



**RENAL HASTALIK BULGUSU OLAN  
KEDİLERDE SERUM KREATİNİN, SİSTATİN  
C, SİMETRİK DİMETİLARGİNİN VE REZİSTİF  
İNDEKS PARAMETRELERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

Tuba BALAMAN (SERTKAYA)

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof.Dr. Turan CİVELEK

Tez No: 2023-026

Afyonkarahisar

**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**RENAL HASTALIK BULGUSU OLAN KEDİLERDE SERUM**  
**KREATİNİN, SİSTATİN C, SİMETRİK DİMETİLARGİNİN VE**  
**REZİSTİF İNDEKS PARAMETRELERİNİN**  
**KARŞILAŞTIRILMASI**

**Hazırlayan**  
**Tuba BALAMAN (SERTKAYA)**

**Danışman**  
**Prof. Dr. Turan CİVELEK**

**Tez No: 2023-026**

**AFYONKARAHİSAR**

**2023**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

**T.C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ**

### ENSTİTÜ ONAYI

Öğrencinin	Adı- Soyadı	TUBA BALAMAN (SERTKAYA)
	Numarası	203317001
	Anabilim Dalı	İÇ HASTALIKLARI
	Programı	TEZLİ YÜKSEK LİSANS
	Program Düzeyi	<input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora
Tezin Başlığı	Renal Hastalık Bulgusu Olan Kedilerde Serum Kreatinin, Sistatin C, Simetrik Dimetilarginin ve Rezistif İndeks Parametrelerinin Karşılaştırılması	
Tez Savunma Sınav Tarihi	10.07.2023	
Tez Savunma Sınav Saati	10.30	

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 / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

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

***e-imzalıdır***

**Prof. Dr. Esmâ KOZAN**  
**Enstitü Müdürü**

**Bu tez, Enstitü Müdürlüğünce kontrol edilerek,  
elektronik imza kullanılarak onaylanmıştır.**

## **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.**

10/08/2023

İmza

Tuba BALAMAN (SERTKAYA)

## ÖZET

### **Renal Hastalık Bulgusu Olan Kedilerde Serum Kreatinin, Sistatin C, Simetrik Dimetilarginin ve Rezistif İndeks Parametrelerinin Karşılaştırılması**

Sunulan bu çalışmada renal hastalık bulgusu olan kedilerde serum kreatinin, sistatin C, simetrik dimetilarginin ve rezistif indeks parametrelerindeki değişim karşılaştırmalı olarak araştırıldı. Kliniğe başvuran ve renal hastalık bulgusu olan, 1.5-5 yaş aralığında ve farklı ırk ve cinsiyette 30 kedi çalışma materyalini oluşturdu. Sağlıklı 15 kedi ise kontrol grubu olarak belirlendi. Materyali oluşturan kedilerden toplanan kan örneklerinde serum sistatin C ve simetrik dimetilarginin değerleri ELISA ile ölçülmüş ve bu kedilerde rezistif indeks değerleri ultrasonografik olarak belirlenmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda kontrol ve çalışma grupları arasında serum kreatinin ile simetrik dimetilarginin, serum simetrik dimetilarginin ile sistatin c ve serum kreatinin ile sistatin c parametreleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi. Elde edilen veriler doğrultusunda böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde serum kreatinin ve simetrik dimetilarginin parametrelerinin gerek tanısal, gerekse sağaltım ve prognostik yönden önem arz ettiği öne sürülebilir. Sonuç olarak; serum kreatinin, simetrik dimetilarginin ve sistatin c'nin böbrek hasarının ortaya konmasında faydalı parametreler olduğu, bununla birlikte rezistif indeks parametresi yönüyle detay araştırmalara ihtiyaç duyulduğu muhtemel kanısına varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Doppler Ultrasonografi, Böbrek Yetmezliği, Renal Biyobelirteçler, Rezistif İndeks

## SUMMARY

### **Comparison of Serum Creatinine, Cystatin C, Symmetrical Dimethylarginine and Resistive Index Parameters in Cats with Renal Disease Signs**

In this study, the changes in serum creatinine, cystatin C, symmetrical dimethylarginine and resistive index parameters were investigated comparatively in cats with signs of renal disease. The study material consisted of 30 cats of different breeds and genders, aged 1.5-5 years, who applied to the clinic and had signs of renal disease. 15 healthy cats were also determined as the control group. Serum cystatin C and symmetrical dimethylarginine values were measured by ELISA in blood samples collected from the cats forming the material, and the resistive index values in these cats were determined ultrasonographically. As a result of the statistical analysis, a significant relationship was found between serum creatinine and symmetrical dimethylarginine, serum symmetrical dimethylarginine and cystatin c parameters, and serum creatinine and cystatin c parameters between the control and study groups. In line with the obtained data, it can be argued that serum creatinine and symmetrical dimethylarginine parameters are important in the evaluation of renal function, both in terms of diagnosis, treatment and prognosis. In conclusion; it was concluded that serum creatinine, symmetrical dimethylarginine and cystatin c are useful parameters in revealing kidney damage, however, detailed studies are needed in terms of resistive index parameter.

**Key Words:** Doppler Ultrasonography, Renal Failure, Renal Biomarkers, Resistive Index

## ÖNSÖZ

Araştırmamda her aşamada bana yardımcı olan, desteklerini esirgemeyen, engin bilgi birikimi ve deneyimlerini paylaşmaktan çekinmeyen ve her zaman öğrencisi olmaktan gurur duyduğum değerli tez danışmanım, Veteriner Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Turan CİVELEK hocama, yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine sonsuz teşekkür ederim. Çalışmalarım sırasında materyal sağlama, ekipman ve cihaz kullanımları için gerekli izin ve kolaylığı gösteren Antalya Konyaaltı Hayvan Hastanesine’de ayrıca teşekkür ederim.

Tez çalışmam sürecinde yanımda olan, aldığım kararları her zaman destekleyen aileme ve sevgili eşim Fatih BALAMAN’a en içten şükranlarımı sunarım.

Tuba BALAMAN (SERTKAYA)

Afyonkarahisar

2023

# İÇİNDEKİLER

	SAYFA
<b>KABUL VE ONAY SAYFASI</b>	
<b>BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI</b>	
<b>ÖZET</b>	<b>i</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>ii</b>
<b>ÖNSÖZ</b>	<b>iii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>iv</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	<b>vi</b>
<b>ÇİZELGELER</b>	<b>viii</b>
<b>RESİMLER</b>	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Böbreklerin Genel Yapısı ve Fizyolojisi	2
1.1.2. Ultrasonografik Muayene	5
1.1.4. Rezistif İndeks	8
1.1.5. Serum Kreatinin	9
1.1.6. Simetrik Dimetilarginin (SDMA)	10
1.1.7. Serum Sistatin C	11
<b>2. MATERYAL VE METOT</b>	<b>13</b>
2.1. Materyal	13
2.1.1. Hayvan Materyali	13
2.1.2. Cihaz ve Ekipman	13

2.2. Metot	17
2.2.1. Kan Örneklerinin Alınması	17
2.2.2. Kan Örneklerinin Hazırlanması ve Laboratuvar Analizi	18
2.2.3. SDMA Analizi	18
2.2.4. Serum Sistatin C Analizi	21
2.2.5. Ultrasonografik ve Doppler Ultrasonografik Muayene	24
2.3. İstatistiksel Analiz	25
<b>3. BULGULAR</b>	<b>26</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>35</b>
<b>5. SONUÇ</b>	<b>41</b>
<b>6. KAYNAKLAR</b>	<b>42</b>
<b>7. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>48</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>a. :</b>	Arteria
<b>ABH :</b>	Akut Böbrek Hasarı
<b>ADMA :</b>	Asimetrik Dimetilarginin
<b>ADH :</b>	Antidiüretik Horman
<b>Ç.G.</b>	Çalışma Grubu
<b>GFR :</b>	Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>IRIS:</b>	International Renal Interest Society
<b>KBH :</b>	Kronik Böbrek Hastalığı
<b>kdA:</b>	Kilodalton
<b>K.G.</b>	Kontrol Grubu
<b>MHz :</b>	Megahertz
<b>mg/dL :</b>	Miligram/ Desilitre
<b>mg/L :</b>	Miligram/Litre
<b>ml :</b>	Mililitre
<b>MMA:</b>	Monometilarginin
<b>mmol/L:</b>	Milimol/Litre
<b>nm :</b>	Nanometre
<b>nmol/L :</b>	Nanomol/Litre
<b>NOS :</b>	Nitrik Oksit Sentetaz
<b>OD :</b>	Optik Değeri
<b>PI :</b>	Pulsatif İndeks
<b>RI :</b>	Rezistif İndeks

<b>rpm :</b>	Dakikada Devir Sayısı
<b>sCr :</b>	Serum Kreatinin
<b>sCysc :</b>	Serum Sistatin C
<b>SDMA :</b>	Simetrik Dimetilarginin
<b>uCr :</b>	İdrar Kreatinin
<b>uCysc :</b>	İdrar Sitatin C
<b>v. :</b>	Vena
<b>% :</b>	Yüzde
<b>&gt; :</b>	Büyüktür
<b>≥ :</b>	Büyük Eşittir
<b>± :</b>	Standart Hata
<b>°C :</b>	Santigrat Derece

## ÇİZELGELER

	<b>SAYFA</b>
Çizelge 2.1: Kedi SDMA ELİSA Kit İçeriği	19
Çizelge 2.2: Kedi Sistatin C Elisa Kit İçeriği	22
Çizelge 3.1: Çalışma Grubunda Bulunan Kedilerin Laboratuvar Bulguları	26-27
Çizelge 3.2: Kontrol Grubunda Bulunan Kedilerin Laboratuvar Bulguları	27
Çizelge 3.3: Kontrol ve Çalışma Gruplarının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	28
Çizelge 3.4: Kontrol ve Çalışma Gruplarının SDMA (mmol/L) Açısından Karşılaştırılması	28
Çizelge 3.5: Kontrol ve Çalışma Gruplarının Sistatin C (mg/L) Açısından Karşılaştırılması	29
Çizelge 3.6: Kontrol ve Çalışma Gruplarının Serum Kreatinin (mg/dL) Açısından Karşılaştırılması	29
Çizelge 3.7: Kontrol ve Çalışma Gruplarının Rezistif İndeks Açısından Karşılaştırılması	30
Çizelge 3.8: Kontrol ve Çalışma Grupları Bakımından Parametreler Arasındaki İlişkiye Yönelik Korelasyon Analizi Sonuçları	31

## RESİMLER

	<b>SAYFA</b>
Resim 1: Böbreğin Ultrasonografik Görüntüsü	6
Resim 2.1: Fujifilm Dr-Chem NX600 Biyokimya Cihazı	14
Resim 2.2: Abaxis VetScan VS2 Biyokimya Cihazı	14
Resim 2.3: Mindray Vetus-8 Ultrason Cihazı	15
Resim 2.4: Mindray C11-3s Prob	15
Resim 2.5: Hasvet LC-04B Santrifüj Cihazı	16
Resim 2.6: BT Lab Kedi Sistatin C Elisa Testi	17
Resim 2.7: BT Lab Kedi SDMA Elisa Testi	17
Resim 2.8: Kedi SDMA Elisa Testi Uygulaması	20
Resim 2.9: R2 (0,98) değeri grafik görseli	21
Resim 2.10: Kedi Sistatin C Elisa Testi Uygulaması	23
Resim 2.11: R2 (0,99) değeri grafiği görseli	24
Resim 2.12: Doppler ultrasonografi görüntüsü	25
Resim 3.1: Çalışma 8'e ait Doppler Ultrasonografik Görüntü	32
Resim 3.2: Kontrol 15'e Ait Doppler Ultrasonografik Görüntü	32
Resim 3.3: Kontrol 13'e Ait Doppler Ultrasonografik Görüntü	33
Resim 3.4: Çalışma 15'e Ait Doppler Ultrasonografik Görüntü	33
Resim 3.5: Çalışma 9'e Ait Doppler Ultrasonografik Görüntü	34

## 1.GİRİŞ

Kedilerde renal hastalık, yaygın görülen önemli sağlık sorunlarından biridir. Bu hastalık, böbrek fonksiyonlarının bozulmasıyla karakterizedir. Veterinerlik alanında renal hastalıkların teşhis ve takibi için laboratuvar parametreleri kullanılmaktadır. Bu parametreler arasında serum kreatinin, serum sistatin C, simetrik dimetilarginin (SDMA) ve rezistif indeks bulunmaktadır.

Serum kreatinin, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan ve tercih edilen bir parametredir (Dossin vd., 2011). Yüksek serum kreatinin seviyeleri, böbrek hasarı veya azalmış glomerüler filtrasyon hızıyla ilişkilendirilebilir. Öte yandan, serum sistatin C, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan başka bir belirteçtir (Hall vd., 2014). SDMA ise böbrek tarafından üretilen simetrik dimetilarginin düzeyini ölçerek böbrek fonksiyonlarının daha hassas bir şekilde değerlendirilmesi için kullanılan bir parametre olarak kabul edilir (Ljungvall vd., 2012). Ayrıca, rezistif indeks, Doppler ultrason kullanılarak elde edilen böbrek dokusunun vasküler direncini yansıtan bir parametredir (Djamali vd., 2017).

Bu çalışmanın amacı, renal hastalık belirtileri gösteren kedilerde serum kreatinin, serum sistatin C, SDMA ve rezistif indeks parametrelerini karşılaştırmaktır. Çalışmada, renal hastalık belirtileri taşıyan kedilerden kan örnekleri alınmış ve serum kreatinin, serum sistatin C, SDMA ve rezistif indeks değerleri ölçülmüştür. Elde edilen veriler istatistiksel analizlere tabi tutularak parametreler arasındaki ilişki incelenmiştir.

Bu çalışmanın sonuçları, kedilerde renal hastalığın teşhis ve takibinde kullanılan bu parametreler arasındaki ilişkiyi aydınlatmaya yardımcı olabilir. Bu bilgiler, veterinerlerin

renal hastalığı daha etkili bir şekilde değerlendirmeleri ve tedavi süreçlerini yönlendirmeleri için önem taşımaktadır.

## **1.1. Genel Bilgiler**

### **1.1.1. Böbreklerin Genel Yapısı ve Fizyolojisi**

Böbrekler abdominal duvarın üst kısmı ile columna vertebralis arasında, retroperitoneal olarak yerleşim gösteren, fasulye şeklinde bulunan bir çift organdır. 11-12 thokal, 2-3 lumbal vertebralar arasında bulunurlar (Keally ve Mcallister, 2000).

Sağ böbrek, sol böbreğe göre daha önde yer almaktadır. Sağ böbreğin extremitas cranialis'i, karaciğerin lobus hepaticus dexter ve processus caudatus'u ile temas edebilecek kadar uzanabilmektedir. Karaciğer, sol böbrek üzerine sağ böbrek gibi baskı oluşturmaz. Bu yüzden sol böbrek daha serbest haldedir (Keally ve Mcallister, 2000).

Temel olarak böbrekler fasulye şeklinde görülür, kırmızımsı kahverengi renktedir. Böbreğin facies dorsalis ve facies ventralis yüzeyleri, margo lateralis ve margo medialis sınırları bulunmaktadır (Keally ve Mcallister, 2000).

Köpek ve kedilerde embriyolojik olarak böbrek birbirine kaynaşan ayrı loblardan gelişir ve unilobar böbrek olarak sınıflandırılmaktadır. Dış yüzeyi pürüzsüz ve lif ile kaplanmış olan böbreğin medulla ve korteks olmak üzere iki tabakası bulunmaktadır. Medulla tabakası daha açık renkli olup etrafını koyu renkli, vasküler korteks tabakası sarmaktadır (Clarkson ve Fletcher, 2011).

Hilus renalis, böbreğin facies medialis yüzünde girinti yaptığı bölgeye verilen isimdir. Pelvis renalis ise, böbrek damar ve sinirlerinin girip çıktığı hilus renalis bölgesinde üreter'in genişlemesi ile oluşturduğu bölge olarak tanımlanmaktadır (Clarkson ve Fletcher, 2011).

Her böbrek aorta abdominalis'ten köken alan arteria renalis tarafından beslenir. Arteria renalis, hilus renalis'te çok sayıda a. interlobaris'e ayrılır (Arıncı ve Elhan, 1995). Kirli kan ise cortex renis'ten sırası ile v. interlobularis'e oradan v. arcuata'ya daha sonra v. renalis ve oradan da v. cava caudalie gider (İçten ve Gökmen, 2003; Arıncı ve Elhan 1995).

Vücuttaki normal fizyolojik dengenin devamlılığının sağlanması böbreklerin ana fonksiyonudur. Elektrolitlerin, solitlerin ve suyun selektif tutulumu veya atılmasıyla bu stabil ortam sürdürülür. Sonuçta da idrar oluşumu ile bu süreç başarı ile sonlanır (Arıncı vd., 2017). Bu olay dizisi filtrasyon, rezorbsiyon ve ekskresyon şeklinde meydana gelmektedir (Yaman, 1999; Kaya, 2006; Noyan, 2008). Filtrasyon (Süzülme): Dolaşım sistemi ile böbreklere gelen kan, nefrona gider ve filtrasyon gerçekleşir. Süzülen kanın sıvı kısmı, kan plazmasının kendisini oluşturmaktadır. Süzülen kısım (filtrat) küçük bir bölümü tekrar geri emilirken büyük bir bölümü ise daha sonraki bölümlere ilerler (Yaman, 1999). Rezorbsiyon (Geri emilme): Glomerulus ve nefron tarafından süzülen özellikle su, sodyum, potasyum, klor, glikoz gibi maddeler rezorbe edilir (Yaman, 1999; Kaya, 2006; Noyan, 2008). Ekskresyon (Boşaltma): Kreatin, üre gibi maddeler idrar yolu ile idrar kesesine aktarılmaktadır (Yaman, 1999; Kaya, 2006; Noyan, 2008).

Böbreklerin, su ve inorganik iyon dengesini sağlamak, metabolik ürünlerin idrar ile atılmasını sağlamak, vücut sıvılarının homeostazisi ve endokrin (eritropoetin, renin, 1.25

dihidroksivitamin D3) regülasyonu olmak üzere başlıca fonksiyonları bulunmaktadır (Yaman, 1999; Kaya, 2006; Noyan, 2008).

Nefron, böbreğin anatomik ve fonksiyonel birimidir. Nefronların sayısı böbrek büyüklüğü ile ilişkilidir. Kedilerde yaklaşık 190.000-500.000 arasında nefron bulunmaktadır (Yaman, 1999).

Glomerulusların görevi afferent arteriolla gelen kanı filtre etmektir. Büyük moleküller ve hücreler hariç diğer her türlü madde glomerulusdan filtre edilerek nefronun daha ileri bölümlerine ilettilmesini sağlar (Müftüoğlu vd., 1998).

Proksimal tübüllerde, suyun 2/3'ü, sodyum, klor, glukoz, vitamin ve aminoasitlerin neredeyse tümü ile magnezyum, kalsiyum, potasyum ve bikarbonat gibi iyonların rezorbsiyonu sağlanır (Guyton, 1986; Müftüoğlu vd. 1998).

Henle kulpu, proksimal ve distal tübül arasında yer almaktadır. Henle kulpunun inen ve çıkan iki kolu bulunmaktadır. Sodyum ve klor çıkan kolunda aktif ve pasif olarak absorbe olmaktadır (Guyton, 1986; Müftüoğlu vd. 1998).

Distal tübül, sodyum ve bikarbonat bu bölgede reabsorbe edilir. Potasyum, hidrojen ve amonyak salgılanabilir. ADH'n etkisi altında olan bu bölgede suyun tekrar emilimi gerçekleşir (Guyton, 1986; Müftüoğlu vd. 1998).

Toplayıcı tubülde ise aldosteronun etkisi altında üst bölümünde sodyum reabsorbsiyonu gerçekleşir. Klor ve üre de bu bölgede reabsorbe edilir. Bu bölge de yine ADH'ın etkisi altındadır (Guyton, 1986; Müftüoğlu vd. 1998).

### **1.1.2. Ultrasonografik Muayene**

Ultrasonografi, çeşitli organların boyutunu, şeklini, parankimal dokusunu ve vaskülaritesini değerlendirmek için kullanılabilen invaziv olmayan bir görüntüleme aracıdır (Haers ve Saunders, 2009).

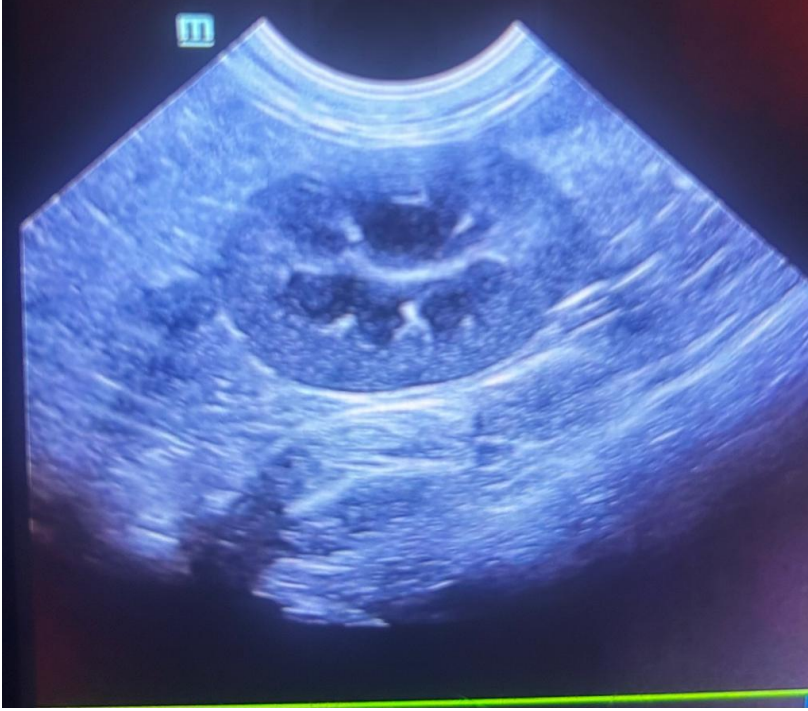
Kedi ve köpeklerin böbrek hastalığı gibi yaygın klinik problemde ultrasonografi, araştırma yöntemlerinden birini oluşturmuştur (Tublin vd., 1999). Böbreğin boyutu, şekli, yapısal görünümü ile ilgili bilgiler ultrasonografik muayene ile elde edilir. Doppler ultrasonografi ile renal kan akımı değerlendirilir (Bates, 2004).

Muayeneye başlanılmadan önce alınacak görüntüleri optimize etmek için bölgedeki tüylerin tıraş edilmeli, bölge alkol ile temizlenmeli ve tüm bölgeye ultrason jeli uygulanmalıdır. 24 saat önceden hastanın aç bırakılması muayene sırasında oluşabilecek görüntü kalitesinin kötülüğünü ve süperpozisyonları engeller (Alkan, 1999).

Kedilerde optimal görüntüleme için 8-15 MHz'lik ultrason probu kullanılması önerilmektedir. 7.5-10 MHz'lik lineer problardan da yararlanılabilir (Bates, 2004).

Yüzeysel olarak seyreden böbreklerin ultrason muayenesinde hasta sırt üstü, sağ lateral ve sol lateral olarak pozisyonlandırılabilir. Sağ böbreğe nazaran sol böbrek daha kolay görüntülenir. Sol böbrek dalak tarafından açılan akustik pencere yardımıyla görüntülenir (Bates, 2004).

Böbrekler ultrasonda; düzgün yüzeyli, oval şekilli yapıdadır. Görüntüdeki yapının parlaklığı yani yansıyan ses dalgasının şiddetine ekojenite denir. Parankim dokuda daha az eko veren meduller ve yansıtıcı kortikal tabaka olmak üzere 2 tabakadan oluşur. Hilustaki damarlar ve yağ dokusu yüksek ekojenite oluşturur (Alkan, 1999).



**Resim 1.1.** Böbreğin ultrasonografik muayenede görüntüsü

Eko şiddeti, genellikle abdominal organların çevredeki diğer organlarla karşılaştırılır. Böbrekler karaciğere göre hipoekojen, dalaktan ise daha hiperekojen olarak tanımlanır (Alkan, 1999).

Anekoik, siyah olarak izlenen alanlardır. Hipoekoik, karşılaştırılan iki alanın ses dalgasını daha az yansıtan bölümleridir. Siyaha yakın gri tonlarda görüntü görülür. Hiperekoik ise karşılaştırılan iki alanın ses dalgasını daha fazla yansıtan bölümleridir. Beyaza yakın

tonlarda görüntü görülür. Yakın ekojenitelerde yansımalar veren doku ya da lezyonları tanımlamak için homojen terimi kullanılırken, heterojen terimi ise farklı ekojenitelerde yansımalar oluşturan alanları tanımlamak için kullanılır (Alkan, 1999; Seçil, 2008).

Lineer, sektör ve konveks olmak üzere 3 çeşit prob günümüzdeki ultrason aygıtlarında kullanılmaktadır (Keally ve Mcallister, 2000). Lineer prob, yüzlek yapıların incelenmesi ideal görüntü oluşturan lineer prob dikdörtgen şeklinde görüntüleme alanı oluşturur. Sektör prob, konveks bir hattın belli bir yere dizilmesiyle konik bir görüntü oluşturmaktadır. Temas yüzeyi küçük olmasına karşın oluşan görüntü alanı geniştir. Konveks prob ise sektör probun bir varyasyonu olup, tepesi kesik koni şeklinde görüntü oluşturur (Alkan, 1999).

B MOD (Brightness-Parlaklık); Parlaklık modu veya gri skala ultrasonografisi olarak bilinir. Probdan gelen ses dalgaları dokular içerisinde yayılma, kırılma yaparak geri dönen farklı parlaklığa sahip ekolardan oluşan iki boyutlu bir görüntü oluşturur (Seçil, 2008). Gebelik ve abdominal ultrasonografide kullanılır (Alkan, 1999).

M MOD (Motion-Hareket); Zaman eksenini üzerinde görüntü oluşturmak için kullanılan M Mod, hareket mod ultrasonografi olarak bilinir. Kardiyolojik muayenede, kalp kaslarının ve iç boşluklarının sistol ve diastol sırasındaki boyutların ölçülmesinde kullanılır (Seçil, 2008).

Doppler ultrasonografi, kalp atımında hem sistolik hem de diastolik evreleri incelemek, doku ve kan hareketlerinin görüntülenmesini sağlamak için kullanılır (Kramer ve Seyrek, 2008).

### 1.1.3. Rezistif İndeks

Renal hastalıkların görülme sıklığının artması nedeniyle renal kan akımındaki farklılıklar doppler metoduyla incelenmeye başlanmıştır. Bu nedenle (Nyland vd., 1993) sağlıklı köpeklerde ilk defa Doppler ultrasonografi yardımıyla böbrek arterlerinden renal rezistif indeks (RI) ve pulsatil indeks (PI) değerlerini ölçerek yayınlamıştır (Karen vd., 1996; Rivers vd., 1997; Novellas vd., 2008). Verilerin daha güvenilir olması için bir inceleme esnasında birkaç tekrar eden ölçüm yapılması önerilmektedir (Morrow vd., 1996).

Sağlıklı köpekler için intrarenal rezistif indeks aralığı 0,52-0,73, sağlıklı kediler için ise 0,44-0,71 olarak bildirilmiştir (Neyland vd., 1993; Rivers vd., 1996). Sağlıklı İran kedileri üzerinde yapılan bir başka çalışmada sağ böbrek için ana renal arter rezistif indeks değeri  $0,52 \pm 0,07$ , sol böbrek için  $0,55 \pm 0,07$ , intrarenal ve interlober arter için rezistif indeks değeri  $0,51 \pm 0,07$ 'dir (Carvalho ve Chammas, 2011). Bir başka çalışmada mix cins kedilerde intrarenal rezistif indeks değeri  $0,61 \pm 0,04$  ve Türk Angora kedileri için ise değer  $0,60 \pm 0,07$  aralığında olduğu ortaya konmuştur (Gonul vd., 2011). Türler arasında farklılık olmazken ırklar arasında farklılık olduğu görülmüştür. Bu tür bulgular, türlerin çeşitli doğasını ve cins çalışmalarının doğal fizyolojik niteliklerini yansıtabilir (Rawashdeh vd., 2001). Kedilerin vücut ağırlığı ile renal boyutlar ve intrarenal rezistif indeks değeri ilişkilendirilmiştir (Park vd., 2008). Yaş-intrarenal rezistif indeks ilişkisi ve renin-anjiyotansiyon-aldosteron sistemi ile ilgili çalışmalar sınırlıdır (Chang vd., 2010). RI değerlerinin renal damar tipine bağlı olarak değiştiği, daha küçük ve periferik yerleşimli arterlerde giderek azaldığı kanıtlanmıştır. Bu nedenle ölçümlerin özellikle interlober arterlerde yapılması gerekir.

Sonuç olarak köpek ve kedilerde renal interlober arterlerde elde edilen RI referans değerlerinin üst sınırı olarak sırasıyla 0,71 ve 0,68'i önermektedir (Murphy ve Tublin, 1999).

RI değeri aşağıdaki formül ile hesaplanmaktadır;

$$RI = \frac{\text{En yüksek sistolik hız} - \text{En yüksek diastolik hız}}{\text{En yüksek sistolik hız}}$$

Payda hiçbir zaman sıfır olmayacağı için RI değeri daha duyarlı kabul edilir. RI değerinde oluşan yükselmeler damar direncinde artış ve perfüzyonda azalmayı gösterir (Burns ve Jaffe 1985; Erođlu, 1994).

Rezistif İndeks değeri ölçümü yapılırken B-mod kullanılmaktadır. İnceleme açısı 30-60° arasında olmalıdır (Shokeir vd., 1997; Kaya, 2006).

#### **1.1.4. Serum Kreatinin**

Kreatinin, kreatinin fosfat ve kreatin siklizasyonu ile üretilen küçük bir moleküldür. Endojen üretim ve ekzojen uygulamadan sonra, kreatinin toplam vücut su bölgesine yayılır, metabolize olmaz ve tamamı böbrekler tarafından atılır. Glomerüllerden süzülür ve tübüler sekresyon ile yeniden emilebilir (Braun vd., 2003). İnsanlarda ve veteriner hekimlikte kreatinin en sık kullanılan bir parametredir. Glomerular filtrasyon hızının dolaylı ölçüsünü göstermektedir (Braun vd., 2003).

Serum/Plazma kreatinin konsantrasyonu cins farklılıklarından etkilenmektedir. Holy Birman kedilerinde kreatinin konsantrasyonları diğer kedilere göre daha yüksektir (Gunn-Moore vd., 2002; Paltrinieri vd., 2014).

Kronik böbrek yetmezliğinin teşhisi için, kreatinin konsantrasyonunun referans aralığının üstünde olabilmesi için böbrek kütleinin %75'nin işlevsiz kalması gerekir. Bu nedenle böbrek yetmezliğinin erken teşhisinde kreatinin parametresi tek başına yetersiz kalmaktadır. Kreatinin konsantrasyonunun daha yüksek hassasiyeti için hastada seri kreatinin ölçümü yapılarak böbrek hakkında daha iyi bir bilgiye ulaşılmış olur. Kreatinin seri ölçümleri GFR'deki ilerleyici değişiklikleri saptamaktadır. Akut böbrek hasarının tespiti için IRIS'in (International Renal Interest Society) ABH (Akut Böbrek Hasarı) derecelendirme şemasına göre, serum/plazma kreatinin düzeylerinde 48 saat içinde  $\geq 26,5$   $\mu\text{mol/l}$  önemli bir artış böbrek hasarına işaret eder (Thoen ve Kerl, 2011). Kedilerde normal kreatinin seviyesi 0,6 – 2,4 mg/dL'dir (Harvey ve Tasker, 2014).

Renal azotemi, intrinsik böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak azotlu atıkların atılımındaki anormal düşüşleri ifade eder. Buna hem akut böbrek hasarı (ABH) hem de kronik böbrek hastalığı (KBH) dahildir. Renal azotemide, kreatinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi çok önemlidir, çünkü karar vermede sadece belirlenmiş referans aralıkları kullanılırsa böbrek hastalığı gözden kaçabilir. Serum kreatinin konsantrasyonları referans aralıkların üzerine çıkmadan önce önemli böbrek fonksiyon bozukluğu meydana gelebilir (Braun vd., 2003).

#### **1.1.5. Simetrik Dimetilarginin (SDMA)**

Simetrik dimetilarginin, protein-arginin metiltransferaz ile L-arginin kalıntılarının hücre içi metilasyonu sonucunda elde edilir. Proteoliz gerçekleşikten sonra dolaşıma karışmaktadır (Kakimoto ve Akazawa, 1970). Monometilarginin (MMA), asimetrik dimetilarginin (ADMA) ve simetrikdimetilarginin (SDMA) olmak üzere metillenmiş arginin üç ana türü bulunmaktadır (Bedford ve Richard 2005). Enzimatik hidroliz ile ADMA'nın büyük bir kısmı temizlenir ve ADMA, 1-sitrülin ve dimetilarginine dönüşür. ADMA, nitrik oksit sentetazın (NOS) en önemli inhibitörüdür. Vasküler tonusun ana

düzenleyici olan nitrik oksiti inhibe eder (Leone vd., 1992). SDMA ( $\geq 90\%$ ) renal atılım ile elimine edilir ve böylelikle GFR'deki değişikliklerden SDMA'nın plazma konstrasyonu etkilenir (McDermott, 1976). Böylelikle SDMA, GFR'nin endojen belirteci olarak nitelendirilebilir (Schwedhelm ve Boger, 2011).

Serum SDMA referans aralığının üst sınırı kedilerde, GFR'de %24'lük azalmaya karşılık gelmektedir. SDMA kronik böbrek hastalığı olan kedilerde serum kreatinin değerinden daha önce artar. Ortalama olarak bu durum böbrek fonksiyon kaybında %25 ile %40 arasında kayıp meydana geldiğinde şekillenir (Hall vd., 2014a; Nabity vd., 2015). GFR'nin altın standardı olarak bilinen SDMA'nın duyarlılığı %100, özgüllüğü %91 olarak belirlenmiştir (Hall vd., 2014b).

SDMA değeri 15  $\mu\text{g/dL}$ 'nin altında ise normal olarak kabul edilmektedir. 15-19  $\mu\text{g/dL}$  arasında ise böbrek hastalığı yönünden hasta değerlendirilmelidir. SDMA sonucu  $\geq 20$   $\mu\text{g/dL}$  olduğunda tam bir idrar tahlili yapılmalıdır ve böbrek hastalığı muhtemeldir (Yerramilli vd., 2016).

#### **1.1.6. Serum Sistatin C**

Hücre için protein katabolizmasından sorumlu olan, 13 kilodalton (kDa) ağırlığında bir protein olan serum sistatin C çekirdekli her bir hücrede sabit bir oranda üretilen bir proteaz inhibitörüdür (Abrahamson M. 1988; Abrahamson vd.,1990).

Böbrek hastalıklarının tanısında insan tıbbında, Serum Sistatin C yeni bir belirteç olarak kabul edilmiştir. Sistein proteaz ailesine ait protein olup, tüm çekirdekli hücreler tarafından aynı hızda üretilmektedir (Tamba vd., 2001; Sulicka vd., 2005; Marchewka,

2006). Fiziksel ve kimyasal özellikleri göz önüne alındığında, kandaki konsantrasyonu tamamen GFR'ye bağlı olan ideal bir endojen indikatör gibi görünmektedir. Protein, serbest filtrasyona uğrar ve proksimal tübüllerde emildikten sonra kana dönmeden geri ayırır (Sulicka vd., 2005; Marchewka, 2006; Āmiela ve Lewandowicz, 2007). Proksimal tübüllerde hasar meydana gelmedikçe idrara geçmez. Nefrolojide, bu madde renal boşaltım belirteçidir. Serum kreatininden daha hassastır (Colle vd., 1990; Trof vd., 2006).

Kedilerde serum sistatin C, referans aralığı 0,58-1,95 mg/L'dir. Cins, yaş ve cinsiyetin kedilerde serum sistatin c değeri üzerine herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (Ghys vd., 2014; Ghys vd., 2015).

## **2. MATERYAL VE METOT**

### **2.1. Materyal**

#### **2.1.1. Hayvan Materyali**

Çalışma materyalini Antalya/Konyaaltı ilçesinde bulunan Konyaaltı Hayvan Hastanesine başvuran ve renal hastalık bulgusu olan kediler oluşturmuştur. Çalışma kapsamında farklı ırklardan, 1.5-5 yaş aralığındaki ve farklı cinsiyette kediler değerlendirilmiştir. Kedilere yapılan biyokimyasal testlerin sonunda serum kreatinin düzeyinde yükselme görülen kediler çalışmaya dahil edilmiştir. Kediler, serum kreatinin değeri yüksek olanlar (Çalışma Grubu) ve normal referans değerleri arasında olan (Kontrol Grubu) olarak ikiye ayrıldı. Çalışma grubunda 30 kedi, kontrol grubunda 15 kedi yer aldı.

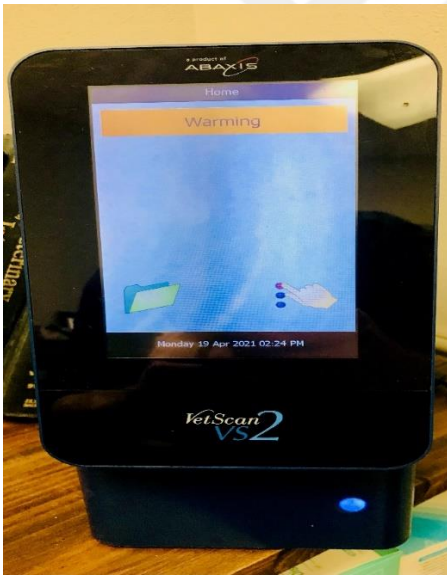
Kontrol grubunda farklı ırktan 9 erkek, 6 dişi kedi yer alırken çalışma grubunda ise farklı ırktan 20 erkek kedi, 10 dişi kedi yer almıştır.

#### **2.1.2. Cihaz ve Ekipman**

Yapılan biyokimyasal analizlerde FUJİ DRE-CHEM NX600V IC ve Abaxis Vetscan VS2 biyokimya cihazları, ultrasonografik muayene için ise Mindray Vetus 8 görüntüleme cihazı kullanılmıştır. Ultrasonografik muayenede ise Mindray C11-3s, 3-11 MHz'lik mikrokonvenks prob kullanılmıştır.



**Resim 2.1.** FujiFilm Dr-Chem NX600 Biyokimya Cihazı



**Resim 2.2.** Abaxis VetScan VS2 Biyokimya Cihazı



**Resim 2.3.** Mindray Vetus-8 Ultrason Cihazı



**Resim 2.4.** Mindray C11-3s Prob

Contact-gel marka transmisyon ultrason jeli, Ultrasonografik ve Doppler ultrasonografik muayene sırasında deri ile prob arasına uygulanmıştır. Santrifüj cihazı olarak Hasvet'in LC-04B modeli kullanılmıştır.



**Resim 2.5.** Hasvet LC-04B Santrifüj Cihazı

Serum SDMA ve Serum Sistatin C ölçümleri için Bioassay Technology Laboratory marka 202302004 LOT numaralı Cat Symmetric Dimethyl Arginine ELİSA ölçüm kiti ve 202302004 LOT numaralı Cat Cystatin C ELİSA ölçüm kiti kullanılarak ölçümler gerçekleştirilmiştir (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China). Absorbans okuması Chromate 4300 marka elisa okuyucu cihazda yapılmıştır.



**Resim 2.6.** BT Lab Kedi Sistatin C Elisa Testi



**Resim 2.7.** BT Lab Kedi SDMA Elisa Testi

## 2.2. Metot

### 2.2.1. Kan Örneklerinin Alınması

Kan örneklerinin toplanması amacıyla V. cephalica lateralis veya V. saphena antebrachii'den birinden kan alma tekniklerine uygun olarak 3 ml'lik Gel-Clot Aktivatör içeren sarı kapaklı tüplere kan örnekleri alındı.

### **2.2.2. Kan Örneklerinin Hazırlanması ve Laboratuvar Analizi**

Kan alım işleminden sonra tüp içerisinde pıhtılaşması beklenen kan örnekleri daha sonrasında 3500-4000 rpm'de 10-12 dakika santrifüj edilmiştir. Kan serumu elde edildikten sonra Fujifilm NX600/ Abaxis Vetscan VS2 cihazında serum kreatinin değeri ölçülmüştür. Serum kreatinin değeri yüksek çıkan çalışma grubundaki hastaların serum örnekleri diğer ölçümlerinde yapılması için ölçümlerin topluca yapılacak olan tarihe kadar eppendorf tüplere alınıp -20°C'de saklanılmıştır.

### **2.2.3. SDMA Analizi**

Bioassay Technology Laboratory marka elisa testi kullanılmıştır. Bu test kiti sandviç model elisa testidir ve kedi SDMA'nın doğru kantitatif tespiti için kullanılmaktadır. Serum, plazma, hücre kültürü süpernatantları, asitler, doku homojenatları veya diğer biyolojik sıvılar numune olarak kullanılabilir. Standart eğri aralığı 7-1500 nmol/L'dir.

Tahlil prensibinde plaka, kedi SDMA antikoruna ile önceden kaplanmıştır. Numunede bulunan SDMA eklenir ve kuyucuklarda kaplanan antikorlara bağlanır. Daha sonra biyotinlenmiş kedi SDMA antikoruna eklenir ve numunedeki SDMA'ya bağlanır. Bu işlemden sonra Streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş SDMA antikoruna bağlanır. Kuluçka süresi tamamlandıktan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP yıkama adımı sırasında yıkanır. Daha sonra substrat solüsyonları eklenir. Kedi SDMA ile orantılı olarak renk gelişir. Reaksiyon asidik stop solüsyonu eklenerek sonlandırılır. Absorbans 450 nm'de ölçülür.

**Çizelge 2.1.** Kedi SDMA ELİSA Kit İçeriği

Bileşenler	96 Test	48 Test
Standart solüsyon (1600nmol/L)	0,5x1 ml	0,5x1 ml
Kaplamaalı ELİSA plakası	12*8 kuyu stripsx1	12*4 kuyu stripsx1
Standart Dilüent	3 ml x1	3 ml x1
Streptavidin-HRP	6 ml x1	3 ml x1
Stop Solüsyonu	6 ml x1	3 ml x1
Substrat Solüsyonu A	6 ml x1	3 ml x1
Substrat Solüsyonu B	6 ml x1	3 ml x1
Wash Buffer Concentrate(25x)	20 ml x1	20 ml x1
Biyotinlenmiş kedi SDMA antikoru	1 ml x1	1 ml x1
Kullanıcı Talimatı	1	1
Plaka ölçekleyici	2	2
Fermuarlı çanta	1	1

Tüm reaktifler işlem den önce oda sıcaklığına getirildi. 120µl olan standardı (1600mmol/L) 120µl standart seyreltici ile sulandırarak 800 mmol/L standart stok solüsyonu oluşturuldu. Seyreltmeler yapmadan önce standardı hafifçe sallayarak 15 dakika oturmasına izin verildi. 400 mmol / L, 200 mmol / L, 100 mmol / L ve 50 mmol / L çözeltileri üretmek için standart stok çözeltilisini (800 mmol/L) 1: 2 standart seyreltici ile seri olarak seyrelterek çoğaltılmış standart noktaları hazırlandı. Standart seyreltici, sıfır standart (0 nmol / L) olarak alındı. 20 ml'lik yıkama tamponu konsantresini 25x deiyonize veya distile suda seyreltilerek 500 ml'lik 1x yıkama tamponu elde edildi.

Tüm reaktifler, standart çözeltiler ve talimatlara uygun olarak numune hazırlandıktan sonra tahlil oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Standart kuyuya 50µl standart eklendi. Numune kuyucuklarına 40µl numune eklendi ve daha sonra numune kuyucuklarına 10µl

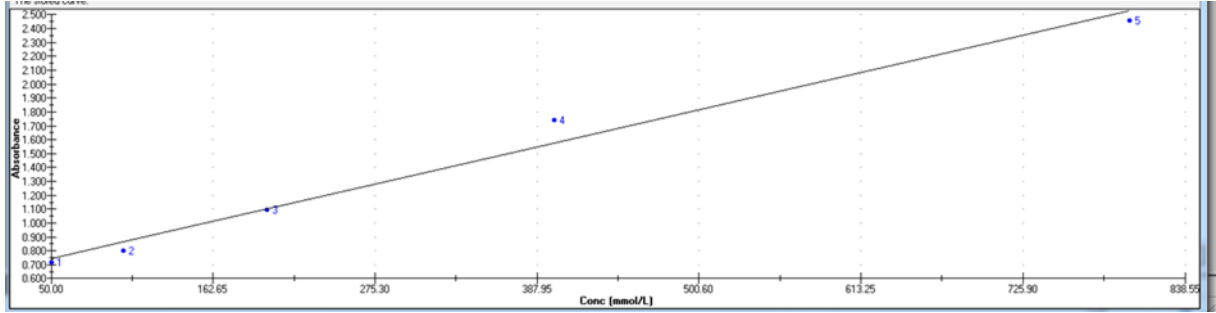
anti-SDMA antikoruna eklendi, daha sonra numune kuyucuklarına ve standart oyuklara 50µl streptavidin-HRP eklendi. İyice karıştırdıktan sonra plakayı 37 ° C'de 60 dakika inkübasyonun sağlanması için beklendi. Akabinde kapaticıyı çıkardık ve plakayı 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı. 30 saniye ile 1 dakika arasında yapılan yıkama işleminde en az 300 µl yıkama tamponu kullanıldı. Her kuyucuğa önce 50µl substrat çözeltisi A eklendi, daha sonra her kuyucuğa 50µl substrat çözeltisi B eklenerek karanlıkta 37 ° C'de 10 dakika inkübe edildi. Her kuyucuğa 50µl durdurma solüsyonu eklendi ve mavi renk hemen sarıya döndü. Durdurma çözeltisini ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroparka okuyucu kullanarak her kuyunun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi.



**Resim 2.8.** Kedi SDMA Elisa Testi Uygulaması

Dikey (Y) eksenindeki her bir standart için ortalama OD'yi yatay (X) eksenindeki konsantrasyona göre çizerek standart bir eğri oluşturuldu ve grafikteki noktalara en uygun eğri çizildi. Çalışmada veriler lineer regresyon analizi kullanılarak belirlendi. Sonuçlar mmol/L cinsinden verildi. R2 değeri: 0.997

**Resim 2.9.** R2 (0,98) değeri grafik görseli



#### 2.2.4. Serum Sistatin C Analizi

Bioassay Technology Laboratory marka elisa testi kullanılmıştır. Bu test kiti sandviç model elisa testidir ve kedi sistatin c'nin (CyC) doğru kantitatif tespiti için kullanılmaktadır. Serum, plazma, hücre kültürü süpernatantları, asitler, doku homojenantları veya diğer biyolojik sıvılar numune olarak kullanılabilir. Standart eğri aralığı 0,05-15 mg'dır.

Enzime bağlı immünosorbent testidir. Plaka, kedi sistatin c antikoruna kaplanmıştır. Numunede bulunan sistatin c eklenir ve kuyucuklarda kaplanan antikorlara bağlanır. Daha sonra biyotinlenmiş kedi sistatin c antikoruna eklenir ve numunedeki sistatin c'ye bağlanır. Bu işlemden sonra Streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş sistatin c antikoruna bağlanır. Kuluçkadan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP yıkama adımı sırasında yıkanır. Daha sonra substrat solüsyonlar eklenir. Kedi sistatin c ile orantılı olarak renk gelişir. Reaksiyon asidik stop solüsyonu eklenerek sonlandırılır. Absorbans 450 nm'de ölçülür.

Tüm reaktifler işlemiden önce oda sıcaklığına getirildi. 120µl olan standardı (1600mmol/L) 120µl standart seyreltici ile sulandırarak 800 mmol/L standart stok solüsyonu oluşturuldu. Seyreltmeler yapmadan önce standardı hafifçe sallayarak 15 dakika oturmasına izin verildi. 400 mmol / L, 200 mmol / L, 100 mmol / L ve 50 mmol / L çözeltileri üretmek için standart stok çözeltisini (800 mmol/L) 1: 2 standart seyreltici ile seri olarak seyrelterek çoğaltılmış standart noktaları hazırlandı. Standart seyreltici, sıfır standart (0 nmol / L) olarak alındı. 20 ml'lik yıkama tamponu konsantresini 25x deiyonize veya distile suda seyreltilerek 500 ml'lik 1x yıkama tamponu elde edildi.

**Çizelge 2.2.** Kedi Serum Sistatin C Kit İçeriği

Bileşenler	96 Test	48 Test
Standart solüsyon (16 mg/L)	0,5x1 ml	0,5x1 ml
Kaplamalı ELİSA plakası	12*8 kuyu stripsx1	12*4 kuyu stripsx1
Standart Dilüent	3 ml x1	3 ml x1
Streptavidin-HRP	6 ml x1	3 ml x1
Stop Solüsyonu	6 ml x1	3 ml x1
Substrat Solüsyonu A	6 ml x1	3 ml x1
Substrat Solüsyonu B	6 ml x1	3 ml x1
Wash Buffer	20 ml x1	20 ml x1
Concentrate(25x)		
Biyotinlenmiş kedi Cys-C antikoru	1 ml x1	1 ml x1
Kullanıcı Talimatı	1	1
Plaka ölçekleyici	2	2
Fermuarlı çanta	1	1

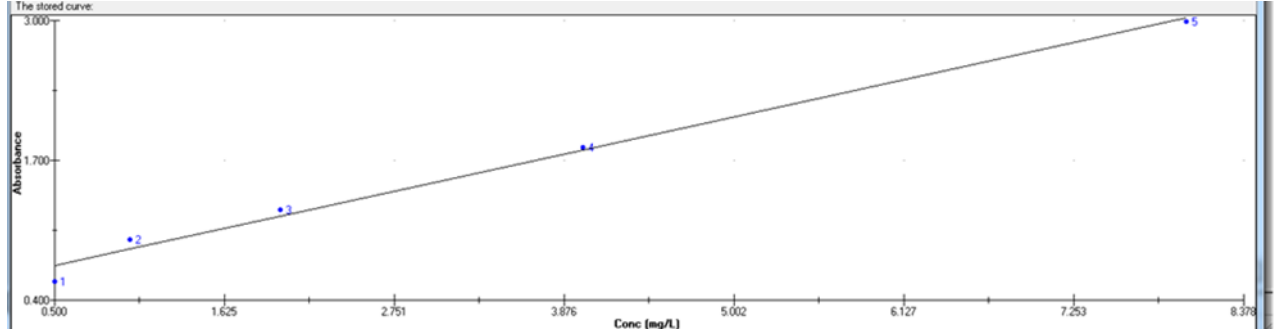
Tüm reaktifler, standart çözeltiler ve talimatlara uygun olarak numune hazırlandıktan sonra tahlil oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Standart kuyuya 50µl standart eklendi. Numune kuyucuklarına 40µl numune eklendi ve daha sonra numune kuyucuklarına 10µl anti-Cys-C antikoru eklendi, daha sonra numune kuyucuklarına ve standart oyuklara 50µl streptavidin-HRP ekledik. İyi karıştırdıktan sonra plakayı 37 ° C'de 60 dakika inkübasyonun sağlanması için beklendi. Akabinde kapaticıyı çıkardık ve plakayı 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı. 30 saniye ile 1 dakika arasında yapılan yıkama işleminde en az 300 µl yıkama tamponu kullanıldı. Her kuyucuğa önce 50µl substrat çözeltisi A eklendi, daha sonra her kuyucuğa 50µl substrat çözeltisi B eklenerek karanlıkta 37 ° C'de 10 dakika inkübe edildi. Her kuyucuğa 50µl durdurma solüsyonu eklendi ve mavi renk hemen sarıya döndü. Durdurma çözeltisini ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroparka okuyucu kullanarak her kuyunun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi.



**Resim 2.10.** Kedi Sistatin C Elisa Test Kiti Uygulaması

Dikey (Y) eksenindeki her bir standart için ortalama OD'yi yatay (X) eksenindeki konsantrasyona göre çizerek standart bir eğri oluşturuldu ve grafikteki noktalara en uygun eğri çizildi. Çalışmada veriler lineer regresyon analizi kullanılarak belirlendi. Sonuçlar mg/L olarak verildi. R2 değeri: 0.997

**Resim 2.11.** R2 (0,99) değeri grafiği görseli



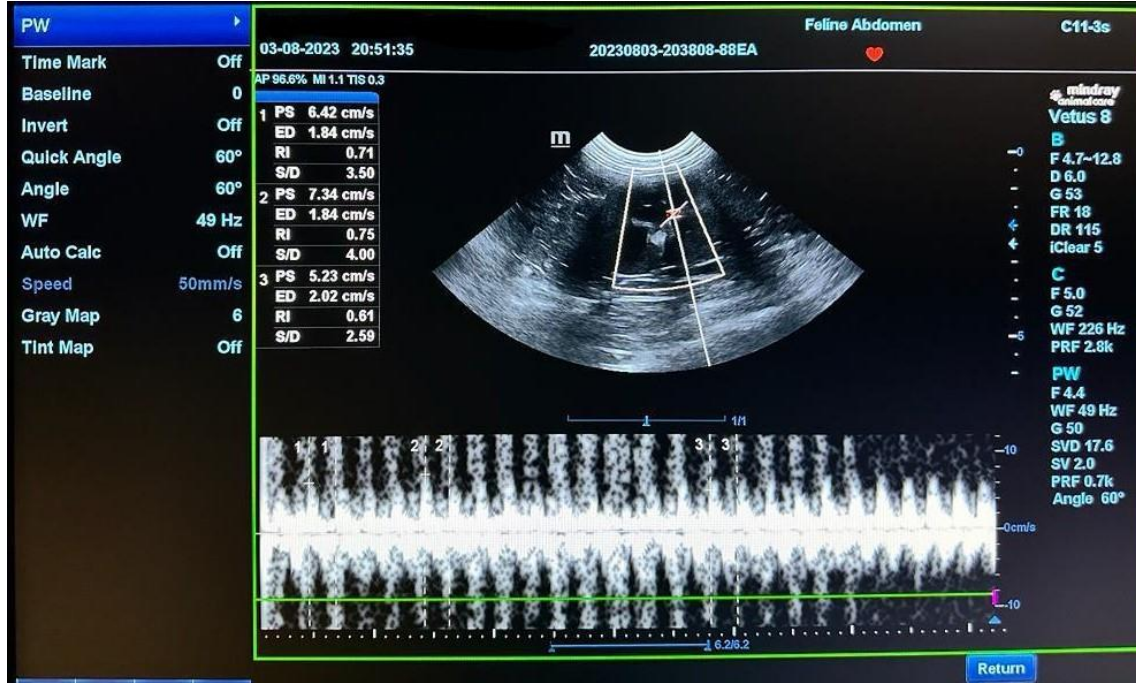
### 2.2.5. Ultrasonografik ve Doppler Ultrasonografik Muayene

Kedilerin, 2D ve Doppler ultrasonografik muayenesi için mide-bağırsak içeriğinin boş olması, gaz ile dolu olmaması için 24 saat aç bırakıldılar. Ultrasonografi için gaz engel oluşturduğu için timpaniye karşı önlem amaçlı olarak +4°C de Libalaks (10 gr Lavman) uygulaması yapıldı. Ultrasonografi için kıllar engel teşkil ettiği için hastaların sağ tarafta son iki interkostal bölge caudale doğru, sol tarafta ise son kostadan yine caudale doğru traşlandı. Deri, alkol ile temizlendikten sonra bölgeye ultrason jeli sürüldü.

Muayene salonunda hastanın sakinleşmesi, kalp atımının ve solunumunun normale dönmesi için yaklaşık 5 dakika beklenildi. Sol böbrek muayenesinde hayvan sağ tarafına; sağ böbrek muayenesinde ise hayvan sol tarafına yatırıldı. Doppler sonuçlarını etkilememesi hayvanlara tranklizan, sedatif ve anestezik madde uygulaması yapılmamıştır.

Böbreğin ultrasonografik incelemesinde, büyüklüğüne, şekline, yapısına, ekojenitesine, homojenitesine bakıldı. Bu değerlendirmelerden sonra Doppler ultrasonografik muayeneye geçildi. Renkli doppler ayarı cihazda her hasta için sabit tutulmuştur. Doppler

değerleri aynı kişi tarafından sol böbreğin meduller piramidlerin sınırındaki a. interlobares'lerden elde edildi. Ölçüm yapılırken PW'de açı 60 derece, gate 2 milim, PRF değeri 700 herz ve aliasing kedilerde  $\pm 15$  olarak ayarlanmıştır.



**Resim 2.12.** Doppler ultrasonografi görüntüsü

### 2.3. İstatistiksel Analiz

Grupların (Kontrol ve çalışma) her bir parametreye göre karşılaştırılmasında bağımsız örneklem için t testi (independent samples t test) kullanıldı. Bununla birlikte, parametreler arasındaki ilişkileri belirlemek için Pearson Korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık (önemlilik) düzeyi 0,05 olarak alındı. Araştırmada elde edilen verilerin istatistik değerlendirmesi SPSS 26 paket programı kullanılarak yapıldı.

### 3. BULGULAR

Çalışmada 29 erkek, 16 dişi olmak üzere; çalışma grubunda (grup 1) 20 erkek, 10 dişi, kontrol grubunda (grup 2) 9 erkek, 6 dişi toplamda 45 kedi kullanıldı.

**Çizelge 3.1.** Çalışma Grubunda Bulunan Kedilerin Laboratuvar Bulguları

Örnekler	Serum Kreatinin (mg/dL)	Serum Sistatin C (mg/L)	SDMA (mmol/L)	Rezistif İndeks Değeri (RI)
Ç.G. - 1	2,3	0,64	63,4	0,89
Ç.G. - 2	14,4	2,56	247,8	0,84
Ç.G. - 3	14,3	1,50	275,6	0,63
Ç.G. - 4	10,9	1,82	241,5	0,7
Ç.G. - 5	4,9	1,33	132,5	0,75
Ç.G. - 6	3,5	0,50	68,1	0,83
Ç.G. - 7	8,99	1,54	322,3	0,75
Ç.G. - 8	2,21	1,11	50,7	0,78
Ç.G. - 9	3,6	0,50	124,0	0,65
Ç.G. - 10	2,7	1,20	131,2	0,76
Ç.G. - 11	4,6	2,33	267,6	0,69
Ç.G. - 12	5,09	2,02	134,6	0,49
Ç.G. - 13	3,96	1,08	286,5	0,85
Ç.G. - 14	2,05	0,56	178,8	0,65
Ç.G. - 15	3,7	1,32	284,0	0,63
Ç.G. - 16	15,1	0,79	252,8	0,56
Ç.G. - 17	2,2	1,47	159,4	0,7
Ç.G. - 18	2,1	1,66	110,1	0,69
Ç.G. - 19	18,4	1,43	298,3	0,68
Ç.G. - 20	11,47	1,69	280,6	0,72
Ç.G. - 21	4	1,31	145,1	0,68
Ç.G. - 22	3,6	0,84	50,9	0,62
Ç.G. - 23	3,3	0,81	233,9	0,73
Ç.G. - 24	>20	1,27	335,3	0,66
Ç.G. - 25	2,1	0,91	66,4	0,79
Ç.G. - 26	3,6	1,38	119,0	0,74
Ç.G. - 27	4,56	0,55	131,6	0,64

Ç.G. - 28	5	0,50	148,0	0,75
Ç.G. - 29	2,2	0,52	141,7	0,6
Ç.G. - 30	10,1	0,63	205,3	0,62

**Çizelge 3.2.** Kontrol Grubunda Bulunan Kedilerin Laboratuvar Bulguları

Örnekler	Serum Kreatinin (mg/dL)	Serum Sistatin C (mg/L)	SDMA (mmol/L)	Rezistif İndeks Değeri (RI)
K.G. - 1	1	1,30	212,9	0,43
K.G. - 2	1,2	1,10	157,7	0,56
K.G. - 3	0,9	1,25	50,2	0,76
K.G. - 4	1,6	2,39	53,6	0,59
K.G. - 5	0,6	2,07	50,5	0,72
K.G. - 6	1,6	0,80	161,9	0,53
K.G. - 7	1,2	1,85	58,4	0,63
K.G. - 8	1,1	1,27	71,8	0,63
K.G. - 9	1,1	0,83	100,0	0,59
K.G. - 10	1,4	1,42	175,8	0,86
K.G. - 11	1,6	1,72	75,3	0,63
K.G. - 12	2	1,17	58,6	0,8
K.G. - 13	1,5	1,41	215,8	0,81
K.G. - 14	0,8	1,49	264,8	0,6
K.G. - 15	1,2	0,83	60,3	0,6

İstatistiksel analiz sonuçlarına göre, Serum Sistatin C (Kontrol grubu;  $1,4106 \pm 0,4483$  ve Çalışma grubu;  $1,1732 \pm 0,5581$ ) ve ölçülen Rezistif İndeks (Kontrol grubu;  $0,69493 \pm 0,1175$  ve Çalışma grubu;  $0,7023 \pm 0,089$ ) parametreleri açısından, kontrol ve çalışma grupları arasında önem arz eden bir fark tespit edilmedi ( $p < 0,05$ ). Öte yandan serum SDMA (Kontrol grubu;  $116,2533 \pm 71,016$  ve Çalışma grubu;  $186,0129 \pm 87,7048$ ) ve serum Kreatinin (Kontrol grubu;  $1,2533 \pm 0,3661$  ve Çalışma grubu;  $6,0321 \pm 4,7088$ ) konsantrasyonları açısından ise, çalışma ve kontrol grupları arasında sırasıyla,  $p = 0,008$  ve  $p = 0,001$  düzeyinde önem arz eden bir fark tespit edildi (Çizelge 3.3).

**Çizelge 3.3.** Kontrol ve Çalışma Gruplarının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Değişken	Grup	N	Ort.	SS	P
<b>SDMA</b> (mmol/L)	Kontrol	15	116,0563	71,01659	<b>0,008</b>
	Çalışma	30	186,0129	87,70487	
<b>Serum Sistatin C</b> (mg/L)	Kontrol	15	1,4106	0,44838	0,123
	Çalışma	30	1,1732	0,55810	
<b>Kreatinin</b> (mg/dL)	Kontrol	15	1,2533	0,36619	<b>0,001</b>
	Çalışma	30	6,0321	4,70889	
<b>Rezistif İndeks</b> (RI)	Kontrol	15	0,6493	0,11756	0,099
	Çalışma	30	0,7023	0,08924	

Kontrol ve çalışma gruplarının serum SDMA (mmol/L) açısından karşılaştırılmasına yönelik analiz sonuçları Çizelge 3.4'te sunuldu. Test sonuçlarına göre SDMA (mmol/L) bakımından, gruplar arasında anlamlı bir fark gözlemlendi ( $p < 0,05$ ).

**Çizelge 3.4.** Kontrol ve Çalışma Gruplarının SDMA (mmol/L) Açısından Karşılaştırılması

Değişken	Grup	n	Ort.	SS	P
<b>SDMA</b> (mmol/L)	Kontrol	15	116,06	71,02	<b>0,008</b>
	Çalışma	30	186,01	87,70	

Kontrol ve çalışma gruplarının serum Sistatin C (mg/L) açısından karşılaştırılmasına yönelik analiz sonuçları Çizelge 3.5’te sunuldu. Test sonuçlarına göre çalışma ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p<0,05$ ).

**Çizelge 3.5.** Kontrol ve Çalışma Gruplarının Sistatin C (mg/L) Açısından Karşılaştırılması

Değişken	Grup	N	Ort.	SS	P
Serum Sistatin C (mg/L)	Kontrol	15	1,41	0,45	0,123
	Çalışma	30	1,17	0,56	

Kontrol ve çalışma gruplarının serum Kreatinin (mg/dL) açısından karşılaştırılmasına yönelik analiz sonuçları çizelge 3.6 ’da verildi. Test sonuçlarına göre serum Kreatinin (mg/dL) bakımından, kontrol ve çalışma grubu arasında anlamlı bir fark gözlemlendi ( $p<0,05$ ).

**Çizelge 3.6.** Kontrol ve Çalışma Gruplarının Serum Kreatinin (mg/dL) Açısından Karşılaştırılması

Değişken	Grup	n	Ort.	SS	P
Serum Kreatinin (mg/dL)	Kontrol	15	1,25	0,37	0,001
	Çalışma	30	6,03	4,71	

Kontrol ve çalışma gruplarının Rezistif İndeks açısından karşılaştırılmasına yönelik bağımsız değişkenler için t testi sonuçları Çizelge 3.7 ’de sunuldu. Analiz sonuçlarına göre gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p<0,05$ ).

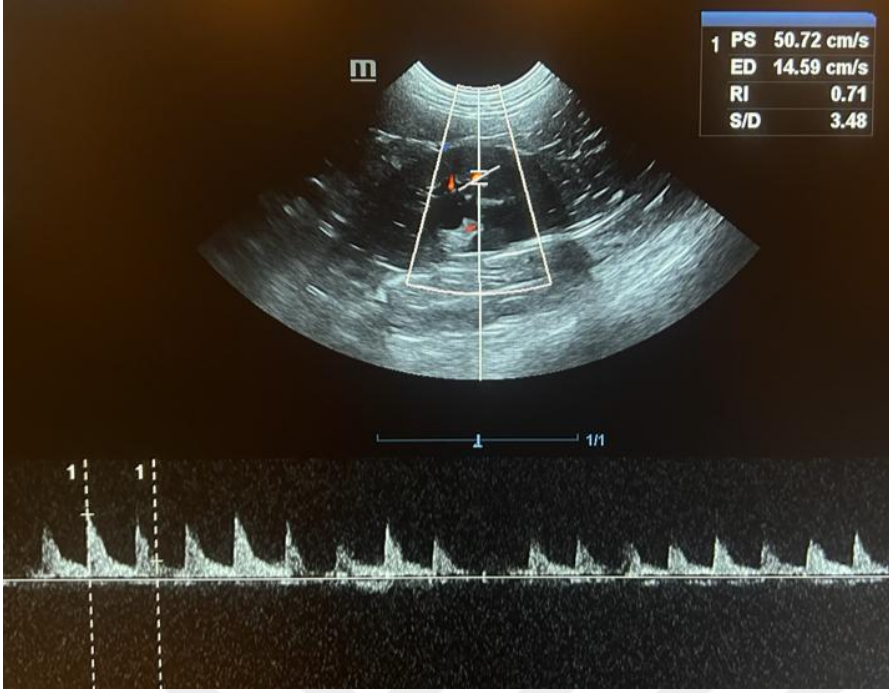
**Çizelge 3.7:** Kontrol ve Çalışma Gruplarının Rezistif İndeks Açısından Karşılaştırılması

<b>Değişken</b>	<b>Grup</b>	<b>n</b>	<b>Ort.</b>	<b>SS</b>	<b>P</b>
<b>Rezistif İndeks</b>	Kontrol	15	0,65	0,12	0,099
	Çalışma	30	0,70	0,09	

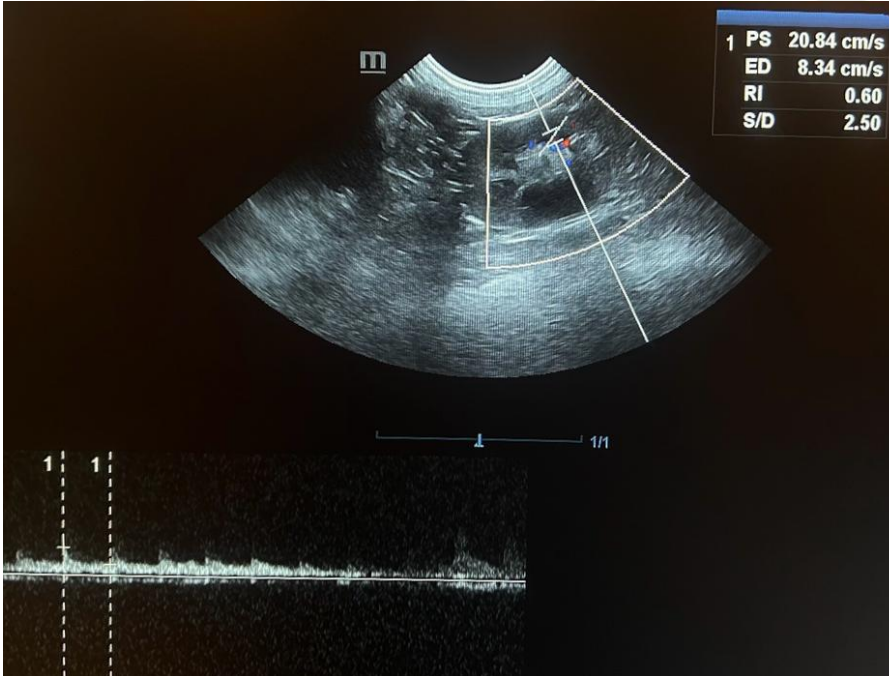
Gerçekleştirilen gruplar arası ilişkiye yönelik korelasyon analizi sonuçlarına göre; kontrol ve çalışma grupları parametreleri bakımından yapılan değerlendirmede, çalışma grubundan serum SDMA ile serum Sistatin C konsantrasyonları arasında 0,362 düzeyinde ve yine serum SDMA ve serum Kreatinin konsantrasyonları arasında 0,660 düzeyinde güçlü, pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. Serum Kreatinin ve serum Sistatin C arasında pozitif yönde ve orta düzeyde bir ilişki bulunduğu görülmüştür. Kontrol grubunda parametreler bakımından önemli bir ilişki bulunamamıştır ( $p < 0,05$ ) (Çizelge 3.8).

**Çizelge 3.8.** Kontrol ve Çalışma Grupları Bakımından Parametreler Arasındaki İlişkiye Yönelik Korelasyon Analizi Sonuçları

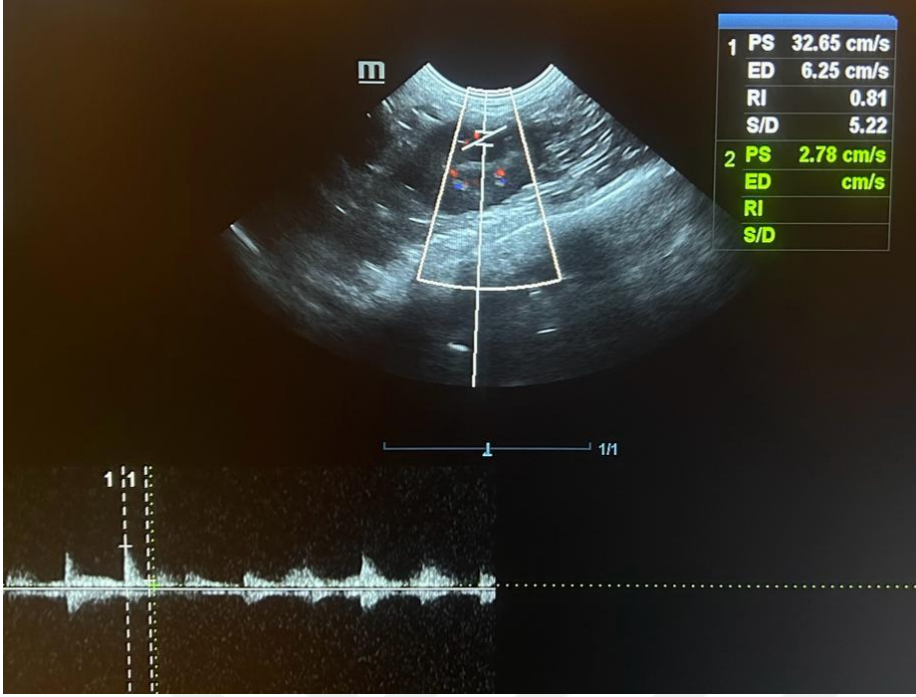
<b>Değişken</b>	<b>Grup</b>	<b>SDMA (mmol/L)</b>	<b>Serum Sistatin C (mg/L)</b>	<b>Serum Kreatinin (mg/dL)</b>	<b>Rezistif indeks</b>
<b>SDMA (mmol/L)</b>	Kontrol	1	-0,243	-0,112	-0,162
	Çalışma	1	0,362	0,660	-0,156
<b>Serum Sistatin C (mg/L)</b>	Kontrol	-0,243	1	-0,081	0,144
	Çalışma	0,362	1	0,363	0,010
<b>Serum Kreatinin (mg/dL)</b>	Kontrol	-0,112	-0,081	1	0,212
	Çalışma	0,660	0,363	1	-0,172
<b>Rezistif indeks</b>	Kontrol	-0,162	0,144	0,212	1
	Çalışma	-0,156	0,010	-0,172	1



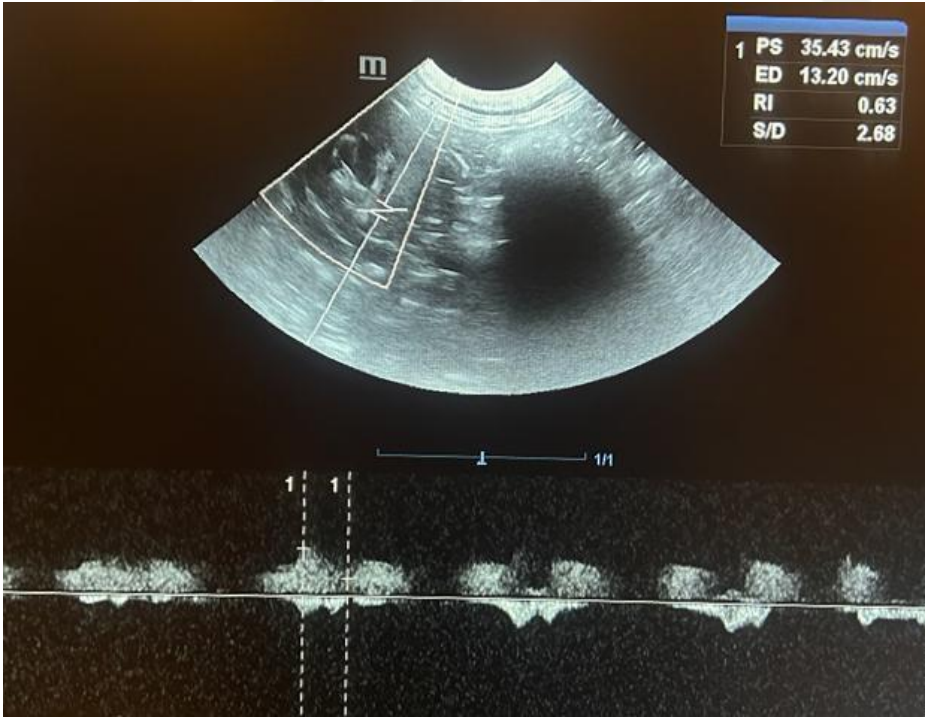
**Resim 3.1:** Çalışma 8'e ait Doppler Ultrasonografik Görüntü



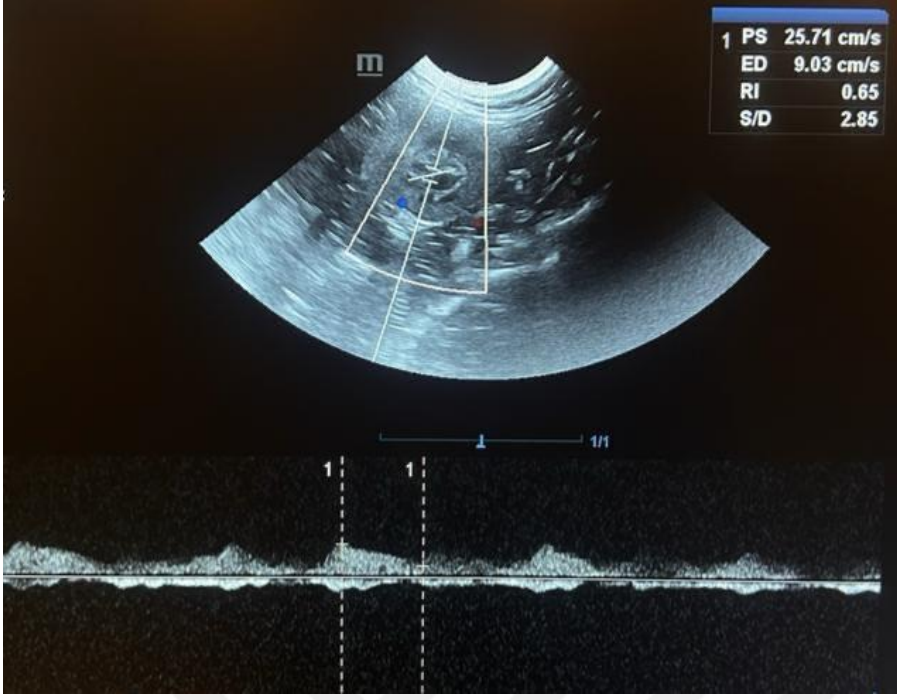
**Resim 3.2.** Kontrol 15'e ait Doppler Ultrasonografik Görüntü



**Resim 3.3.** Kontrol 13'e ait Doppler Ultrasonografik Görüntü



**Resim 3.4.** Çalışma 15'e ait Doppler Ultrasonografik Görüntü



**Resim 3.5.** Çalışma 9'a ait Doppler Ultrasonografik Görüntü

#### 4. TARTIŞMA

Bu çalışma, renal hastalık belirtileri gösteren kedilerde serum kreatinin, serum sistatin C, simetrik dimetilarginin (SDMA) ve rezistif indeks parametrelerinin karşılaştırılmasını amaçlamaktadır. Renal hastalıklar, kediler arasında yaygın olarak görülen önemli sağlık sorunlarından biridir. Bu hastalıkların erken teşhisi ve doğru bir şekilde takibi, etkili tedavi stratejileri için önemlidir. Bu bağlamda, laboratuvar parametrelerinin kullanımı ve doğru bir şekilde karşılaştırılması büyük bir önem taşımaktadır.

Renal hasar, böbreklerde hemodinamik, filtrasyon veya tubulointersitisyel fonksiyon kaybına neden olmaktadır. Metabolik toksinlerin vücuttan atılamaması ve birikim göstermesi, sıvı, elektrolit ve asit-baz dengesinin düzensizliği akut renal hasar olarak tanımlanmaktadır (Cowgill ve Lanston, 2011). Kronik böbrek yetmezliği, orta ve ileri yaşlı kediler olmak üzere tüm hayvanlarda önemli bir problem oluşturan hastalıktır. Sağlam nefronların %10'u kalana kadar böbrek glomerüler filtrasyona devam etmektedir ve özellikle kedilerde hastalığa dair semptomlar ilerleyen evrelerde ortaya çıkmaktadır (Yıldız vd., 1997). Bu bilgiler doğrultusunda farklı ırklardan ve cinsiyetten 1.5-5 yaş aralığındaki kediler çalışmaya dahil edilmiştir.

Kronik böbrek hastalığı (KBH), özellikle kedilerde önemli bir ölüm nedenidir. İlerleme hızı tahmin edilebilir olmadığı gibi geri dönüşümsüzdür (Ross vd., 2006). Ancak birçok kedide destekleyici, semptomatik sağaltım ve renoprotektik müdahaleler ile hastalığın ilerlemesi yavaşlatabilir (Plantinga vd. 2005; Ross vd., 2006). Kronik böbrek yetmezliğinin tanısında, GFR hızındaki küçük düşüşleri tanımlayabilecek testler kullanılmasından ziyade genellikle artan idrar konsantrasyonlarında bozulmalar, serum kreatinin ve kan üro nitrojen konsantrasyonlarında yükselmeler ile tanı konulur (Plantinga vd. 2005).

Çalışmamızda hasta hayvanların serum kreatinin düzeylerinin ( $>20 \pm 2,1$  mg/dL) ortalama değerleri ile sağlıklı hayvanların serum kreatinin düzeylerinin ( $2 \pm 0,6$  mg/dL) ortalama değerleri ile karşılaştırıldığında bu değer, hasta hayvanlarda sağlıklı hayvanlara göre yüksek olduğu ve istatistiksel olarak bu farkın önemli olduğu belirlendi. Çalışma grubunda bulunan kedilerin serum kreatinin değerindeki artış diğer çalışmalar ile paralellik gösterdiği görülmüştür (Dibortala vd., 1987; Squires, 1996).

Serum kreatinin konsantrasyonu, glomerular filtrasyon hızı %75 oranında azalana kadar serumda normal referans değerleri arasında bulunmaktadır. Aynı zamanda serum kreatinin böbrek dışı; cins, cinsiyet ve kas kütlesi gibi faktörlerden etkilenmektedir (Finco vd. 1995). Bu sebeple kronik böbrek hastalığının erken teşhisi için daha iyi bir biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır (Polzin, 2013). Bu tez çalışmasının ana çıkış noktası böbrek hastalığının erken teşhisi için kreatinin dışındaki parametrelerin klinik kullanımda karşılaştırılması düşüncesiyle oluşturulmuştur.

SDMA, tahmini GFR'yi hesaplayabilmek ve böbrek fonksiyon bozukluğunu değerlendirebilmek için insanlarda doğru ve kesin bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir (Bode-Boger vd., 2006; Dixon vd., 2013). İnsanlarda yapılan 18 çalışmanın meta-analizi,  $1/SDMA$  konsantrasyonlarının inülin klirensi ( $r=0,85$ ) ile yüksek oranda ilişkili olduğunu, SDMA ve serum kreatinin konsantrasyonlarının ( $r=0,75$ ) ise yine yüksek düzeyde ilişkili olduğunu göstermiştir (Kielstein vd., 2006). İnsanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada, iyodotalamat klirens tekniği ile ölçülen GFR ile serum kreatinin ve SDMA arasında sırasıyla ( $r=-0,84$ ,  $r=-0,89$ ) yakın bir korelasyon olduğu görülmüştür (Fliser vd., 2005). Kronik böbrek hastalığı olan kedilerde plazma SDMA konsantrasyonunun, serum kreatinin ile korelasyonlu bir şekilde ( $r=0,74$ ) arttığı bildirilmiştir (Jepson vd., 2008). Bu sonuç SDMA'nın böbrekler tarafından atıldığını desteklemektedir.

Kreatin seviyesi böbrek fonksiyonunun %75'i azaldığında artmaya başlarken SDMA ise böbrek fonksiyonunun %20'si azalmaya başladığında artış gösterir (Nabit vd., 2015; Relford vd., 2016). Bu nedenle SDMA'nın renal hastalıkların erken tanısında önemli olduğu bilinmektedir.

Kreatinin hem protein alınımından hem de kas kütesinden etkilendiği için böbrek fonksiyonunda %100 güvenilir değildir (Braun vd., 2008). SDMA, GFR seviyesinin azalması ile artış gösterirken, kreatinin yaşla birlikte artar (Grauer vd., 2016).

Kontrol ve çalışma grupları bakımından parametreler arasındaki korelasyon analizi sonucunda serum SDMA ve kreatinin arasında anlamlı, pozitif ve güçlü bir ilişki (0,660) bulunduğu çalışmamızda tespit edilmiştir. SDMA parametresi açısından kontrol ve çalışma grupları arasında yapılan analizler sonucunda, gruplar arasında anlamlı bir fark izlendiği (p=0,008) görülmüştür.

Sistein proteaz ailesine ait olan serum Sistatin C, fiziksel ve kimyasal özellikleri göz önüne alındığında kandaki konsantrasyonu neredeyse GFR'ye bağımlıdır (İmiela ve Lewandowicz, 2007). Bu endojen madde Nefrolojide, renal fonksiyonun boşaltım belirteci olarak bilinmektedir ve serum kreatininden daha hassastır (Lewman vd., 1995; Obrenović vd., 2006). Serum sistatin C konsantrasyonu ölçümlerinin olumlu denemeleri sıçanlar (Bokenkamp vd., 2001) ve köpekler (Almy vd., 2002; Wehner vd., 2008) tarafından yapılmıştır.

Kediler üzerinde yapılan serum sistatin c çalışmaları 3 raporda değerlendirilmiş ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. KBH ve azotemi belirtileri gösteren 75 kedi üzerinde yapılan çalışmada sadece 14 kedide serum sistatin c konsantrasyonunun üst sınırlarını aştığı gözlemlenmiştir. Çalışmanın sonunda böbrek yetmezliği tanısı için yeterli bir biyobelirteç

olmadığı sonucuna varılmıştır (Martin vd., 2002). Çalışmamız sonucunda kontrol ve çalışma grupları arasında serum sistatin c ( $p=0.123$ ) açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p<0.05$ ). Bu elde ettiğimiz verilerin Martin vd., (2002) 'nin yaptığı çalışmaya benzerlik gösterdiği görülmüştür.

Yapılan bir diğer çalışmada, 70 kedi iki gruba ayrıldı; birinci grupta 24 tane sağlıklı kedi, ikinci grupta ise böbrek fonksiyon bozukluğundan etkilenen 46 kedi bulunmaktadır. Çalışmanın referans noktasını iyoheksolün (Pcio) plazma klirensine dayalı hesaplanan glomerular filtrasyon hızı değeri idi. Çalışmanın sonucunda kedilerde serum Sistatin C ile GFR ( $r=-0,51$ ) ve GFR ile serum Kreatinin ( $r=0,46$ ) arasında önemli bir ölçüde korelasyon bulunduğu görülmüştür (Poswiatowska-Kaszczyszyn, 2012).

Ghys (2013) vd. 'nin yaptığı çalışmada 10 sağlıklı, 10 KBH olan kedilerden serum ve idrar örnekleri alınmış. KBH'li kedilerin serum sistatin c konsantrasyonu 1,24'e karşı 0.79mg/L ( $p=0,02$ ) ve idrar sistatin c/ üriner kreatinin oranı (565,6) sağlıklı kediler ile karşılaştırıldığında ( $<0,049/uCr$  mg/mol;  $P = 0,05$ ) önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda KBH'li kediler, sağlıklı kedilerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek bir sCysC konsantrasyonuna ve uCysC/uCr oranına sahip oldukları görülmüştür (Ghys vd., 2013).

Bizim çalışmamızda gruplar arası parametrelerin değerlendirildiği korelasyon analizi sonuçlarına göre serum kreatinin ile serum Sistatin C konsantrasyonu arasında pozitif yönde ve orta düzeyde (0,363) bir ilişki bulunduğu görülmüştür.

Serum kreatinin seviyelerinin hastalığın ilerlemiş evrelerinde artış gösterdiği ve bu doğrultuda araştırmacılar (Novellas vd., 2008), renal kayıpların erken tanısında klasik test metotlarının kullanılmasının güç olduğunu belirtmiştir. Hastalar için erken bulgu renal

arteriyel rezistansta yükselme ve renal kortikal vazokonstruksiyon şiddetinin Doppler ultrason ile tespitidir (Petersan vd., 1997; Novellas vd., 2008). Vasküler direnci arttıran obstrüksiyon ya da vasokonstruksiyon nedeni ile sistolik ve diastolik kan akışı azalmakta; RI ve PI değerlerinde yükselmeye sebep olmaktadır (Novellas vd., 2008).

Vasküler rezistanstaki değişikliklere neden olabilecek akut ve kronik renal yetmezlikler, konjenital displaziler, diüretikler, üriner obstrüksiyonlar gibi değişikliklerin değerlendirilmesinde RI ve PI kullanılabilir (Novellas vd., 2007; Novellas vd., 2008). Tez çalışmamız için hayvan materyali seçimi yapılırken renal hastalık bulgular gösteren kediler seçilmiştir.

Yaş, kronik renal hastalığının şiddeti ve seyri, sistemik hipertansiyonlu hastalarda sistolik kan basıncı ve böbreklerde oluşan hasar ile RI ve PI parametreleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (Petersan vd.,1997; Sığırcı vd., 2006; Novellas vd., 2007; Novellas vd., 2008).

Anestezik maddeler sistemik ve renal hemodinamikleri etkileyebilir. Kedilerde intrarenal RI değerinin atropin, acepromazin ve ketamin kombinasyonu ile yapılan sedasyon işlemlerinden etkilenmediği ancak izofloran ile anestezi altına alınan kedilerde RI değerinin arttığı görülmüştür (River vd., 1997; Mitchell vd., 1998). Sedasyon ve anestezi uygulamasından sonra RI parametresinde değişiklik olduğu görülmüştür (Novellas vd., 2007). Çalışmaya dahil edilen hayvanlara anestezi ve sedasyon uygulaması yapılmadığından literatürlerde belirtilen değiştirici faktörlerden etkilenilmediği düşünülmektedir.

Böbreklerin fonksiyonu kan akımı, glomerüler ve tübüler fonksiyon ve idrar atılımına bağlı olarak şekillenir. Böbrek hastalığının erken tanı ve tedavisine klinik ortamda katkıda

bulunabilmesi için renal kan akışının değerlendirilmesi gerekir. Basınç farkının dirence bölünmesi akış olarak tanımlanır (Nelson ve Pretorius, 1988). Böbreklerdeki damar direncini ölçmenin kesin bir yolu bulunmamaktadır. Petersen (1997) vd. 'nin kronik renal hastalıklı insanlarda yaptığı çalışmada, glomerul ile orantılı olarak RI değerlerinin normal referans değerleri içerisinde olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamız doğrultusunda sağlıklı kediler üzerindeki veriler sonucunda ortalama RI değerinin referans değerleri arasında kaldığı ancak 4 kedinin RI değerinin (0,72, 0,86, 0,81, 0,76) literatürde verilen referans değeri (0,70) üzerinde olduğu görülmüştür.

Böbrek değerleri normal olan bir hastada rezistif indeks değeri yüksek çıkmış ise, hastanın kalp hızı ve kan basıncı ile veriler değerlendirilmelidir (Mostbecks vd., 1990). Yaptığımız çalışmada kedilerin RI değerlerini ölçmeden önce muayene salonlarında yaklaşık 5 dakika beklenerek stres veya heyecan kaynaklı RI değer sapmalarının önüne geçildiği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalar doğrultusunda RI'nin vasküler direnci yansıttığı ve vasküler direnç ile RI'nin koreslasyonunun iyi olduğu öne sürülmektedir. (Norris vd., 1984; Trudinger vd., 1987). Yapılan çalışmadan elde edilen veriler doğrultusunda çalışma grubundaki kedilerin ortalama RI değerinin literatürdeki veriler ile benzer şekilde böbrek fonksiyonlarının etkilendiği ancak değişkenlik gösteren bir parametre olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında kontrol ve çalışma grubu arasında rezistif indeks parametresi yönünden yapılan bağımsız t testi sonucunda ( $p=0,099$ ) gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir.

## 5. SONUÇ

Çalışmamız sonucunda serum kreatinin, SDMA ve sistatin c arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. Elde edilen veriler doğrultusunda böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde serum kreatinin ve SDMA parametrelerinin gerek tanı, gerekse sağaltım ve prognostik açıdan önem arz ettiği öne sürülebilir. Sistatin C'nin olasılıkla böbrek fonksiyonunu değerlendirmede tek başına yetersiz kalabileceği, bununla birlikte serum kreatinin ile değerlendirmede anlamlı sonuç ortaya koyabileceği değerlendirildi. Bu çalışmada rezistif indeks parametresinin renal hastalık belirtileriyle ilişkisi hakkında kesin bir sonuç ortaya konamamıştır. Bu parametre yönüyle veteriner hekimlikte yeni bildirilen literatürler ile beşeri hekimlikte bildirilen literatürler arasında çelişki bulunduğu görüldü. Bu nedenle bu parametre yönüyle daha detaylı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulduğu kanısına varıldı.

## 6. KAYNAKLAR

- Abrahamson M. (1988). Human cysteine proteinase inhibitors. Isolation, physiological importance, inhibitory mechanism, gene structure and relation to hereditary cerebral hemorrhage. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 191: 21–31.
- Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsbäck M, Lundwall A, Jensson O, Grubb A. (1990) Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J* 268: 287–294.
- Arıncı K, Elhan A. (1995) Anatomi. Cilt 1, Güneş Kitap Evi, Ankara, s: 393-398.
- Alkan Z. (1999) Veteriner Radyoloji. Mina Ajans Ltd. Şti., Ankara, s: 78-120, 136-140, 152-153, 250-259.
- Adalati R, Soyogul Gurer Ü, Cevikbas A, Johansson C. (2003). Investigation of the In Vitro Effect of Cefodizime on Polymorphonuclear Leucocyte Functions in Chronic Renal Failure Patients. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 33: 85- 91.
- Arınsoy, T., Güngör, Ö., Koçyiğit, İ. (2017). Böbrek Fizyopatolojisi. Reaktif yayınevi, Ankara.
- Bedford MT, Richard S (2005). Arginine methylation an emerging regulator of protein function. *Molecular Cell* 18: 263–272.
- Braun JP, Lefebvre HP, Watson ADJ. (2008). Creatinine in the Dog: A Review. *Vet Clin Pathology*, 32(4):162-179.
- Braun JP, Lefebvre HP. (2008). Clinical Biochemistry of Domestic Animals. 6nd ed , Elsevier, London, 485–528.
- Chang YJ, Chan IP, Cheng FP, Wang WS, Liu CP & Lin SL. (2010). Relationship between Age, Plasma Renin Activity, and Renal Resistive Index in Dogs. *Vet Radiol Ultrasound*. 51: 335-337.
- Carvalho CF & Chammas MC. (2011). Normal Doppler Velocimetry of Renal Vasculature in Persian Cats. *J Feline Med Surg* 13: 399-404.

- Daley CA, Finn-Bodner ST & Lenz SD. (1994). Contrast-induced Renal Failure Documented by Color-Doppler imaging in a Dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 30: 33-37.
- Dossin, O., Rishniw, M., & Erb, H. N. (2011). Evaluation of trends in serum symmetric dimethylarginine concentration in cats with chronic kidney disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 248(4), 395-404.
- Dahlem DP, Neiger R, Schweighauser A, Francey T, Yerramilli M, Obare E, Steinbach SM (2017): Plasma symmetric dimethylarginine concentrations in dogs with acute kidney injury and chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31:799–804.
- Djamali, A., Samaniego-Picota, M., Muthusamy, A., Muehrer, R. J., & Mezrich, J. D. (2017). The utility of resistive index as a predictor of kidney transplant outcomes: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Transplantation*, 17(12): 3143-3154.
- Epstein ME, Barsanti JA, Finco DR, Cowgill LM (1984): Postprandial changes in plasma urea nitrogen and plasma creatinine concentrations in dogs fed commercial diets. *Journal of American Animal Hospital Association*: 20: 779–782.
- Gonul R, Koenhemi L, Bayrakal A, Bahceci T, Erman M, Uysal A. (2011). Renal-Pulsed Wave Doppler Ultrasonographic Findings of Normal Turkish Angora Cats. *Pak Vet J*, 31:369-370.
- Ghys LFE, Meyer E, Paepe D, Delanghe J, Daminet S. (2014). Analytical validation of a human particle-enhanced nephelometric assay for cystatin C measurement in feline serum and urine. *Vet Clin Pathol*, 43:226–234.
- Ghys LFE, Paepe D, Duchateau L, Taffin ERL, Marynissen S, Delanghe JR, Daminet S. (2015). Biological validation of feline cystatin C: Effect of breed, age and gender. *Vet J*, 204:168–173.
- Ghys LFE, Paepe D, Lefebvre H, Taffin ERL, Hesta M, Delanghe JR, Smets P, Vandendriessche V, Daminet S. (2015) . The effect of feeding, storage and anticoagulant on feline serum cystatin C. *Vet J*, 206:91–96.
- Glorieux G, Neiryck N, Pletnick A, Turner N, Lamiere N, Goldsmith DJ. (2016). Uraemic toxins: Oxford textbook of clinical nephrology. 4th edition. Oxford (United Kingdom), Oxford University Press, 2161–73.

- 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.
- Hall, J. A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Melendez, L. D., Jewell, D. E., & Grauer, G. F. (2014). Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(2), 517-521.
- Hall JA, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Yu S, Jewell DE (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 medium chain triglycerides. *Veterinary Journal*, 202, 588–596.
- Hall JA, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Jewell DE (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
- Haers, H., & Saunders, J. H. (2009). Review of clinical characteristics and applications of contrast-enhanced ultrasonography in dogs, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 234(4), 460-470. Retrieved Jun 13, 2023, from <https://doi.org/10.2460/javma.234.4.460>
- İçten N, Gökmen FG. (2003). *Systema Urinarium*. İzmir Güven Kitap Evi, İzmir s: 531-537.
- Jepson RE, Syme HM, 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.
- Kakimoto Y, Akazawa S (1970): Isolation and identification of NG, NG- nad NG,N'G-dimethylarginine, Nε-mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl- and galactosyl-δ-hydroxylysine from human urine. *Journal of Biological Chemistry*, 245: 5751–5758
- Kaya M., (2006), Tavşanlarda Kronik Unilateral Parsiyel Üreteral Obstruksiyonlarda Diüretik Kullanarak Renkli Doppler Ultrasonografi Bulgularının Değerlendirilmesi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, s:1-23, 27-34, Ankara

- Kielstein JT, 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: 2446–2451.
- Kielstein JT, Fliser D, Veldink H (2009): Assymmetric dimethylarginine and symmetric dimethylarginine: axis of evil or useful alliance. *Seminars in Dialysis*, 22: 346–350.
- Ljungvall, I., Relford, R., & Tidholm, A. (2012). Serum concentrations of symmetric dimethylarginine in healthy Maine Coon cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy or renal insufficiency. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(2), 2
- McDermott JR (1976): Studies on the catabolism of N-g-methylarginine, NG, NG-dimethylarginine and NG, N'G dimethylarginine in the rabbit. *Biochemical Journal*, 154: 179–184.
- Mostbeck GH Gossinger HD, Mallek R, Siostrzonek P, Schneider B & Tscholakoff D. (1990). Effect of Heart Rate on Doppler Measurements of Resistive Index in Renal Arteries. *Radiology* 175:511-513.
- Morrow KI, Salman MD, Lappin MR & Wrigley R. (1996). Comparison of the Resistive Index to Clinical Parameters in Dogs with Renal Disease. *Vet Radiol Ultrasound*, 37:193-199.
- Mitchell SK, Toal RL, Daniel GB & Rohrbach BW. (1998). Evaluation of renal hemodynamics in awake and isoflurane-anesthetized cats with pulsedwave Doppler and quantitative renal scintigraphy. *Vet Radiol Ultrasound*, 39:451-458.
- Nyland TG, Fisher PE, Doverspike M. (1993). Diagnosis of Urinary Tract Obstruction in Dogs Using Duplex Doppler US. *Vet Radiol Ultrasound*, 34:348-352.
- Novellas R, Espada Y, Gopegui RR. (2007a). Doppler ultrasonographic estimation of renal and ocular resistive and pulsatility indices in normal dogs and cats. *Vet. Radiol Ultrasound*, 48: 69-73.
- Novellas R, de Gopegui RR and Espada Y, (2007b). Effects of sedation with midazolam and butorphanol on resistive and pulsatility indices in healthy dogs. *Vet Radiol Ultrasound*, 48: 276-280.

- Noyan A. (2008) Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. 6. Bölüm, 16. Baskı, Meteksan Anonim Şirketi, Ankara, s: 591-657.
- Nabity MB, Lees GE, Boggess MM, Yerramilli M, Obare E, Rakitin A, Aguiar J, Relford R. (2015). Symmetric dimethylarginine assay validation, stability, and evaluation as a marker for the detection of chronic kidney disease in dogs. *J Vet Intern Med*, 29:1036–44.
- Peterson ME, Varela FV, Rishniw M, Polzin DJ. (2018). Evaluation of serum symmetric dimethylarginine concentration as a marker for masked chronic kidney disease in cats with hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32: 295–304.
- Rivers BJ, Walter PA, O'Brien TD. (1996). Duplex Doppler Estimation of Pourcelot Resistive Index in Arcuate Arteries of Sedated Normal Cats. *J Vet Intern Med*, 10:28-33.
- Rivers BJ, Walter PA, Polzin DJ, King VL. (1997a). Duplex Doppler Estimation of Intrarenal Pourcelot Resistive Index in Dogs And Cats with Renal Disease. *J Vet Intern Med*, 11:250-260.
- Rivers BJ, Walter PA, Letourneau JG, Finlay DE, Ritenour ER, King VL, O'Brien TD, Polzin DJ. (1997b). Duplex Doppler Estimation of Resistive Index in Arcuate Arteries of Sedated, Normal Female Dogs: Implications for Use in the Diagnosis of Renal Failure. *J Am Anim Hosp Assoc*. 33: 69-76
- Rawashdeh YF, Mortensen J, Horlyck A, Olsen KO, Fisker RV, Schroll L, Frokiaer J. (2000). Resistive Index: an Experimental Study of Normal Range in the Pig. *Scand J Urol Nephrol*, 34:10-14.
- Rawashdeh YF, Djurhuus JC, Mortensen J, Horlyck A, Frokiaer J. (2001). The Intrarenal Resistive Index as Pathophysiological Marker of Obstructive Uropaty. *J Urol*, 165: 1397-1404.
- 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.

- Relford R, Robertson J, Clements C. (2016). Symmetric Dimethylarginine: Improving the Diagnosis and Staging of Chronic Kidney Disease in Small Animals. *Vet Clin Small Anim*, 46: 941–960.
- Shokeir AA, Provoost AP, el-Azab M, Dawaba M, Nijman RJ. (1996). Renal Doppler Ultrasound in Children with Obstructive Uropathy: Effect of intravenous Normal Saline Fluid Load and Furosemide. *J Urol*, 156:1455-1458.
- Shokeir AA, Provoost AP, Nijman RJM. (1997a). Resistive Index in Obstructive Uropathy. *Br J Urol*, 80:195-200.
- Shokeir AA, Nijman RJM, El-Azab M, Provoost AP. (1997b). Partial Ureteral Obstruction: Role of Resistive Index in Stages of Obstruction and Release. *Urology*, 49:528-535.
- Shokeir AA, Abdulmaaboud M, Farage Y, Mutabagani H. (1999). Resistive Index in Renal Colic. The Effect of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Br J Urol*, 84:249-51.
- Smeltzer SC, Bare B. (2000). Medical-Surgical Nursing. 9.Baskı, Lippincott, pp.1952-1972.
- Shokeir AA, Abdulmaaboud M. (2001). Prospective Comparison of Nonenhanced Helical Computerized Tomography and Doppler US for the Diagnosis of Renal Colic. *J Urol*, 165:1082-1084.
- Seçil M. (2008) Temel Ultrasonografi ve Doppler. Meta Basın Matbaacılık Hizm., İzmir, s: 1-51.
- Schwedhelm E, Boger RH (2011). The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. Nature Reviews. *Nephrology*, 7: 275–285.
- Tublin ME, Tessler FN, Murphy ME. (1999). Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure and the resistive index in isolated, perfused rabbit kidneys. *Radiology*, 213: 258-264.
- Yaman K.(1999) Boşaltım Sistemi. Baskı, Vipaş Yayın 19, Bursa, s: 413-433
- Yerramilli M, Obare E, Relford R, Beall M, Yerramilli M (2013): Stability of SDMA (symmetrical dimethylarginine) in canine and feline serum and plasma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27: 737.