



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

**KIL KEÇİLERİNDE SERUM SİMETRİK DİMETİLARJİNİN
DÜZEYLERİ İLE ÜRE, KREATİNİN DÜZEYLERİNİN YAŞA
BAĞLI KARŞILAŞTIRILMASI**

Veteriner Hekim Hasan İLBASAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Danışman
Doç. Dr. Burcu Menekşe BALKAN

BURDUR, 2024

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

**KIL KEÇİLERİNDE SERUM SİMETRİK DİMETİLARJİNİN
DÜZEYLERİ İLE ÜRE, KREATİNİN DÜZEYLERİNİN YAŞA
BAĞLI KARŞILAŞTIRILMASI**

Veteriner Hekim Hasan İLBASAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Danışman
Doç. Dr. Burcu Menekşe BALKAN

Bu Araştırma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel
Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından **0755-YL-21** proje
numarası ile desteklenmiştir.

BURDUR, 2024

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmalarım süresince, tez konusunun belirlenmesinde ve çalışmalarımın tüm aşamalarında bilgisini, tecrübesini ve güler yüzünü esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Burcu Menekşe BALKAN'a, bilgi ve tecrübeleri ile bana destek olan Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Orhan KANKAVİ başta olmak üzere hocalarım Prof. Dr. Tülay BÜYÜKOĞLU'na, Prof. Dr. Gonca OZAN KOCAMÜFTÜOĞLU'na, Doç. Dr. Hale ERGİN EĞRİTAĞ'a ve Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Öğretim Üyesi Dr. Öğr. Üyesi Şevkinaz DOĞAN'a, tez çalışmamda analizlerin yürütülmesinde yardımlarından dolayı doktora öğrencisi Doğuş ÖZALKAN'a ve desteklerinden dolayı Hüseyin BILDIRCAN'a, hayatımın her aşamasında olduğu gibi yüksek lisans eğitimimde de desteklerini esirgemeyen aileme teşekkürü bir borç bilirim.



İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	i
KABUL ve ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
ETİK BEYAN	iv
ŞEKİLLER	vi
TABLolar	vii
ÖZET	ix
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Simetrik Dimetilarjinin	4
2.1.1. Simetrik Dimetilarjinin Genel Özellikleri	4
2.1.2. Simetrik Dimetilarjinin sentezi	4
2.1.3. Simetrik Dimetilarjinin Metabolizması	6
2.1.4. Simetrik Dimetilarjinin ve Hastalıklarla ilişkisi	8
2.2. Kıl Keçisi	14
3. GEREÇ ve YÖNTEM	16
3.1. Hayvan Materyali	16
3.2. Yöntem	16
3.2.1. Simetrik Dimetil Arjinin Analizi	16
3.2.2. Serum Üre ve Kreatinin Analizi	18
3.2.3. Verilerin Analizinde Uygulanan İstatistik Yöntemler	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	21
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	24
KAYNAKLAR	25
ÖZGEÇMİŞ	35

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Simetrik Dimetilarjininin Kimyasal Yapısı	4
Şekil 2.2. SDMA ve ADMA'nın Sentezi ve Metabolizması	6
Şekil 3.1. Keçi Simetrik Dimetilarjinin (SDMA) ELISA Kiti Analiz Akış Şeması	17
Şekil 3.2. Simetrik Dimetilarjinin Standart Grafiği	18
Şekil 4.1. Farklı Yaşlı Keçilerde Kan Serum SDMA Düzeyleri	20
Şekil 4.2. Farklı Yaşlı Keçilerde Kan Serum Üre Düzeyleri	20
Şekil 4.3. Farklı Yaşlı Keçilerde Kan Serum Kreatinin Düzeyleri	20



TABLÖLAR

Tablo 4. 1. Farklı Yaşlı Keçilerde Kan Serum SDMA, Üre ve Kreatinin Düzeyleri **19**



SİMGELER ve KISALTMALAR

%	Yüzde
/	Bölü İşareti
~	Yaklaşık
<	Küçüktür
>	Büyüktür
ADMA	Asimetrik Dimetilarjinin
ADPKD	Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı
AGXT2	Alanin-Glioksilat Aminotransferaz
CAT	Katyonik Amino Asit Taşıyıcı
CKD-EPI	Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi İşbirliği
DDAH	Dimetilarjinin Dimetilaminohidrolaz
DMGV	a-keto-δ- (N, N-dimetilguanidino) Valerik Asit
EDTA	Etilendiamintetraasetik Asit
eGFR	Estimate Glomerular Filtration Rate
ESRD	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
g/mol	Gram/Mol
GC-MS	Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
IgA	Immun Glubilün A
IRIS	International Renal Interest Society
IL	İnterlökin
JMJD6	Jumonji domain containing 6
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
MDRD	Böbrek Hastalığında Diyetin Modifikasyonu
mg	Miligram
ml	Mililitre
ng/mL	Nanogram/Mililitre
NMMA	Monometil 1-arginin
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
PAD	Peptidil Arginin Deiminaz
PRMT	Protein Arginin Metiltransferaz
RPM	Dakikadaki Devir Sayısı
SDMA	Simetrik Dimetilarjininin
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör-Alfa
μmol	Mikromolar

ÖZET

Kıl Keçilerinde Serum Simetrik Dimetilarjinin Düzeyleri ile Üre, Kreatinin Düzeylerinin Yaşa Bağlı Karşılaştırılması

SDMA insan hem de hayvan modellerinde böbrek fonksiyonunu belirlemede önemli bir belirteçdir. Böbrek fonksiyonu bozukluğu dışındaki kardiyovasküler risk faktörlerinin de SDMA plazma düzeylerini etkileyebileceği gösterilmiştir. Farklı iklim koşullarına ve arazi tiplerine iyi adapte olan Kıl keçileri, Türkiye’de keçi yetiştiriciliğinde % 96 oran ile en çok yetiştirilen ırktır. Bu tez çalışmasında kıl keçilerinde kan serum Simetrik dimetilarjinin (SDMA), Üre ve Kreatinin düzeylerinin yaşa bağlı değişimlerinin araştırılması amaçlandı. Çalışmada aynı bakım ve besleme şartları altında barındırılan 40 adet dişi Kıl keçisi kullanıldı. Çalışma grupları, grupta 10 adet keçi olacak şekilde 0-12 ay (Grup 1), 1-2 yaş (Grup 2), 2-3 yaş (Grup 3), ve 3-4 yaş (Grup 4), olarak gruplandırıldı. Kan serum örneklerinde Simetrik Dimetil Arjinin analizi tayini ticari kit (SDMA) ELISA Kit protoküle uygun olarak yapıldı. Serum üre ve kreatinin düzeyleri ise otoanalizörde ölçüldü. Dişi keçilerde kan serumunda grup 1, 2, 3 ve 4 ‘de sırasıyla SDMA düzeyleri (ng/mL) $2,43 \pm 0,24$, $3,21 \pm 0,44$, $3,74 \pm 0,32$ ve $4,46 \pm 0,59$ ($p=0,013$); Üre düzeyleri (mg/dL) $20 \pm 1,87$, $24,5 \pm 1,43$, $24,4 \pm 1,82$ ve $19,1 \pm 1,75$ ($p=0,058$); Kreatinin düzeyleri (mg/dL) $0,35 \pm 0,027$, $0,32 \pm 0,020$, $0,34 \pm 0,022$, $0,36 \pm 0,022$ ($p=0,648$) olarak belirlenmiştir. Grup 3 ve 4’de elde edilen SDMA düzeyleri, grup 1 ve 2 ‘de elde edilen değerler göre değerlere göre istatistik olarak anlamlı yüksek bulunurken ($p<0.05$), üre ve kreatinin değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Elde edilen bulgularla, hem farklı yaşlardaki dişi keçilerde SDMA düzeylerinin üre, kreatinin düzeyleri ile birlikte değerlendirilmesi hem de keçilerde SDMA düzeyleri konularında literatür bilgisine katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kıl keçisi, Kreatinin, Simetrik Dimetilarjinin, Üre

ABSTRACT

Age-Related Comparison of Serum Symmetrical Dimethylarginine Levels and Urea, Creatinine Levels in Hair Goats

SDMA is an important marker for determining renal function in both humans and animal models. It has been shown that cardiovascular risk factors additional to renal dysfunction may affect SDMA plasma levels. Hair goats, which are well adapted to different climatic conditions and land types, are the most bred breed in goat breeding in Turkey with a rate of 96%. In this thesis study, it was aimed to investigate the age-related changes in blood serum Symmetric dimethylarginine (SDMA), Urea and Creatinine levels in Hair goats. 40 female Hair goats, housed under the same care and feeding conditions, were used in the study. The study groups were grouped as 0-12 months (Group 1), 1-2 years (Group 2), 2-3 years (Group 3), and 3-4 years (Group 4), with 10 goats in each group. Symmetric Dimethyl Arginine analysis in blood serum samples was performed in accordance with the commercial kit (SDMA) ELISA Kit protocol. Serum urea and creatinine levels were measured on an autoanalyzer. SDMA levels in the blood serum of female goats in groups 1, 2, 3 and 4 were 2.43 ± 0.24 , 3.21 ± 0.44 , 3.74 ± 0.32 and 4.46 ± 0.59 ($p = 0.013$); Urea levels (mg/dL) were 20 ± 1.87 , 24.5 ± 1.43 , 24.4 ± 1.82 and 19.1 ± 1.75 ($p = 0.058$); Creatinine levels (mg/dL) were 0.35 ± 0.027 , 0.32 ± 0.020 , 0.34 ± 0.022 , 0.36 ± 0.022 ($p = 0.648$) respectively. While the SDMA levels (ng/mL) obtained in groups 3 and 4 were found to be statistically significantly higher than the values obtained in groups 1 and 2 ($p < 0.05$), no significant difference was found between urea and creatinine values. The findings contribute to the literature knowledge on both the evaluation of SDMA levels and its comparison together with urea and creatinine levels in female goats of different ages.

Keywords: Creatinine, Hair goat, Symmetric Dimethylarginine, Urea

1. GİRİŞ

Kakimoto ve Akazawa (1970) tarafından ilk kez tanımlandığında, Asimetrik dimetilarjinin (ADMA) ve Simetrik dimetilarjinin (SDMA) L-arginin analogları olduğunu, ancak ADMA ve SDMA'nın doğrudan serbest amino asitten üretilmediği sonucuna varmışlardır (Kakimoto ve Akazawa, 1970). Artık bu moleküllerin büyük ölçüde çekirdekte bulunan ve translayon sonrası metillenmiş ve daha sonra hidrolize edilmiş proteinlerden salındığı bilinmektedir.

ADMA, nitrik oksit sentazın (NOS) en güçlü endojen inhibitörüdür (Oliva-Damaso ve ark., 2019). SDMA, ADMA'da olduğu gibi NOS aktivitesini doğrudan etkilemez ancak l-arjinin taşıyıcılarının güçlü bir rakibidir. Ayrıca SDMA, Henle'nin perfüze döngüsünden l-arjinin alımını bozar. Bu veriler, SDMA'nın aslında arginin kullanılabilirliğini NOS ile sınırlandırarak dolaylı olarak NO sentezini engelleyebileceğini göstermektedir (Bode-Böger ve ark., 2006).

Dimetilarjininler biyokimyacılar tarafından uzun süredir bilinmektedir (Kakimoto ve Akazawa., 1970, McDermott 1976). Son yıllarda bilim insanları esas olarak geleneksel ve geleneksel olmayan kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili olduğu gösterilen asimetrik dimetilarginin (ADMA) üzerine odaklanmışlardır. ADMA, seçilmiş hasta popülasyonlarında kardiyovasküler olayların (Kielstein ve Zoccali; 2005) ve çeşitli kronik böbrek hastalıklarının ilerlemesinin bir belirtecidir (Fliser ve ark., 2005, Ravani ve ark., 2005).

SDMA'nın böbrek fonksiyonunun endojen bir belirteci olduğunu doğrulamak için 2100'den fazla hastadan elde edilen verilerin değerlendirildiği bir meta analizde, plazma SDMA seviyelerinin, kreatinin veya inülin klirensi ile değerlendirilen glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile yüksek oranda ilişkili olduğu gösterilmiştir

Serum kreatinin, GFR ve SDMA arasında çok yakın bir korelasyon olduğu, serum kreatininine eşit olarak, SDMA'nın böbrek fonksiyonunun bir belirteci olarak hizmet edebileceğini belirtilmiştir (Fliser ve ark., 2005). Ancak SDMA, böbrek fonksiyonunun basit bir göstergesinden daha fazlası gibi görünmektedir. Hayvanlarda,

yüksek yağlı ve yüksek kolesterolü diyetin, böbrek fonksiyonunu etkilemeden (Yu ve ark., 1994), SDMA serum düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (Bode-Böger ve ark., 1996; Yu ve ark., 1994). Bu veriler böbrek fonksiyonu bozukluğu dışındaki kardiyovasküler risk faktörlerinin SDMA plazma düzeylerini etkileyebileceğini göstermektedir. Ayrıca yoğun bakım hastalarında yüksek SDMA düzeyinin, toplam sıralı organ yetmezliği değerlendirme skoru ile ADMA'ya göre çok daha iyi korele olduğu ve hem böbrek hem de karaciğer yetmezliği ile ilişkisi olduğu belirtilmiştir (Bode-Böger ve ark., 2006; Nijveldt ve ark., 2003).

İlk kez 1970 yılında insan idrarında izole ve karakterize edililen ADMA, nitrik oksit sentazın (NOS) en güçlü endojen inhibitörüdür. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda daha yüksek seviyelere sahip olduğu tespit edilmiştir. ADMA'nın diyaliz hastalarında kardiyovasküler sonuç ve mortalitenin önemli bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Öte yandan, başlangıçta SDMA'nın zararsız bir molekül olduğu düşünülse de artık bunun hem insan hem de hayvan modellerinde böbrek fonksiyonunu belirlemede önemli bir belirteç olduğunu ve diyalizdeki hastalarda yüksek SDMA seviyelerinin görüldüğü bilinmektedir. Bugün ADMA ve SDMA'nın sadece üremik toksinler değil aynı zamanda mortalite ve kardiyovasküler hastalık için bağımsız risk belirteçleri olduğunu bilinmektedir (Oliva-Damaso ve ark., 2019).

Türkiye’de keçi yetiştiriciliğinde kıl keçisi % 98 oran ile en çok yetiştirilen ırktır (TÜİK, 2024). Kıl keçileri farklı iklim koşullarına ve arazi tiplerine iyi adapte olmuşlardır. Ormanlara yakın yüksek rakımlı köylerde yetiştirilirler (Koncagül ve ark., 2011; Karaşahin ve ark., 2022).

Keçi hastalıkları, çiftçilerde büyük ekonomik kayıplara neden olabilir (Alhaji Bukar ve Musa Mabub, 2023). Keçilerin kardiyovasküler sistemini çeşitli hastalıklar etkileyebilir. Başlıca konjenital defektler ventriküler septal defektler ve ektopia kordistir. Keçilerin kalp sağlığını etkileyen beslenme hastalıkları arasında beslenmeyle ilgili miyodejenerasyon yer alır (Soto-Blanco ve ark., 2024).

Bu tez çalışmasında kıl keçilerinde kan serum Simetrik dimetilarginin (SDMA), Üre ve Kreatinin düzeylerinin yaşa bağlı değişimlerinin araştırılması amaçlandı. Elde

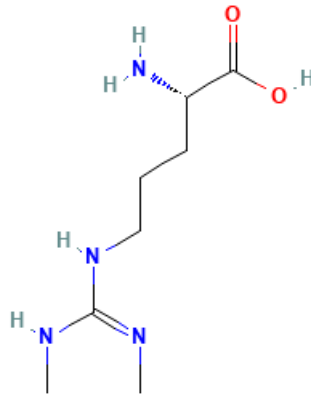
edilen bulgularla, hem farklı yaşlardaki keçilerde SDMA düzeylerinin üre, kreatinin düzeyleri ile birlikte değerlendirilmesi hem de keçilerde SDMA düzeyleri ile ilgili literatür bilgisine katkı sağlanması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Simetrik Dimetilarjinin

2.1.1. Simetrik Dimetilarjinin Genel Özellikleri

Simetrik dimetilarjinin (SDMA), metillenmiş bir arginin amino asididir (Şekil 2.1.). SDMA, L-arginin kalıntılarının intranükleer metilasyonundan türetilir ve proteolizden sonra sitoplazmaya salınır. Arginin kalıntılarının metilasyonu, protein arginin N-metil transferazlar adı verilen bir enzim grubu tarafından katalize edilir (Kielstein ve ark. 2006). SDMA, 202 g/mol gibi küçük bir moleküler boyuta sahiptir. SDMA, pozitif bir yüke sahip olduğundan ve glomerüler filtrasyonla filtrelenebildiğinden geniş bir renal klirensi vardır. Bu sayede iyi bir böbrek biyobelirtecidir (Glorieux ve ark., 2016; Kielstein ve ark., 2006; Taşcene ve ark., 2019).



Şekil 2.1. Simetrik Dimetilarjinin Kimyasal Yapısı (NIH, 2024)

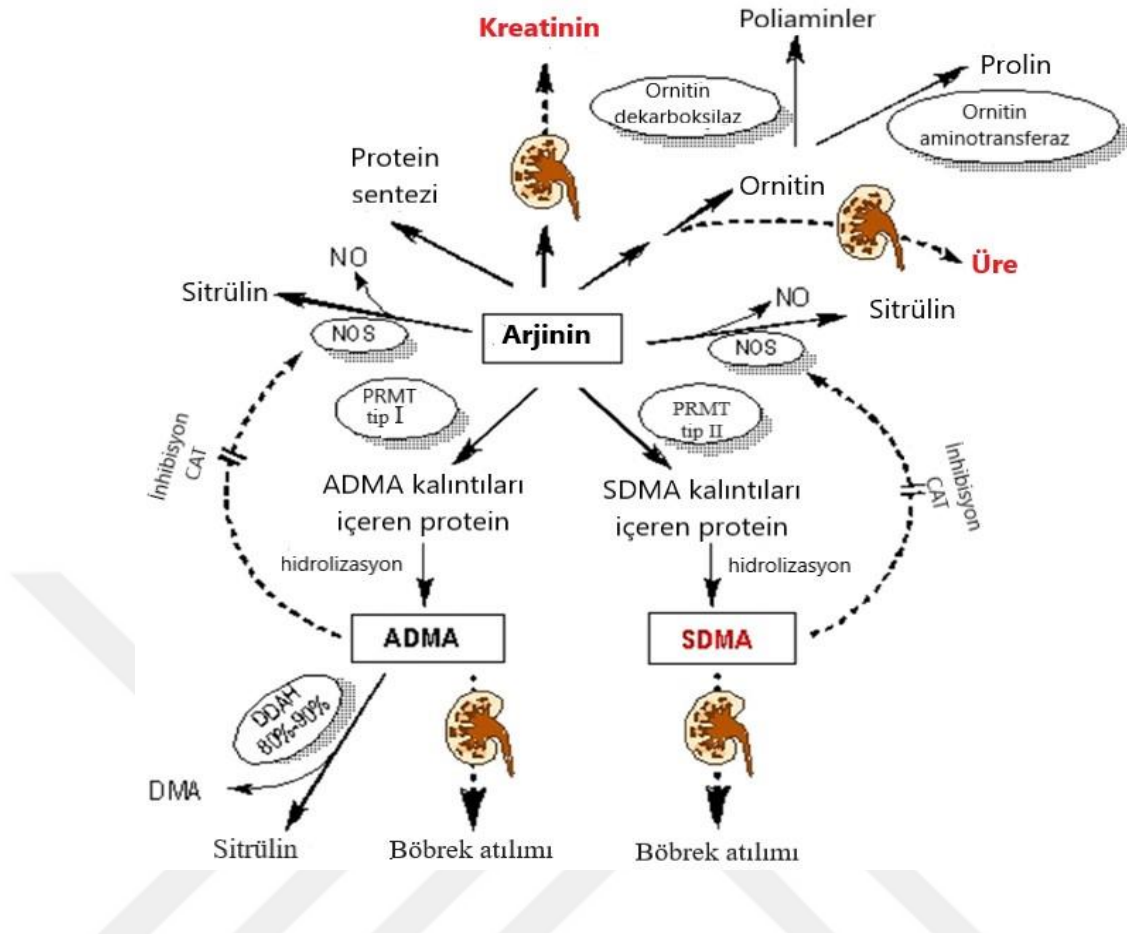
2.1.2. Simetrik Dimetilarjinin sentezi

Proteinojenik olmayan amino asitler, doğal olarak kodlanmayan veya organizmaların genetik kodunda bulunmayan amino asitlerdir. Bazıları proteinlerde bulunan proteinojenik amino asitlerin yan zincirlerinin translasyon sonrası modifikasyonu ile oluşur. Proteinle birleştirilmiş ADMA, translasyon sonrası metilasyonla oluşturulur. İki metil grubu, bir protein arginin metiltransferaz ailesi (PRMT'ler) tarafından proteinlerdeki argininin, guanidin grubunun terminal nitrojen

atomlarından birine yerleştirilir (Morales ve ark., 2016). Terminal guanidin nitrojenlerinin her birinde bir metil grubunun konumlandırıldığı SDMA, ADMA'nın yapısal bir izomeridir. Bugüne kadar dokuz insan PRMT geni klonlanmış ve PRMT'ler tip I, tip II veya tip III aktiviteye sahip enzimlere bölünmüştür. Tip I PRMT'ler (PRMT-1, -3, -4, -6 ve -8) ADMA üretirken, tip II PRMT'ler (PRMT-5 ve -9) SDMA üretir. Peptidil arginin deiminazlar (PAD'ler), proteinler içindeki arginin kalıntılarının metilasyonunu bloke ederek sitrulline dönüştürse de (Raijmakers ve ark., 2007), PAD'ler demetilaz değildir. İlk arginin demetilaz JMJD6 tanımlanmıştır (Chang ve ark., 2007), ancak JMJD6'nın proteinle birleşmiş ADMA ve SDMA'nın demetilasyonunda doğrudan bir rolü olduğu doğrulanmamıştır (Böttger ve ark., 2015).

Hem ADMA hem de SDMA, endojen olarak üretilir (Leone ve ark., 1992). ADMA ve SDMA, proteine bağlı L-arginin'in tip I ve II protein arginin metiltransferazlar (PRMT'ler) tarafından monometilasyonundan ve ayrıca ADMA ve SDMA'nın protein bozunması yoluyla serbest bırakılmasıyla oluşur. Bununla birlikte, ADMA aynı zamanda proteine bağlı monometilargininin tip I PRMT'ler tarafından asimetrik dimetilasyonuyla da üretilirken, SDMA ayrıca proteine bağlı monometilargininin tip II PRMT'ler tarafından asimetrik demetilasyonundan da türetilir (Morales ve ark., 2016). ADMA ve SDMA'nın eksojen veya diyetle alım kaynağı da olabilir, ancak bunun kesin katkısı bilinmemektedir (Schlesinger ve ark., 2016).

Memelilerde ADMA ve SDMA'ya ek olarak üçüncü bir metilarginin kalıntısı (N^G monometil-l-arginin (NMMA)) üretilir. NMMA düzeyleri ADMA ve SDMA'nınkinden çok daha düşük olduğundan, NOS inhibitörü olarak işlev görmesi dışında klinik durumlardaki patofizyolojik rolüne ilişkin çok az bilgi mevcuttur (Palm ve ark., 2007). SDMA ve ADMA'nın sentezi ve metabolizmasıyla ilgili biyokimyasal yollar Şekil 2.2.'de gösterilmektedir.



Şekil 2.2. SDMA ve ADMA'nın Sentezi ve Metabolizması (Zhang ve ark., 2018).

2.1.3. Simetrik Dimetilarjinin Metabolizması

Proteolizin ardından serbest ADMA ve SDMA salınır. Sağlıklı bir yetişkin günde 60 mg (~300 µmol) ADMA üretir ve bunun yaklaşık %20'si böbrekler yoluyla idrarla atılırken (Bode-Böger ve ark., 2007), SDMA'nın eliminasyonu büyük ölçüde idrarla atılımına bağlıdır. Serbest ADMA ve SDMA, l-arginin ile ortak bir taşıma sürecini paylaşır ve bu nedenle katyonik amino asit taşıyıcı (CAT) ailesi aracılığıyla hücrelerin içine veya dışına taşınabilir (Teerlink ve ark., 2009).

Dolaşımdaki ADMA bu nedenle enzimatik bozunma için böbrek, beyin ve karaciğer gibi önemli organlara taşınabilir. Bugüne kadar, üç enzimin ADMA'yı metabolize ettiği rapor edilmiştir. Bunlar; dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz-1 (DDAH-1) ve -2 (DDAH-2) ile alanin-glioksilat aminotransferaz 2 (AGXT2) (Leiper, 2005; Rodionov ve ark., 2014). Bu enzimler ağırlıklı olarak böbrek, beyin, pankreas

ve karaciğerde eksprese edilir. DDAH I ağırlıklı olarak nöronal nitrik oksit sentaz (NOS) eksprese eden dokularda bulunurken, DDAH II endotelial NOS eksprese eden dokularda bulunur (Leiper 2005). Bunların arasında DDAH'lar ADMA'yı sitrülün ve dimetilamine metabolize eder (Leiper, 2005; Rodionov ve ark., 2014). Benzer şekilde ADMA, AGXT2 enzimi tarafından a-keto- δ - (NG,NG-dimetilguanidino) valerik asit (DMGV)'e transaminasyona tabi tutulabilir (Rodionov ve ark., 2014).

ADMA esas olarak dimetilarginin dimetilaminohidrolaz (DDAH) 1 ve 2 (Leiper ve ark., 2007) metabolizması yoluyla ve daha az derecede alanin glioksilat aminotransferaz 2 (AGTX2) (Caplin ve ark., 2012), bütilyasyon ve metilasyon (Ogawa ve ark., 1987) yoluyla atılır; renal atılım ise ikincil ve daha az önemli olan atılım yoludur (Ronden ve ark., 2012). SDMA'nın ana eliminasyon yolu renal atılımdır, metabolizma ise minör bir eliminasyon yoludur (Ronden ve ark., 2012). SDMA, DDAH için bir substrat olmadığından, DDAH tarafından hiçbir SDMA metabolize edilmez. Alanin glioksilat aminotransferaz 2 (AGXT2), SDMA'yı DMGV'ye (α -keto- δ - (N, N-dimetilguanidino) valerik asit) metabolize eden ana enzimdir (Caplin ve ark., 2012) ve aynı zamanda bütilyasyon ve metilasyona da katkıda bulunur (Ogawa ve ark., 1987). ADMA dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz tarafından sitrülün ve dimetilamine metabolize edilirken, SDMA bu yolla metabolize edilmez (Leiper ve ark., 1999). SDMA'nın renal atılım yoluyla kesin olarak elimine edildiği görülmektedir (Kielstein ve ark., 2002; Marescau ve ark., 1997). ADMA'nın, AGXT2 enzimi tarafından, öncelikle böbreklerde eksprese edilen bir mitokondriyal aminotransferaz olan DMGV'ye transaminasyon yoluyla da metabolize edilmesi (Rodionov ve ark., 2010), proteinürisi daha yüksek olan hastalarda, glomerüler filtrasyon hızından (GFR) bağımsız olarak neden daha yüksek ADMA düzeylerine sahip olduğunu (Caglar ve ark., 2006), otozomal dominant polistik böbrek hastalığı (ADPKD) veya IgA nefropatisi olan hastalarda ADMA'nın neden erken ortaya çıktığını açıklayabilir (Kielstein ve ark., 2002).

Bununla birlikte, SDMA neredeyse yalnızca renal atılım yoluyla uzaklaştırılır (Akazawa ve Kakimoto, 1970), ancak AGXT2, SDMA metabolizasyonuna katkıda bulunmayan DDAH'ın aksine, SDMA'yı da metabolize edebilir. Bu, belirli hasta gruplarında böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde SDMA'nın CKD-EPI

(Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi İşbirliği) ve MDRD'den (Böbrek Hastalığında Diyetin Modifikasyonu- Modification of Diet in Renal Disease) türetilmiş tahmini glomerüler filtrasyon hızı hesaplamalarından daha iyi bir belirteç olduğu bulgusunun bir açıklaması olabilir (Tutarel ve ark., 2011) ve aynı zamanda canlı böbrek nakillerinden sonra GFR değişiminin erken bir belirteci gibi görünmektedir (Kielstein ve ark., 2011). Ancak SDMA ve ADMA'nın eliminasyonu sadece böbreklere bağlı değildir. Karaciğer de bu moleküllerin önemli bir kısmını temizleme kapasitesine sahiptir (Nijveldt, 2003; Oliva-Damaso ve ark., 2019; Schepers ve ark., 2014; Siroen ve ark., 2005).

Plazma ve doku ADMA seviyeleri büyük ölçüde DDAH'ların ve AGXT2'nin ekspresyonunu ve aktivitesini etkileyen faktörlere bağlıdır. Hiperglisemi (Sorrenti ve ark., 2006), oksidatif stres (Tain ve ark., 2010) ve anjiyotensin II uygulaması (Brands ve ark., 2004) dahil olmak üzere DDAH'ların ekspresyonunun ve/veya aktivitesinin çeşitli inhibisyon mekanizmaları tanımlanmıştır (Palm ve ark., 2007). DDAH'lardan farklı olarak, öncelikle böbrekte eksprese edilen bir mitokondriyal aminotransferaz olan AGXT2, yalnızca ADMA'yı değil aynı zamanda SDMA'yı da metabolize edebilir (Rodionov ve ark., 2014). Bununla birlikte, AGXT2 aracılı dimetilarginin metabolizması yolu nispeten az ilgi görmüştür ve bu mekanizmanın metabolik yolu hala tam olarak anlaşılamamıştır. Yalnızca D-β-aminoizobütirik asidin ADMA ve SDMA'nın AGXT2 aracılı metabolizmasını inhibe edebildiği göstermiştir (Kittel ve ark., 2013).

2.1.4. Simetrik Dimetilarjinin ve Hastalıklarla ilişkisi

2.1.4.1. Simetrik Dimetilarjinin ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

ADMA'nın diyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalıklar ve mortalitenin önemli bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Öte yandan, SDMA'nın başlangıçta zararsız bir molekül olduğu düşünülse de, artık hem insan hem de hayvan modellerinde böbrek fonksiyonunun olağanüstü bir belirteci olduğunu bilinmektedir. Ayrıca, diyalizdeki ESRD hastalarında en yüksek SDMA düzeyleri görülüyor. Günümüzde ADMA ve SDMA'nın sadece üremik toksinler değil aynı zamanda mortalite ve kardiyovasküler

hastalık (KVVH) için bağımsız risk belirteçleri olduğunu bilinmektedir (Oliva-Damaso ve ark., 2019).

Aynı şekilde, Schlesinger ve ark., (2016) tarafından yapılan meta-analizde de, ADMA'nın yanı sıra SDMA'nın da tüm nedenlere bağı mortalite ve kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk belirteci olduğu gösterilmiştir. Daha yüksek SDMA düzeylerine sahip hastaların herhangi bir nedenden ölme riski daha yüksektir; bu ilişki genel popülasyonda daha güçlü, kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda ise daha zayıftır. Ancak böbrek yetmezliği olan hastalarda, muhtemelen SDMA'nın böbrek fonksiyonundaki değişikliklere karşı çok duyarlı bir belirteç olması nedeniyle ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Schlesinger ve ark., 2016).

Kardiyovasküler hastalık ile ilgili olarak SDMA, diğer gruplarla karşılaştırıldığında genel popülasyonda yine daha güçlü olan daha yüksek bir kardiyovasküler hastalık risk artışı ile ilişkilendirilmiştir (Schlesinger ve ark., 2016). Kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabette önemli bir komplikasyondur (Gaede ve ark., 2008; Gaede ve ark., 2016). Tip 2 diyabette risk tahminini iyileştirebilecek biyobelirteçler için araştırmalar devam etmektedir. SDMA ve ADMA, yapısal olarak L-arginin ile ilişkili dimetilarjininlerdir. Biyolojik fonksiyonları nedeniyle her iki belirteç de kardiyovasküler biyobelirteçler olarak araştırılmıştır. ADMA, farklı kardiyovasküler risk seviyelerinde (Schlesinger ve ark., 2016; Willeit ve ark., 2015) ve tip 1 diyabette (Lajer ve ark., 2008; Tarnow ve ark., 2004), çeşitli popülasyonlarda kardiyovasküler hastalık ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Kesitsel çalışmalarda tip 2 diyabetli ve makrovasküler hastalığı olan kişilerde yüksek ADMA düzeyleri bildirilmiş olmasına rağmen (Celik ve ark., 2014; Krzyzanowska ve ark., 2007) prognostik değerle ilgili çelişkili sonuçlar vardır (Anderssohn ve ark., 2014; Boger ve ark., 2009). ADMA için görülen ilişkilerin yapısal izomer SDMA içinde geçerli olup olmadığı bilinmemektedir. Yapılan bir meta-analiz, yüksek SDMA'nın farklı popülasyonlarda kardiyovasküler hastalık ve mortalite için bir risk faktörü olduğunu ve en güçlü ilişkilerin genel popülasyonda gözlemlendiğini göstermiştir (Schlesinger ve ark., 2016). Tip 2 diyabette SDMA ile ilgili çalışmalar azdır; ancak kesitsel bir çalışma, kardiyovasküler hastalığı olan

kişilerde SDMA'nın daha yüksek olduğunu göstermiştir (Krzyzanowska ve ark., 2007).

SDMA, böbrek fonksiyonunun mükemmel bir belirteci olmasının yanı sıra, NO sentezi üzerinde dolaylı bir etkiye de sahip olabilir. SDMA, L-arginin'in hücre içi alımına aracılık eden taşıyıcısını (Closs ve ark., 1997) ve renal tübüler arjinin emilimini inhibe eder (Tojo ve ark., 1997). Bu iki mekanizma, L-arjinin alımına müdahale ederek NO sentezini dolaylı olarak inhibe edebilir. İn vitro, fizyolojik aralıktaki SDMA konsantrasyonu endotel hücrelerinde NO üretimini inhibe eder (Bode-Boger ve ark., 2006). Ayrıca, plazma SDMA seviyeleri, plazma L - arginin/ADMA oranıyla negatif ilişkilidir. Yani in vivo NO üretiminin bir göstergesidir ve SDMA ile kardiyovasküler enfarktüs arasında anlamlı bir pozitif çok değişkenli ilişki ($p < 0.001$) vardır (Bode-Boger ve ark., 2006).

SDMA'nın kardiyovasküler hastalıklarla olan bu ilişkisinin, NO sentezi üzerindeki dolaylı etkilerinden ve/veya böbrek fonksiyonuyla olan ilişkisinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı bilinmemektedir. SDMA'nın prognostik değerini destekleyen, yoğun bakım ünitesindeki ağır hastalarda gerçekleştirilen bir çalışmada, yüksek plazma SDMA düzeylerinin, toplam sıralı organ yetmezliği değerlendirilmesiyle ADMA'dan daha iyi korele olduğu ve hem böbrek hem de karaciğer yetmezliğini gösterdiği belirlenmiştir (Nijveldt ve ark., 2003).

2.1.4.2. SDMA ve Kronik Böbrek Hastalığı

SDMA esas olarak böbrekler tarafından atıldığından, böbrek fonksiyonun belirlenmesinde kullanılan parametreler SDMA ile yakın bir ilişki göstermektedir. SDMA, böbrek fonksiyonunun mükemmel bir belirtecidir ve belirli popülasyon gruplarında böbrek fonksiyonunun değerlendirilmede CKD-EPI ve MDRD'den türetilmiş eGFR'den daha erken geliştiği gösterilmiştir (Kielstein ve ark., 2011; Tutarel ve ark., 2011;)

Kronik böbrek hastalığında (KBH), SDMA, ADMA'ya kıyasla interleukin (IL)-6 ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) düzeyleriyle daha anlamlı korelasyon

göstermiştir (Schepers ve ark., 2011). SDMA ayrıca yüksek yoğunluklu lipoproteini (HDL) değiştirerek endotel hasarına neden olmuştur (Speer ve ark., 2013). Artan SDMA seviyeleri ile kardiyovasküler risk faktörleri ve daha kötü sonuçlar arasında bir ilişki olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Caplin ve ark., 2012; Schepers ve ark., 2011; Tutarel ve ark., 2013; Bode-Böger ve ark., 2006; Meinitzer ve ark., 2007; Siegerink ve ark., 2013; Schulze ve ark., 2010; Busch ve ark., 2006; Lüneburg ve ark., 2012; Cavalca ve ark., 2012).

Her ne kadar SDMA ileri yaşla ilişkili olsa da, hipertansif ergenlerde (Goonasekera ve ark., 1997) ve KBH'li çocuklarda da (Kuo ve ark., 2012) artmaktadır ve ayrıca her iki durumda da böbrek fonksiyonuyla korelasyon gösterir. Yüksek SDMA düzeylerinin KBH hastalarında son dönem böbrek hastalığının ilerlemesinde de önemli bir rol oynadığı görülmektedir (Busch ve ark., 2006). Son zamanlarda, SDMA'nın KBH ilerlemesinde ve diyaliz almayan KBH hastalarında aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkta potansiyel patofizyolojik rolü analiz edilmiş ve SDMA'nın KBH ilerlemesini ve aterosklerotik kardiyovasküler olaylarla diğer metilargininlerden daha ilişkili olduğu gösterilmiştir (Emrich ve ark., 2018).

Diyalizin SDMA düzeylerini nasıl etkilediği iyi bilinmemektedir. Her iki molekülün de aynı moleküler ağırlığa sahip olmasına rağmen, tek bir diyaliz seansının SDMA plazma düzeylerini ADMA düzeylerinden daha etkili bir şekilde azaltabileceğini (%40'a karşı %23) belirtmişlerdir (Anderstam ve ark., 1997; Oliva-Damaso ve ark., 2019; Schepers ve ark., 2014).

Metabolomiklerin kullanımı, dimetilargininler gibi kronik böbrek hastalığının yeni biyobelirteçlerinin tanımlanmasında etkili olmuştur (Hoche ve ark., 2017). ADMA ve SDMA'nın başlangıçta böbrek yetmezliğinde biriktiği rapor edilmiştir (Vallance ve ark., 1992). ADMA'nın akut böbrek hasarının bir belirtici olduğu (Heunisch ve ark., 2017), Tip 1 diyabette GFR'deki düşüş oranının arttığını ve son dönem böbrek hastalığının gelişimini öngördüğü rapor edilmiştir (Lajer ve ark., 2008). Ayrıca, Tip 2 diyabette böbrek fonksiyon bozukluğunun varlığıyla ilişkilidir (Krzyzanowska ve ark., 2007; Looker ve ark., 2015; Zobel ve ark., 2017).

Vallance ve ark., (1992), çalışmalarında böbrek yetmezliğinde ADMA birikimini değerlendirdikleri ve in vitro nitrik oksit (NO) oluşumu üzerinde SDMA'nın etkisini gösteremedikleri için bu maddeye çok az ilgi gösterilmiştir. Bununla birlikte, çeşitli çalışmalardan elde edilen veriler, SDMA'nın insanlarda olduğu kadar kemirgenlerde de böbrek fonksiyonu parametreleriyle iyi korelasyon gösterdiğini ileri sürmektedir (Al Banchaabouchi ve ark., 2000). Total nefrektomi sonrasında plazma SDMA seviyeleri kreatinin ve kan üre nitrojenine paralel olarak artar (Carello ve ark., 2006). Köpeklerde SDMA'nın serum kreatinin ile de iyi korele olduğu gösterilmiştir (Goonasekera ve ark., 1997; Pedersen ve ark., 2006).

SDMA ile yerleşik GFR tahminleri arasında mükemmel bir korelasyon olmasına rağmen, SDMA'nın ideal bir GFR belirteci için tüm kriterleri, yani diğer hastalıklardan etkilenmeyen stabil üretim hızı, serbest glomerüler filtrasyon ve tübüler yeniden emilim eksikliği gibi tüm kriterleri karşılayıp karşılamadığı bilinmemektedir. Bununla birlikte, mevcut bilgiler üzerinde yapılan meta analizde, SDMA'nın böyle bir belirteç olarak umut vaat ettiğini göstermektedir. Toplam 2136 hastayı kapsayan meta-analizde yer alan 18 çalışmanın her biri, SDMA ile böbrek fonksiyonu arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermiştir (Jan ve ark., 2006). Tip I diyabet hastalarında krom EDTA klirensi kullanarak değerlendirmiş ve SDMA ile böbrek fonksiyonu arasında çok güçlü bir korelasyon gözlemlemiştir. Bu yüksek korelasyonlar, GFR ölçümü için altın standart olan inülin klirensi kullanıldığında (Kielstein ve ark., 2002) veya çeşitli derecelerde böbrek fonksiyonu olan çocuklar incelendiğinde de görülmektedir (Goonasekera ve ark., 1997).

SDMA ve böbrek fonksiyonu arasındaki yüksek korelasyon klinik öneme sahiptir. Çünkü serum kreatinininden elde edilen GFR değerlendirmeleri, GFR'deki orta dereceli azalmalara duyarsızdır ve kas kütlesi, protein alımı, yaş ve cinsiyete bağlı olarak kişiler arası önemli değişkenlik nedeniyle değerlendirme karmaşık hale gelir (Kim ve ark., 1969). Ayrıca, 24 saatlik idrar toplama işlemlerinin doğru bir şekilde elde edilmesi yoğun emek gerektirir ve belirli hasta popülasyonlarında gerçekleştirilmesi zordur. Bu nedenle yeni, stabil, kullanışlı ve klinik olarak güvenilir bir GFR belirteci olarak, katyonik, glikosile edilmemiş, düşük moleküler ağırlıklı bir proteinaz olan sistatin-C çalışılmıştır (Dharnidharka ve ark., 2002). SDMA, özellikle

yeni ortaya çıkan kardiyovasküler risk faktörü ADMA ile birlikte ölçüldüğünde, diğer yeni belirteçlere göre avantajlara sahip olabilir. ADMA analizine yönelik HPLC veya gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) teknolojileri de hiçbir ek çaba gerektirmeden SDMA değerleri belirlenebilir.



2.2. Kıl Keçisi

Türkiye’de keçi yetiştiriciliğinde kıl keçisi % 96 oran ile en çok yetiştirilen ırktır. 2023 tılı verilerine göre Türkiye’de 10 milyondan fazla kıl keçisi bulunmaktadır (TÜİK, 2024). Türkiye’deki keçi nüfusunun çoğunluğunu kıl keçileri oluşturmaktadır ve bu keçiler, ülkenin kuzey bölgeleri dışında her yerde bulunmaktadır. Farklı iklim koşullarına ve arazi tiplerine iyi adapte olmuşlardır. Kıl keçileri, yıl boyunca çok az yağış alan dağlık bölgelerde de yaşayabilse de, genel olarak ormanlara yakın yüksek rakımlı köylerde yetiştirilirler (Koncagül ve ark., 2011; Karaşahin ve ark., 2022).

Keçi hastalıkları, kötü yönetim uygulamaları ile keçi yetiştiriciliğinde yüksek yoğunluk nedeniyle çiftçiler için büyük ekonomik kayıplara neden olabilir. Çoğu ülkede hayvancılık üretimini etkileyen faktörler arasında hastalıklar, kötü yönetim ve uygun ıslah politikalarının eksikliği yer almaktadır (Alhaji Bukar ve Musa Mabu, 2023). Hastalıklar çiftçiler için çok önemlidir ve küçükbaş hayvanların üretimini çeşitli şekillerde etkiler (Bukar, 2020). Öncelikli olarak, üretim maliyetinin artmasına, üretim hızının düşmesine neden olarak, hayvansal ürünlerin miktar ve kalitesini doğrudan veya dolaylı olarak etkileyerek çiftçiye büyük zarar vermektedir. Keçiler çoğunlukla et, süt, gübre, yün ve acil gelir kaynağı olarak tutulur. Gelişmekte olan ülkelerin çoğunda, küçükbaş hayvanların mülkiyeti, hane halkından, karma çiftçilik faaliyetleri olan çiftçilerden bazı topraksız tarım göçmen işçilerine kadar çeşitlilik göstermektedir (Fakoya ve Oloruntoba, 2009).

Keçi hastalıkları, çiftçilerde büyük ekonomik kayıplara neden olabilir (Alhaji Bukar ve Musa Mabu, 2023). Bakteri, mantar, parazit, protozoa, riketsiya ve virüsler gibi çeşitli organizmaların keçi hastalıklarına neden olduğu, düşük kaliteli yemlerin ve kötü yönetim uygulamalarının, üretkenliğin azalması ve ölüm nedeniyle kayıplara neden olabilen metabolik bozukluklara zemin hazırlayabildiği bildirilmektedir (Unigwe ve ark., 2016).

Keçilerin kardiyovasküler sistemini çeşitli hastalıklar etkileyebilir. Başlıca konjenital defektler ventriküler septal defektler ve ektopia kordistir. Zehirlenmenin nedenleri arasında çeşitli kardiyotoksik bitki türleri ve iyonoforlar bulunur. Keçilerin

kalbini etkileyen beslenme hastalıkları arasında beslenmeyle ilgili miyodejenerasyon yer alır. En sık görülen inflamatuvar hastalıklar endokardit, perikardit, tromboflebit ve venöz trombozdur(Soto-Blanco ve ark., 2024). Keçilerde görülebilecek konjenital kardiyak bozuklukların sebebi olarak annede viral enfeksiyonlar veya metabolik fonksiyon bozuklukları, plasental fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan fetal anoksi, gebe hayvanlarda ilaç kullanımı, toksinler, beslenme bozuklukları ve genetik sebepler gösterilmektedir (Laus ve ark., 2011). Koyun ve keçilerde en sık görülen bozukluklar, ventriküler septal defektir. Ayrıca, atriyal hipoplazi, kardiyomegali, patent duktus arteriosus, atriyal septal defektler ve Fallot tetralojisi de rapor edilmiştir (Cebra ve Cebra, 2002; Scarratt ve ark., 1984; Parry ve ark., 1982).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Çalışma kullanılan hayvan materyali için, MAKÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığından **17.03.2021 tarih ve 746 sayılı** karar ile izin alınmıştır. Ayrıca çalışma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından **0755-YL-21** nolu yüksek lisans projesi ile desteklenmiştir.

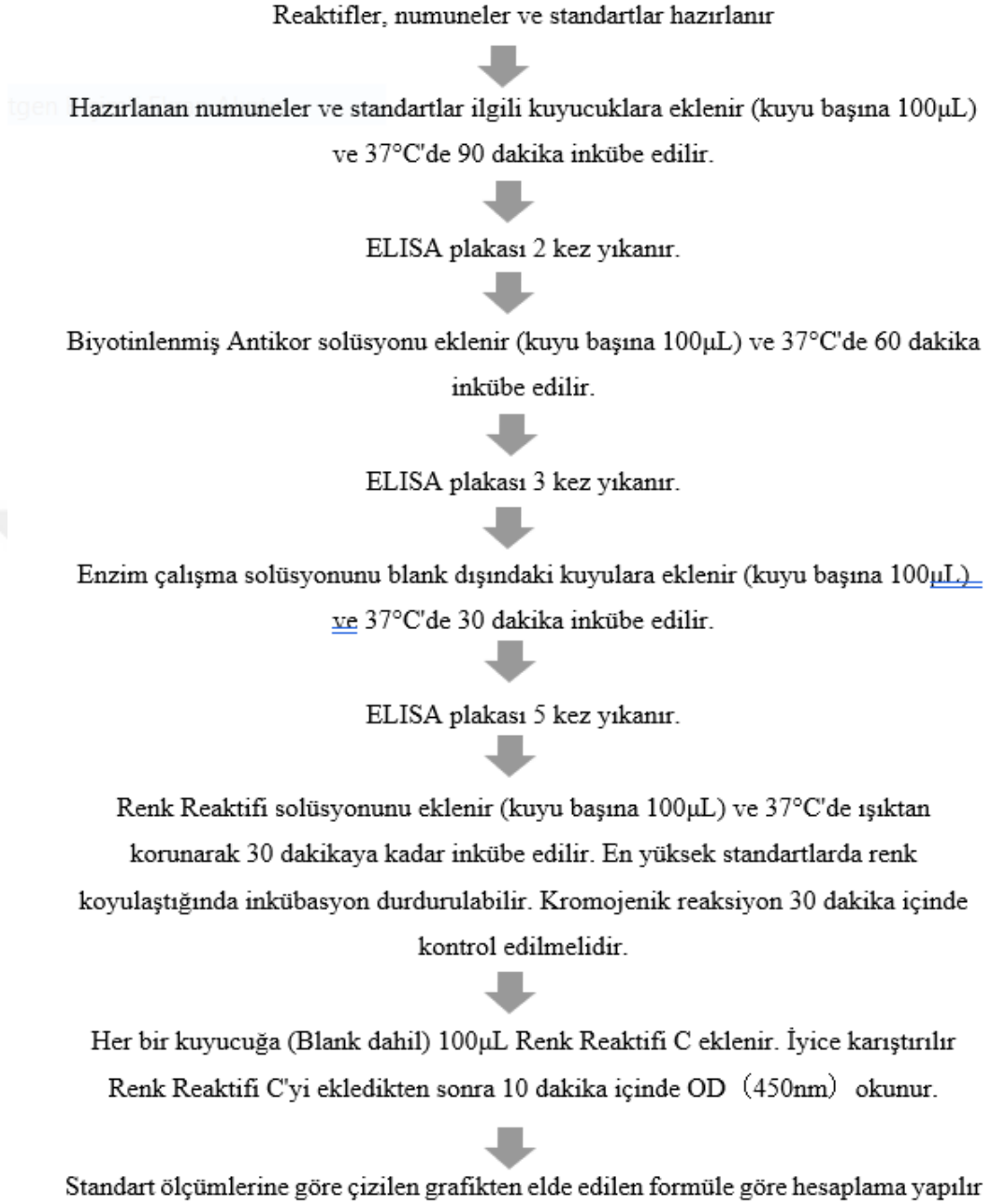
Çalışmada aynı bakım ve besleme şartları altında barındırılan dişi Kıl keçisi kullanıldı. Çalışma grupları, grupta 10 adet keçi olacak şekilde 0-12 ay (Grup 1), 1-2 yaş (Grup 2), 2-3 yaş (Grup 3), ve 3-4 yaş (Grup 4), olarak gruplandırıldı. Kan örnekleri *vena jugularisten* kan tüplerine alındı. Düz kan tüplerine alınan kan örnekleri soğuk zincirde laboratuvara getirilerek, 3000 RPM’de 15 dakika santrifüj edilerek, kan serumu elde edildi. Elde edilen serum örneklerinde Simetrik Dimetil Arjinin analizi tayini ticari kit (SDMA) ELISA Kit Cat No. MBS2607835 (MyBioSource) protoküle uygun olarak yapıldı. Serum üre ve kreatinin düzeyleri ise otoanalizörde ölçüldü.

3.2. Yöntem

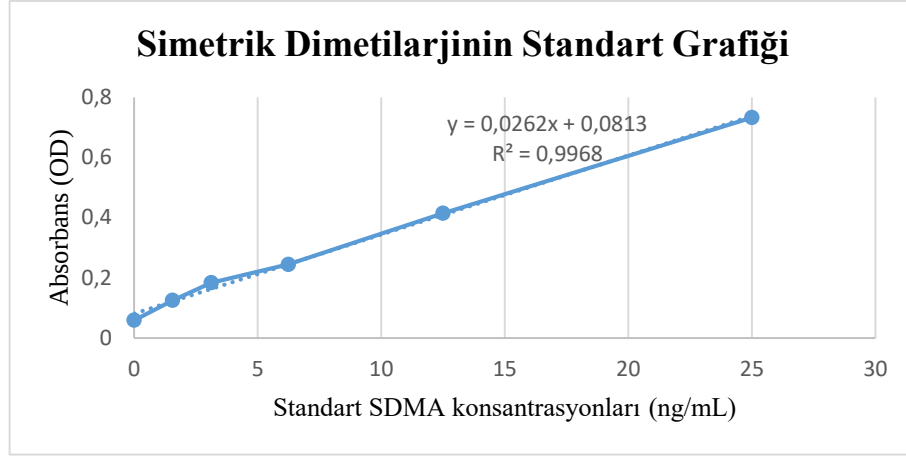
3.2.1. Simetrik Dimetil Arjinin Analizi

Keçi Simetrik dimetilarginin (SDMA) ELISA Kiti (Kat No. MBS2607835 (MyBioSource): Bu test kitinde “Çift Antikorlu Sandviç” tekniği kullanılır. Çift Antikorlu Sandviç prensibi hem önceden kaplanmış yakalama antikoruna hem de tespit antikoruna tarafından aynı anda tanımlanabilen ikiden fazla olası epitopa sahip bir hedef analitin özelliklerine dayanmaktadır.

Standart: Liyofilize standart şişeye 1,0 ml Standart Seyreltici eklenir ve 30 dakika bekletilir. Standart tamamen çözöldükten sonra hafifçe karıştırılır ve etiketlenir. Standart için 25, 12,5, 6,25, 3,12, 1,56, 0 ng/mL konsantrasyonları hazırlanır.



Şekil 3.1. Keçi Simetrik dimetilarginin (SDMA) ELISA Kiti Analiz Akış Şeması



Şekil 3.2. Simetrik Dimetilarjinin Standart Grafiği

3.2.2. Serum Üre ve Kreatinin Analizi

Çalışmada serum üre ve kreatinin düzeyleri Roche marka Cobas integra 800 model otoanalizör ile ölçülmüştür.

3.2.3. Verilerin Analizinde Uygulanan İstatistik Yöntemler

Yapılan Yüksek Lisans Tez çalışmasında elde edilen veriler SPSS22.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Normal dağılan değişkenler arası farklılığın istatistiksel açıdan kontrolü tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile yapıldı. Gruplar arası farklılığın anlamlı olduğu değişkenler için ileri aşama (post-hoc) testi olarak, gruplar arası değişkenlerin homojen olduğu durumda Tukey testi, gruplar arası değişkenlerin homojen olmadığı durumda Games-Howell testi'nden yararlanıldı. Her değişken için tanımlayıcı istatistikler hesaplandı ve “Ortalama ± Standart Ortalama Hatası” ($\text{Ort} \pm \text{SH}$) olarak verildi. Tüm istatistiksel analizler minimum %5 hata payı ile incelendi. $p < 0.05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

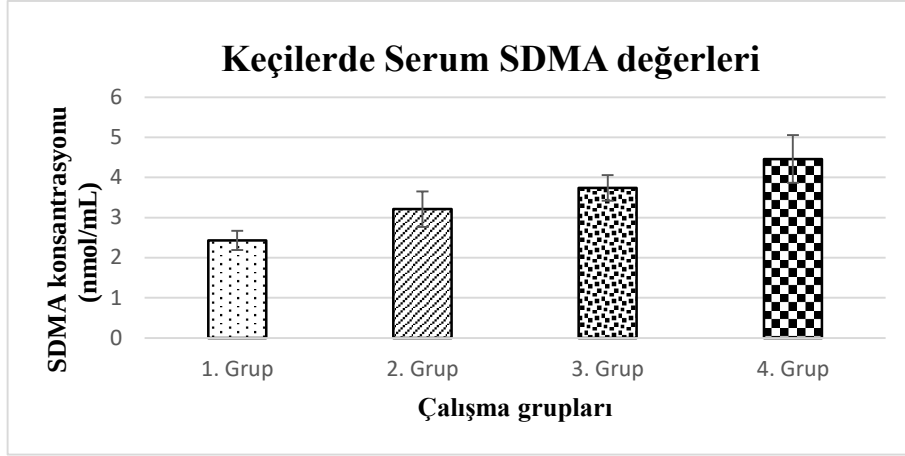
4. BULGULAR

Yapılan tez çalışmasında dişi keçilerde kan serumunda SDMA, üre ve kreatinin düzeyleri Tablo 4.1’de verilmiştir. Grup 3 ve 4’de elde edilen SDMA düzeyleri, grup 1 ve 2 ‘de elde edilen değerler göre değerlere göre istatistik olarak anlamlı yüksek bulunurken ($p<0.05$), üre ve kreatinin değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

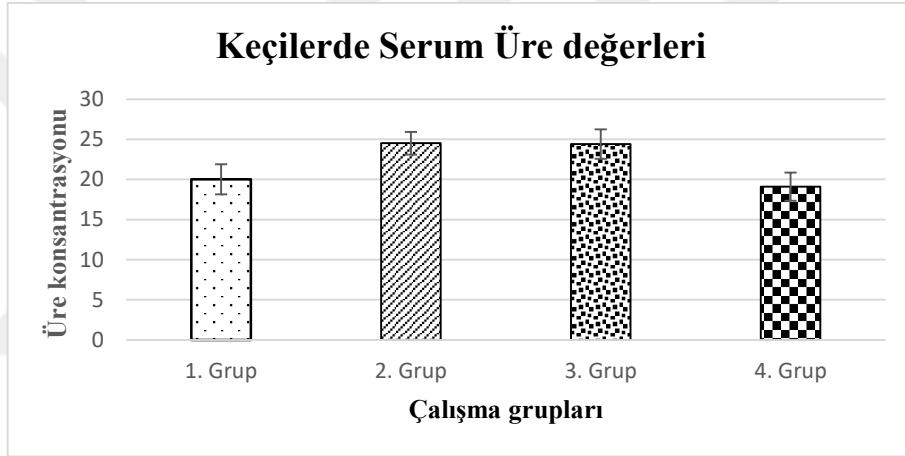
Tablo 4.1. Farklı Yaşlı Keçilerde Kan Serum SDMA, Üre ve Kreatinin Düzeyleri

GRUP	n	SDMA (ng/mL)	Üre (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)
Grup 1	10	2,43±0,24 ^a	20±1,874	0,35±0,027
Grup 2	10	3,21±0,44 ^a	24,5±1,432	0,32±0,020
Grup 3	10	3,74±0,32 ^b	24,4±1,821	0,34±0,022
Grup 4	10	4,46±0,59 ^b	19,1±1,754	0,36±0,022
		p=0,013	p=0,058	p=0,648

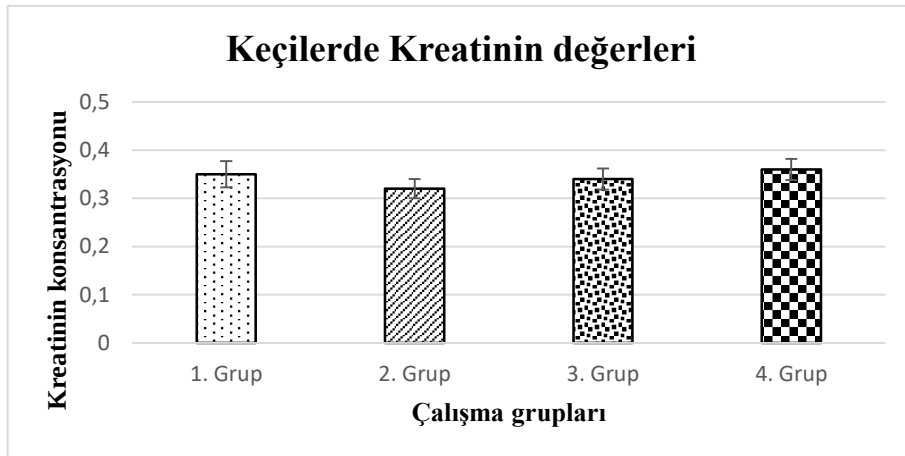
$p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi. Farklı harflerle belirtilen değerler değişimler anlamlıdır.



Şekil 4.1. Farklı Yaşlı Keçilerde Kan Serum SDMA Düzeyleri



Şekil 4.2. Farklı Yaşlı Keçilerde Kan Serum Üre Düzeyleri



Şekil 4.3. Farklı Yaşlı Keçilerde Kan Serum Kreatinin Düzeyleri

5. TARTIŞMA

Metillenmiş bir arginin amino asiti olan SDMA, L-arginin kalıntılarının intranükleer metilasyonundan türetilir ve proteolizden sonra sitoplazmaya salınır. SDMA, glomerüler filtrasyonla filtrelenebildiğinden geniş bir renal klirensi vardır ve bu sayede iyi bir böbrek biyobelirtecidir (Glorieux ve ark., 2016; Kielstein ve ark., 2006; Taşcene ve ark., 2019).

SDMA'nın renal atılım yoluyla elimine edilir (Kielstein ve ark., 2002; Marescau ve ark., 1997). Çalışmalarda, serum kreatininine eşit olarak, SDMA'nın böbrek fonksiyonunun bir belirteci olarak hizmet edebileceğini gösterilmiştir. Ancak SDMA, böbrek fonksiyonunun basit bir göstergesinden daha fazlası gibi görünmektedir. Hayvanlarda, yüksek yağlı, yüksek kolesterolü bir diyet, böbrek fonksiyonunu etkilemeden (Yu ve ark., 1994), SDMA serum düzeylerini artırır (Bode-Boger ve ark., 1996; Yu ve ark., 1994), bu da böbrek fonksiyonu bozukluğu dışındaki kardiyovasküler risk faktörlerinin SDMA plazma düzeylerini etkileyebileceğini göstermektedir.

Öncelikle olarak, yapılan literatür taramasında keçilerde SDMA düzeyleri ile ilgili bilgiye rastlanmamıştır. Bu nedenle elde edilen veriler, dişi kıl keçilerinde serum SDMA düzeylerinin belirlendiği ilk çalışmadır.

Yaşlı köpeklerden yapılan çalışmada, LC-MS/MS ile karşılaştırıldığında ELISA ile önemli ölçüde daha yüksek SDMA sonuçları gözlemlenmiştir. Bu farklılığın özellikle iki yöntem arasındaki referans aralık farklılığından kaynaklandığını belirterek, farklılığın düzeltilmesi için referans aralıklara göre bir düzenleme yapılması gerektiği belirtilmiştir. Ayrıca, ELISA ve LC-MS/MS yöntemleri ile elde edilen SDMA konsantrasyonundaki farkın, hemolizin artmasıyla azaldığı, ancak orta ila şiddetli lipemik numunelerle ilişkilendirilebilecek anlamlılığa ulaşamadığı belirtilmiştir (Marynissen ve ark., 2023). Başka bir çalışmada, artan hemoliz veya lipemi seviyelerinde SDMA ölçümü için LC-MS/MS'nin sağlamlığını göstermiştir (Nabity ve ark., 2015). Özellikle, ELISA yönteminde hemolizli

örneklerde SDMA'yı doğru şekilde ölçemeyebileceği bildirilmiştir (Marynissen ve ark., 2023).

Yapılan çalışmada, SDMA düzeyleri ELISA kiti ile belirlenmiştir. Hemoliz varlığının analiz sonuçlarını etkilememesi amacıyla da hemolizli örnekler çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışılan kit protokolünde örneklerin gerekli durumlarda sulandırılması tavsiye edilmektedir. Çalışmada da öncelikli olarak farklı serum sulandırmalarıyla ön çalışma yapılmıştır. Ön çalışma sonucunda keçi serum örneklerinde SDMA düzeyleri, çalışılan standart konsantrasyonları aralığında bulunmuş ve analizlerde serum örnekleri sulandırılmadan analiz edilmiştir.

Yapılan retrospektif bir çalışmada, yavru köpeklerde ırk büyüklüğü ile yaş arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve köpeklerin yetişkin SDMA referans aralığına ortalama 1 yıl civarında ulaştığı belirlenmiştir. Küçük cins köpeklerde SDMA 6 ay gibi kısa bir sürede normale ulaşırken, büyük ve dev cins köpeklerde tamamen olgunluğa ulaşmak 2 yılı bulabilir (Idexx, 2024).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda plazma ADMA düzeylerinin yaşla birlikte arttığını bulmuştur (Miyazaki ve ark., 1999; Kielstein ve ark., 2003; Sverdlov ve ark., 2014). Bazı çalışmalar kısmen yaşlanmayla ilişkili GFR'deki azalmaya bağlı olarak ADMA'nın yaşla birlikte artma olasılığına dikkat çekmektedir (Zoccali, 2006; Kielstein ve ark., 2003) İlginç bir şekilde, in vitro bir çalışma, ADMA'nın, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ADMA ile tedavi edilen endotel hücrelerinde telomerez aktivitesinde önemli bir azalma yoluyla endotel yaşlanma oranını arttırdığını ve telomer uzunluğunu kısalttığını göstermiştir (Scalera ve ark., 2004). Bu nedenle ADMA'nın yaşlanmayı hızlandırdığı ve endotel hücrelerinde oksidatif stresi artırabileceği sonucuna varılmıştır.

İnsanlarda yapılan çeşitli çalışmalar, yaş ile SDMA arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir (Judd ve ark., 2018; Oliva-Damaso ve ark., 2019; Hov ve ark., 2007). Ancak bu bulgunun, insanlarda yaşlanmayla ilişkili GFR'deki azalmayla bağlantılı olabileceği bildirilmiştir (Hov ve ark., 2007). Ancak yetişkin köpeklerde yaşlanmanın GFR üzerinde sadece sınırlı bir etkisinin olduğu gösterilmiştir (Queau ve

ark., 2007). Mevcut tez çalışmasında da SDMA düzeyleri yaşlı keçilerde gençlere göre daha yüksek bulunmuştur.

Böbrek fonksiyonunun bir parametresi olarak serum kreatinin (sCr), klinik pratikte GFR'yi tahmin etmek için en sık kullanılan endojen belirteçtir. Ancak sCr, böbrek fonksiyonunun duyarsız bir belirteçidir çünkü GFR %75 oranında düşene kadar sCr düzeyler referans aralığında kalır. (Finco ve ark., 1995). Bu nedenle IRIS, sCr için yeni referans aralıkları belirlemiştir (köpek < 1,4 mg/dl ve kedi < 1,6 mg/dl). sCr'nin diğer bir sınırlaması, köpeklerdeki kas kütlesine ve cins farklılıklarına bağlı olmasıdır. Bu nedenle sCr, kaşektik, geriatrik ve çok genç hastalarda GFR'yi olduğundan daha iyi gösterebilir. Biyolojik değişkenliğe ek olarak, analitik değişkenlik de özellikle orta dereceden belirgin derecede azotemik örneklerde sCr'nin değerlendirilmesinde önemli bir faktördür. Bu nedenlerden dolayı, sCr'nin tekrarlanan ölçümleri için aynı cihazın, ideal olarak sıkı bir şekilde kalite güvence programına tabi olan bir cihazın kullanılması önemlidir.

Taşçene ve ark, (2019), böbrek yetmezliği tanısı konan kedilerde yaptıkları çalışmada, SDMA değerini referans değerlerden yüksek olduğunu ancak, kreatinin ve BUN değerleri ise normal aralıklarda olduğunu bildirmişlerdir. Köpeklerde SDMA'nın serum kreatinin ile de iyi korele olduğu gösterilmiştir (Goonasekera ve ark., 1997; Pedersen ve ark., 2006). Yapılan çalışmada ise serum SDMA değerlerinde yaşa bağlı anlamlı değişim gözlenirken, üre ve kreatinin değerlerinde bir fark bulunmamıştır. Üre düzeyleri daha önce yapılan çalışma sonuçlarına benzer bulunurken, kreatinin düzeyleri daha düşük belirlenmiştir (Karaşahin ve ark., 2022; Mohammed ve ark., 2016).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Yapılan araştırmalar sonucunda dişi kıl keçilerinde kan serumunda SDMA değerlerinin belirlendiği çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle yapılan tez çalışması kıl keçilerinde SDMA düzeylerinin belirlendiği ilk çalışma niteliğindedir. Bu sebeple, çalışmada farklı yaşlardaki sağlıklı dişi kıl keçilerinde elde edilen SDMA düzeyleri ait veriler, dişi keçiler için referans değer olma niteliğindedir.

SDMA'nın böbrek ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilerinin araştırıldığı insanlarda birçok çalışmada araştırılmıştır. Ancak, SDMA düzeylerinin keçilerle belirlendiği çalışmaya rastlanmamıştır. Bu doğrultuda yapılan çalışma, keçilerde SDMA düzeylerinin daha farklı ve geniş popülasyonlarda belirlendiği, hastalıklarla ilişkisinin ortaya konulacağı çalışmalarda referans bir parametre olma potansiyelini göstermektedir. Böylece Veteriner hekimlik alanına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Al Banchaabouchi M, Marescau B, Possemiers I, D'Hooge R, Levillain O, De Deyn PP. (2000). NG, NG-dimethylarginine and NG, NG-dimethylarginine in renal insufficiency. *Pflugers Arch.*, **439**, 524 –531.

Alhaji Bukar B, Musa Mabu I. (2023). Dynamics of ruminant livestock management in the context of the Nigerian agricultural system. In: Javed K, editor. Farming. London, UK, USA: Intech. page 61.

Anderssohn M, McLachlan S, Luneburg N, Robertson C, Schwedhelm E, Williamson RM, Strachan MW, Ajjan R, Grant PJ, Boger RH. (2014). Genetic and environmental determinants of dimethylarginines and association with cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.*, **37 (3)**, 846–854.

Anderstam B, Katzarski K, Bergstrom J. (1997). Serum levels of NG, NG-dimethyl-L-arginine, a potential endogenous nitric oxide inhibitor in dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **8**, 1437–1442.

Bode-Boger SM, Boger RH, Kienke S, Junker W, Frolich JC. (1996). Elevated L-arginine/dimethylarginine ratio contributes to enhanced systemic NO production by dietary L-arginine in hypercholesterolemic rabbits. *Biochem Biophys Res Commun.*, **219 (2)**, 598 –603.

Bode-Böger SM, Scalera F, Ignarro LJ. (2007). The l-arginine paradox: Importance of the l-arginine/asymmetrical dimethylarginine ratio. *Pharmacol. Ther.*, **114 (3)**, 295–306.

Bode-Böger SM, Scalera F, Kielstein JT, 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. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **17 (4)**, 1128–1134. doi: 10.1681/ASN.2005101119.

Boger RH, Sullivan LM, Schwedhelm E, Wang TJ, Maas R, Benjamin EJ, Schulze F, Xanthakis V, Benndorf RA, Vasan RS. (2009). Plasma asymmetric dimethylarginine and incidence of cardiovascular disease and death in the community. *Circulation.*, **119 (12)**, 1592–1600.

Böttger A, Islam MS, Chowdhury R, Schofield CJ, Wolf A. (2015). The oxygenase Jmjd6—A case study in conflicting assignments. *Biochem J.*, **468 (2)**, 191–202.

Brands MW, Bell TD, Gibson B. (2004). Nitric oxide may prevent hypertension early in diabetes by counteracting renal actions of superoxide. *Hypertension.*, **43 (1)**, 57–63.

Bukar BA, El-Yuguda AD, Lawal S. (2020). Nijerya'nın Yobe eyaletindeki Sahel keçileri arasında Peste des Petits ruminants virüsünün ilk Seroprevalans araştırması. *Asya Tıp ve Sağlık Dergisi.*, **18(4)**, 33-38.

Busch M, Fleck C, Wolf G, Stein G. (2006). Asymmetrical (ADMA) and symmetrical dimethylarginine (SDMA) as potential risk factors for cardiovascular and renal outcome in chronic kidney disease–Possible candidates for paradoxical epidemiology. *Amino Acids.*, **30** (3), 225–232. doi: 10.1007/s00726-005-0268-8].

Caglar K, Yilmaz M, Sonmez A, Cakir E, Kaya A, Acikel C, Eyiletten T, Yenicesu M, Oguz Y, Bilgi C. (2006). ADMA, proteinuria, and insulin resistance in Non-Diabetic stage I chronic kidney disease. *Kidney Int.*, **70** (4), 781–787. doi: 10.1038/sj.ki.5001632].

Caplin B, Wang Z, Slaviero A, Tomlinson J, Dowsett L, Delahaye M, Salama A, Wheeler DC, Leiper J. (2012). Alanine-Glyoxylate Aminotransferase-2 Metabolizes Endogenous Methylarginines, Regulates NO, and Controls Blood Pressure. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.*, **32** (12), 2892–2900. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.254078].

Carello KA, Whitesall SE, Lloyd MC, Billecke SS, D'Alecy LG. (2006). Asymmetrical dimethylarginine plasma clearance persists after acute total nephrectomy in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, **290** (1), H209 –H216.

Cavalca V, Veglia F, Squellerio I, De Metrio M, Rubino M, Porro B, Moltrasio M, Tremoli E, Marenzi G. (2012). Circulating Levels of Dimethylarginines, Chronic Kidney Disease and Long-Term Clinical Outcome in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *PLoS ONE.*, **7** (11), e48499. doi: 10.1371/journal.pone.0048499.

Cebra C, Cebra M. (2002). Disease of the cardiovascular system. In: Pugh, D.G., Ed. *Sheep and Goat Medicine. Saunders, Philadelphia.*, 393-404.

Celik M, Cerrah S, Arabul M, Akalin A. (2014). Relation of asymmetric dimethylarginine levels to macrovascular disease and inflammation markers in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Res.*, 139215. doi: 10.1155/2014/139215.

Chang B, Chen Y, Zhao Y, Bruick R.K. (2007). JMJD6 is a histone arginine demethylase., **318** (5849), 444–447.

Closs EI, Basha FZ, Habermeier A, Forstermann U. (1997). Interference of L-arginine analogues with L-arginine transport mediated by the y⁺ carrier hCAT-2B. *Nitric Oxide.*, **1** (1), 65 –73.

Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. (2002). Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.*, **40** (2), 221 –226.

Emrich IE, Zawada AM, Martens-Lobenhoffer J, Fliser D., Wagenpfeil S., Heine G.H., Bode-Böger S.M. (2018). Symmetric dimethylarginine (SDMA) outperforms asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other methylarginines as predictor of renal and cardiovascular outcome in non-dialysis chronic kidney disease. *Clin. Res. Cardiol.*, **107**(3), 201–213. doi: 10.1007/s00392-017-1172-4].

Fakoya EO, Oloruntoba A. (2009). Socio-Economic Determinants of Small Ruminants Production Among Farmers in Osun State, Nigeria. *J. Hum. Soc. Sci. Crtv. Arts.*, **4(1)**, 90-100.

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

Fliser D, Kronenberg F, Kielstein JT et al. (2005). Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol.*, **16 (8)**, 2456 –2461.

Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. (2008). Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.*, **358 (6)**, 580–591.

Gaede P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. (2016). Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia.*, **59 (11)**, 2298–2307.

Glorieux G, Neiryneck N, Pletnick A, et al. (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.

Goonasekera CD, Rees DD, Woolard P, Frend A, Shah V, Dillon MJ. (1997). Nitric oxide synthase inhibitors and hypertension in children and adolescents. *J Hypertens.*, **15 (8)**, 901 –909.

Heunisch F, Chaykovska L, von Einem G, Alter M, Dschietzig T, Kretschmer A, Kellner KH, Hoher B. (2017). ADMA predicts major adverse renal events in patients with mild renal impairment and/or diabetes mellitus undergoing coronary angiography. *Medicine (Baltimore).*, **96 (6)**, e6065.

Hoher B, Adamski J. (2017). Metabolomics for clinical use and research in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.*, **13 (5)**, 269–284.

Hov G, Sagen E, Bigonah A, Asberg A. (2007). Health-associated reference values for arginine, asymmetric dimethylarginine (ADMA) and symmetric dimethylarginine (SDMA) measured with high-performance liquid chromatography. *Scan J Clin Lab Invest.*, **67**, 868-876.

Idex (2024). Pediatric reference interval for IDEXX SDMA Test - IDEXX Canada, Erişim Tarihi: 05.06.2024)

Jan T. Kielstein, Shelley R. Salpeter, Stefanie M. Bode-Boeger, John P. Cooke, Danilo Fliser. (2006). Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function—a meta-analysis, *Nephrol Dial Transplant.*, **21 (9)**, 2446–2451.

Judd P, Hafner F, Verheyen N.(2018). Age-dependent effects of homocysteine and dimethylarginines on cardiovascular mortality in claudicant patients with lower extremity arterial disease. *Heart Vess.*, **33**, 1453-1462.

Kakimoto Y, Akazawa S. (1970). Isolation and identification of N-G,N-G- and N-G,N'-G-dimethyl-arginine, N-epsilon-mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl- and galactosyl-delta-hydroxylysine from human urine. *J Biol Chem.*, **245 (21)**, 5751 –5758.

Karaşahin T, Aksoy NH, Dursun Ş, Bulut G, Haydardedeoğlu AE, Çamkerten G, Çamkerten İ, İlgin R. (2022). Effects of age and sex on some hematological and biochemical parameters in Hair goats. *Vet Res Forum.*, **13(1)**, 15-19. doi: 10.30466/vrf.2020.120090.2841. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35601783; PMCID: PMC9094586.

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

Kielstein JT, Bode-Böger SM, Frölich JC, Ritz E, Haller H, Fliser D. (2003). Asymmetric dimethylarginine, blood pressure, and renal perfusion in elderly subjects. *Circulation.*, **107(14)**, 1891-1895.

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

Kielstein JT, Veldink H, Martens-Lobenhoffer J, Haller H, Burg M, Lorenzen JM, Lichtinghagen R, Bode-Böger SM, Kliem V. (2011). SDMA is an early marker of change in GFR after living-related kidney donation. *Nephrol. Dial. Transpl.*, **26 (1)**, 324–328. doi: 10.1093/ndt/gfq395].

Kielstein JT, Zoccali C. (2005). Asymmetric dimethylarginine: a cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age. *Am J Kidney Dis.*, **46(2)**, 186 –202.

Kim KE, Onesti G, Ramirez O, Brest AN, Swartz C. (1969). Creatinine clearance in renal disease. A reappraisal. *Br Med J.*, **4 (5674)**, 11 –14.

Kittel A, Maas R, König J, Mieth M, Weiss N, Jarzebska N, Hohenstein B, Martens-Lobenhoffer J, Bode-Böger SM, Rodionov RN. (2013). In vivo evidence that Agxt2 can regulate plasma levels of dimethylarginines in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **430 (1)**, 84–89.

Koncagül S, Demirlap C, Aksümer N. (2011). *Domestic animal genetic resources in Turkey*. 1st ed. Ankara, Turkey: General directorate of agricultural research, s: 10–100.

Krzyzanowska K, Mittermayer F, Shnawa N, Hofer M, Schnabler J, Etmuller Y, Kapiotis S, Wolzt M, Schernthaner G. (2007). Asymmetrical dimethylarginine is

related to renal function, chronic inflammation and macroangiopathy in patients with Type 2 diabetes and albuminuria. *Diabet Med.*, **24** (1), 81–86.

Kuo HC, Hsu CN, Huang CF, Lo MH, Chien SJ, Tain YL. (2012). Urinary arginine methylation index associated with ambulatory blood pressure abnormalities in children with chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Hypertens.*, **6** (6), 385–392. doi: 10.1016/j.jash.2012.09.003.

Lajer M, Tarnow L, Jorsal A, Teerlink T, Parving HH, Rossing P. (2008). Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine (ADMA) predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care.*, **31**(4), 747–52.

Laus F, Copponi I, Cerquetella M, Fruganti A. (2011). Congenital cardiac defect in a pig in a pygmy goat (*Capra hircus*) Turk. *J. Vet. Anim. Sci.*, **35**(6), 471-475.

Leiper J, Nandi M, Torondel B, Murray-Rust J, Malaki M, O'Hara B, Rossiter S, Anthony S, Madhani M, Selwood D. (2007). Disruption of methylarginine metabolism impairs vascular homeostasis. *Nat. Med.*, **13**(2), 198–203. doi: 10.1038/nm1543].

Leiper JM, Santa Maria J, Chubb A, MacAllister RJ, Charles IG, Whitley GS, Vallance P. (1999). Identification of two human dimethylarginine dimethylaminohydrolases with distinct tissue distributions and homology with microbial arginine deiminases. *Biochem J.*, **343 Pt 1(Pt 1)** , 209 –214.

Leiper JM. (2005). The DDAH-ADMA-NOS pathway. *Ther. Drug. Monit.*, **27**(6), 744–746.

Leone A, Moncada S, Vallance P, Calver A, Collier J. (1992). Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet.*, **339** (8793), 572–575. doi: 10.1016/0140-6736 (92)90865-Z].

Looker HC, Colombo M, Hess S, Brosnan MJ, Farran B, Dalton RN, Wong MC, Turner C, Palmer CN, Nogoceke E. (2015). Biomarkers of rapid chronic kidney disease progression in type 2 diabetes. *Kidney Int.*, **88** (4), 888–896.

Lüneburg N, Von Holten R, Topper RF, Schwedhelm E, Maas R, Böger RH. (2012). Symmetric dimethylarginine is a marker of detrimental outcome in the acute phase after ischaemic stroke: Role of renal function. *Clin. Sci.*, **122** (3), 105–111. doi: 10.1042/CS20110013].

Marynissen S, Junius G, Van den Steen E, Patteet L, Duchateau L, Croubels S, Daminet S, Paepe D. (2024). Serum symmetric dimethylarginine in older dogs: Reference interval and comparison of a gold standard method with the ELISA. *J Vet Intern Med.*, **38**(2), 960-970. doi: 10.1111/jvim.16981. Epub 2024 Jan 19. PMID: 38240346; PMCID: PMC10937498.

McDermott JR. (1976). Studies on the catabolism of Ng-methylarginine, Ng, Ng-dimethylarginine and Ng, Ng-dimethylarginine in the rabbit. *Biochem J.*, **154** (1), 179–184.

Meinitzer A, Seelhorst U, Wellnitz B, Halwachs-Baumann G, Boehm BO, Winkelmann BR, März W. (2007). Asymmetrical dimethylarginine independently predicts total and cardiovascular mortality in individuals with angiographic coronary artery disease (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study). *Clin. Chem.*, **53** (2), 273–283. doi: 10.1373/clinchem.2006.076711].

Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke J. P, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. (1999). Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation.*, **99**(9), 1141-1146.

Mohammed SA, Razzaque MA, Omar AE, Albert S, Al-Gallaf WM (2016). Biochemical and hematological profile of different breeds of goat maintained under intensive production system. *Afr. J. Biotechnol.*, **15**(24), 1253-1257.

Morales Y, Cáceres T, May K, Hevel JM. (2016). Biochemistry and regulation of the protein arginine methyltransferases (PRMTs) Arch. Biochem. Biophys., **15** (590), 138–152. doi: 10.1016/j.abb.2015.11.030].

Nabity MB, Lees GE, Boggess MM, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Relford R. (2015). Symmetric dimethylarginine assay validation, stability, and evaluation as a marker for the early detection of chronic kidney disease in dogs. *J Vet Intern Med.*, **29**(4), 1036-1044.

NIH, (2024). National Library of Medicine, National Center for Biotechnology, Information PubChem Compound Summary for CID 169148, Symmetric dimethylarginine. Retrieved May 22, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Symmetric-dimethylarginine>

Nijveldt R. (2003). The liver is an important organ in the metabolism of asymmetrical dimethylarginine (ADMA). *Clin. Nutr.*, **22** (1), 17–22. doi: 10.1054/clnu.2002.0612].

Nijveldt RJ, Teerlink T, Van Der Hoven B. (2003). Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients: high plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality. *Clin Nutr.*, **22**(1), 23–30.

Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. (1987). Occurrence of a new enzyme catalyzing the direct conversion of NG, NG-dimethyl-L-arginine to L-Citrulline in rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **148**(2), 671–677. doi: 10.1016/0006-291X (87)90929-6].

Oliva-Damaso E, Oliva-Damaso N, Rodriguez-Esparragon F, Payan J, Baamonde-Laborda E, Gonzalez-Cabrera F, Santana-Estupiñan R, Rodriguez-Perez JC. (2019). Asymmetric (ADMA) and Symmetric (SDMA) Dimethylarginines in Chronic Kidney Disease: A Clinical Approach. *Int J Mol Sci.*, **20** (15), 3668.

Palm F, Onozato ML, Luo Z, Wilcox CS. (2007). Dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH): Expression, regulation, and function in the

cardiovascular and renal systems. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **293** (6), H3227-H3245.

Parry BW, Wrigley RH, Reuter RE. (1982). Ventricular septal defects in three familially-related female Saanen goats. *Aust. Vet. J.*, **59**, 72-76.

Pedersen LG, Tarnow I, Olsen LH, Teerlink T, Pedersen HD. (2006). Body size, but neither age nor asymptomatic mitral regurgitation, influences plasma concentrations of dimethylarginines in dogs. *Res Vet Sci.*, **80** (3), 336 –342.

Queau Y, Biourge V, Germain CBJP, Watson AD, Jeunesse E, Lefebvre HP. (2007). Effect of aging on blood creatinine clearance in dogs. *J Vet Intern Med.*, **21**, 598.

Raijmakers R, Zendman A.J, Egberts W.V, Vossenaar E.R, Raats J, Soede-Huijbregts C, Rutjes F.P, Van Veelen P.A, Drijfhout J.W, Pruijn G.J. (2007), Methylation of arginine residues interferes with citrullination by peptidylarginine deiminases in vitro. *J. Mol. Biol.*, **367** (4), 1118–1129.

Ravani P, Tripepi G, Malberti F, Testa S, Mallamaci F, Zoccali C. (2005). Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: a competing risks modeling approach. *J Am Soc Nephrol.*, **16** (8), 2449 –2455.

Rodionov RN, Martens-Lobenhoffer J, Brilloff S, Hohenstein B, Jarzebska N, Jabs N, Kittel A, Maas R, Weiss N, Bode-Böger SM. (2014). Role of alanine:glyoxylate aminotransferase 2 in metabolism of asymmetric dimethylarginine in the settings of asymmetric dimethylarginine overload and bilateral nephrectomy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **29** (11), 2035–2042.

Rodionov RN, Murry DJ, Vaulman SF, Stevens JW, Lentz SR. (2010). Human alanine-glyoxylate aminotransferase 2 lowers asymmetric dimethylarginine and protects from inhibition of nitric oxide production. *J. Biol. Chem.*, **285** (8), 5385–5391. doi: 10.1074/jbc.M109.091280].

Ronden RA, Houben AJHM, Teerlink T, Bakker JA, Bierau J, Stehouwer CDA, De Leeuw PW, Kroon AA. (2012). Reduced renal plasma clearance does not explain increased plasma asymmetric dimethylarginine in hypertensive subjects with mild to moderate renal insufficiency. *Am. J. Physiol. Physiol.*, **303** (1), F149–F156. doi: 10.1152/ajprenal.00045.2012].

Scalera F, Borlak J, Beckmann B, Martens-Lobenhoffer J, Thum T, Täger M, Bode-Böger SM. (2004). Endogenous nitric oxide synthesis inhibitor asymmetric dimethyl L-arginine accelerates endothelial cell senescence. *Arterioscl. Throm. Vas.*, **24**(10), 1816-1822.

Scarratt WK, Lombard CW, Buergelt C. (1984). Ventricular septal defects in two goats. *Cornell Vet.*, **74**, 136-145.

Schepers E, Barreto DV, Liabeuf S, Glorieux G, Elloot S, Barreto FC, Massy Z, Vanholder R. (2011). On behalf of the European Uremic Toxin Work Group (EUTox) Symmetric Dimethylarginine as a Proinflammatory Agent in Chronic Kidney Disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **6** (10), 2374–2383. doi: 10.2215/CJN.01720211.

Schepers E, Speer T, Bode-Böger SM, Fliser D, Kielstein JT. (2014). Dimethylarginines ADMA and SDMA: The Real Water-Soluble Small Toxins. *Semin. Nephrol.*, **34** (2), 97–105. doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.02.003.

Schlesinger S, Sonntag SR, Lieb W, Maas R. (2016). Asymmetric and Symmetric Dimethylarginine as Risk Markers for Total Mortality and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *PLoS ONE.*, **11** (1), e0165811.

Schulze F., Carter A.M., Schwedhelm E., Ajjan R., Maas R., Von Holten R.-A., Atzler D., Grant P.J., Böger R.H. (2010). Symmetric dimethylarginine predicts all-cause mortality following ischemic stroke. *Atheroscler.*, **208** (2), 518–523. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.039.

Siegerink B, Maas R, Vossen CY, Schwedhelm E, Koenig W, Böger R, Rothenbacher D, Brenner H, Breitling LP. (2013). Asymmetric and symmetric dimethylarginine and risk of secondary cardiovascular disease events and mortality in patients with stable coronary heart disease: The KAROLA follow-up study. *Clin. Res. Cardiol.*, **102** (3), 193–202. doi: 10.1007/s00392-012-0515-4.

Siroen MP, Van Der Sijp JRM, Teerlink T, Van Schaik C, Nijveldt RJ, Van Leeuwen PAM. (2005). The human liver clears both asymmetric and symmetric dimethylarginine. *Hepatology*, **41** (3), 559–565. doi: 10.1002/hep.20579.

Sorrenti V, Mazza F, Campisi A, Vanella L, Li VG, Di GC. (2006). High glucose-mediated imbalance of nitric oxide synthase and dimethylarginine dimethylaminohydrolase expression in endothelial cells. *Curr. Neurovasc. Res.*, **3** (1), 49–54.

Soto-Blanco B, Antonio Carlos Lopes Câmara, Chapter. (2024). Diseases of the cardiovascular system of goats, *Trends in Clinical Diseases, Production and Management of Goats.*, **2**, 313-326.

Speer T, Rohrer L, Blyszczuk P, Shroff R, Kuschnerus K, Kränkel N, Kania G, Zewinger S, Akhmedov A, Shi Y. (2013). Abnormal High-Density Lipoprotein Induces Endothelial Dysfunction via Activation of Toll-like Receptor-2. *Immunity.*, **38** (4), 754–768. doi: 10.1016/j.immuni.2013.02.009.

Sverdlov AL, Ngo DT, Chan WP, Chirkov YY, Horowitz JD. (2014). Aging of the nitric oxide system: are we as old as our NO. *J Am Heart Assoc.*, **3**(4), e000973.

Tain YL, Kao YH, Hsieh CS, Chen CC, Sheen JM, Lin IC, Huang LT. (2010). Melatonin blocks oxidative stress-induced increased asymmetric dimethylarginine. *Free Radic. Biol. Med.*, **49** (6), 1088–1098.

Tarnow L, Hovind P, Teerlink T, Stehouwer CD, Parving HH. (2004). Elevated plasma asymmetric dimethylarginine as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.*, **27 (3)**, 765 –769.

Taşcene N, Kaya Y, Sel T. (2019). Symmetric Dimethylarginine (SDMA): A Novel Kidney Biomarker Eurasian Journal Of Health sciences ISSN 2651-3501 *Eurasian JHS.*, **2**, (4 (suppl)):179-181.

Teerlink T, Luo Z, Palm F, Wilcox CS. (2009). Cellular ADMA: Regulation and action. *Pharmacol. Res.*, **60 (6)**, 448–460.

Tojo A, Welch WJ, Bremer V. (1997). Colocalization of demethylating enzymes and NOS and functional effects of methylarginines in rat kidney. *Kidney Int.*, **52 (6)**, 1593 –1601.

Tutarel O, Denecke A, Martens-Lobenhoffer J, Schieffer B, Westhoff-Bleck M, Bode-Böger S, Kielstein J. (2011). Symmetrical Dimethylarginine Outperforms CKD-EPI and MDRD-Derived eGFR for the Assessment of Renal Function in Patients with Adult Congenital Heart Disease. *Kidney Blood Press. Res.*, **34 (1)**, 41–45. doi: 10.1159/000322614.

Tutarel O, Röntgen P, Bode-Böger SM, Martens-Lobenhoffer J, Westhoff-Bleck M, Diller GP, Bauersachs J, Kielstein JT. (2013). Symmetrical dimethylarginine is superior to NT-proBNP for detecting systemic ventricular dysfunction in adults after atrial repair for transposition of the great arteries. *Int. J. Cardiol.*, **168 (4)**, 4415–4416. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.05.030.

TÜİK, Hayvansal Üretim İstatistikleri, 2023.(Erişim tarihi: 05. 06. 2024)

Unigwe CR, Ogbu UM, Balogun FA, Orakwu OK, Nwafoh OC, Nwachukwu BC. (2016). Prevalence of small ruminant diseases/disorders at Makola veterinary hospital, Ibadan, Nigeria. *Journal of Biology, Agriculture and Health Care.*, **6(1)**, 1-6.

Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. (1992). Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet.*, **339 (8793)**, 572–575.

Willeit P, Freitag DF, Laukkanen JA, Chowdhury S, Gobin R, Mayr M, Di Angelantonio E, Chowdhury R. (2015). Asymmetric dimethylarginine and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 22 prospective studies. *J Am Heart Assoc.*, **4 (6)**, e001833.

Yu XJ, Li YJ, Xiong Y. (1994). Increase of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in serum of high cholesterol fed rabbits. *Life Sci.*, **54 (12)**, 753 –758.

Zhang F, Wang Q, Xia T, Fu S, Tao X, Wen Y, Chan S, Gao S, Xiong X, Chen W. (2018). Diagnostic value of plasma tryptophan and symmetric dimethylarginine levels for acute kidney injury among tacrolimus-treated kidney transplant patients by targeted metabolomics analysis. *Sci Rep.*, **8(1)**, 14688.

Zobel EH, Scholten BJ, Reinhard, H. (2017). Symmetric and asymmetric dimethylarginine as risk markers of cardiovascular disease, all-cause mortality and deterioration in kidney function in persons with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Cardiovasc Diabetol.*, **16 (1)**, 88. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0569-8>

Zoccali C. (2006). Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a cardiovascular and renal risk factor on the move. *J. Hypertens.*, **24(4)**, 611-619.

