yi tahmin etmek için kullanılan referans yöntemdir (McKenna vd., 2020). İyoheksolün plazmadan temizlenmesi köpek ve kedilerde GFR'nin hesabı için kullanılmaktadır. Klinik olarak kullanılabilir bir yöntem olarak kabul edilir. Ancak bu test ileri teknoloji gerektirir. Plazma klirensi hesaplamaları karmaşık ve zaman alıcıdır. Birden fazla plazma ve idrar numunesinde değerlendirme gereklidir. Bu nedenle GFR; sCr ve SDMA konsantrasyon ölçümleri ile dolaylı olarak değerlendirilir (Pressler, 2013). sCr ölçümü pratiktir. Düşük maliyetlidir. GFR tahmininde kullanılan en yaygın endojen biyobelirteçtir. Bununla birlikte sCr kas kütlesi ile doğrudan ilişkilidir. Yaşlı, küçük ırk ve zayıf köpeklerde daha düşük ölçülür (Levey vd., 1989; Ghys vd., 2014a). Köpek ırkları arasında fiziksel büyüklük açısından fark vardır. Bu durum kreatinin'in kullanılabilirliğini sınırlamaktadır (McKenna vd., 2020). sCr için bildirilmiş ırka ve boyuta özgü referans aralık mevcut değildir. Bu sebeple GFR'nin hesaplanması ve izlenmesi için yalnızca bu ölçüme güvenmek doğru olmayacaktır (Miyagawa vd., 2020). GFR için doğru, basit ve minimal invaziv bir biyobelirteç olmaması klinik nefroloji araştırmaları ve klinik uygulamada sınırlayıcı bir faktördür. Daha kesin sonuçlar ortaya koyan bir alternatif araştırılmaktadır (Pelander vd., 2019). GFR'nin belirlenmesindeki bu sınırlamalar, böbrek fonksiyonunun tahmininde kullanılabilecek alternatif endojen biyobelirteçlere yönelik araştırmaların artarak devamına yol açmıştır (Kielstein vd., 2006; Relford vd., 2016).

İdeal GFR biyobelirteci; sabit bir hızda üretilmeli, plazma konsantrasyonları stabil olmalı, plazma proteinlerine bağlanmamalı, katabolize edilmemelidir. Belirteç bireyler arası düşük değişkenlik sergilemelidir (Seronie-Vivien vd., 2008; Kovarikova, 2018).

1.3. Yaşlılığa Bağlı Böbrekte Fizyolojik Değişiklikler

Yaşlanma özellikle böbrekler, kalp ve merkezi sinir sistemi gibi yenilenme yeteneği sınırlı organlarda yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olur (Aresu, 2015). Böbrekler başta klinik belirti göstermeyen yapısal değişiklikler ile karakterizedir (Polzin, 1990). İlerleyen yaşla birlikte hücrelerinin temel yapısı değişir. Glomerüler kılcal damar duvarın geçirgenliği ve filtrasyon membranı bozulur (Huber vd., 2012; Zhang ve Hansen, 2012). Fonksiyonel nefronlarda %50'lik bir azalma olağandır. Yaşa bağlı böbrek perfüzyonunda azalma ve GFR'de düşüş ile kendini gösterir (Ko ve Galloway, 2002). Renal tübüllerde değişiklik meydana geldikçe distal renal tübüllerin antidiüretik hormona direncinde bir artış olur. Bu durum sodyumu koruma veya idrarı konsantre etme yeteneğinin bozulmasına yol açar. Sıvı, elektrolit ve asit-baz bozukluklar eskisi gibi regüle edilemez (Mosier, 1990; Harvey ve Paddleford, 1999; Pettifer ve Grubb, 2007). Genel olarak geriatrik hayvanların vücut su eksikliğine veya aşırı sıvı uygulamasına karşı toleransı daha azdır (Carpenter vd., 2005). Aşırı sıvı verilmesi akciğer ödemi veya kalp yetmezliğine yol açabilir (Pettifer ve Grubb, 2007). Yaşlılıkta hücre içi su rezervi azalır. Bu nedenle hipovolemi geriatrik populasyonda her zaman için patolojik bir durumu temsil eder (Gardner ve McVety, 2017).

1.4. Yaşlılığa Bağlı Diğer Organlarda Fizyolojik Değişiklikler

Yaşlılık merkezi sinir sistemini de etkiler ve kognitif ve duysal işlevler yavaşlar, nöron kaybı ise artar (Mosley ve Grubb, 2006; Pettifer ve Grubb, 2007). Serebral perfüzyon ve oksijen tüketimi artan yaşla birlikte azalır. Glial hücrelerde atrofi meydana gelir. Nöron kaybı artışıyla birlikte genel beyin kütlesi azalır. Beyin kütlesindeki bu azalma karşısında kafa içi basıncını korumak için beyin omurilik sıvısı hacmi artar. Anatomik ve fonksiyonel fazlalık, hücresel elemanların ve nöronal bağlantıların kaybını telafi eder. Bu nedenle, merkezi sinir sisteminin işlevi genellikle genç yetişkinlerde görülene yakın düzeylerde korunur. Yaşlanan beyinde dopamin, norepinefrin, tirozin ve serotonin gibi nörotransmitterlerin salınımı azalmaktadır. Tam olarak anlaşılmamasına rağmen, bu

değişikliklerin genel sonuçlarından biri de geriatrik hayvanların anestezi ajanlarına olan ihtiyacının azalmasıdır (Muravchick, 2000; Pettifer ve Grubb, 2007).

Geriatrik hastalarda vasküler değişiklikler; elastik fibröz yapıda kalınlaşma, damar duvarındaki kollajen miktarında artış ve kalsifikasyonu kapsar. Hastanın kan akımını düzeltme yeteneği kayba uğrar. Miyokardiyal fibrozis ve ventriküler serbest duvar kalınlaşmasına bağlı olarak fonksiyonel rezerv azalır (Ko ve Galloway, 2002; Pettifer ve Grubb, 2007). Sonuç olarak kardiyak debi ve miyokard kontraktilitesi düşer. Geriatrik hastalarda bu durumu telafi etmek için atım hacmi artacaktır. Geriatrik hastalarda kalp hastalıklarında bir artış gözlenir. Özellikle kapak yetmezliği ve ileti bozukluklarında artış görülür. Kalp kapak hastalıkları yaşlı köpeklerde son derece yaygındır. Dokuz yaşından büyük köpeklerin %58'inde kalp kapaklarında sorun görüldüğü bildirilmiştir (Maher ve Rush, 1990). Geriatrik köpeklerde kronik valvular hastalıkların yanı sıra miyokardiyal kalp hastalıklarına da sık rastlanır. Oniki yaş ve üzerindeki köpeklerde valvuler kalp hastalığı prevalansının %35'den daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Cavalier King Charles, Chihuahuas ve Miniature Poodle ırkı köpekler valvuler kalp hastalıklarına diğer ırklara göre daha predispozitedir (Pascoe, 2009).

Geriatri hastalarında karaciğer kütlelerinde %50'ye varan bir azalma olabilir. Bu durum mevcut hepatik enzimlerde azalmaya yol açar (Pettifer ve Grubb, 2007). Kalp debisindeki yaşa bağlı azalma, karaciğere giden kan akışını azaltır. Bu durum metabolizma ve detoksifikasyonda aksamaya yol açar (Baetge ve Matthews, 2012). Karaciğer fonksiyonunun azalmasının neden olduğu diğer problemler arasında artan pıhtılaşma süreleri ve dolayısıyla kanama riski, hipoproteinemi, hipoglisemi ve hipotermiye yol açan zayıf glukoz regülasyonu yer alır (Paddleford, 1995; Carpenter vd., 2005).

Öte yandan yaşa bağlı yaygın değişikliklerin gözlendiği bir diğer sistem ise pulmoner sistemdir. Yaşlanma sonucu interkostal ve diyafram kas kütlesi kaybı nedeniyle göğüs duvarı kompliyansı azalır. Alveoler elastikiyet kaybı yaşanır. Bu değişiklikler arteriyel oksijen konsantrasyonunun azalmasına neden olur (Mosley ve Grubb, 2006). Azalan oksijene veya artan karbondioksit verilen yanıt da etkilenir. Solunum depresyonu veya apneye karşı daha yavaş bir solunumsal yanıt ortaya çıkar (Ko ve Galloway, 2002). Bu değişiklikler hastanın fonksiyonel solunum rezervini azaltır. (Baetge ve Matthews,

2012). Pnömoni, pulmoner ödem veya pulmoner fibrozis gibi patolojik olaylar yaşlanma sürecini şiddetlendirebilmektedir (Carpenter vd., 2005).

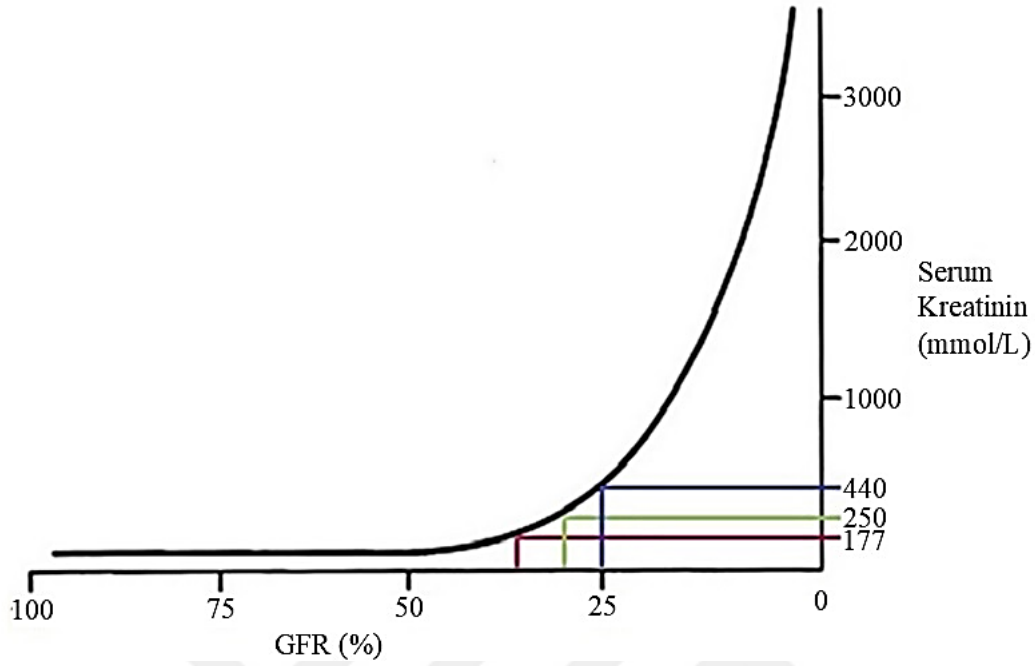
1.5. Böbreğin Endojen Biyobelirteçleri

1.5.1. Serum Kreatinin (sCr)

Kreatinin endojen kas metabolizmasının bir yan ürünüdür (Peake ve Whiting, 2006; Linnetz ve Graves, 2010). Plazma kreatinin kısmen besinsel kaynaklardan elde edilir. Kaslarda ve yiyeceklerde bulunan kreatin ve kreatin fosfatın parçalanmasından kaynaklanır. Glisin, arginin ve metiyonin amino asitlerinin biyosentezinden üretilir. Molekül kütlesi 113 dalton'dur. Suda yüksek oranda çözünür. Kırmızı ette yüksek miktarda kreatin ve yanı sıra düşük miktarda kreatinin bulunur (Braun vd., 2003).

sCr beşeri ve veteriner tıpta GFR'yi tespitite en yaygın kullanılan dolaylı biyobelirteçtir (Braun vd., 2003). Düşük moleküler ağırlığı ve nötr yükü glomerüller tarafından serbestçe filtrelenmesine izin verir (Grauer, 2016; Relford vd., 2016). Glomerüler filtrattaki konsantrasyonu ile plazmadaki konsantrasyonu eşdeğerdir. Kreatinin, köpeklerde özellikle erkek bireylerde renal proksimal tübüllerde zayıf bir şekilde salgılanır (O'Connell ve Romeo, 1962; Swanson ve Hakim, 1962; Robinson vd., 1974). Bu durum KBH'li erkek hastalarda bile göz ardı edilebilir düzeydedir. (Finco vd., 1991; Watson vd., 2002; Braun vd., 2003).

Böbrek hasarında kreatinin artışı yüksek özgüllüğe sahiptir. Fakat üst referans sınırdaki duyarlılığı düşüktür (Braun vd., 2003; Qiu vd., 2017; Michael vd., 2021). GFR ile ters fakat doğrusal olmayan bir ilişkisi vardır. GFR düştükçe sCr düzeyi katlanarak artmaktadır. Böbrek hasarının erken tespitinde sCr önemli bir sınırlamaya sahiptir. GFR düzeyindeki önemli sayılan düşüş, sCr'de orta/düşük düzeyde bir değişimle kendini belli eder. Bu durum olası hasarın erken tanısını zorlaştırmaktadır (Grauer, 2016; Relford vd., 2016) (Resim 1.1).



Resim 1.1: GFR ile sCr arasında eğrisel ilişki (Sargent vd., 2021).

sCr'nin referans sınırının üzerine çıkması için nefron kütesinin en az %75'inin kaybedilmesi gerektiği yaygın olarak kabul görmüştür (Braun vd., 2003; Nabity vd., 2013b; Grauer, 2016). Benzer şekilde köpeklerde GFR'deki ortalama %48 (%39-68 aralığı)'lık bir azalmadan sonra sCr'de artış olduğu rapor edilmiştir (Nabity vd., 2015). Bu sonuç itibari ile sCr'nin azalan böbrek fonksiyonunu tespit etmede varsayıldığından daha duyarlı olabileceği de öngörülmüştür (Hokamp ve Nabity, 2016). Gerçekte sCr duyarlılığı tartışmalıdır. sCr düzeyi köpeklerde bireysel değişkenliğe sahiptir (Ruau vd., 2012). Yanı sıra köpek ırklarına bağlı da değişebilmektedir (Feeman vd., 2003; Misbach vd., 2014). sCr cinsiyetten ve hastayı değerlendiren veteriner kliniğinden de etkilenebilir (Concordet vd., 2008). sCr için, pratik olmasa da, her bir cihaz ve laboratuvar için yaşa ve türe özgü referans aralıkların belirlenmesi gerekmektedir (Hokamp ve Nabity, 2016).

Referans laboratuvarların ölçüm yöntem farklılığı (standartlaştırılmış ölçüm yönteminin olmaması) ve referans aralıklardaki tutarsızlığa analitik değişkenlik denir (Relford vd., 2016). Analitik değişkenliğin veteriner hekimlikte önemli bir sorun olduğu gösterilmiştir (Braun vd., 2008; Ulleberg vd., 2011). İnsan tıbbında ise “Kreatinin

Standardizasyon Programı” ile analitik değişkenlik minimize edilmiştir (Delanaye vd., 2017). Kreatinin'in sahip olunan kas kütlesi ile ilişkisi, sahip olduğu geniş referans aralık ve yüksek analitik değişkenlik Veteriner Hekimlik'te hasta sonuçlarını daha fazla etkilemektedir (Nabity, 2018).

sCr'deki küçük bir artış, referans aralık içinde olmasına rağmen, hastanın GFR'sinde gelişmiş olan önemli düşüşleri yansıtabilir (Nabity vd., 2015). Özellikle sağlıklı köpek veya kedilerde sCr'deki değişiklik haftalar, aylar ve hatta yıllar boyunca minimum düzeydedir (Braun vd., 2003; Ruaux vd., 2012; Baral vd., 2014). Böbrek hastalığını erken dönemde belirlemek için seri açlık kreatinin ölçümleri ile sCr düzeyi değerlendirilebilir (Hokamp ve Nabity, 2016).

Köpeklerde sCr; amiloidoz, polikistik böbrek hastalığı, glomerüloskleroz ve operasyon sonrası üremik kriz gibi birincil böbrek hastalıklarında artar (Allen vd., 1987; DiBartola vd., 1989; Bilkei ve Bölcskei, 1995; Oh vd., 2001). Sekonder böbrek hastalığına ve buna bağlı kreatinin artışına neden olan bozukluklar arasında; babesiosis, leishmaniasis, leptospirosis, borreliosis, trypanosomiasis, kalp kurdu hastalığı ve pyometra yer alır (Stone vd., 1988; Lobetti ve Jacopson, 2001; Azuma vd., 1994; Omotainse vd., 1994; Palacio vd., 1995; Kitagawa vd., 1997; Adin ve Cowgill, 2000). sCr; sodyum arsenat, sitrinin, sodyum florür ile zehirlenmelerde artar (Schwalb vd., 1955; Tsukamoto vd., 1983; Kogika vd., 1993). Kalıtsal nefritli Samoyed (Jansen vd., 1987), konjenital böbrek displazisi olan Bernese Daę Köpekleri (Reusch vd., 1994), Wheaten Teriyer (Eriksen ve Grondalen, 1984) ve Bull Teriyer ırkı konjenital böbrek hastalığı olan genç köpeklerde, plazma kreatinin değerinde ilerleyici bir artış gözleendiği rapor edilmiştir (Braun vd., 2003).

Kreatinin düzeyi, yaşılanma ile birlikte kas kütlesinin kaybedilmesine bağlı olarak böbrek fonksiyonunun yorumlanmasında yanılgıya yol açabilir. Proteinüriye neden olan hastalıklar, kanser, kronik rahatsızlıklar yağsız vücut kitle indeksini etkileyen nedenlerdir. Bu durumların varlığında sCr, böbrek fonksiyonunun derecesini olduğundan daha iyi düzeyde gösterebilir (Hall vd., 2014b; Hall vd., 2015).

sCr GFR'nin dolaylı biyobelirtecidir. Günümüzde böbrek fonksiyonunun değerlendirmesinde kullanılan ana belirteçtir. Bununla birlikte kas kütlesinden ve

dehidrasyondan etkilendiği bilinmektedir (O'Connell vd., 1962; Jacobs vd., 1991; Braun vd., 2003, Başer ve Civelek, 2013).

1.5.2. Simetrik Dimetilarginin (SDMA)

Metillenmiş arjininler; Asimetrik Dimetilarginin (ADMA), Simetrik Dimetilarginin (SDMA) ve Monometilarginin (MMA) olarak sınıflandırılır. L-arjinin kalıntılarının protein-arjinin metiltransferaz tarafından hücre içi metilasyonu ile türetilirler (Kakimoto ve Akazawa, 1970). Yüksek oranda proteine bağlanan ADMA, dokuya özgü dimetilarginin dimetilaminohidrolaz enzimi tarafından metabolize edilir. ADMA'nın çoğunluğu L-sitrulin ve dimetilarginin'e dönüştürülür (McDermott, 1976; Kielstein vd., 2006). ADMA'nın yalnızca %20'sinin idrar ile atılımı gerçekleşir (Schwedhelm ve Boger, 2011).

SDMA renal atılım yoluyla elimine edilir (McDermott, 1976). Küçük moleküler ağırlığı (202 g/mol) ve pozitif yükü ile glomerüler filtrasyondan serbestçe filtrelendir (Glorieux vd., 2016). Renal atılımının %90'a eşit veya daha fazla olduğu bildirilmektedir (Schwedhelm ve Boger, 2011). Geniş renal klerensi, diğer böbrek klerensi belirteçleri ile korelasyonu GFR'nin potansiyel bir endojen belirteci olduğu bildirilmektedir (McDermott, 1976; Schwedhelm ve Boger, 2011; Relford vd., 2016).

Beşeride yapılan SDMA meta-analizi çalışmalarında inülin klerensi ve sCr ile güçlü bir korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (Kielstein vd., 2006). Böbrek fonksiyon bozukluğunu değerlendirmek için sCr konsantrasyonundan daha kesin bir biyobelirteçtir (Dixon vd., 2013). Bu durum SDMA'yı böbrek hastalığının bir belirteci olarak desteklemektedir (Fleck vd., 2001; Kielstein vd., 2006). Ayrıca böbreğe bağlı olmayan dış etkiler karşılaştırılmış olup, obezite (Marliss vd., 2006), cinsiyet ve yaşın bu parametrenin ölçülen konsantrasyonlarını minimum düzeyde etkilendiği rapor edilmiştir (Atzler vd., 2014). Genel olarak SDMA üzerindeki böbrek dışı etkiler daha nadirdir (Nabity vd., 2015).

SDMA serum ve plazmada oldukça stabildir (Nabity ve ark. 2015). Köpek ve kedilerde serum/plazmada oda sıcaklığında en az 7 gün, 4°C'de ise 14 gün boyunca stabilitesini korumaktadır (Yerramilli vd., 2013; Nabity vd., 2015).

SDMA ölçümü köpek ve kedilerde sıvı kromatografisi-kütle spektrometrisi (LC-MS) ile doğrulanmıştır (Jepson vd., 2008; Padmanabhan vd., 2013; Nabity vd., 2015). Sağlıklı yetişkin köpek ve kedilerde SDMA konsantrasyonu için referans aralık <14 mcg/dl (<693 nmol/L) olarak bildirilmiştir. Yavru köpek ve kedilerde SDMA seviyeleri biraz daha yüksek olabilir (Rentko vd., 2013; Relford vd., 2016). İnsanlarda yapılan bir çalışmada bu parametrenin referans aralığı, LC-MC yöntemi ile, 6.5-13.1 mcg/dl olarak belirlenmiştir (El-Khoury vd., 2012). Başka bir çalışma ise aynı yöntem kullanılmış ve 4.5-10.8 mcg/dl olarak rapor etmiştir (Schwedhelm vd., 2011).

SDMA'nın iyoheksol klerensi ile karşılaştırıldığında duyarlılığı %100, özgüllüğü ise %91 olarak tespit edilmiştir (Hall ve ark. 2014b). Köpeklerde GFR ile iyi korelasyon gösterir (Nabity vd., 2015; Hall vd., 2016a). SDMA'nın KBH'li köpeklerde serum kreatinininden daha erken arttığı gösterilmiştir (Hall vd., 2016a). Yapılan çalışmalar GFR'de gözlenen %24-%49'luk bir azalma durumunda SDMA değerinde artış görüldüğünü göstermektedir (Hall vd., 2014b; Nabity vd., 2015; Hall vd., 2016a). Yanı sıra SDMA sCr'den daha spesifiktir ve böbrek dışı faktörlerden daha az etkilenir (Moesgaard vd., 2007; Hall vd., 2014b). SDMA yağsız vücut kütesinden etkilenmemektedir (Hall vd., 2015). KBH gibi kas kaybıyla sonuçlanan bir hastalığa sahip hayvanlarda SDMA böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde potansiyel olarak daha güvenilirdir (Hokamp ve Nabity, 2016). SDMA, AKI'yı belirlemek için de uygundur. Fakat AKI ile KBH arasında ayırım yapmak için kullanılamaz (Dahlem vd., 2017).

Referans aralıkta kreatinin konsantrasyonuna sahip köpek ve kedilerde, artmış SDMA düzeyleri beslenmenin etkilerini değerlendirmek için de kullanılabilir (Hall vd., 2016b; Hall vd., 2016c). Düşük protein ve düşük fosforlu diyetle beslenen KBH'li köpekler ve kedilerde beslenmenin etkilerini değerlendirmek için kullanılmıştır (Jewell vd., 2014b).

Böbrek hastalığı küçük ırk köpeklerde oldukça yaygındır. KBH köpeklerde önemli bir hastalık ve ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir (Hall vd., 2016a). GFR'deki erken düşüşler, sCr ve BUN dahil olmak üzere, yaygın olarak kullanılan tanı testleri

tarafından fark edilememektedir (Finco vd., 1995). IRIS 2015 yılında köpeklerde ve kedilerde KBH'nin tanı ve tedavisi için sCr ile birlikte SDMA'yı da içerecek şekilde KBH kılavuzunu değiştirmiştir. SDMA'nın böbrek fonksiyonunu değerlendirmede sCr'den daha hassas bir gösterge olabileceği belirtilmektedir. Vücut kondisyon skoru düşük hastaların tanısında sCr'ye yardımcı olarak SDMA kullanılabılır (İnt. Kyn. 1).

SDMA ölçümünde LC-MS analizi doğruluğu ve hassasiyeti nedeniyle altın standart olarak kabul edilir. Fakat maliyetlidir, zaman alıcıdır ve sonuç kolayca elde edilemez (Relford vd., 2016). SDMA analizi için bir diğer yöntem ise ELISA'dır (Marynissen vd., 2024).

SDMA analizi köpeklerde ve kedilerde azalan böbrek fonksiyonunun belirlenmesi ve izlenmesinde yararlı ve umut vericidir. Ticari olarak bulunabilirliği ve analiz için gönderilen örneklerde iyi stabiliteye sahip olması bu parametrenin önemli bir avantajıdır. Bu özellikleri nedeniyle, SDMA Veteriner Hekim'likte KBH'nin erken tanısına olanak sağlar. Yeni bir belirteç olması dolayısıyla böbrek dışı bozuklukların SDMA üzerine etkileri konusunda daha fazla sayıda çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır (Kovarikova, 2018).

1.5.3. Sistatin C

Sistatin C, sistein proteinaz inhibitörlerinin süper ailesinde yer alır. Tek bir polipeptid zincirindeki 120 amino asitten oluşan, glikolize edilmemiş bir proteindir. Düşük moleküler kütleye sahiptir (MW 13 350 Da). İlk kez 1960'lı yıllarda proteinürisi olan hastaların idrarında keşfedilmiştir (Butler ve Flynn, 1961; Clausen, 1961). Ekspresyonu böbrek, karaciğer, pankreas, bağırsak, mide, akciğerler, plasenta, seminal veziküller ve parotik tükürük bezinde gözlenmiştir (Abrahamson vd., 1990). Serumda, seminal sıvıda, beyin omurilik sıvısında ve sinoviyal sıvıda yüksek konsantrasyonlarda bulunabilir (Brzin vd., 1984). Sistatin C'nin temel fonksiyonu lizozomal proteazları inhibe ederek inflamasyonu kontrol etmektir (Warfel vd., 1987). Yaş ve cinsiyetten etkilenmemektedir (Simonsen vd., 1985).

Sistatin C tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit bir hızda üretilir. Renal glomerulus tarafından serbestçe filtrelendirir (Tenstad vd., 1996). Proksimal tübüllerde tamamen katabolize edilir (Kaseda vd., 2007). İdrarla atılımının arttığı böbrek tübül hastalıklarında filtrasyonu değişmez. Bu nedenle serum sistatin C konsantrasyonunun GFR'nin uygun bir biyolojik belirteci olduğu düşünülmektedir (Almy vd., 2002; Ghys vd., 2014a; Iwasa vd., 2018).

Sistatin C çeşitli çalışmalarda köpeklerde GFR'nin endojen bir belirteci olarak değerlendirilmiştir (Jensen vd., 2001; Almy vd., 2002; Braun vd., 2002; Wehner vd., 2008). Sistatin C ile GFR arasındaki korelasyonun kreatinin ile GFR arasındaki korelasyondan daha güçlü olduğu bildirilmektedir (Almy vd., 2002; Wehner vd., 2008). Sistatin C, beşeri tıpta yapılan çalışmalarda GFR'yi belirlemede sCr'den daha iyi bir belirteç olduğu kabul edilir. KBH'nin erken tanısı için kullanılabilir (Hari vd., 2014; Laterza vd., 2002; Peralta vd., 2011). İnsanlarda böbrek hastalıklarının prognostik sürecinin değerlendirmesinde faydalıdır (Wu vd., 2010; Iwasa vd., 2022).

İnsanlarda sistatin C konsantrasyonunu ölçmek için üç yöntem kullanılmaktadır. Bunlar; ELISA, PETIA (Partikülle Güçlendirilmiş Türbidimetrik İmmün Tahlili) ve PENIA (Partikülle Güçlendirilmiş Nefelometrik İmmün Tahlili)'dir (Kyhse-Andersen vd., 1994; Finney vd., 1997). Sistatin C'nin ölçümüne yönelik ticari bir veteriner test ise mevcut değildir. İnsan tahlilleri kullanılarak elde edilen sonuçlar hayvanlarda tam sistatin C konsantrasyonlarını yansıtmadığı düşünülmekte olup, bu nedenle insan analizlerinin farklı türler için doğrulanması gerekmektedir (Ghys vd., 2014a). İnsan ve köpeklerde sistatin C arasındaki amino asit sekansı homolojisinin %44-79 olduğu belirlenmiştir (Poulik vd., 1981). Köpeklerde PETIA çeşitli çalışmalarda doğrulanmıştır (Jensen vd., 2001; Almy vd., 2002; Wehner vd., 2008). PENIA hem kedi hem de köpeklerde doğrulanmıştır (Ghys vd., 2014b; Marynissen vd., 2016). Jonkisz vd. (2010), PETIA ve PENIA analizleri ile elde edilen sistatin C analizi sonuçlarını karşılaştırmıştır. PENIA'nın PETIA'ya göre daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Hangi testin veteriner kullanımına daha uygun olduğunu belirlemek için PENIA ve PETIA eş zamanlı doğrulanmalı ve GFR ile ilişkilendirilmelidir. PENIA testinin dezavantajı yalnızca özel bir otomatik immünonefelometre ile kullanılabilmesiye, PETIA ise çeşitli analizörlerle kullanılabilir (Ghys vd., 2014a; Kovarikova, 2018).

Sistatin C stabil bir proteindir. Köpek serumunda -80°C 'de 12 ay, $+20$ ile -20°C arasındaki sıcaklıklarda ise yedi gün stabil kalmaktadır (Erlandsen vd., 1999; Wehner vd., 2008). $+2/8^{\circ}\text{C}$ 'de bir aya kadar stabil kalırken oda sıcaklığında ($+19/23^{\circ}\text{C}$) yalnızca bir gün stabil kalmaktadır (Sunde vd., 2007).

İnsanlarda sistatin C konsantrasyonları enfeksiyon veya inflamasyon gibi böbrek dışı faktörlerden etkilenmez (Grubb vd., 1985; Grubb, 1992). Ancak tiroid fonksiyon bozukluğundan etkilenir. Hipotiroidide düşüktür. Hipertrioidili hastalarda normal değerlere göre daha yüksek seyreder (Fricker vd., 2003). Yanı sıra dolaşımdaki sistatin C konsantrasyonunun malignitelerden etkilenebileceği ve melanom ve kolorektal kanser gibi tümörlerin artan konsantrasyonla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Kos vd., 1998). Kortikosteroidlerin serum sistatin C konsantrasyonları üzerindeki etkisi hem insanlarda hem de köpeklerde tartışmalıdır (Bokenkamp vd. 2002; Rich ve Huber, 2002; Zhai vd., 2016). Küçük hayvanlarda sistatin C üretiminin inflamasyon veya neoplaziden etkilenmediği rapor edilmiştir (Wehner vd., 2008).

Sistatin C, KBH hastası köpekler ile sağlıklı veya böbrek dışı hastalığı (kardiyolojik, dermatolojik, endokrin, inflamatuvar, neoplastik, immün aracılı) olan köpekler karşılaştırılmış; KBH'li köpeklerde diğerlerine göre önemli düzeyde yüksek serum sistatin C düzeyleri rapor edilmiştir (Jensen vd., 2001; Almy vd., 2002; Braun vd., 2002; Wehner vd., 2008; Miyagawa vd., 2009).

sCr konsantrasyonu kas kütesinden etkilenir. Küçük ırk köpeklerde GFR düzeyindeki azalmayı göstermeyebilir (Miyagawa ve ark. 2021). Öte yandan sistatin C, küçük ırk köpeklerde sCr ile karşılaştırıldığında, daha iyi bir prognostik belirteç olarak rapor edilmiştir (Iwasa vd., 2018).

Yapılan bir diğer çalışmada ise sistatin C ve SDMA arasında yakın bir korelasyon tespit edilmiştir (Choi vd., 2017).

1.6. Rezistif İndeks (RI)

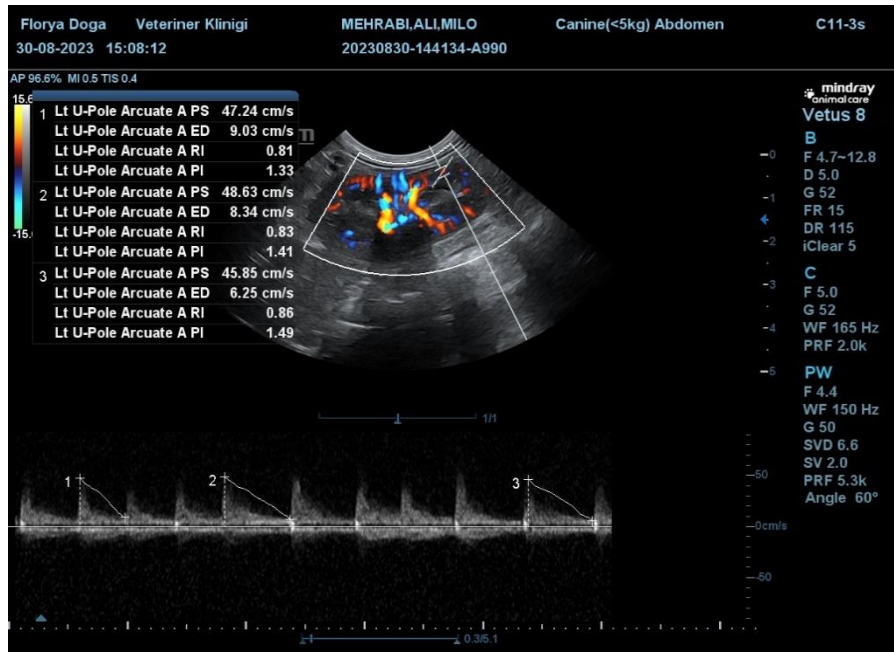
Doppler ultrason renal kan akışının kantitatif ve semikantitatif değerlendirilmesinde kullanılan noninvaziv bir yöntemdir. Güvenli ve düşük maliyetlidir. Böbrek hastalıklarının tanısı, prognostik ve terapötik değerlendirmesinde kullanılmaktadır (Spatola ve Andrulli 2016). Böbrek kan akımı, böbrekteki fizyolojik ve patolojik değişikliklerle yakından ilişkilidir (Novellas vd., 2007). Rezistif indeks (RI) böbrek damarlarındaki kan akışını değerlendirmede en yaygın kullanılan parametredir (Platt, 1992; Samoni vd., 2016).

Doppler ultrason böbrekteki glomerüler, tubulointerstisyel ve vasküler lezyonların değerlendirilmesi için önemlidir (Rivers vd., 1997; Bragato vd., 2017). Nefropatinin erken evrelerindeki morfolojik ve hemodinamik değişikliklerin belirlenmesinde önemli role sahiptir (Mancini vd., 2013). RI ise renal vasküler dirençe bağlı akut değişimlerde ve çoklu organ disfonksiyonu sendromundaki böbrek hasarı gibi böbreği etkileyen durumlarda önemli bir parametredir (Agut vd., 2020).

Pulse Wave (PW) Doppler modunda spektral dalgalar, direnç indeksi (RI) ve pulsatilite indeksi (PI) aracılığıyla böbrek parankim perfüzyonundaki değişiklikleri tespit eder (Bragato vd., 2017). PW Doppler ultrason renal parankimal perfüzyonu değiştiren koşulların değerlendirilmesinde daha kullanışlıdır (Baltazar vd., 2016).

Doppler tekniğinde ölçülebilir dalga formları veren en yüksek frekanslı prob kullanılmalı ve damar lokalizasyonu için gerektiği şekilde renkli veya güçlü (power) doppler sonografi ile desteklenmelidir. Ölçüm gerçekleştirilecek arter 2 ile 4 mm'lik bir doppler kapısı kullanılarak insonasyona tabi tutulur. Dalga biçimleri, örtüşme olmadan en düşük darbe tekrarlama frekansı (dalga biçimi boyutunu maksimuma çıkarmak için), arka plan gürültüsünü engellemeden en yüksek kazanç ve en düşük duvar filtresi kullanılarak ölçüm için optimize edilmelidir. Her böbrekten üç ile beş adet tekrarlanabilir dalga formu elde edilir. Her böbrek için ortalama RI değerlerine ulaşmak üzere bu dalga formlarından elde edilen RI'ların ortalaması alınır (Tublin vd., 2003; Viazzi vd., 2014) (Resim 1.2).

RI; intrarenal segmental ve interlober arterlerin doppler spektrumundan elde edilir. Spektral dalga formuna göre; tepe sistolik hız (PSV) ile diyastol sonu hız (EDV) arasındaki farkın PSV'ye bölünmesiyle hesaplanır (Bragato vd., 2017). Organ perfüzyonu sırasında damar duvarının kan akışına karşı direncini temsil eder (Spatula ve Andrulli 2016). Beşeri ve veteriner hekimlikte vasküler direncin doğrudan göstergesi olarak kullanılır (Novellas vd., 2010; Cauwenberghs ve Kuznetsova, 2015).



Resim 1.2: RI Ölçümü (Erfidan ve Civelek, 2024).

RI değeri yaşla pozitif ilişkilidir. Köpeklerin cinsiyeti ve ağırlığından etkilenmez (Ostrowska vd., 2016).

RI insanlarda böbrek hasarının derecesini belirlemede kullanılır (Radermacher vd., 2002). Geçici ve kalıcı akut böbrek hasarını tespit eder (Ninet vd., 2015). Operasyon sonrası AKI varlığını bildirir (Bellos vd., 2019). Köpeklerde ise RI; böbrek hasarı ve idrar yolu hastalıklarının teşhisinde kullanılmıştır (Nyland vd., 1993; Morrow vd., 1996; Civelek, 2014). Yanı sıra; karaciğer hastalıklarının teşhisinde analiz edilmiştir (Novellas vd., 2008). Radermacher vd., (2002) renal vasküler direncin değerlendirilmesinin,

intrarenal hasarın derecesini belirleyebileceğini ve hastalıklı böbreğin daha sonraki fonksiyonunu öngörebileceğini belirtmiştir. Normal koşullar altında böbrek damar ağı kan akışına karşı düşük direnç gösterir. Patolojik koşullar altında artan vasküler direnç, diyastolik akışı sistolik akışa göre daha büyük oranda azaltır (Platt vd., 1989; Platt, 1992). Bu nedenle, bu indeksin yükselmesi yalnızca böbrek hasarının ilk göstergesi olmayabilir. Yanı sıra; daha önce teşhis edilen böbrek hastalıklarının prognozunu izlemek için de kullanılabilir (Novellas vd., 2007).

Yetişkin köpeklerde RI değeri 0.56 ile 0.67 arasında değişir (Novellas ve ark. 2007; Morrow vd., 1996; Assis, 2012). RI'nın üst sınırı tartışmalıdır. Küçük hayvanlarda böbreklerin doppler ultrasonuna ilişkin yayınlanmış veriler, elde edilen değerler açısından ve ölçümlerin alındığı damara göre farklılık göstermektedir. Rivers vd. (1997) köpeklerde RI'nın üst sınırının 0.73 olması gerektiğini belirtmiştir. Novellas vd. (2007) RI'nın üst sınırının 0.72 olduğunu belirtmektedir. İnsanlarda yetişkin normal RI değeri; 0.47-0.70 aralığındadır ve iki böbrek arasındaki fark %5-8'den azdır (Darmon vd., 2010). Üst sınırın üzerindeki RI değerleri bir böbrek hastalığı varlığının göstergesi olabilir (Rivers vd., 1997; Novellas vd., 2007; Carvalho vd., 2009). Kalp ve kan basıncındaki değişiklikler RI değerlerini etkileyebilir. Bu nedenle RI böbrek hasarında diğer belirteçler ile birlikte değerlendirilmelidir (Heine vd., 2007). Progresif böbrek hastalığı, interstisyel fibrozis ve glomerüler kılcal damarların kaybına neden olur. Bu durum böbrek fonksiyonunda azalmayla bağlantılı olarak artan intrarenal vasküler dirençle sonuçlanır (Radermacher, 2002; Winther vd., 2012). Bu nedenle; böbrek fonksiyon değişikliği gözlenen hastalarda RI'da da bir artış gözleniyorsa, bu durum RI'nın ilgili böbrek probleminin prognozunu değerlendirmek için kullanılabileceğini gösterir (Hanamura vd., 2012).

İnsanları kapsayan çeşitli çalışmalar; RI ve GFR aracılığıyla değerlendirilen böbrek fonksiyonları arasında bir korelasyon olduğunu göstermektedir (Sugiura ve Wada, 2009; Parolini vd., 2009, Bigé vd., 2012; Hanamura vd., 2012). İnsanlarda yüksek RI, KBH'nin hızlı ilerlemesinde bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (Ikee vd., 2005; Parolini vd., 2009). Böbrek hastalığı daha hızlı ilerleyen hastalarda ölçülen RI'nın, hastalığı daha yavaş ilerleyen bireylere göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (Ikee vd., 2005). İlk değerlendirmede RI değeri 0.70 veya daha yüksek olan KBH hastalarında, başlangıçtaki GFR'den bağımsız olarak, normal RI'ya sahip hastalara

kıyasla, zaman içerisinde, böbrek fonksiyonunda daha fazla kayıp görüldüğü bildirilmiştir (Parolini vd., 2009).

Çalışmalar; böbrek hastalığı olan köpek (Morrow vd., 1996; Torroja, 2007) ve kedilerde (Torroja, 2007; Saraiva, 2010), sağlıklı hayvanlarla karşılaştırıldığında RI'nın önemli ölçüde arttığını, ancak hastalar bireysel değerlendirildiğinde ise tamamında artış görülmediğini ortaya koymaktadır (Torroja, 2007).

1.7. Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)

KBH; bir böbrekte veya her ikisinde gelişen yapısal ve/veya fonksiyonel bozukluk olarak tanımlanır. Geri dönüşümsüz ve ilerleyici bir hastalıktır. Genellikle orta ve ileri yaşta ortaya çıksa da, her yaşta karşılaşılabilmektedir (Polzin, 2011; Dunaevich vd., 2020). Köpeklerde KBH'nın kalıtsal olabileceği, ancak daha yaygın olarak edinilmiş bir hastalık olduğu rapor edilmiştir (O'Neill vd., 2013). KBH'nin doğal ilerleyici seyri terapötik müdahaleyle yavaşlatılabilir. Destekleyici tedaviyle hastalık bulguları iyileştirilebilir (Ettinger vd., 2016).

KBH'nin genel prevalansı köpeklerde %0.5-7 arasındadır (Polzin, 2011). Prevalans 10 yaş üstü köpeklerde %15'e kadar çıkabilmektedir (Lulich vd., 1992; Polzin, 2011; O'Neill vd., 2013). Minnesota Üniversitesi Veteriner Tıp Merkezi'nin yaptığı bir araştırmada, 15 yaşın üzerindeki köpeklerde KBH teşhis oranı >%10 olarak rapor edilmiştir (Polzin, 2011).

KBH'nın seyri; etiyolojiye, genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir. Köpeklerde %50'sinden fazlasının glomerüler nedenli olduğu ileri sürülmüştür (Ettinger vd., 2016). KBH'nin patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, başlangıçta meydana gelen böbrek hasarının fonksiyonel nefron sayısını azalttığı düşünülmektedir. Canlı kalan aktif nefronlar böbrek hasarını kompanse etmeye çalışır. Renal plazma akışı ve GFR hızını artırarak hiperfiltrasyona neden olur. Buna bağlı kapillar damar hasarı ve glomeruler protein kaybı meydana gelir. Proksimal tübüllerden emilen protein, lizozomal enzimlerle parçalanarak dolaşıma tekrar verilir. Proteinlerin

parçalanma sürecinde, yangısal sitokinlerin salınımını uyaran reaktif oksijen türleri serbest kalır. Yangısal süreçte epitel hücreleri zarar görür. Glomerüler kapillar damarlar tıkanır. Glomerüler kapillar hasar ilerleyerek tübüler epitel hücrelere yayılır. Sonuçta tübüler intertisyel fibrozis gelişir (Ettinger vd., 2016; Maden vd., 2022).

Enfeksiyonlar, tekrarlanan iskemik olaylar, nefrotoksisite, neoplazi, geçirilmiş AKI ve idrar yolu obstrüksiyonları da KBH'ye neden olmaktadır. Tüm bunlara rağmen hastalık nedeni sıklıkla kliniğe başvuru sırasında gözden kaçır (O'Neill vd., 2013; Cowgill vd., 2016; Rudinsky vd., 2018). Hali hazırda mevcut belirteçlerin yararı KBH'nin erken tanısı noktasında sınırlıdır. Biyobelirteçler genellikle böbrek fonksiyon bozukluğu telafi edici mekanizma sınırını aştığı durumda anlamlı hale gelir. Bu durumda zaten geri dönüşü olmayan ciddi böbrek parankim hasarı gelişmiştir (Dunaevich vd., 2020).

İrk ve KBH arasındaki ilişki incelendiğinde; Cocker Spaniel ve Cavalier King Charles Spaniel ırkı köpeklerin KBH risk grubunda yer aldığı; Shar Pei, English Bull Terrier, West Highland White Terrier ve Boxer ırkı köpeklerde böbrek hastalıklarına karşı genetik yatkınlık bulunduğu rapor edildiği görülmektedir (Bartges vd., 2012; O'Neill vd., 2013).

IRIS; KBH'yi hastalığın ilerleyişine bağlı olarak derecelendirmiştir (İnt. Kyn. 1) (Çizelge 1.3). KBH'de ortalama hayatta kalma süreleri de tespit edilmiştir. KBH'de düşük IRIS derecesine sahip kedi ve köpeklerin daha uzun yaşadıkları rapor edilmiştir (Jacob vd., 2002; Boyd vd., 2008; Parker ve Freeman, 2011). IRIS aşamaları dikkate alındığında KBH'li köpeklerin ortalama hayatta kalma süresinin 226 gün olduğu görülmektedir (O'Neill vd., 2013). Proteinürisi ve hipertansiyonu olan köpeklerin hayatta kalma süresi daha kısadır (Jacob vd., 2003; Syme vd., 2006; King vd., 2007).

1.7.1. Köpeklerde IRIS Derecelendirmesi

KBH tanısı IRIS tarafından belirlenen derecelendirme kriterleri ile daha ileri düzeyde karakterize edilebilir. IRIS derecelendirmesi GFR'nin dolaylı belirteçleri olan sCr veya SDMA konsantrasyonlarına dayanmaktadır (Chakrabarti vd., 2012). KBH'nin klinik seyrini tahmin etmek zordur. IRIS bu konuda fikir vermektedir (Cowgill vd., 2023).

Çizelge 1.1: Köpeklerde IRIS Kriterlerine göre KBH derecelendirilmesi (İnt. Kyn. 1).

KBH EVRESİ	Serum Kreatinin (mg/dl)	SDMA (mcg/dl)	Klinik Yorum
Evre I	<1.4	< 18	• Renal palpasyon/görüntülemelerde anormal bulgular, • Renal kaynaklı proteinüri, • Anormal renal biyopsi sonuçları, • Seri alınan numunelerde artan kan SCr/SDMA konsantrasyonu • Kalıcı olarak yüksek serum SDMA konsantrasyonu (>14 mcg/dl)
Evre II	1.4-2.8	18-35	• Normal/Hafif artmış SCR (Referans aralık limitine yakın olabilir), • Hafif derecede artan renal azotemi veya SDMA. • Klinik belirtiler genellikle hafiftir/yoktur
Evre III	2.9-5.0	36-54	• Orta derecede renal azotemi. • Böbrek dışı belirti mevcut olabilir ve şiddeti değişebilir.
Evre IV	5.0>	>54	• Sistemik klinik belirtiler ve üremik kriz riskinin artması

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Materyal

2.1.1. Hayvan Materyali

Bu araştırma Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 26.11.2021 tarih ve 49533702-154 sayılı izni ile yapıldı. Sunulan çalışma için gerekli materyal özel bir veteriner kliniğinden (Florya Doğa Veteriner Kliniği, İstanbul) temin edildi. Tüm hasta sahipleri bilgi onam formu ile bilgilendirildi ve her hastadan, hasta sahibi ve ilgili klinik imzalı, bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Çalışma materyalini; rutin kontrol dahilinde veteriner kliniğe getirilen, klinik olarak sağlıklı, dehidre olmayan ve kronik hastalığı bulunmayan 23 erkek, 18 dişi, randomize seçilmiş toplam 41 geriatrik köpek oluşturdu. Materyali oluşturan köpek ırkları ve (n) sayıları: Yorkshire Terrier; n=8, Pomeranian; n=7, Melez ırk; n=5, Terrier; n=4, Alman Çoban Köpeği; n=3, Golden Retreiver; n=2, King Charles Spaniel; n=2, Cane Corso Italiano; n=1, Doberman; n=1, Jack Russel Terrier; n=1, Labrador Retreiver; n=1, Maltese Terrier; n=3, Rottweiler; n=1, Tibetan Spaniel; n=1, Toy Poodle; n=1'di.

Materyal seçiminde geriatri yaş sınırı; küçük ırklar için 9-13, orta boy ırklar için 9-11, büyük boy ırklar için 7-10 ve iri ırklar için 6.5-9 olarak belirlendi (Glowaski, 2002). Araştırma materyalini oluşturan köpeklerin yaş ortalaması (mean±SE); küçük ırk köpekler (n=27) için 9.30±0.25, orta boy köpekler (n=1) için 9.00, büyük ırk köpekler (n=10) için 10.30±0.82 ve iri ırk köpekler (n=3) için 7.70±0.33 yaş ve totalde (n=41) 9.41±0.27'di.

Sunulan doktora tez araştırmasında; öncelikli olarak geriatrik köpeklerin genel muayenesi yapıldı. Nabız ve solunum sayısı referans aralıkta olan, vücut sıcaklığı normal, dehidre olmayan, fiziksel muayenede anormallik tespit edilmeyenler çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen köpeklerde ırk ve cinsiyet sınırlaması yapılmadı.

2.1.2. Cihaz ve Ekipman

Kan serumu eldesi için Medwelt 800D 6 tüplü santrifüj cihazı kullanıldı. Hematolojik değerlendirmeler Mindray BC-5000Vet tam kan sayım cihazı ile gerçekleştirildi (Resim 2.1a-b).



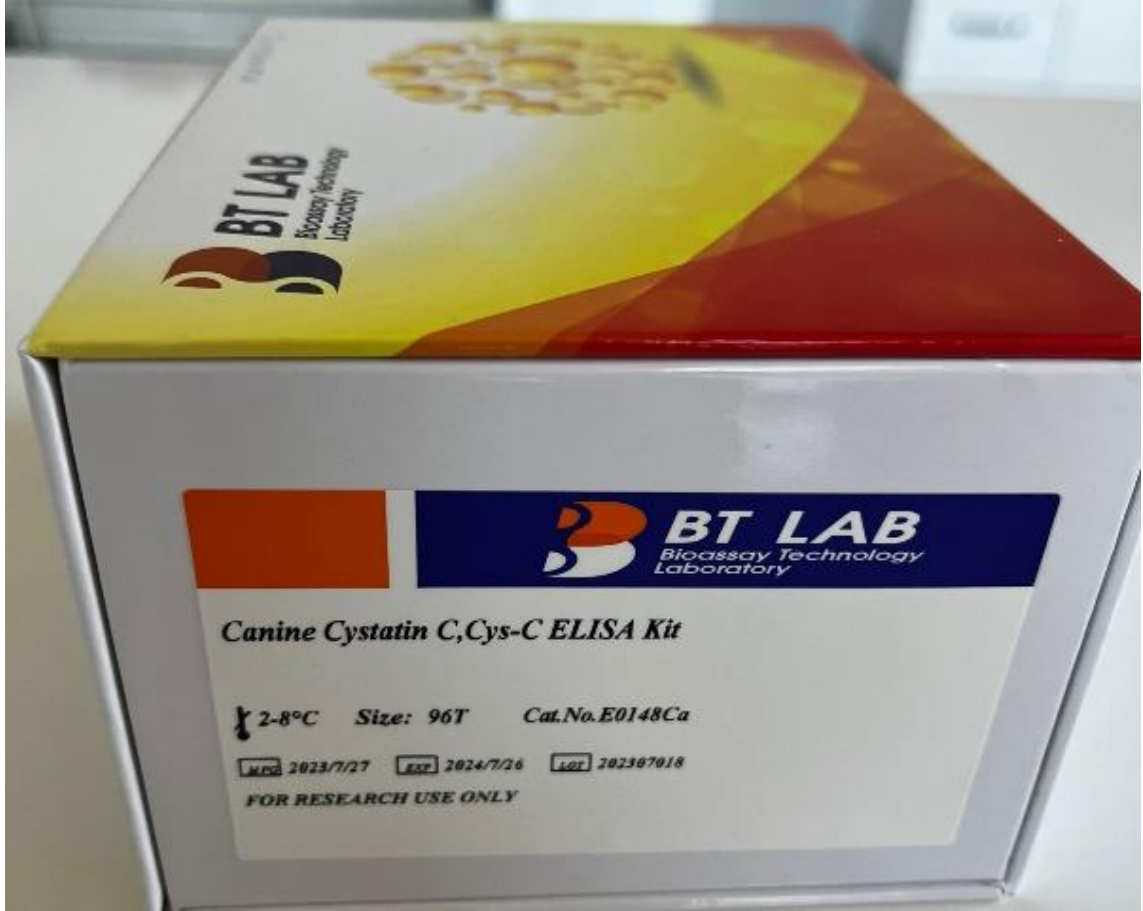
Resim 2.1a-b: Medwelt 800D 6 Tüplü santrifüj cihazı (solda) ve Mindray BC-5000 Vet Tam kan sayım cihazı (sağda).

Elde edilen serum örneklerinde SDMA ölçümü BT LAB marka Canine Symmetric Dimethylarginine ELISA ölçüm kiti (Catalogue No: E0179Ca) ile yapıldı (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China) (Resim 2.2).



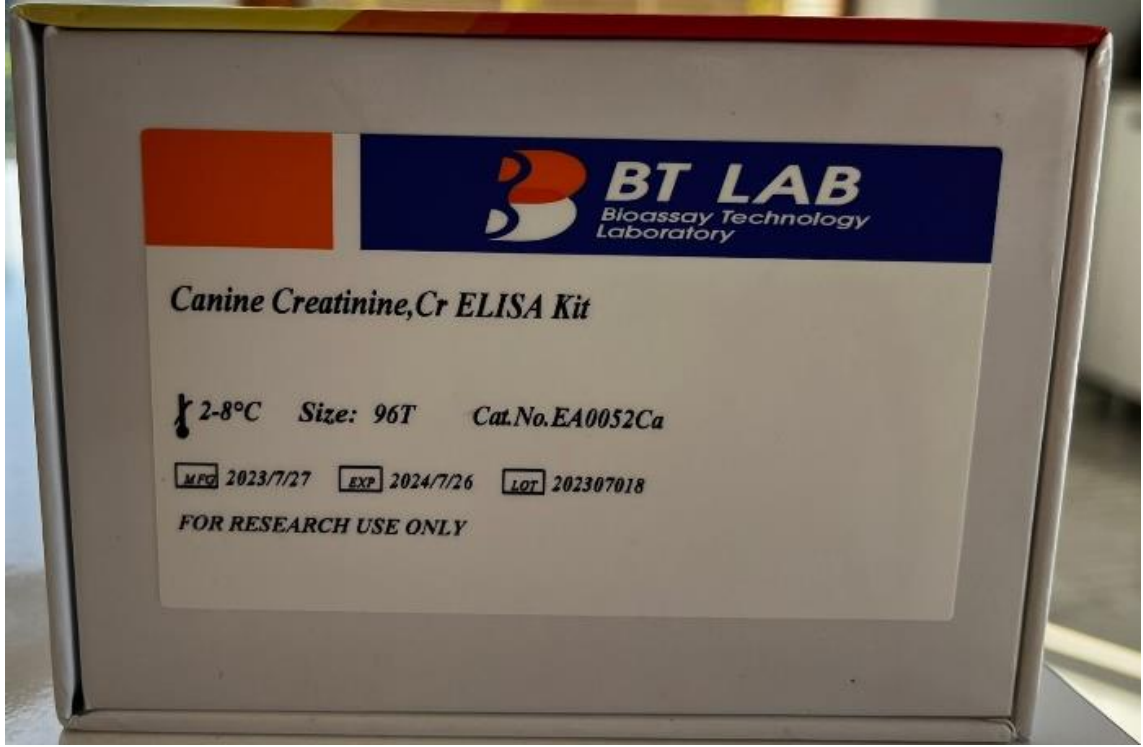
Resim 2.2: BT LAB marka Köpek Simetrik Dimetilarginin ELISA ölçüm kiti (LOT No: 202307018)

Serum örneklerinde sistatin C ölçümü BT LAB marka Canine Cystatin C ELISA ölçüm kiti (Catalogue No: E0148Ca) ile yapıldı (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China) (Resim 2.3).



Resim 2.3: BT LAB marka Köpek Sistatin C ELISA ölçüm kiti (LOT No: 202307018)

Serumda kreatinin ölçümü BT LAB marka Canine Creatinine ELISA ölçüm kiti (Catalogue No: EA0052Ca) ile yapıldı (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China) (Resim 2.4).



Resim 2.4: BT LAB marka Köpek Kreatinin ELISA ölçüm kiti (LOT No: 202307018)

ELISA ölçüm kitlerinin absorbans okuması ChroMate marka 4300 model absorbans mikrolaka okuyucu ile gerçekleştirildi (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA) (Resim 2.5).



Resim 2.5: ChroMate marka 4300 model absorbans mikrolaka okuyucu

Renal ultrasonografik muayenede Mindray Vetus-8 Ultrason cihazı kullanıldı (Resim 2.6).



Resim 2.6: Mindray Vetus-8 Ultrason Cihazı

2.2. Metot

2.2.1. Kan Örneklerinin Alınması

Hemogram ölçümü için vakumlu EDTA'lı tüplere ve biyokimyasal analizler için (kreatinin, sistatin c ve simetrik dimetilarginin) ise gel-clot aktivatör içeren tüplere, kan örnekleri metoduna uygun olarak Vena Cephalica Antebrachium'dan alındı.

2.2.2. Analizler için Kan Örneklerinin Hazırlanması

Tam kan analizi (hemogram) eş zamanlı yapılırken, gel-clot aktivatör içeren tüplere alınan kan örnekleri 3500 devirde 12-15 dakika süreyle santrifüj edildi ve kan serumu örnekleri çıkarıldı. Elde edilen serumlar eppendorf tüplere alınarak analiz zamanına kadar -20°C'de muhafaza saklandı.

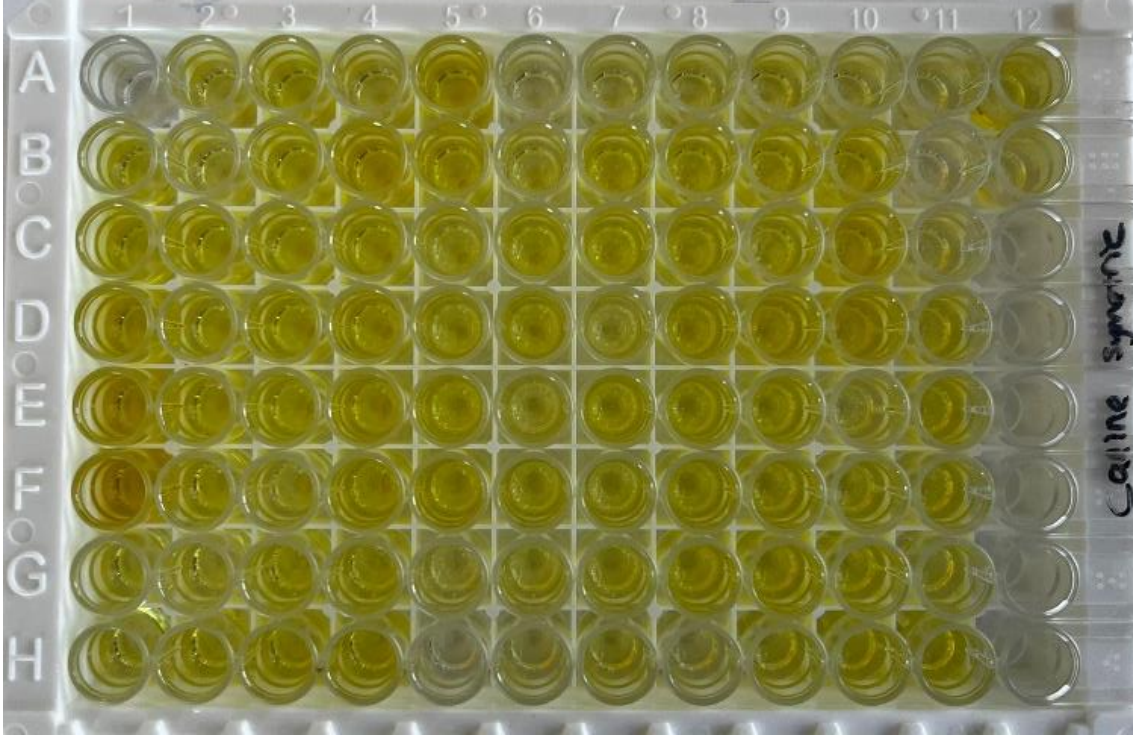
2.2.3. Tam Kan Analizi

EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinde; Eritrosit (RBC), Hematokrit (HCT), Hemoglobin (HGB), Lökosit (WBC), Ortalama Eritrosit Hemoglobin (MCH), Ortalama Korpüsküler Hemoglobin Konsantasyonu (MCHC), Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV) ve Trombosit (PLT) değerleri ölçüldü. Hematolojik değerlendirmeler Mindray BC-5000Vet tam kan sayım cihazı ile gerçekleştirildi.

2.2.4. Simetrik Dimetilarginin Analizi

Serum örneklerinde SDMA ölçümü BT LAB marka Canine Symmetric Dimethylarginine ELISA ölçüm kiti ile yapıldı (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China). Absorbans okuması ChroMate marka 4300 model ELISA okuyucuda

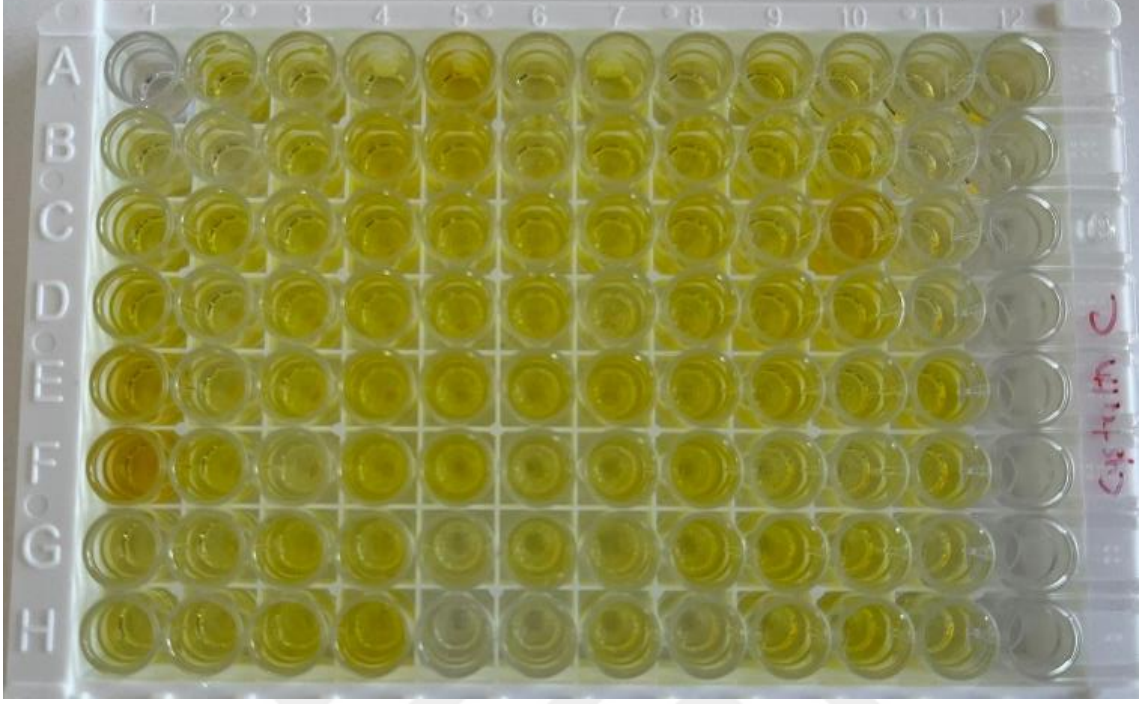
450 nm dalga boyunda gerçekleştirildi (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Sonuçlar nmol/L olarak verildi. Veriler Lineer Regresyon kullanılarak hesaplandı (R^2 : 0.998).



Resim 2.7: Simetrik Dimetilarginin ELISA plate görüntüsü

2.2.5. Sistatin C Analizi

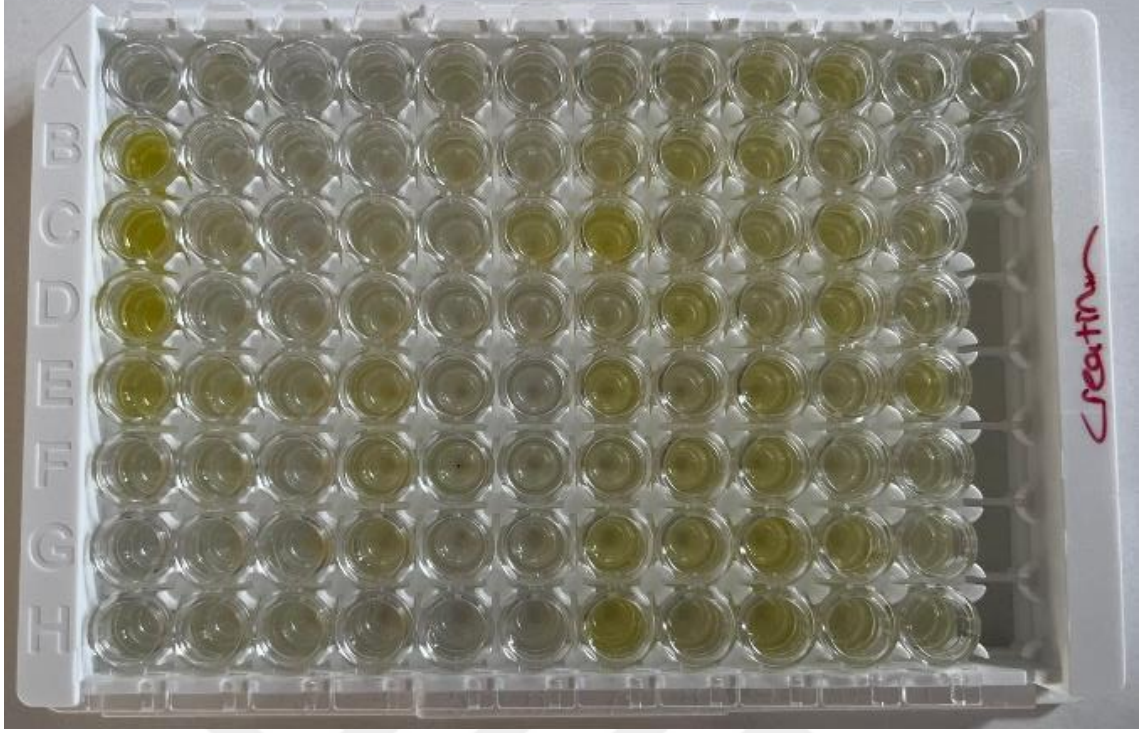
Serum örneklerinde sistatin C ölçümü BT LAB marka Canine Cystatin C ELISA ölçüm kiti ile yapıldı (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China). Absorbans okuması ChroMate marka 4300 model ELISA okuyucuda 450 nm dalga boyunda gerçekleştirildi (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA) Sonuçlar mg/L olarak verildi. Veriler Lineer Regresyon kullanılarak hesaplandı (R^2 : 0.993)



Resim 2.8: Sistatin C ELISA plate görüntüsü.

2.2.6. Serum Kreatinin Analizi

Serum örneklerinde kreatinin ölçümü BT LAB marka Canine Creatinine ELISA ölçüm kiti ile yapıldı (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China). Absorbans okuması ChroMate marka 4300 model ELISA okuyucuda 450 nm dalga boyunda gerçekleştirildi (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA) Sonuçlar mg/dl olarak verildi. Veriler Lineer Regresyon kullanılarak hesaplandı (R^2 : 0.979).

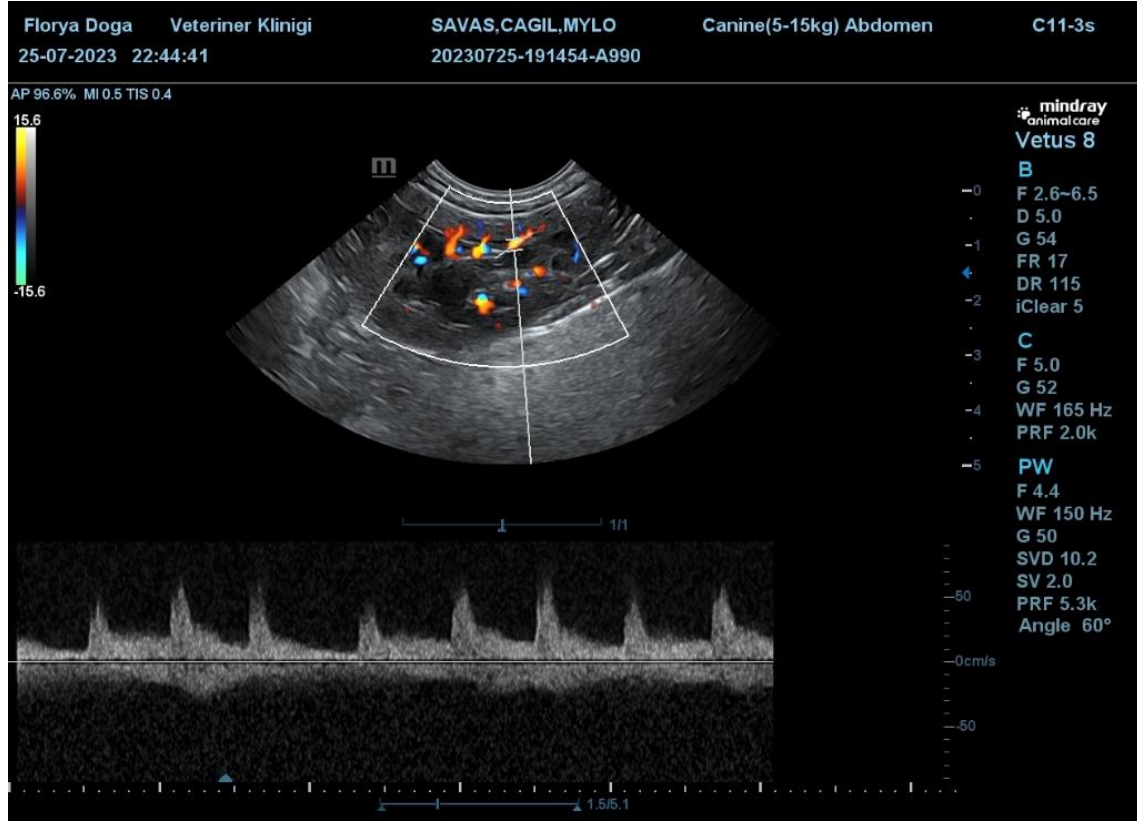


Resim 2.9: Kreatinin ELISA plate görüntüsü

2.2.7. Ultrasonografik Muayene

Köpekler sakinleşmesi, kalp atımının ve solunumunun normale dönmesi ve ortama alışması için muayene salonunda yaklaşık beş dakika süreyle beklenildi. Ultrasonografik muayene için deriye öncelikli olarak alkol ve sonrasında ise ultrason jeli uygulandı. Sağ ve sol böbrek muayenesi sırt üstü yatar vaziyette gerçekleştirildi. Doppler ölçüm sonuçlarını etkilememesi için hayvanlara tranklizan, sedatif ve anesteziik madde uygulaması yapılmadı. Böbreğin ultrasonografik incelemesinde; büyüklüğüne, şekline, yapısına, ekojenitesine ve homojenitesine bakıldı. Sol böbreğin korteks medulla oranı ölçüldü. Bu değerlendirmelerden sonra doppler ultrasonografik muayeneye geçildi. Gerçekleştirilen renkli doppler ayarı cihazda her bir hasta için sabit tutuldu. RI ölçümü her seferinde aynı operatör tarafından ve sol böbreğin kortikomedüller bileşkesinde arkuat arter üzerinden gerçekleştirildi. Ölçüm yapılırken PW'de aç 60° (Nyland vd., 1995; Soldo vd., 1997; Matos vd., 2017), gate 2 mm (Novellas vd., 2007;

Carvalho vd., 2009), aliasing ± 15.6 olarak ve PRF değeri 5.3 kherz (mümkün olduğunca düşük seviyede) ayarlandı (Tublin vd., 2003; Novellas vd., 2007).



Resim 2.10: Doppler Ultrasonografik Görüntü

2.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen biyokimya ve hemogram sonuçlarına ait ortalama ve standart sapma değerleri verildi. Değişkenler arasındaki ilişkileri tespit etmek için Pearson Korelasyon analizi kullanıldı. Gerçekleştirilen korelasyon analizi ile ilgili değişkenler arasında olan ilişkinin düzeyine yönelik değerlendirme, literatürde (Kalaycı, 2018) tanımlandığı şekliyle; korelasyon katsayısı 0-0.25 arasında ise çok zayıf, 0.26-0.49 arasında ise zayıf, 0.50-0.69 arasında ise orta, 0.70-0.89 arasında ise yüksek ve 0.90-

1.00 arasında çok yüksek olarak değerlendirildi. Korelasyon analizine ait bulguların yorumlanmasında bu değerlendirme dikkate alındı. İstatistiksel anlamlılık (önemlilik) düzeyi 0.05 olarak alındı. Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 26 paket programı kullanılarak yapıldı.

3. BULGULAR

Bu araştırmada geriatrik köpeklerde sCr, SDMA, sistatin C ve RI parametrelerindeki değişim karşılaştırılmalı olarak değerlendirildi. Uygun özellikleri taşıyan 41 geriatrik köpek çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen köpeklerin ırkları; Yorkshire Terrier; n=8, Pomeranian; n=7, Melez ırk; n=5, Terrier; n=4, Alman Çoban Köpeği; n=3, Golden Retreiver; n=2, King Charles Spaniel; n=2, Cane Corso Italiano; n=1, Doberman; n=1, Jack Russel Terrier; n=1, Labrador Retreiver; n=1, Maltese Terrier; n=3, Rottweiler; n=1, Tibetan Spaniel; n=1, Toy Poodle; n=1 olarak kayıt altına alındı.

İstatistik analiz sonuçlarına göre elde edilen ortalama değerler; SDMA için 46.19 ± 63.39 ; sistatin C için 1.10 ± 0.89 ; sCr için 0.86 ± 0.27 ; RI için 0.78 ± 0.05 ; C/M için 0.98 ± 0.29 ; LYM için 1.87 ± 1.35 ; MON için 0.61 ± 0.46 ; RBC için 6.67 ± 1.02 ; HGB için 17.25 ± 3.32 ; HCT için 43.62 ± 6.71 ; WBC için 9.76 ± 4.26 ; NEU için 6.87 ± 3 ; EOS için 0.34 ± 0.23 ; BAS için 0.04 ± 0.1 ; MCV için 65.49 ± 2.72 ; MCH için 25.6 ± 2.49 ; MCHC için 374.68 ± 84.59 olarak belirlendi.

Gerçekleştirilen korelasyon analizi sonuçları; sistatin C ile SDMA arasında pozitif yönlü yüksek düzeyde bir korelasyon olduğunu ortaya koydu ($p < 0.05$). Sistatin C ile HCT arasında ise negatif yönlü zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki belirlendi ($p < 0.05$). Kreatinine yönelik yapılan ilişki analizinde; RBC, HGB ve HCT ile pozitif yönlü zayıf düzeyde istatistiki fark belirlendi ($p < 0.05$). Kreatinin ile LYM ve MON arasında ise negatif yönlü zayıf bir istatistiki fark saptandı ($p < 0.05$). Yapılan analizlerde rezistif indeks ile LYM arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki ortaya kondu ($p < 0.05$). C/M oranı ile diğer parametreler arasında ise istatistiki önem arz eden anlamlı bir ilişki belirlenmedi. LYM ile MON arasında ise pozitif yönlü yüksek düzeyde anlamlı bir

korelasyon bulundu. LYM ile RBC, HGB ve HCT arasında ise negatif yönlü zayıf bir ilişki tespit edildi. MON ile RBC arasında negatif yönlü ve yüksek düzeyde bir korelasyon belirlenirken, MON ile HGB arasında ise negatif yönlü zayıf bir ilişki tespit edildi. MON ve HCT arasında negatif yönlü orta düzeyde, RBC ile HGB ve HCT arasında ise, sırasıyla, pozitif yönlü yüksek ve çok yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki bulundu. HGB ile HCT arasındaki korelasyon pozitif yönlü ve yüksek düzeyde anlamlıydı. Yapılan analiz sonuçlarında göre diğer parametreler arasında önem arz eden anlamlı düzeyde istatistiki bir ilişki tespit edilmedi.

Çizelge 3.1: ELISA ve USG Parametreleri

Değişkenler	n	Ortalama	SE	Referans A.	Kaynak
SDMA (nmol/L)	41	46.19	9.90	0-693	Rentko vd., 2013
SİSTATİN C (mg/L)	41	1.10	0.14	0.57-1.29	Paes-Leme vd., 2022
KREATİNİN (mg/dl)	41	0.86	0.04	0-1.4	İnt. Kyn. 1
RI	41	0.77	0.01	<0.72	Novellas vd., 2007
C/M Oranı	41	0.98	0.04	> 1:1	Perondi vd., 2020

Çizelge 3.2: Hemogram analiz sonuçları (Alilovic vd., 2022).

Değişkenler	n	Ortalama	SE	Referans aralığı
WBC ($10^9/L$)	41	9.76	0.66	6.0-17.0
NEU ($10^9/L$)	41	6.87	0.47	3.00-11.5
LYM ($10^9/L$)	41	1.87	0.21	1.00-4.80
MON ($10^9/L$)	41	0.61	0.07	0.15-1.35
EOS ($10^9/L$)	41	0.34	0.03	0.10-1.25
BAS ($10^9/L$)	41	0.04	0.01	0.01-0.20
RBC ($10^{12}/L$)	41	6.67	0.16	5.50-8.50
HGB (g/dl)	41	17.25	0.52	12.0-18.0
HCT (Yüzde)	41	43.62	1.05	37.0-55.0
MCV (femptolitre)	41	65.49	0.42	60.0-77.0
MCH (pg)	41	25.60	0.39	21.20-25.90
MCHC (g/L)	41	374.68	13.21	303.0-381.0
PLT ($10^9/L$)	41	286.37	23.24	200.0-500.0

Çizelge 3.3: Korelasyon analiz sonuçları

Değişkenler	SDMA	SİSTATİN C	KREATİNİN	RI	C/M	LYM	MON	RBC	HGB	HCT
SDMA (nmol/L)	1									
SİSTATİN C (mg/L)	0.742*	1								
KREATİNİN (mg/dl)	-0.076	-0.068	1							
RI	-0.072	-0.014	-0.110	1						
C/M	-0.165	0.022	-0.063	0.078	1					
LYM (10 ⁹ /L)	0.046	0.088	-0.366*	0.328*	-0.176	1				
MON (10 ⁹ /L)	-0.032	0.092	-0.350*	0.255	0.031	0.758**	1			
RBC (10 ¹² /L)	-0.077	-0.268	0.424**	-0.142	-0.003	-0.477**	-0.712**	1		
HGB (g/dl)	-0.106	-0.259	0.417**	-0.057	0.061	-0.391*	-0.490**	0.791**	1	
HCT (Yüzde)	-0.116	-0.316*	0.437**	-0.171	-0.003	-0.471**	-.686**	0.967**	0.795**	1

4. TARTIŞMA

Geriatric dönemde sistemler arasındaki hassas denge kademeli olarak bozulur. Organ fonksiyonları farklı derecelerde bundan etkilenir. Bu çalışmada geriatric dönemdeki köpeklerde serum kreatinin, sistatin C, simetrik dimetilarginin ve rezistif indeks parametrelerindeki değişim ve aralarındaki ilişki karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır.

Böbrek hasarında geleneksel biyobelirteçler hastalığın tanı ve prognozunda faydalıdır. Fakat rutin kullanılan biyobelirteçlerin bir takım sınırlamaları vardır. sCr, GFR'nin en yaygın kullanılan dolaylı biyobelirtecidir. Bununla birlikte kas kütlesinden etkilenmesi nedeniyle azalan GFR'nin erken tespitinde yararı sınırlıdır. Kreatininin ana kaynağı kas dokudur. İşte tamda bu nedenle mevcut kas kütlesi bazal kreatinin konsantrasyonunu belirleyen en önemli faktördür (O'Connell vd., 1962; Finco ve Duncan, 1976; Jacobs vd., 1991; Braun vd., 2003). Yaşa ve ırka bağlı olarak köpeklerde vücut kas kütle indeksi değişkenlik gösterir. Bu nedenle sCr GFR'deki erken azalmanın kesin bir göstergesi değildir. Yaşa ve ırka özel referans aralıkların net olmaması veteriner hekimlik açısından gerçekte bir sorundur. (Braun ve diğerleri, 2003; Nabity, 2018). sCr düzeyi; kaşektik, geriatric, genç ve küçük ırk köpeklerde kas kütlesi nispi azlığından dolayı normalden daha düşük seyrederek. Bu tip hastalarda sCr renal fonksiyonu olduğundan daha iyiymiş gibi gösterebilir. Yanı sıra böbrek hasarına bağlı sCr artışı KBH'li ve yaşlı hayvanlarda devam eden kas kaybına bağlı dengelenebilir (Hall vd., 2014a; Hall vd., 2015; Relford vd., 2016). Bu nedenle, böbrek hasarında sCr monitorizasyonu, hastalarda eş zamanlı kas kaybı mevcutsa, GFR'deki azalmanın bir göstergesi olmayabilir (Hokamp ve Nabity, 2016). Öte yandan, referans aralık içinde olsa dahi, sCr'deki küçük artışlar, hastalarda GFR'de gelişmiş olan önemli düşüşleri yansıtabilir (Nabity vd., 2015). Özellikle sağlıklı köpeklerde sCr'deki değişikliğin haftalar, aylar ve hatta yıllar boyunca minimum düzeyde olabileceği rapor edilmiştir (Braun vd., 2003; Ruaux vd., 2012). sCr'deki artış veya azalmanın önem arz etmesi yönüyle kritik eşik köpeklerde 0.3 mg/dl olarak bildirilmiştir (Pagitz vd., 2007).

sCr'nin klinik önemini sınırlandıran bir diğer neden de analitik değişimlerdir. Cihazlar ve laboratuvarlar arası ölçüm tutarsızlıkları önemli ölçüde farklı sonuçların elde

edilmesine yol açabilmektedir. Yapılan çalışmalar analitik değişkenliğin veteriner hekimlikte de önemli bir sorun olduğunu göstermiştir (Braun vd., 2008; Ulleberg vd., 2011). Farklı referans laboratuvarlarda yürütülen bir çalışmada, normal ve hafif derece azotemik numunelerde aynı örnekte farklı sonuçlar tespit edilmiştir. sCr değerinin laboratuvarlar arasında 0.57 mg/dl kadar değişkenlik gösterebildiği rapor edilmiştir (Ulleberg vd., 2011). Bu sonuçlar, birçok cihazın/laboratuvarın “Kalite Güvence ve Laboratuvar Standartları Komitesi” tarafından belirlenen sCr için toplam izin verilen hata ($\leq$ %20) oranlarının altında performans gösterdiğini vurgulamaktadır (Harr vd., 2013). Bu analitik değişkenliği en aza indirmek için, sCr'nin seri tespitlerinin tek bir cihazda ölçülmesi özellikle önemlidir (Hokamp ve Nabity, 2016). Öte yandan tecrübelerimiz ölçümlerde kullanılan metotlar, test kitleri ve bu ticari kitlerin prospektüslerinde belirtilen referans değerler arasında da bariz farklar olduğuna işaret etmektedir. Bu duruma analitik değişkenlik denmektedir (Relford vd., 2016).

sCr seviyesindeki artışların gözden kaçan bir diğer nedeni de diyetdir. İnsanlarda yapılan bir araştırma, et tüketimi sonrası ölçülen sCr düzeyinin %20 oranında yüksek olduğunu göstermiştir (Preiss vd., 2007). Köpeklerde yapılan araştırmalar da et bazlı rasyon tüketimi sonrası benzer etkinin ortaya çıktığını göstermektedir (Watson vd., 1981). Bu bulgular sCr seviyesi ölçülürken, böbrek fonksiyonunun doğru bir şekilde belirlenmesi için hastanın aç kalması gerektiği hususunu desteklemektedir (Relford vd., 2016).

sCr'nin referans sınırın üzerine çıkması için nefron kütesinin en az %75'inin kaybedilmesi gerektiği kabul edilmektedir (Braun vd., 2003). Bununla birlikte, bu ifade sıklıkla böbrek fonksiyonunun kitleye göre %75 oranında kaybı şeklinde yanlış yorumlanmaktadır. Ancak deneysel çalışmalar X'e bağlı kalıtsal nefropatiye (XLHN) bağlı hızlı ilerleyen böbrek hastalığı olan köpeklerde, GFR'nin ortalama %48 (%39-68) azalması sonrası sCr'de artış görüldüğünü göstermiştir (Nabity vd., 2015). Bu sonuç olasılıkla sCr'nin azalan böbrek fonksiyonunu göstermede, genel bilinenin ötesinde, varsayıldığından daha duyarlı olabileceğine vurgu yapmaktadır (Hokamp ve Nabity, 2015).

Hall vd., (2015) sCr'nin yağsız vücut kütlesi ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmiştir. Yanı sıra, yaşlı köpeklerde serum kreatinin konsantrasyonunun daha düşük olduğunu rapor edilmiştir. Hall vd. (2016c) yaş ve vücut ağırlığına göre sınıflandırılan

ve kronik hastalığı olmayan 210 geriatrik köpek üzerinde yaptıkları bir çalışmada, ortalama yaşları 9.6 olan köpeklerde ortalama serum kreatinin değerini 0.86 ± 0.02 mg/dL olarak bildirmiştir. Aynı çalışmada serum SDMA değeri ise LC-MS yöntemi ile 9.00 ± 0.22 mcg/dL olarak rapor edilmiştir. Soumyaranjan-Pati vd. (2015) ise, ortalama yaşı 10.21 ± 0.37 olan 50 geriatrik köpek üzerinde yürüttükleri çalışmada kreatinin değerini 1.05 ± 0.11 mg/dL olarak tespit etmiştir. 121 geriatrik köpek üzerinde yapılan bir başka araştırmada ise ortalama kreatinin değeri 1.01 mg/dL ve 9 kg altındaki geriatrik köpeklerde ise 0.87 mg/dL olarak gösterilmiştir (Marrynissen vd., 2024). Sunulan bu doktora tez çalışmasında ise, sCr konsantrasyonu ortalaması, diğer çalışmalar ile benzer olarak, 0.86 ± 0.27 mg/dL olarak, referans aralıkta bulundu.

SDMA konsantrasyonu, sağlıklı ve KBH'li köpeklerde GFR ile önemli ölçüde ilişkilidir (Nabity vd., 2013a; Nabity vd., 2013b; Nabity vd., 2015). SDMA insanlarda GFR'yi hesaplamak için doğru ve kesin biyobelirteçtir (Bode-Boger vd., 2006). Bu durum SDMA'yı böbrek hastalığının önemli bir belirteci olduğu vurgusunu desteklemektedir (Fleck vd., 2001; Kielstein vd., 2006). Dixon vd. (2013), SDMA'nın böbrek fonksiyon bozukluğunu değerlendirmede sCr konsantrasyonundan daha kesin bir biyobelirteç olduğunu belirtmiştir (Dixon ve ark. 2013). Hall vd. (2016a) serum SDMA referans aralığının üst sınırının köpeklerde GFR'deki %49'luk ve kedilerde ise %24'lük kayba karşılık geldiğini rapor etmiştir (Hall vd., 2014a). KBH'li köpek ve kedilerde SDMA konsantrasyonu kreatininden daha erken artar (Hall vd., 2014a; Nabity vd., 2015). KBH'li köpeklerde serum SDMA'nın, sCr'ye göre, ortalama 9.8 ay (294 gün) daha erken arttığı rapor edilmiştir (Hall vd., 2016a).

SDMA, sCr ile karşılaştırıldığında yağsız vücut kütesinden etkilenmemektedir (Jewell vd., 2014a; Hall vd., 2015). Bu yönüyle, yağsız vücut kütle kaybı nedeniyle kreatinin konsantrasyonunun daha düşük ölçüleceği geriatrik hayvanlarda, böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde daha yararlı bir belirteçtir (Kovarikova, 2018). Köpeklerde böbrek dışı etkiler üzerine yapılan araştırmalar; yağsız vücut kütesi, yaş, ırk, cinsiyet veya egzersizin serum SDMA üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını göstermiştir (Pedersen vd., 2006; Hall vd., 2015). İnsanlarda da SDMA konsantrasyonu üzerindeki böbrek dışı etkiler (obezite, cinsiyet, yaş) önemsizdir (Siroen ve ark. 2005; Marliss ve ark. 2006). Beşeri tababette plazma SDMA konsantrasyonun ilerleyen yaşla pozitif, böbrek fonksiyonuyla ters orantılı olduğu da belirtilmiştir (Schwedhelm vd., 2011).

SDMA ölçümü köpek ve kedilerde LC-MS yöntemi ile doğrulanmıştır (Jepson vd., 2008; Padmanabhan vd., 2013; Nabity vd., 2015). Sağlıklı yetişkin köpek ve kedilerde SDMA konsantrasyonu için referans aralık <14 mcg/dL (<693 nmol/L)'dir. Yavru köpek ve kedilerde SDMA seviyelerinin biraz daha yüksek olabileceği rapor edilmiştir (Rentko vd., 2013; Relford vd., 2016). Genç ve büyümekte olan hayvanlar için yaşa özel referans aralıklar belirlenmiştir (Levy vd., 2006; O'Brien vd., 2014). Ancak yaşlı köpeklerde SDMA için yaşa özel bildirilmiş bir referans aralık bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda yaşlı köpek ve kedilerde de yaşa özel referans aralığının belirlenmesi gerekliliği yönünde bildirimde bulunulmuştur (Paepe vd., 2013; Willems vd., 2017; Marynissen vd., 2024).

Marynissen vd. (2024)'nin 118 geriatrik köpek üzerinde yürüttükleri çalışma geriatrik köpekler için referans aralık bildirmektedir. LC-MS/MS yöntemi ile belirlenen referans sınırlar 4.4-15.0 mcg/dL olarak rapor edilmiştir. ELISA yöntemi ile belirlenen referans aralık ise 6.4-17.4 mcg/dL olarak bu çalışmada belirtilmiştir. ELISA değerlerinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Yanı sıra, SDMA için elde edilen yaşa özgü referans aralık, genel laboratuvar referans değerler ile karşılaştırıldığında, yaşlı köpeklerde oldukça yüksektir. Bu durum cihaza ve uygulanan yöntemle özgü referans aralık tayinine ihtiyaç olduğunu göstermektedir (Paepe vd., 2013; Willems vd., 2017; Marynissen vd., 2024).

Sunulan bu çalışmada SDMA ölçümleri ELISA yöntemi ile yapıldı. Materyali oluşturan 41 geriatrik köpekte ölçülen ortalama SDMA değeri 46.19 ± 63.39 nmol/L (0.93 ± 1.28 mcg/dl) olarak belirlendi. Bu değerlerin referans aralıkta olduğu tespit edildi.

Choi vd. (2017)'nin köpeklerde yaptığı araştırmada SDMA ve Sistatin C değerleri arasında korelasyon tespit edilmiştir. Kim vd. (2020) tarafından KBH'li 41 ve sağlıklı 10 köpek üzerinde yürütülen çalışmada renal hasarının erken döneminde SDMA ve sistatin C düzeylerini karşılaştırmış, sistatin C ile sCr ve SDMA konsantrasyonları arasında güçlü bir korelasyon rapor edilmiştir. KBH hastalarında Sistatin C, sCr ve SDMA'ya göre daha yüksek hassasiyet göstermiştir. Yanı sıra; erken evre KBH'yi (IRIS evre I) saptamada en etkili biyobelirteç olduğu belirtilmektedir. 67'si KBH tanılı/şüpheli, 30'u sağlıklı köpek üzerinde gerçekleştirilen bir diğer araştırmanın sonuçları; azalan GFR'nin saptanmasında kreatinin ve SDMA'nın genel tanısal

performansının benzer, sistatin C'nin genel tanısal performansının ise kreatinin ve SDMA'ya göre daha düşük olduğunu rapor etmiştir (Palender vd. 2018).

Sunulan bu doktora tez çalışmasında SDMA ve sistatin C arasında pozitif yönlü yüksek düzeyde anlamlı bir korelasyon tespit edildi. Bu sonuç Choi vd., (2017) ve kısmen Kim vd., (2020)'nin çalışmalarıyla uyumludur. Yüksek düzeydeki bu korelasyon, GFR'deki subklinik ve latent artış/azalışlardan SDMA ve sistatin C'nin benzer şekilde etkileneceğini göstermektedir. Beşeri çalışmalar da bu durumu desteklemektedir. El-Khoury vd. (2016), insanlarda yaptığı çalışmada SDMA ve sistatin C'nin GFR'yi belirlemede benzer korelasyon gösterdiğini belirtmiştir. Başka bir çalışmada ise GFR'deki düşüş ile birlikte SDMA ve sistatin C'nin benzer şekilde artış gösterdiği rapor edilmiştir (Kielstein vd., 2011).

Serum sistatin C'nin GFR'nin bir biyolojik belirteci olduğu düşünülmektedir (Almy vd., 2002; Ghys vd., 2014). İnsanlar üzerindeki çalışmalar, GFR düzeyindeki azalmanın serum kreatininden ziyade sistatin C ile daha doğru şekilde tahmin edilebileceğini göstermektedir (Laterza vd., 2002; Peralta vd., 2011). Sistatin C insanlarda kronik böbrek hastalığının erken tespiti için bir belirteç olarak kullanılır (Hari vd., 2014). Yanı sıra böbrek fonksiyonu için iyi bir prognostik faktördür. (Wu vd., 2010). Köpekler üzerinde yapılan çalışmalar GFR'nin endojen belirteci olarak sistatin C'yi değerlendirmiştir (Jensen vd., 2001; Almy vd., 2002; Braun vd., 2002; Wehner vd., 2008). Sistatin C ile GFR arasındaki korelasyonun kreatinin ile GFR arasındaki korelasyondan daha güçlü olduğu rapor edilmektedir (Almy vd., 2002; Wehner vd., 2008). Bununla birlikte, sistatin C'nin köpeklerde azalan GFR'nin tespitinde daha düşük korelasyon gösterdiğini ifade eden çalışmalar da mevcuttur (Palender vd., 2019). Beşeri araştırmalarda serum sistatin C'nin yaşla birlikte arttığı belirtilmektedir (Finney vd., 2000; Knight vd., 2004). İnsanlarda sistatin C ile yaş arasındaki korelasyonun, yaşlanmaya eşlik eden GFR'deki azalmadan kaynaklandığı düşünülmüştür (Finney vd., 2000). Yaşlanmaya bağlı böbrek dokusunda morfolojik değişiklikler meydana gelir. Bu durum GFR'yi azaltabilir. Yanı sıra serum sistatin C'nin artmasına neden olur (Denic vd., 2016; Finney vd., 2000).

Sağlıklı köpeklerde serum sistatin C'nin cinsiyetle ilişkili olmadığını bildirilmiştir (Braun ve ark. 2002; Miyagawa ve ark. 2009; Wehner ve ark. 2008). Bu parametrenin

köpeklerde ırka bağlı değişim göstermediğini belirten çalışmalar da mevcuttur (Iwasa vd., 2022).

Bazı araştırmalarda köpeklerde sistatin C'nin yaşla ilişkili olmadığı belirtilmektedir (Miyagawa vd., 2009; Pagitz vd., 2007; Wehner vd., 2008). Fakat yaşlı köpeklerde serum sistatin C'nin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (Braun vd., 2002; Pelander vd., 2019). Iwasa vd. (2022)'nin 250 köpek üzerinde yürüttükleri bir araştırmada azotemisi olmayan 15 kg altındaki köpeklerde sistatin C'nin kreatinin konsantrasyonuna göre ilişkili subklinik böbrek fonksiyon bozukluğuna karşı daha duyarlı olabileceği rapor edilmiştir. Yanı sıra yaşla korelasyon gösterdiği de belirtilmiştir. Bu durum yaşlı köpeklerde artan serum sistatin-C konsantrasyonunun, GFR'deki latent ve subklinik azalmayı yansıtabileceğine vurgu yapar.

Almy vd., (2002), sağlıklı ve renal yetmezlikli köpeklerde ortalama sistatin C konsantrasyonunu sırasıyla; 1.08 ± 0.16 mg/L ve 4.37 ± 1.79 mg/L olarak rapor etmiştir. Sistatin C'nin kronik böbrek yetmezliği nedeniyle GFR değerinde azalma gözlenen köpeklerin tespitinde ve takibinde kreatinine alternatif olduğu belirtmiştir. Referans aralık bu parametre için 0.76–1.44 mg/L olarak belirtilmektedir. Braun vd. (2002), yaş ve vücut ağırlığından bağımsız, sistatin C'nin üst referans değerini 1.3 mg/L olarak rapor etmektedir. Yaş, ağırlık ve cinsiyetin sistatin C üzerinde etkisinin olmadığı rapor edilmiştir. Bahsi geçen araştırmada referans aralık 0.68-1.6 mg/L olarak rapor edilmektedir (Wehner vd. 2008).

ELISA sistatin C konsantrasyonunun, kontrol grubu (0.85 ± 0.15 mg/L) ile karşılaştırıldığında, KBH'li köpeklerde önemli düzeyde yüksek olduğu (1.23 ± 0.21 mg/L) rapor edilmiştir. Sistatin C için referans aralık, 76 köpek için, 0.55-1.15 mg/L olarak belirlemiştir (Miyagawa vd., 2009). Öte yandan bu parametre için referans aralık Paes-Leme vd. (2022) tarafından sağlıklı köpekler için 0.57-1.29 mg/L olarak bildirilmiştir. Yine Iwasa vd. (2022), 15 kg canlı ağırlığının altında olan ortalama 9 yaşındaki köpeklerde serum sistatin C konsantrasyonu için referans aralığı 0.16-0.49 mg/L olarak rapor etmiştir. Sistatin C'nin vücut ağırlığından etkilendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Braun vd., 2002; Miyagawa vd., 2020). Braun vd. (2002), ağırlığı 15 kg üstü olan 91 köpeğin, 15 kg'ın altında olan 88 köpeğe daha daha yüksek sistatin C seviyesine sahip olduğunu belirlemiştir. Bildirilen ortalamalar sırasıyla 0.68 mg/L ve

0.52 mg/L'dir. Miyagawa vd. (2020) sağlıklı köpeklerde yaptıkları çalışmada ortalama sistatin C konsantrasyonunu <20 kg ağırlığındaki köpekler için 0.27 ± 0.07 mg/L ve ≥ 20 kg ağırlığındaki köpekler için 0.34 ± 0.05 mg/L olarak rapor etmiştir. Bu durum büyük ırk köpeklerde sistatin C değerinin daha yüksek olabileceğine vurgu yapmaktadır.

Sunulan bu doktora çalışmasında, ortalama sistatin C değeri 1.10 ± 0.89 mg/L olarak belirlendi. Bu sonuç Braun vd. (2002) ve Miyagawa vd. (2020)' nın çalışmalarına göre daha yüksek bulundu. Bununla birlikte elde edilen ortalama değer, diğer çalışmalarda (Almy vd., 2002; Braun vd., 2002; Wehner vd., 2008; Miyagawa vd., 2009; Paes-Leme vd., 2022) belirtilen referans sınırlar içerisindeydi. Sunduğumuz bu araştırmada geriatrik tanımı yaş ve vücut ağırlığına göre belirlenmiştir. Materyali oluşturan 41 köpeğin çoğunluğu küçük ırklardan (n=27) oluşmaktadır. Dolayısıyla ortalama vücut ağırlıklarının nispeten daha düşük olduğu söylenebilir. Her ne kadar vücut ağırlığının sistatin C konsantrasyonları üzerine etkisi olmadığı söylene de (Wehner vd. 2008) tarafımızca yapılan bu çalışmayı kısıtlayan ana durum küçük ırklarda vücut ağırlığının az olması olabilir. Daha olası diğer bir neden ise, her ne kadar geriatrik grup köpekler materyali oluştursa da, randomize seçilen bu köpeklerde, ölçülen parametreleri etkileyecek düzeyde bir renal fonksiyon kaybının şekillenmemiş olması olabilir. Nitekim; bu araştırmada değerlendirmeye alınan her üç parametre de (sCr, SDMA, Sistatin C) referans aralıkta kaydedilmiştir.

Ultrasonografi, köpek ve kedilerde böbrek hastalıklarının temel tanı yöntemlerinden biridir. Standart B-mod ultrasonografinin ciddi bir dezavantajı, anormal böbrek eko dokusunun duyarlılığının ve özgüllüğünün çok düşük olmasıdır (Tublin vd., 1999; Murphy ve Tublin, 2000). Dahası, böbrek morfolojisi ile işlevi arasında genellikle bir uyum eksikliği vardır (Ostrowska vd., 2016). Böbreklerin Doppler ultrasonografik değerlendirilmesi, hem insanlarda hem de köpek ve kedi gibi evcil hayvanlarda böbrek görüntülemesinde yaygın bir tamamlayıcı yöntem haline gelmiştir (Morrow vd., 1996; Carvalho ve Chammas, 2011; Sugiura vd., 2011; Hanamura vd., 2012). Doppler spektrumlarının analizi ve direnç indeksinin hesaplanması; periferik direnç, vasküler uyum, iletkenlik ve transmural basınç ile ilgili benzersiz fizyolojik bilgiler sağlar (Ostrowska vd., 2016). Böbrek fonksiyonunda değişikliğin ilk belirtisi çoğu durumda perfüzyondaki değişikliklerdir. Bu nedenle renal Doppler ultrason ile indeks ölçümü son derece önemlidir (Bragato vd., 2017). Böbrek direnç indeksi böbrek damarlarındaki kan

akışını değerlendirmek için en sık kullanılan parametredir (Samoni vd., 2016; Elgazzar vd., 2022). Günümüz veteriner hekimliğinde kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (Bragato vd., 2017).

İnterstisyel basınç, arteriyel duvar sertliği ve kılcal yatağın direnci ne kadar yüksek olursa, diyastol sonundaki akış hızı o kadar düşük olur ve sonuçta yüksek direnç indeksi elde edilir (Murphy ve Tublin, 2000). İnsanlarda yüksek RI, KBH'nin hızlı ilerlemesi için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (Ikee vd., 2005; Parolini vd., 2009). Böbrek problemi daha hızlı ilerleyen hastaların RI'sinin, hastalığı daha yavaş ilerleyenlere göre daha yüksek olduğu görülmüştür (Ikee vd., 2005). İnsanlarda KBH'nin ilerlemesi (Hanamura vd., 2012) ve böbrek fonksiyonunun kötüleşmesiyle birlikte, eş zamanlı RI'da da artış gözlenmiştir (Bigé vd., 2012; Hanamura vd., 2012). İnsanlarda RI için 0.70 değeri böbrek yetmezliğinin dikkate alındığı değer olarak tanımlanmasına rağmen, çalışmalar RI değeri 0.65'ten yüksek olan KBH hastalarının, 0.65'ten düşük olan hastalara göre daha fazla kötüleşme eğiliminde olduğunu göstermiştir (Sugiura ve Wada, 2009; Bigé ve diğerleri 2012). Sugiura ve Wada (2009) tarafından yapılan bir çalışmada, RI'si 0.65 veya 0.70'den yüksek olan KBH hastalarında GFR'nin altı ay içinde düşmeye başladığı görülmüştür. Yanı sıra; insanlarda başlangıç RI değeri 0.8 veya daha yüksek olan hastaların daha yüksek kreatinin düzeyleri sergiledikleri ve bu düzeylerin 2 ila 4 yıllık takip süresinde iki katına çıktığı ve yükselen RI'nın kötüleşen prognozun bir göstergesi olduğu ifade edilmiştir (Parolini vd., 2009). 0.8'den yüksek bir RI, böbrek fonksiyonunun ciddi şekilde kötüleşeceğinin bulgusu ve ölüm açısından önemli bir öngörücü faktör olarak değerlendirilir (Heine vd., 2007; Parolini vd., 2009; Bragato vd., 2017).

RI'nın üst sınırı tartışmalıdır. Küçük hayvanlarda böbreklerin doppler ultrasonografisine ilişkin yayınlanmış veriler, elde edilen değerlerde ölçümlerin alındığı damara göre farklılık görüldüğünü göstermektedir. Morrow vd. (1996) tarafından yapılan bir çalışmada, 81 köpekte RI ölçümü gerçekleştirmiş, her bir böbreğin rezistif indeksi klinik laboratuvar parametreler, klinik tanı ve ultrasonografik bulgularla karşılaştırılmıştır. İnterlobar veya arkuat arterden ölçüm gerçekleştirmiştir. Elde edilen veriler; normal böbrekte ortalama RI değerini 0.61 ± 0.06 olarak göstermiş, RI için üst sınır 0.67 olarak belirlemiştir. 27 köpek üzerinde yürütülen bir diğer çalışmada interlobar veya arkuat arterden alınan ölçümlerde renal RI üst değeri 0.72 olarak

belirlenmiştir (Novellas vd., 2007). Chang vd. (2010) ise yürüttükleri çalışmada köpeklerde interlober veya arkuat arterden alınan ölçümlerde RI değerinin üst sınırını 0.73 olarak belirlemiştir. Ostrowska vd. (2016)'nin yaptığı araştırmada 44 köpek kullanılmış, RI interlober arterden ölçmüş ve üst sınırını 0.71 olarak tespit edilmiştir. Rivers vd. (1997) ise RI'nın köpeklerde üst sınır limitini, interlober veya arkuat arterden aldıkları ölçümlerde 0.73 olarak saptamıştır. Bahsi geçen bu çalışmada aynı zamanda kortikal ekojenitesi artmış köpeklerin çoğunda RI'de artış görüldüğü, akut tubüler nekrozu olan azotemik köpeklerde RI'nın yardımcı bir tanı tekniği olarak yararlı olduğu, bununla birlikte böbrek hastalığı olan köpek ve kedilerde RI ve kreatinin seviyeleri arasında bir korelasyon tespit edilmediği de rapor edilmiştir.

Sunulan bu doktora tez araştırmasında materyali oluşturan geriatrik köpeklerde ortalama RI değeri 0.77 ± 0.04 olarak ölçüldü. Bu değer sağlıklı ve yetişkin köpeklerde yapılan farklı çalışmalarda (Morrow vd., 1996; Rivers vd., 1997; Novellas vd., 2007; Chang vd., 2010; Ostrowska vd., 2016) elde edildiği rapor edilen ortalama değerlerden daha yüksektir. Yaşlanan böbrekte renal kan akımı azalır, renal yetmezlik gelişmeksizin fonksiyonel glomerul sayısı düşer (Polzin, 1990; Ko ve Galloway, 2002; Ostrowska vd., 2016). Sunulan bu doktora araştırmasında tespit edilen yüksek rezistif indeks değerinin, böbrek yetmezliği gelişmemiş olmakla birlikte, renal yaşlanma ve bahsedilen mekanizmalarla ilişkili olabileceği düşünüldü. Nispi nefron kayıplarına bağlı olasılıkla RI artmış olmakla birlikte RI ile sistatin C, SDMA ve sCr arasında korelasyon görülmemesi, ilerleyen yaşa bağlı olası nefron kayıpları yaşansa dahi, bu kayıp oranının ölçülen parametreleri etkileyecek düzeyde olmaması ile ilişkili olabilir. Bu nedenlerle, geriatrik köpeklerde geniş bir örneklemin ayrıntılı böbrek durumu verileriyle birlikte daha fazla değerlendirilmesi çok değerli olacaktır.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Yaşlanma organ fonksiyonunlarını etkileyen doğal bir sonuçtur. Bu doktora tez çalışmasında geriatrik köpeklerde serum kreatinin, sistatin C, simetrik dimetilarginin ve rezistif indeks parametrelerindeki değişim ve birbirleri ile ilişkileri araştırıldı. Sonuçlar serum simetrik dimetilarginin ve sistatin C konsantrasyonları arasında pozitif yönlü yüksek düzeyde korelasyon olduğunu gösterdi. Ortalama serum kreatinin, sistatin C ve simetrik dimetilarginin değerleri referans aralıktaydı. Rezistif indeks değeri ise bildirilen referans aralığının üzerinde ölçüldü. Biyokimyasal biyobelirteçlerin ortalama konsantrasyonlarında artış gözlenmemiş olması bu araştırmanın önemli bir sonucudur. Bu durum; yaşa bağlı olarak materyali oluşturan geriatrik köpeklerde sonuçları etkileyeilecek ciddi bir renal fonksiyon kaybının veya bir böbrek yetmezliğinin gelişmemiş olduğunu göstermektedir. Kreatinin önemli renal hasar varlığında artarken, simetrik dimetilarginin ve sistatin C yaşa bağlı gelişen nispi renal fonksiyon kaybı ile ilişkili erken dönemde artış gösterebilir. Simetrik dimetilarginin ve sistatin C arasında pozitif yönlü yüksek düzey korelasyon tespit edilirken, bu iki parametre ile kreatinin arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiş olması; simetrik dimetilarginin ve sistatin C'nin daha erken dönemde ve daha az sayıda nefron kaybı ile ilişkili artış gösterebilme eğiliminde olmasıyla ilişkili olabilir. Öte yandan, her ne kadar bu çalışmada kreatinin'in belirlenen ortalama konsantrasyonu referans aralıkta ölçülmüş olsa dahi, geriatrik döneme giren hayvanlarda gelişen kas kütle kayıpları da bu parametrenin daha düşük seviyede seyretmesiyle ilişkili olabilir. Yaşlanan böbrekte renal kan akımı azalmakta, renal yetmezlik gelişmeksizin fonksiyonel glomerul sayısı düşmektedir. Sunulan bu doktora tez araştırmasında elde edilen yüksek RI değerleri olasılıkla bu durumla ilişkilidir. Bununla birlikte, RI artarken serum kreatinin, simetrik dimetilarginin ve sistatin C'nin artmamış olması ise, bu parametrelerde bir yükselmeyi tabloya yansıtacak sayıda fonksiyonel nefron kaybı gelişmemiş olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Sunulan bu çalışma; karşılaştırmalı olarak değerlendirilen parametreler yönüyle önemli veriler ortaya koymuştur. Araştırma verilerimiz beşeri hekimlikte önemli renal biyobelirteçler olarak kullanılan Sistatin C, simetrik dimetilarginin ve RI'nın olasılıkla Veteriner Hekimlik alanında, özellikle geriatrik köpeklerde renal fonksiyonu değerlendirmede kullanılabilir olduğunu göstermektedir.

Tüm bu sonuçlarla birlikte, yapılacak olan; materyal sayısı arttırılmış, belirli bir yaş aralığını, ırkı ve cinsiyeti baz alan yeni araştırmalar ilgili mekanizmaların daha net olarak ortaya konması sağlanabilir.



6. KAYNAKLAR

- Abrahamson, M., Olafsson, I., Palsdottir, A., Ulvsback, M., Lundwall, A., Jensson, O., Grubb, A. (1990). Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochemical Journal* 268, 287–294.
- Adin, C.A., Cowgill, L.D. (2000). Treatment and outcome of dogs with leptospirosis: 36 cases (1990-1998). *J Am Vet Med Assoc.* 216:371-375.
- Agut, A., Soler, M., & Fernández-Del Palacio, M. J. (2020). Changes in Renal Resistive Index Values in Healthy Puppies during the First Months of Life. *Animals: an open access journal from MDPI*, 10(8), 1338.
- Aktas, R.G., Karabay, G., Taskinalp, O., Kutlu, AK. (2010) Electron microscopic evaluation of the secretory mechanisms of renin from juxtaglomerular cells. *Int J Morphol* 28: 723-28.
- Ali, F.B., Ghazi, Abd, AH., Zaid, Abd K. (2014) Histological study to the nephrons of the kidney in Dogs (*Canis familiaris*) in middle of Iraq. *Kufa J Vet Med Sci* 5: 98-103.
- Alilivic, I., Rukavina, D., Ajanovic, A., Crnkic, C., Ohran, H., & Zahirovic, A. (2022). Breed, age, and sex-related variations in hematological and some biochemical parameters in the Tornjak dog. *Turk J Vet Anim Sci* 46(2), 192-200.
- Allen, T.A., Jaenke, R.S., Fettman, M.J. (1987). A technique for estimating progression of chronic renal failure in the dog. *J Am Vet Med Assoc.* 190:866-868.
- Almy, F.S., Christopher, M.M., King, D.P., Brown, S.A. (2002): Evaluation of cystatin C as an endogenous marker of glomerular filtration rate in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16, 45–51
- Apak, H. (2020). Gerontolojiye Yunan mitolojisinden bakmak. *Sosyal Çalışma Dergisi*, 4(1), 33-38.
- Aresu, L. (2015). Aging in the Canine Kidney. *Veterinary Pathology*, 299-308.

- Arınsoy, T., Güngör, Ö., Koçyiğit, İ. (2017). Böbrek Fizyopatolojisi. Türk Nefroloji Derneği Yayınları (s: 199-205). Erişim adresi: Böbrek Fizyopatolojisi, 10, 2017.
- Arora, A.K., Verma, P., Lalit, M., Mahajan, A., Sharma, M. (2012) Variant segmental renal arteries in the right kidney- clinical correlations- A case report. Anat Physiol 2: 1-3.
- Assis, M.M.Q. (2012) Valores da dopplerfluxometria renal em cães clinicamente saudáveis de distintas faixas etárias. Dissertation, Universidade Estadual Paulista B.Júlio Mesquita Filho
- Atzler, D., Schwedhelm, E., Nauck, M. (2014). Serum reference intervals of homoarginine, ADMA, and SDMA in the Study of Health in Pomerania. Clin Chem Lab Med. 52:1835–1842.
- Azuma, Y., Isogai, E., Isogai, H., Kawamura, K. (1994). Canine Lyme disease: clinical and serological evaluations in 21 dogs in Japan. Vet Rec.134:369-372.
- Baetge, C. L., Matthews, N. S. (2012). Anesthesia and analgesia for geriatric veterinary patients. Veterinary Clinics: Small Animal Practice, 42(4), 643-653.
- Baltazar, P.I., Moura, L.S., Pessoa, G.T., Rodrigues, R.P.S., Sanches, M.P., Diniz, A.N., Sousa, F.C.A., Guerra, P.C., Neves, W.C., Giglio, R.F., Alves, J.J.R.P., Souza, F.A.L., Braga, J.F.V., Alves, F.R. (2016) Comparative B-mode and Doppler renal ultrasonography with histopathological findings in dogs positive for canine visceral leishmaniasis. Microsc Res Tech 79:637–645
- Baral, R.M., Dhand, N.K., Freeman, K.P., Krockenberger, M.B., Govendir, M. (2014). Biological variation and reference change values of feline plasma biochemistry analytes. J Feline Med Surg.16:317–325.
- Bariety, J., Mandet, C., Hill, G.S., Bruneval, P. (2006) Parietal podocytes in normal human glomeruli. J Am Soc Nephrol 17: 2770-80.
- Bartges, J.W. (2012). Chronic kidney disease in dogs and cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 42(4):669-92

- Başer, D. F., Civelek, T. (2013). Akut ishalleri neonatal buzağlarda venöz asit-baz durumu ve renal fonksiyon arası korelasyon. *Kocatepe Veterinary Journal*, 6(1), 25-31.
- Bellos, I., Pergialiotis, V., Kontzoglou, K. (2019). Renal resistive index as predictor of acute kidney injury after major surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 50:36-43.
- Bergman, R.A., Cassell, M.D., Sahinoglu, K., Heidger, P.M. (1992). Human doubled renal and testicular arteries. *Ann Anat* 174: 313-315.
- Bigé, N., Lévy, P. P., Callard, P., Faintuch, J. M., Chigot, V., Jousselin, V., & Boffa, J. J. (2012). Renal arterial resistive index is associated with severe histological changes and poor renal outcome during chronic kidney disease. *BMC nephrology*, 13(1), 1-9.
- Bilkei, G., Bölcskei, A. (1995). Kurzmitteilung aus der Praxis: Praktische Erfahrungen bei der Bekämpfung von postoperativer Urämie [Practical experiences in the therapy of postoperative uremic crisis]. *Berl Münch Tierärztl Wschr*. 108:230-232.
- Bode-Boger, S.M., Scalera, F., Kielstein, J.T., Martens-Lobenhoffer, J., Breithardt, G., Fobker, M., Reinecke, H. (2006). Symmetrical dimethylarginine: a new combined parameter for renal function and extent of coronary artery disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 17, 1128–1134.
- Bokenkamp, A., van Wijk, J.A., Lentze, M.J., Stoffel-Wagner, B. (2002). Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and beta2-microglobulin concentrations. *Clinical Chemistry* 48, 1123–1126.
- Boyd, L., Langston, C., Thompson, K. (2008). Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000–2002). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22, 1111-1117
- Bragato, N., Borges N.C., Fioravanti, M. (2017). B-mode and Doppler ultrasound of chronic kidney disease in dogs and cats. *Vet. Res. Commun*. 41:307–315.

- Braun, J.P., Cabe, E., Geffre, A., Lefebvre, H.P., Trumel, C. (2008). Comparison of plasma creatinine values measured by different veterinary practices. *Vet Rec.* 162:215–216.
- Braun, J.P., Lefebvre, H.P., Watson, A. (2003). Creatinine in the dog: a review. *Veterinary Clinical Pathology* 32, 162-179
- Braun, J.P., Perxachs, A., Pecherau, D., De La Farge, F. (2002). Plasma cystatin C in the dog: Reference values and variations with renal failure. *Comparative Clinical Pathology* 11, 44–49.
- Brown, S. A., Finco, D. R., Boudinot, F. D., Wright, J., Taver, S. L. and Cooper, T. (1996). Evaluation of a single injection method, using iohexol, for estimating glomerular filtration rate in cats and dogs. *Am. J. Vet. Res.* 57: 105–110. [Medline]
- Brzin, J., Popovic, T., Turk, V., Borchart, U., Machleidt, W. (1984). Human cystatin, a new protein inhibitor of cysteine proteinases. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 118, 103–109.
- Butler, E.A., Flynn, F.V. (1961). The occurrence of post-gamma protein in urine: A new protein abnormality. *Journal of Clinical Pathology* 14, 172–178.
- Carpenter, R.E., Pettifer G.R., Tranquilli, W.J. (2005). Anesthesia for Geriatric Patients. *Vet Clin Small Animal* 35:571-580.
- Carvalho, C.F., Cerri, G.G., Chammas, M.C. (2009). Parâmetros Doppler velocimétricos das artérias renais e da aorta abdominal em gatos da raça persa. *Ciênc Rural* 39(4):1105–1110
- Carvalho, J.C.F., Chammas, M.C. (2011). Normal Doppler velocimetry of renal vasculature in Persian cats. *J Feline Med Surg*, 13: 399-404.
- Cauwenberghs, N., Kuznetsova, T. (2015). Determinants and prognostic significance of the renal resistive index. *Pulse.* 3:172-178

- Chakrabarti, S., Syme, H.M., Elliott, J. (2012). Clinicopathological variables predicting progression of azotemia in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 26(2):275-281.
- Chang, Y. J., Chan, I. P., Cheng, F. P., Wang, W. S., Liu, P. C., & Lin, S. L. (2010). Relationship between age, plasma renin activity, and renal resistive index in dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 51(3), 335-337.
- Chetboul, V., Daste, T., Gouni, V., Concordet, D., Trehieu-Sechi, E., Serres, F., Lefebvre, H. P. (2012). Renal resistive index in 55 dogs with degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(1), 101-108.
- Choi, B.S., Moon, H.S., Seo, S.H., Hyun, C. (2017). Evaluation of serum cystatin-C and symmetric dimethylarginine concentrations in dogs with heart failure from chronic mitral valvular insufficiency. *Journal of Veterinary Medical Science* 79, 41–46.
- Civelek, T. (2014). Multiple Renal Cyst Case in A Dog: Evaluation of Resistive Index. *Kocatepe Veterinary Journal*, 7(1).
- Clausen, J. (1961). Proteins in normal cerebrospinal fluid not found in serum. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 107, 170–172.
- Cobrin, A. R., Blois, S. L., Kruth, S. A., Abrams-Ogg, A. C. G., Dewey, C. (2013). Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. *Journal of Small Animal Practice*, 54(12), 647-655.
- Concordet, D., Vergez, F., Trumel, C. (2008). A multicentric retrospective study of serum/plasma urea and creatinine concentrations in dogs using univariate and multivariate decision rules to evaluate diagnostic efficiency. *Vet Clin Pathol.* 37:96–103.
- Cowgill, L. D., Segev, G., Vaden, S., Ross, S., Dufayet, C., Cohn, L. A., & Polzin, D. (2023). Differentiation of stable kidney function versus progressive dysfunction in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 37(6), 2241-2250.
- Cowgill, L.D., Polzin, D.J., Elliott, J. (2016). Is progressive chronic kidney disease a slow acute kidney injury? *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 46:995-1013.

- Dahlem, D.P., Neiger, R., Schweighauser, A., Francey, T., Yerramilli, M., Obare, E., Steinbach, S.M. (2017). Plasma symmetric dimethylarginine concentrations in dogs with acute kidney injury and chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31, 799–804.
- Darmon, M., Schnell, D., Zeni, F. (2010). Doppler-based renal resistive index: a comprehensive review. In: Vincent JL (ed) *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Springer, Heidelberg, pp 331–338
- Darmon, M., Schortgen, F., Vargas, F., Liazydi, A., Schlemmer, B., Brun-Buisson, C., Brochard, L. (2011). Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. *Intensive care medicine*, 37, 68-76.
- de Camargo Koch, M., Teixeira, M. A., Alves, L. C. (2013). Análise comparativa entre a imagem ultrassonográfica renal e os valores de ureia e creatinina em 93 cães. *Revista Veterinaria Em Foco*, 11(1).
- de Oliveira Paes-Leme, F., de Souza, E. M., Ceregatti, M. G., Campos, M. T. G., de Melo, P. D. V., & da Costa-Val, A. P. (2022). Cystatin C assay validation using the immunoturbidimetric method to evaluate the renal function of healthy dogs and dogs with acute renal injury. *Veterinary World*, 15(6), 1595.
- Delanaye, P., Cavalier, E., and Pottel, H. (2017). Serum creatinine: Not so simple! *Nephron* 136, 302–8.
- Denic, A., Glasscock, R. J., Rule, A. D. (2016). Structural and functional changes with the aging kidney. *Advances in chronic kidney disease*, 23(1), 19-28.
- DiBartola, S.P., Tarr, M.J., Parker, A.T., Powers, J.D., Pultz, J.A. (1989). Clinicopathologic findings in dogs with renal amyloidosis: 59 cases (1976-1986). *J Am Vet Med Assoc*. 195:358-364.
- Dixon, J.J., Lane, K., Dalton, R.N., MacPhee, I.A., Philips, B.J. (2013). Symmetrical dimethylarginine is a more sensitive biomarker of renal dysfunction than creatinine. *Critical Care* 17, P423.

- Dodman, N.H., Seeler, D.C., Court, M.H. (1984). Aging changes in the geriatric dog and their impact on anesthesia. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*. 6: 1106-1113.
- Donia, M. A., Gomaa, N. A., Abdelmegeid, M., & Nassif, M. N. (2019). Biomarkers versus duplex ultrasonography for early detection of acute kidney injury in dogs: an experimental study. *Slovenian Veterinary Research*, 56.
- Dunaevich, A., Chen, H., Musseri, D., Kuzi, S., Mazaki-Tovi, M., Aroch, I., & Segev, G. (2020). Acute on chronic kidney disease in dogs: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and survival. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(6), 2507-2515.
- Elgazzar, Y. M., Ghanem, M. M., Abdel-Raof, Y. M., Kandiel, M. M., & Helal, M. A. (2022). Evaluation of symmetric dimethylarginine and Doppler ultrasonography in the diagnosis of gentamicin-induced acute kidney injury in dogs. *Environmental Science and Pollution Research*, 1-11.
- El-Khoury, J. M., Bunch, D. R., Hu, B., Payto, D., Reineks, E. Z., Wang, S. (2016). Comparison of symmetric dimethylarginine with creatinine, cystatin C and their eGFR equations as markers of kidney function. *Clinical biochemistry*, 49(15), 1140-1143.
- El-Khoury, J.M., Bunch, D.R., Reineks, E. (2012). A simple and fast liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for measurement of underivatized Larginine, symmetric dimethylarginine, and asymmetric dimethylarginine and establishment of the reference ranges. *Anal Bioanal Chem*. 402:771–779
- Eriksen, K., Grondalen, J. (1984). Familial renal disease in soft-coated Wheaten Terriers. *J Small Anim Pract*. 25:489-500.
- Erlandsen, E.J., Randers, E., Kristensen, J.H. (1999). Evaluation of the Dade Behring N Latex Cystatin C assay on the Dade Behring Nephelometer II system. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 59, 1–8.

- Ettinger, S. J., Feldman, E. C., Côté, E. (2016). Textbook of Veterinary Internal Medicine-Inkling E-Book. Elsevier health sciences.
- Feeman, W.E., Couto, C.G., Gray, T.L. (2003). Serum creatinine concentrations in retired racing Greyhounds. *Vet Clin Pathol.* 32:40–42.
- Finco, D. R., Brown, S. A., Brown, C. A. (1999). Progression of chronic renal disease in the dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 13, 516-528
- Finco, D. R., Brown, S. A., Crowell, W. A. and Barsanti, J. A. (1991). Exogenous creatinine clearance as a measure of glomerular filtration rate in dogs with reduced renal mass. *Am. J. Vet. Res.* 52: 1029–1032. [Medline]
- Finco, D.R., Duncan, J.R. (1976). Evaluation of blood urea nitrogen and serum creatinine concentrations as indicators of renal dysfunction: a study of 111 cases and a review of related literature. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 168, 593–601.
- Finney, H., Newman, D.J., Gruber, W., Merle, P., Price, C.P. (1997). Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). *Clinical Chemistry* 43, 1016–1022.
- Finney, H., Newman, D.J., Price, C.P. (2000). Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann Clin Biochem* 37:49–59.
- Fleck, C., Janz, A., Schweitzer, F. (2001). Serum concentrations of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in renal failure patients. *Kidney Int.* 59:S14–S18.
- Fornaro, M., Clementi, N., & Fornaro, P. (2009). Medicine and psychiatry in Western culture: Ancient Greek myths and modern prejudices. *Annals of General Psychiatry*, 8(21).
- Frangogiannis, N. G. (2012). Biomarkers: hopes and challenges in the path from discovery to clinical practice. *Translational Research* 159, 197-204
- Fricker, M., Wiesli, P., Brandle, M., Schwegler, B., Schmid, C. (2003). Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney International* 63, 1944–1947.

- Gardner, M., & McVety, D. (Eds.). (2017). Treatment and care of the geriatric veterinary patient. John Wiley & Sons.
- Gaschen, L., Menninger, K., Schuurman, H.J. (2000). Ultrasonography of the normal kidney in the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*): morphologic and doppler findings. *J Med Primatol* 29: 76-84.
- Gaspari, F., Perico, N. & Remuzzi, G. (1997). Measurement of glomerular filtration rate. *Kidney International. Supplement* 63, S151-4
- Ghys, L., Paepe, D., Smets, P., Lefebvre, H., Delanghe, J., Daminet, S. (2014a). Cystatin C: a new renal marker and its potential use in small animal medicine. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28, 1152–1164.
- Ghys, L.F., Meyer, E., Paepe, D., Delanghe, J., Daminet, S. (2014b). Analytical validation of a human particle-enhanced nephelometric assay for cystatin C measurement in feline serum and urine. *Veterinary Clinical Pathology* 43, 226–234.
- Glorieux, G., Neirynck, N., Pletnick, A. (2016). Uraemic toxins: overview. In: Turner N, Lamiere N, Goldsmith DJ, et al, editors. *Oxford textbook of clinical nephrology*. 4th edition. Oxford (United Kingdom): Oxford University Press; p. 2161–73.
- Glowaski, M.M. (2002). Anesthesia for the Geriatric Patient. Tufts University North Grafton, MA, USA
- Grauer, G. (2016). Early diagnosis of chronic kidney disease in dogs & cats: use of serum creatinine & symmetric dimethylarginine. *Today's Vet Pract.* 6:68–72.
- Grubb, A. (1992). Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clinical Nephrology* 38, S20–S27.
- Grubb, A., Simonsen, O., Sturfelt, G., Truedsson, L., Thysell, H. (1985). Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Medica Scandinavica* 218, 499–503.
- Hall, J.A., MacLeay, J., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Schiefelbein, H., Paetau-Robinson, I., Jewell, D.E. (2016b). Positive impact of nutritional

- interventions on serum symmetric dimethylarginine and creatinine concentrations in client-owned geriatric cats. *PloS One* 11, doi: 10.1371/journal.pone.0153654.
- Hall, J.A., MacLeay, J., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Schiefelbein, H., Paetau-Robinson, I., Jewell, D.E. (2016c). Positive impact of nutritional interventions on serum symmetric dimethylarginine and creatinine concentrations in client-owned geriatric dogs. *PloS One* 11, doi: 10.1371/journal.pone.0153653.
- Hall, J.A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Almes, K., Jewell, D.E. (2016a). Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine in dogs with naturally occurring chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30, 794–802.
- Hall, J.A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Jewell, D.E. (2014b). Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28, 1676–1683
- Hall, J.A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Melendez, L.D., Jewell, D.E. (2015). Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29, 808–814.
- Hall, J.A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Yu, S., Jewell, D.E. (2014a). 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 mediumchain triglycerides. *Veterinary Journal* 202, 588–596.
- Hanamura, K., Tojo, A., Knugasa, S., Asaba, K., Fujita, T.T. (2012). The resistive index is a marker of renal function, pathology, prognosis, and responsiveness to steroid therapy in chronic kidney disease patients. *Int J Nephrol* 2012:139565
- Hari, P., Ramakrishnan, L., Gupta, R., Kumar, R., Bagga, A. (2014). Cystatin C-based glomerular filtration rate estimating equations in early chronic kidney disease. *Indian Pediatr* 51:273–277.

- Harr, K.E., Flatland, B., Nabity, M., Freeman, K.P. (2013). ASVCP guidelines: allowable total error guidelines for biochemistry. *Vet Clin Pathol.* 2013;42:424–236.
- Harvey, R.C., Paddleford, R.R. (1999). Management of geriatric patients. *Vet Clin N Am Small Anim Pract.* 29:683–99.
- Heiene, R., Moe, L. (1998). Pharmacokinetic aspects of measurement of glomerular filtration rate in the dog: a review. *J Vet Intern Med.* 12 (6):401-414.
- Heine, G. H., Reichart, B., Ulrich, C., Köhler, H., & Girndt, M. (2007). Do ultrasound renal resistance indices reflect systemic rather than renal vascular damage in chronic kidney disease?. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 22(1), 163-170.
- Hokamp, J. A., Nabity, M. B. (2016). Renal biomarkers in domestic species. *Veterinary clinical pathology*, 45(1), 28-56.
- Hoskins, J.D. (2004). The Urinary System. *Geriatrics and Gerontology of the Dog and Cat.* Chapter 19. 311-329.
- Hoskins, J.D., Mccurnin, D.M. (1997). *Geriatrics and Vet. Clin North Am. Small Anim.Pract.* 27:195-616
- Hosotani, Y., Takahashi, N., Kiyomoto, H., Ohmori, K. (2002). A new method for evaluation of split renal cortical blood flow with contrast echocardiography. *Hypertens Res*, 25, 77-83.
- Huber, T.B., Edelstein, C.L., Hartleben, B. (2012). Emerging role of autophagy in kidney function, diseases and aging. *Autophagy.* 8(7):1009-1031.
- Ikee, R., Kobayashi, S., Hemmi, N., Imakiire, T., Kikuchi, Y., Moriya, H., Suzuki, S., Miura, S. (2005). Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. *Am J Kidney Dis* 46:603–609
- Iwasa, N., Takashima, S., Iwasa, T., Iwasa, K., Suzuki, T., Kobatake, Y., Kitagawa, H., Nishii, N. (2018). Serum cystatin C concentration measured routinely is a prognostic marker for renal disease in dogs. *Research in veterinary science*, 119, 122-126.

- Iwasa, N., Takashima, S., Iwasa, T., Kumazawa, R., Nomura, S., Asami, S., & Nishii, N. (2022). Effect of age, sex, and breed on serum cystatin C and creatinine concentrations in dogs. *Veterinary Research Communications*, 46(1), 183-188.
- İnternet Kaynağı 1. International Renal Interest Society IRIS Staging of CKD. (Available at:) http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_Staging_of_CKD_modified_2019.pdf Date: 2023 (Erişim 21 Eylül, 2023).
- Jacob, F., Polzin, D. J., Osborne, C. A. (2002). Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic renal failure in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 220, 1163-1170
- Jacob, F., Polzin, D. J., Osborne, C. A. (2003) Association between initial systolic blood pressure and risk of developing a uremic crisis or of dying in dogs with chronic renal failure. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 222, 322-329
- Jacobs, R.M., Lumsden, J.H., Taylor, J.A., 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. *Canadian Journal of Veterinary Research* 55, 150–154.
- Jansen, B., Valli, V.E.O., Thorner, P., Baumal, R., Lumsden, J.H. (1987). Samoyed hereditary glomerulopathy: serial, clinical and laboratory (urine, serum biochemistry and hematology) studies. *Can J Vet Res.* 51:387-393.
- Jensen, A.L., Bomholt, M., Moe, L. (2001). Preliminary evaluation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay (PETIA) for the determination of serum cystatin C-like immunoreactivity in dogs. *Veterinary Clinical Pathology* 30, 86–90.
- Jepson, R.E., Syme, H.M., Vallance, C., Elliott, J. (2008). Plasma asymmetric dimethylarginine, symmetric dimethylarginine, l-arginine, and nitrite/nitrate concentrations in cats with chronic kidney disease and hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22, 317–324.
- Jewell, D.E., Fritsch, D., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Hall, J.A. (2014b). Feeding reduced protein and phosphorus food to dogs with naturally occurring

- renal disease reduces serum concentrations of creatinine and symmetric dimethylarginine (SDMA). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28, 1079–1080.
- Jewell, D.E., Yu, S., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Hall, J.A. (2014a). In geriatric cats symmetric dimethylarginine (SDMA) responds to changes in GFR whereas serum creatinine responds to changes in lean body mass. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28, 1080.
- Jonkisz, P., Kungl, K., Sikorska, A., Kurosad, A., Nicpon, J. (2010). Cystatin C analysis in the dog: a comparison of turbidimetric and nephelometric assay results. *Acta Veterinaria Hungarica* 58, 59–67.
- Kakimoto, Y., Akazawa, S. (1970). Isolation and identification of NG, NG- nad NG,N'-G-dimethylarginine, Ne -mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl- and galactosyl- δ -hydroxylysine from human urine. *Journal of Biological Chemistry* 245, 5751–5758.
- Kalaycı, Ş. (2018). SPSS Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistik Teknikleri. (9. Baskı). Ankara: Dinamik Akademi.
- Kaseda, R., Iino, N., Hosojima, M., Takeda, T., Hosaka, K., Kobayashi, A., Yamamoto, K., Suzuki, A., Kasai, A., Suzuki, Y., Gejyo, F., Saito, A. (2007). Megalin-mediated endocytosis of cystatin C in proximal tubule cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 357, 1130–1134.
- Kerl, M. E., Cook, C. R. (2005). Glomerular filtration rate and renal scintigraphy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 20, 31-38
- Kielstein, J. T., Veldink, H., Martens-Lobenhoffer, J., Haller, H., Burg, M., Lorenzen, J. M., Kliem, V. (2011). SDMA is an early marker of change in GFR after living-related kidney donation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(1), 324-328.
- Kielstein, J.T., Salpeter, S.R., Bode-Boeger, S.M., Cooke, J.P., Fliser, D. (2006). Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function – a meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 21, 2446–2451.

- Kim, J., Lee, C. M., & Kim, H. J. (2020). Biomarkers for chronic kidney disease in dogs: a comparison study. *Journal of Veterinary Medical Science*, 82(8), 1130-1137.
- King, J. N., Tasker, S., Gunn-Moore, D. (2007). Prognostic factors in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21,906-916
- Kitagawa, H., Kitoh, K., Iwasaki, T., Sasaki, Y. (1997). Comparison of laboratory data in dogs with heartworm caval syndrome surviving and nonsurviving after surgical treatment. *J Vet Med Sci*. 59:609-611.
- Klein, B.G. (2013). *Cunningham's Textbook Of Veterinary Physiology*, Fifth Edition. Elsevier Saunders. 460-494.
- Knight, E.L., Verhave, J.C., Spiegelman, D., Hillege, H.L., de Zeeuw, D., Curhan, G.C., de Jong, P.E. (2004). Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 65:1416–1421.
- Ko, J.K.H., Galloway, D.S. (2002). Anesthesia of the geriatric patient. In: Greene SA, editor. *Veterinary anesthesia and pain management secrets*. Philadelphia: Hanley & Belfus. p. 215–23.
- Kogika, M.M., Hagiwara, M.K., Mirandola, R.M.S. (1993). Experimental citrinin nephrotoxicosis in dog: renal function evaluation. *Vet Hum Toxicol*. 35:136-140.
- Komp, K., Aartsen, M. (2013). Introduction: Older people under the Magnifying Glass, K. Komp & M. Aartsen (Ed.) in, *Old Age In Europe: A Textbook of Gerontology* (p. 1-14). London: Springer.
- Kos, J., S Tabuc, B., Cimerman, N. & Brunner, N. (1998). Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clinical Chemistry* 44, 2556-2557
- Kovarikova, S. (2018). Indirect markers of glomerular filtration rate in dogs and cats: a review. *Veterinární medicína*, 63(9), 395-412.
- Kyhse-Andersen, J., Schmidt, C., Nordin, G., Andersson, B., Nilsson-Ehle, P., Lindstrom, V., Grubb, A. (1994). Serum cystatin C, determined by a rapid,

automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clinical Chemistry* 40, 1921–1926.

Laterza, O.F., Price, C.P., Scott, M.G. (2002). Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 48:699–707.

Levey, A.S., Berg, R.L., Gassman, J.J. (1989). Creatinine filtration, secretion and excretion during progressive renal disease. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group. *Kidney Int Suppl.* 27:S73–S80.

Levy, J.K., Crawford, P.C., Werner, L.L. (2006). Effect of age on reference intervals of serum biochemical values in kittens. *J Am Vet Med Assoc.* 228:1033-1037.

Linnetz, E. H. & Graves, T. K. (2010) Glomerular Filtration Rate in General Small Animal Practice. *Compendium Continuing Education for Veterinarians* 32, E1-E5

Lobetti, R.G., Jacobson, L.S. (2001). Renal involvement in dogs with babesiosis. *J Sth Afr Vet Assoc.* 72:23-28.

Lulich, J., Osborne, C., O'Brien, T., et al. (1992) Feline renal failure: questions, answers, questions. *Compendium Continuing Education for Veterinarians* 14, 127-152

Maden, M., Kılıçkaya, M. C., İyigün, S. S. (2022). Köpek ve Kedilerde Kronik Böbrek Hastalığının Komplikasyonlarına Genel Bakış: Geleneksel Derleme. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, 13(2).

Maher, E.R., Rush, J.E. (1990). Cardiovascular changes in the geriatric dog. *Comp Contin Educ.* 12:921–31.

Mancini, M., Masulli, M., Liuzzi, R. (2013). Renal duplex sonographic evaluation of type 2 diabetic patients. *J Ultrasound Med* 32(6):1033–1040

Marliss, E.B., Chevalier, S., Gougeon, R., Morais, J.A., Lamarche, M., Adegoke, O.A., Wu, G. (2006). Elevations of plasma methylarginines in obesity and ageing are related to insulin sensitivity and rates of protein turnover. *Diabetologia* 49, 351–359

Marynissen, S., Junius, G., Van den Steen, E., Patteet, L., Duchateau, L., Croubels, S., ... & Paepe, D. (2024). Serum symmetric dimethylarginine in older dogs: Reference

interval and comparison of a gold standard method with the ELISA. *Journal of Veterinary Internal Medicine*.

Marynissen, S.J., Smets, P.M., Ghys, L.F., Paepe, D., Delanghe, J., Galac, S., Meyer, E., Lefebvre, H.P., Daminet, S. (2016). Longterm follow up of renal function assessing serum cystatin C in dogs with diabetes mellitus or hyperadrenocorticism. *Veterinary Clinical Pathology* 45, 320–329.

Matos I, Azevedo P, Carreira LM. Pilot study to evaluate the potential use of the renal resistive index as a preliminary diagnostic tool for chronic kidney disease in cats. *J Feline Med Surg*. 2017;20: 940-947.

McDermott, J.R. (1976). Studies on the catabolism of N^gmethylarginine, NG, NG-dimethylarginine and NG, N^gdimethylarginine in the rabbit. *Biochemical Journal* 154, 179–184.

McDermott, R. A., Teefey, S. A., Middleton, W. D., Windus, D. W., & Hildebolt, C. F. (2000, November). The resistive index in renal parenchymal disease: no correlation with histopathologic findings. In *Radiology* (Vol. 217, pp. 560-560).

McKenna, M., Pelligand, L., Elliott, J., Walker, D., Jepson, R. (2020). Clinical utility of estimation of glomerular filtration rate in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 34(1), 195-205.

Menon, M.C., Chuang, P.Y., He, C.J. (2012). The glomerular filtration barrier: components and crosstalk. *Int J Nephrol* 1-9.

Michael, H. T., Mack, R. M., Hegarty, E., McCrann, D. J., Grauer, G. F. (2021). A longitudinal study of the persistence of increased creatinine and concordance between kidney biomarkers in cats and dogs. *The Veterinary Journal*, 276, 105729.

Misbach, C., Chetboul, V., Concordet, D. (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*. 2014;43:371–380.

- Miyagawa, Y., Akabane, R., Ogawa, M., Nagakawa, M., Miyakawa, H., Takemura, N. (2020). Serum cystatin C concentration can be used to evaluate glomerular filtration rate in small dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 82(12), 1828-1834.
- Miyagawa, Y., Akanabe, R., Ogawa, M., Nagkawa, M., Miyakawa, H., Takemura, N. (2021). Serum cystatin C concentration can be used to evaluate glomerular filtration rate in small dogs. *J Vet Med Sci* 82:1828–1834.
- Miyagawa, Y., Takemura, N., Hirose, H. (2009). Evaluation of the measurement of serum cystatin C by an enzyme-linked immunosorbent assay for humans as a marker of the glomerular filtration rate in dogs. *Journal of Veterinary Medical Science* 71, 1169–1176.
- Miyamoto, K. (2001). Evaluation of plasma clearance of inulin in clinically normal and partially nephrectomized cats. *Am. J. Vet. Res.* 62: 1332– 1335. [Medline] [CrossRef]
- Moesgaard, S.G., Holte, A.V., Mogensen, T., Molbak, J., Kristensen, A.T., Jensen, A.L. (2007). Effects of breed, gender, exercise and white-coat effect on markers of endothelial function in dogs. *Res Vet Sci.* 82 (3):409–15.
- Morrow, K. L., Salman, M. D., Lappin, M. R., Wrigley, R. (1996). Comparison of the resistive index to clinical parameters in dogs with renal disease. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 37(3), 193-199.
- Morya, R., Kumar, K.R., & Kumar, P. (2018). Anatomical and Physiological Similarities of Kidney in Different Experimental Animals Used for Basic Studies.
- Mosier, J.E. (1990). Caring for the aging dog in today's practice. *Vet Med* 1990;85:460–71.
- Mosley, C., Grubb, T. (2006). Anesthetic management of the geriatric patient small animal and exotics. *Proceedings of the North American Veterinary Conference*, vol. 20. Orlando (FL), January 7–11;p. 1323–6

- Mullins, L.J., Conway, B.R., Menzies, R.I., Denby, L., Mullins, J.J. (2016). Renal disease pathophysiology and treatment: contributions from the rat. *Dis Model* 9: 1419-1433.
- Muravchick, S. (2000). Anesthesia for the elderly. In: Miller RD, editor. *Anesthesia*. 5th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone;p. 2140–56.
- Murphy, M.E., Tublin, M.E. (2000). Understanding the Doppler RI: impact of renal arterial distensibility on the RI in a hydronephrotic ex vivo rabbit kidney model. *J Ultrasound Med*, 19: 303-314.
- Nabity, M. B. (2018). Traditional renal biomarkers and new approaches to diagnostics. *Toxicologic Pathology*, 46(8), 999-1001.
- Nabity, M.B., Lees, G.E., Bogges, M., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Aguiar, J., Relford, R. (2013a). Correlation of symmetric dimethylarginine with glomerular filtration rate in dogs with chronic progressive renal disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27, 733.
- Nabity, M.B., Lees, G.E., Bogges, M., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Aguiar, J., Relford, R. (2013b). Week-to-week variability of iohexol clearance, serum creatinine, and symmetric dimethylarginine in dogs with stable chronic renal disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27(3), 604-756.
- Nabity, M.B., Lees, G.E., Boggess, M.M., 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. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29, 1036–1044.
- Narayanan, S., Appleton, H. (1980). Creatinine: a review. *Clinical Chemistry* 26, 1119-1126
- Nayak, B.S. (2008). Multiple variations of the right renal vessels. *Singapore Med J* 49: e153-55.
- Ninet, S., Schnell D, Dewitte A, Zeni F, Meziani F, Darmon M. (2015). Doppler-based renal resistive index for prediction of renal dysfunction reversibility: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 30:629-635.

- Novellas, R., Espada, Y., Gopegui, R.R. (2007). Doppler ultrasonographic estimation of renal and ocular resistive and pulsatility indices in normal dogs and cats. *Vet Radiol Ultrasound*, 48 (1), 69-73.
- Novellas, R., Gopegui, R.R., Espada, Y. (2008). Increased renal vascular resistance in dogs with hepatic disease. *Vet J*, 178, 255-260.
- Novellas, R., Ruiz de Gopegui, R., Espada, Y. (2010). Assessment of renal vascular resistance and blood pressure in dogs and cats with renal disease. *Vet Rec*. 166(20):618-23.
- Nyland, T.G., Fisher, P.E., Doverspike, M., Hornof, W.J., Olander, H.J. (1993). Diagnosis of urinary tract obstruction in dogs using duplex Doppler ultrasonography. *Vet Radiol Ultrasound*. 34:348-352.
- Nyland, T.G., Mattoon, S.J., Wisner, R.E. (1995). Physical Principles, Instrumentation and Safety of Diagnostic Ultrasound In: *Veterinary Diagnostic Ultrasound* , Ed: Nyland, T.G., Mattoon, S.G. W.B. Saunders Company, Philadelphia, U.S.A., Part: I s.: 3-18.
- O'Connell, J.M.B., Romeo, J.A., Mudge, G.H. (1962). Renal tubular secretion of creatinine in the dog. *Amer J Physiol*. 20.
- Oberbauer, R. (2008) Biomarkers—A potential route for improved diagnosis and management of ongoing renal damage. *Transplantation Proceedings* 40, S44-S47.
- O'Brien, M.B., McMichael, M.A., Le Boedec, K., Lees, G. (2014). Reference intervals and age-related changes for venous biochemical, hematological, electrolytic, and blood gas variables using a point of care analyzer in 68 puppies. *J Vet Emerg Crit Care*. 24:291-301.
- Oh, T.H.,Youn, H.Y., Han, H.R. (2001). Polycystic kidney disease in mongrel puppy. *J Vet Clin Med*. 18:70-73.
- Omotainse, S.O., Anosa, V.O., Falaye, C. (1994). Clinical and biochemical changes in experimental *Trypanosoma brucei* infection of dogs. *Israel J Vet Med*. 49:36-39.

- O'Neill, D.G., Elliott, J., Church, D.B. (2013). Chronic kidney disease in dogs in UK veterinary practices: prevalence, risk factors, and survival. *J Vet Intern Med.* 27:814-821.
- Onyeausi, B.I., Adeniyi, A.A., Onyeaus, C.G., Ayo, J.O., Ibe, C.S. (2009). A Study of the kidney of the wistar rat in northern guinea savannah zone: The morphometric aspect. *Pak J Nutr* 8: 1040-1042.
- Ostrowska, J., Kiełbowicz, Z., Zaleska-Dorobisz, U., Atamaniuk, W., Pietsch-Fulbiszewska, A., Kinda, W. (2016). Resistive index (RI) obtained in renal interlobar arteries of normal dogs and cats by means of Doppler ultrasonography. *Pak Vet J*, 36(1), 45-48.
- Paddleford, R.R. (1995). Anesthesia. In: Goldston RT, Hoskins JD, editors. *Geriatrics and gerontology of the dog and cat*. Philadelphia: WB Saunders. p. 363–77.
- Padmanabhan, M., Obare, E., Yerramilli, M. (2013). LCMS method development and validation for a potential chronic kidney disease marker symmetric dimethylarginine. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27, 750.
- Paepe, D., Verjans, G., Duchateau, L., Piron, K., Ghys, L., Daminet, S. (2013). Routine health sCreening findings in apparently healthy middle-aged and old cats. *J Feline Med Surg.* 15:8-19.
- Pagitz, M., Frommlet, F., Schwendenwein, I. (2007). Evaluation of biological variance of cystatin c in comparison with other endogenous markers of glomerular filtration rate in healthy dogs. *J Vet Intern Med* 21:936–942.
- Palacio, J., Liste, F., Gascon, M. (1995). Urinary protein/creatinine ratio in the evaluation of renal failure in canine leishmaniasis. *Vet Rec.* 129:567-568.
- Parker, V. & Freeman, L. (2011). Association between body condition and survival in dogs with acquired chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25, 1306-1311.
- Parolini, C., Noce, A., Staffolani, E., Giarrizzo, G.F., Costanzi, S., Splendiani, G. (2009). Renal resistive index and long-term outcome in chronic nephropathies. *Radiology* 252(3):888–896.

- Pascoe, P.J. (2009). Use of opioids and alpha-2 agonists in geriatric patients. European College of Veterinary Anaesthesia and Analgesia Training Day, s 9-13, 4 Mart. Helsinki.
- Peake, M., Whiting, M. (2006). Measurement of serum creatinine—current status and future goals. *Clinical Biochemist Reviews* 27, 173.
- Pedersen, L.G., Tarnow, I., Olsen, L.H. (2006). Body size, but neither age nor asymptomatic mitral regurgitation, influences plasma concentrations of dimethylarginines in dogs. *Res Vet Sci.* 80:336–342.
- Pelander, L., Häggström, J., Larsson, A., Syme, H., Elliott, J., Heiene, R., & Ljungvall, I. (2019). Comparison of the diagnostic value of symmetric dimethylarginine, cystatin C, and creatinine for detection of decreased glomerular filtration rate in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 33(2), 630-639.
- Peralta, C.A., Shlipak, M.G., Judd, S. (2011). Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 305:1545-52.
- Pereira-Correia, J.A., Valentim, L.S., Castro, K.F., Gasque, G.P., Celina, A.F. (2009) Analysis of renal hilum extraparenchymal structures in Brazilian adult human cadavers. *Eur J Anat* 13: 145-53.
- Perondi, F., Lippi, I., Marchetti, V., Bruno, B., Borrelli, A., Citi, S. (2020). How ultrasound can be useful for staging chronic kidney disease in dogs: ultrasound findings in 855 cases. *Veterinary Sciences*, 7(4), 147.
- Pettifer, G.R., Grubb, T.L. (2007). Neonatal and geriatric patients. In: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA, editors. *Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia*. 4th edition. Ames (IA): Blackwell. p. 986–91.
- Platt, J.F. (1992). Duplex Doppler evaluation of native kidney dysfunction: obstructive and nonobstructive disease. *AJR Am J Roentgenol.* 158:1035-1042
- Platt, J.F., Rubin, J.M., Ellis, J.H., Dipietro, M.A. (1989). Duplex Doppler US of the kidney: differentiation of obstructive from nonobstructive dilatation. *Radiology.* 171:515-517

- Polzin, D.J. (1990). The effects of aging on the canine urinary tract. *Vet Med.* 85:472–82.
- Polzin, D.J. (2011). Chronic kidney disease in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 41:15-30.
- Poulik, M.D., Shinnick, C.S., Smithies, O. (1981). Partial amino acid sequences of human and dog post-gamma globulin. *Molecular Immunology* 18, 569–572.
- Preiss, D.J., Godber, I.M., Lamb, E.J. (2007). The influence of a cooked-meat meal on estimated glomerular filtration rate. *Ann Clin Biochem.* 44:35–42.
- Pressler, B.M. (2013). Clinical approach to advanced renal function testing in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 43:1193–208.
- Qiu, X., Liu, C., Ye, Y., Li, H., Chen, Y., Fu, Y., Liu, Z., Huang, X., Zhang, Y., Liao, X. (2017). The diagnostic value of serum creatinine and cystatin c in evaluating glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease: a systematic literature review and meta-analysis. *Oncotarget* 8, 72985–72999.
- Radermacher J, Ellis S, Haller H. (2002). Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension.* 39:699-703.
- Rao, T.R., Rachana, (2011). Aberrant renal arteries and its clinical significance: a case report. *Intl J Anatom Var* 4: 37-39.
- Reece, W. O., Erickson, H. H., Goff, J. P., & Uemura, E. E. (Eds.). (2015). *Dukes' physiology of domestic animals.* John Wiley & Sons. 157-192.
- Relford, R., Robertson, J., Clements, C. (2016). Symmetric dimethylarginine: improving the diagnosis and staging of chronic kidney disease in small animals. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 46(6), 941-960.
- Rentko, V., Nabity, M., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Aguiar, J., Relford, R. (2013). Determination of serum symmetric dimethylarginine reference limit in clinically healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27, 750.
- Reusch, C., Hoerauf, A., Lechner, J., et al. (1994). A new familial glomerulonephropathy in Bernese mountain dogs. *Vet Rec.* 134: 411-415.

- Risch, L., Huber, A.R. (2002). Glucocorticoids and increased serum cystatin C concentrations. *Clinica Chimica Acta* 320, 133–134.
- Rivers, B.J., Walter, P.A., Polzin, D.J., King, V.L. (1997). Duplex Doppler estimation of intrarenal perirenal resistive index in dogs and cats with renal disease. *J. Vet. Intern. Med.* 11:250–260.
- Robinson, T., Harbison, M., Bovée, K.C. (1974). Influence of reduced renal mass on tubular secretion of creatinine in the dog. *Am J Vet Res.* 35:487-491.
- Ruau, C.G., Carney, P.C., Suchodolski, J.S., Steiner, J.M. (2012). Estimates of biological variation in routinely measured biochemical analytes in clinically healthy dogs. *Vet Clin Pathol.* 41:541–547.
- Rudinsky, A.J., Harjes, L.M., Byron, J., et al. (2018). Factors associated with survival in dogs with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2018;32:1977-1982.
- Saldarriaga, B., Pinto, S.A., Ballesteros, L.E. (2008). Morphological expression of the renal artery. A direct anatomical study in a colombian half-caste population. *Int J Morphol* 26: 31-38.
- Samoni, S., Nalesso, F., Meola, M. (2016). Intra-parenchymal renal resistive index variation (IRRIV) describes renal functional reserve (RFR): pilot study in healthy volunteers. *Front Physiol* 7:286
- Sampaio, F.J., Pereira-Sampaio, M.A., Favorito, L.A. (1998). The Pig Kidney as an Endourologic Model: Anatomic Contribution. *J Endourol* 12: 45-50.
- Saraiva, F.H. (2010). O exame ultrassonográfico B-mode, Doppler colorido e pulsado na avaliação da doença renal crônica em felinos. Universidade de São Paulo, Dissertation
- Sargent, H. J., Elliott, J., & Jepson, R. E. (2021). The new age of renal biomarkers: does SDMA solve all of our problems?. *Journal of Small Animal Practice*, 62(2), 71-81.

- Satyapal, K.S., Haffeejee, A.A., Singh, B., Ramsaroop, L., Robbs, J.V., Kalideen, J.M. (2001). Additional renal arteries: incidence and morphometry. *Surg Radiol Anat* 23: 33-38.
- Schwalb, H., Bauernfeind, A., Hensel, H. (1955). Die Wirkung von Natriumfluorid auf die renale Ausscheidung von p-Aminohippursäure, Kreatinin Chlorid und Harnstoff beim Hund [Effects of sodium fluoride on the renal elimination of p-aminohippuric acid, creatinine, chloride, and urea in the dog]. *Arch Exp Pathol Pharmacol*. 224:285-294.
- Schwedhelm, E., Boöger, R.H. (2011). The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. *Nat Rev Nephrol*. 7:275–85.
- Schwedhelm, E., Xanthakis, V., Maas, R. (2011). Plasma symmetric dimethylarginine reference limits from the Framingham offspring cohort. *Clin Chem Lab Med*. 49:1907–1910.
- Seronie-Vivien, S., Delanaye, P., Pieroni, L., Mariat, C., Froissart, M., Cristol, J.P. (2008). Cystatin C: Current position and future prospects. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 46, 1664–1686.
- Sevil, H. T. (2005). Yaşlılığın sosyal anatomisi. Ankara: Sabev Yayınları.
- Shlipak, M.G., Sarnak, M.J., Katz, R. (2005). Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med*. 352:2049-60.
- Simonsen, O., Grubb, A., Thysell, H. (1985). The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 45, 97–101.
- Siroen, M.P., van der Sijp, J.R., Teerlink, T., van Schaik, C., Nijveldt, R.J., van Leeuwen, P.A. (2005). The human liver clears both asymmetric and symmetric dimethylarginine. *Hepatology* 41, 559–565.
- Slocum, J. L., Heung, M. & Pennathur, S. (2012). Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine? *Translational Research* 159, 277-289

- Soldo, D., Brkliacic, B., Bozıkov, V., Drinkovic, I., Hauser, M. (1997). Diabetic Nephropaty; Comparison of Conventional and Duplex Doppler Ultrasonographic Finding. *Acta Radiologica* Vol: 38 s.: 296-302.
- Soumyaranjan, Pati., S. P., Panda, S. K., Acharya, A. P., Senapati, S., Behera, M., & Behera, S. S. (2015). Evaluation of geriatric changes in dogs. *Veterinary World* 8(3):273-278.
- Spatola, L., Andrulli, S. (2016). Doppler ultrasound in kidney diseases: a key parameter in clinical long-term follow-up. *Journal of ultrasound*, 19, 243-250.
- Standring, S. (2005). *Gray's anatomy- The anatomical basis of clinical practice*. Elsevier Churchill Livingstone, New York 1271-1274.
- Stevens, L.A., Schmid, C.H., Greene, T. (2009). Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int.* 75:652-60.
- Stone, E.A., Littman, M.P., Robertson, J.L., Bovée, K.C. (1988). Renal dysfunction in dogs with pyometra. *J Am Vet Med Assoc.* 1988;193: 457-464.
- Sugiura, T., Wada, A. (2009). Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1:1–6.
- Sugiura, T., Wada, A. (2011). Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease: results of a 4-year follow-up. *Clin Exp Nephrol*, 15: 114-120.
- Sunde, K., Nilsen, T., Flodin, M. (2007). Performance characteristics of a cystatin C immunoassay with avian antibodies. *Uppsala Journal of Medical Sciences* 112, 21–37.
- Swanson, R.E., Hakim, A.A. (1962). Stop-flow analysis of creatinine excretion in the dog. *Am J Physiol.* 203:980-984.
- Syme, H. M., Markwell, P. J., Pfeiffer, D. (2006). Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20, 528-535

- Tangri, N., Stevens, L.A., Schmid, C.H. (2011). Changes in dietary protein intake has no effect on serum cystatin C levels independent of the glomerular filtration rate. *Kidney Int.* 79:471-4
- Tenstad, O., Roald, A.B., Grubb, A., Aukland, K. (1996). Renal handling of radio-labelled human cystatin C in the rat. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 56, 409–414
- Torroja, R.N. (2007). Vascular resistance determination with Doppler ultrasound in canine and feline disease. Universidade Autônoma de Barcelona, Thesis.
- Tsukamoto, H., Parker, H.R., Gribble, D.H., Mariassy, A., Peoples, S.A. (1983). Nephrotoxicity of sodium arsenate in dogs. *Am J Vet Res.* 44:2324-2330.
- Tublin, M. E., Bude, R. O., & Platt, J. F. (2003). The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand?. *American Journal of Roentgenology*, 180(4), 885-892.
- Tublin, M. E., Bude, R. O., & Platt, J. F. (2003). The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand?. *American Journal of Roentgenology*, 180(4), 885-892.
- Tublin, M.E., Tessler, F.N., Murphy, M.E. (1999). Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure and the resistive index in isolated, perfused rabbit kidneys. *Radiology*, 213: 258-264
- Ulleberg, T., Robben, J., Nordahl, K. M., Ulleberg, T., and Heiene, R. (2011). Plasma creatinine in dogs: Intra- and inter-laboratory variation in 10 European veterinary laboratories. *Acta Vet Scand* 53, 25. doi: 10.1186/1751- 0147-53-25.
- Urbschat, A., Obermüller, N. & Haferkamp, A. (2011). Biomarkers of kidney injury. *Biomarkers* 16, S22-S30
- Viazzi, F., Leoncini, G., Derchi, L. E., & Pontremoli, R. (2014). Ultrasound Doppler renal resistive index: a useful tool for the management of the hypertensive patient. *Journal of hypertension*, 32(1), 149.
- Warfel, A.H., Zucker-Franklin, D., Frangione, B., Ghiso, J. (1987). Constitutive secretion of cystatin C (gamma-trace) by monocytes and macrophages and its

- downregulation after stimulation. *Journal of Experimental Medicine* 166, 1912–1917.
- Waters, D. (2011). Aging research. Exploring the pet dog paradigm. *ILAR Journal*, 52: 97-105.
- Watson, A.D., Church, D.B., Fairburn, A.J. (1981). Postprandial changes in plasma urea and creatinine concentrations in dogs. *Am J Vet Res.* 42:1878–80.
- Watson, A.D.J., Lefebvre, H.P., Concordet, D., et al. (2002). Plasma exogenous creatinine clearance test in dogs: comparison with other methods and proposed limited sampling strategy. *J Vet Intern Med.* 2002;16:22-33.
- Wehner, A. (2008). Utility of Serum Cystatin C as a Clinical Measure of Renal Function in Dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 44:131-138
- Wehner, A., Hartmann, K., Hirschberger, J. (2008). Utility of serum cystatin C as a clinical measure of renal function in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 44, 131–138.
- Willems, A., Paepe, D., Marynissen, S., et al. (2017). Results of sCreening of apparently healthy senior and geriatric dogs. *J Vet Intern Med.* 31:81-92.
- Winther, S.O., Thiesson, H.C., Poulsen, L.N., Chehri, M., Agerskov, H., Tepel, M. (2012). The renal arterial resistive index and stage of chronic kidney disease in patients with renal allograft. *PLoS One* 7(12):1–6
- Wu, C., Lin, J., Cafrey, J.L., Chang, M., Hwang, J., Lin, Y. (2010). Cystatin C and long-term mortality among subjects with normal creatininebased estimated glomerular filtration rates. *J Am Coll Cardiol* 56:1930–1936.
- Yerramilli, M., Obare, E., Relford, R. (2013). Stability of SDMA (symmetric dimethylarginine) in canine and feline serum and plasma [abstract]. *J Vet Intern Med.* 27:737.
- Yoldas, A., Dayan, M.O. (2014). Morphological characteristics of renal artery and kidney in rats. *Scient World J* 1-7.

- Zhai, J.L., Ge, N., Zhen, Y., Zhao, Q., Liu, C. (2016). Corticosteroids significantly increase serum cystatin C concentration without affecting renal function in symptomatic heart failure. *Clinical Laboratory* 62, 203–207.
- Zhang, J., Hansen, K.M., Pippin, J.W. (2012). De novo expression of podocyte proteins in parietal epithelial cells in experimental aging nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol.* 302(5):F571-F5.

