

**GERİATRİK KÖPEKLERDE SERUM KREATİNİN,
SİSTATİN C ve VENÖZ KAN GAZI ÖLÇÜM
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Özgenur ÜNSUR

Doktora Tezi

Danışman: Prof. Dr. Turan CİVELEK

Tez No: 2024-003

Afyonkarahisar

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

**GERİATRİK KÖPEKLERDE SERUM KREATİNİN, SİSTATİN C ve VENÖZ
KAN GAZI ÖLÇÜM SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Özgenur ÜNSUR

Danışman
Prof. Dr. Turan CİVELEK

Tez No: 2024-003

AFYONKARAHİSAR

T.C.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

ENSTİTÜ ONAYI

Öğrencinin	Adı SOYADI	Özgenur ÜNSUR
	Numarası	193332011
	Anabilim Dalı	İç Hastalıkları AD
	Programı	Doktora
	Program Düzeyi	<input type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input checked="" type="checkbox"/> Doktora
Tezin Başlığı	Geriatrik Köpeklerde Serum Kreatinin, Sistatin C ve Venöz Kan Gazı Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması	
Tez Savunma Sınav Tarihi	25.04.2024	
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 Müdürlüğüne kontrol edilerek, elektronik imza kullanılarak onaylanmıştır.

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

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

- 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.

25/04/2024

İmza

Özgenur ÜNSUR

ÖZET

GERİATRİK KÖPEKLERDE SERUM KREATİNİN, SİSTATİN C ve VENÖZ KAN GAZI ÖLÇÜM SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan değişimler böbrekleri de etkiler. Geriatrik hayvanlarda böbrek fonksiyonlarında kademeli bir düşüş beklense de, önemli miktarda nefron kaybı şekillenmeden önce, rutin değerlendirmede, böbrek fonksiyon bozukluğu belirginleşmemektedir. Yaş ilerledikçe renal kan akımı azalır, renal iskemi gelişebilir ve bunun sonucunda glomerüler filtrasyon hızı azalır. Tüm bu sebeplerden dolayı geriatrik hayvanlarda böbrek yetmezliği daha sık görülmektedir. Bununla birlikte kreatinin başlıca dehidrasyondan ve kas kütlesi kaybından etkilenir. Bu vb. sınırlamaları sebebiyle, geriatrik hayvanların rutin kontrollerinde glomerular filtrasyon hızındaki azalmayı erken dönemde tespit edemeyerek tanıda geç kalınmasına sebep olabilir. Öte yandan sistatin C'nin glomerular filtrasyon hızı değerlendirmesinde daha faydalı olduğu bildirilmektedir. Sunulan bu tez çalışmasında geriatrik köpeklerde serum kreatinin, sistatin C ve venöz kan gazı ölçümleri arasındaki ilişkinin ortaya konması amaçlandı. Çalışmanın hayvan materyalini; klinik olarak sağlıklı, kronik hastalığı bulunmayan ve yaşları, ırka bağlı olarak, 6.5-15 yıl aralığında değişen geriatrik 50 köpek oluşturdu. Alınan kan numunelerinde hemogram, biyokimya ve kan gazları ölçümleri gerçekleştirildi. Bu araştırmada materyali oluşturan geriatrik köpeklerde serum kreatinin konsantrasyonu ortalaması referans aralıkta belirlenmesine rağmen, aynı grupta serum sistatin C seviyesinde artış gözlemlendi. 7.34 olarak belirlenen pH ortalaması hafif düşük olarak değerlendirilirken, diğer venöz kan gazı parametreleri normal aralıkta ölçüldü. Serum kreatinin ve sistatin C ve yine serum sistatin C ile venöz kan gazı değerleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Bununla birlikte serum kreatinin ile pH ve bikarbonat parametreleri arasında ise orta-düşük düzeyde negatif ilişki bulundu. Sonuç olarak; geriatrik hastaların klinik laboratuvar değerlendirilmesinde organ fonksiyon kayıplarının ve yaşa bağlı olası kas kütlesindeki azalmanın da dikkate alınması gerektiği ve sistatin C ölçümlerine rutin böbrek fonksiyon testleri içerisinde yer verilebileceği değerlendirildi. Öte yandan bu biyobelirteçin serum

kreatinin ve kan gazları parametreleri ile korelasyonunun net olarak ortaya konması için daha fazla sayıda geriatric köpek üzerinde yürütülecek ek çalışmalara ihtiyaç olduğu da bir gerçektir. Serum kreatinin ile sistatin C arasında anlamlı bir korelasyonun tespit edilememiş olması bu çalışmanın önemli bir sonucudur.

Anahtar Kelimeler: Geriatri, Kan gazı, Kanin, Kreatinin, Sistatin C, Venöz.

SUMMARY

COMPARISON OF SERUM CREATININE CYSTATIN C AND BLOOD GAS MEASUREMENT RESULTS IN GERIATRIC DOGS

Changes that occur with ageing also affect the kidneys. Although a gradual decline in renal function is expected in geriatric animals, renal dysfunction does not become apparent on routine assessment before significant nephron loss occurs. With advancing age, renal blood flow decreases, renal ischaemia may develop and glomerular filtration rate decreases as a result. For all these reasons, renal failure is more common in geriatric animals. However, creatinine is mainly affected by dehydration and loss of muscle mass. Due to these limitations, it may not be possible to detect the decrease in glomerular filtration rate early in the routine control of geriatric animals and may cause delay in diagnosis. On the other hand, cystatin C is reported to be more useful in the evaluation of glomerular filtration rate. The aim of this thesis was to determine the relationship between serum creatinine, cystatin C and venous blood gas measurements in geriatric dogs. The animal material of the study consisted of 50 geriatric dogs which were clinically healthy, free of chronic diseases and aged between 6.5-15 years depending on the breed. Haemogram, biochemistry and blood gases were measured in the blood samples. Although the mean serum creatinine concentration was determined within the reference range in geriatric dogs, an increase in serum cystatin C level was observed in the same group. The mean pH of 7.34 was considered to be slightly low, while other venous blood gas parameters were within the normal range. No correlation was found between serum creatinine and cystatin C and between serum cystatin C and venous blood gas values. However, a moderate to low level negative correlation was found between serum creatinine and pH and bicarbonate parameters. In conclusion, it was concluded that loss of organ function and possible age-related reduction in muscle mass should be taken into consideration in the clinical laboratory evaluation of geriatric patients and cystatin C measurements may be included in routine renal function tests. On the other hand, it is a fact that additional studies on a larger number of geriatric dogs

are needed to clearly demonstrate the correlation of this biomarker with serum creatinine and blood gas parameters. The lack of a significant correlation between serum creatinine and cystatin C is an important result of this study.

Keywords: Geriatrics, Blood gas, Creatinine, Cystatin C, Venous, Canine.

ÖNSÖZ

Geriatrik köpeklerde bazı parametrelerde ortaya çıkması muhtemel değişimlerin karşılaştırılmasını amaçladığım bu doktora tez çalışmasında emeği geçen İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma, bilgi birikimini ve tecrübesini paylaşan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve öğrencisi olmaktan gurur duyduğum değerli tez danışman hocam AKÜ Veteriner Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Turan CİVELEK'e, tez sonuçlarımın istatistikî analizinde destek veren Prof. Dr. İbrahim KILIÇ'a ve Abdülkadir UYANIK'a tez projemi maddî ve manevî olarak destekleyen Hasvet Medikal A.Ş'ye, Vet. Hek. Hidayet ŞİMŞEK'e ve tez örneklerimin alımı esnasında katkı sağlayan International Hayvan Hastanesi, Vet. Hek. Eda TİBUKOĞLU, Antlara Hayvan Hastanesi, Vet. Hek. Sefer KÜÇÜKER, Tamvet Veteriner Kliniği, Vet. Hek. Tamer EKER'e, yanı sıra desteklerinden dolayı Vet. Hek. Alper AKIN ve Vet. Hek. Özlem KARA'a teşekkürlerimi sunarım.

Maddî ve manevî olarak hayatımın her anında yanımda olan, bugünlerimi borçlu olduğum başta annem olmak üzere sevgili aileme, her hayalime inanan, başarıma destek olan, motivasyonumun daim olmasını sağlayan eşim Mehmet Yusuf ÜNSUR'a sonsuz sevgi ve şükranlarımla.

Özgenur ÜNSUR

Afyonkarahisar

2024

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	SAYFA
KABUL VE ONAY SAYFASI	
BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI	
ÖZET	I
SUMMARY	IV
ÖNSÖZ	VI
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	IX
ÇİZELGELER	XII
RESİM	XIII
ŞEKİLLER	XV
1. GİRİŞ	1
1.1.Genel Bilgiler	4
1.1.1. Köpeklerde Geriatrik Dönem	4
1.1.1.1. Köpeklerde Geriatrik Dönem Renal Değişimler	5
1.1.2. Böbreğin Fizyolojisi ve Glomerüler Filtrasyon	5
1.1.3. Böbrek Biyobelirteçleri	6
1.1.3.1. Serum Kreatinin	7
1.1.3.2. Sistatin C	8
1.1.4. Venöz Kan Gazları	9
2.MATERYAL ve METOT	11
2.1. Materyal	11
2.1.1. Hayvan Materyali	11
2.1.2. Cihaz ve Ekipman	11
2.2. Metot	15
2.2.1. Kan Örneklerinin Toplanması	15
2.2.2. Hematoloji/ Tam Kan Ölçümleri	16
2.2.3. Serum Biyokimya Ölçümleri	16
2.2.4. Sistatin C Ölçümü	16
2.2.5. Venöz Kan Gazı Ölçümleri	19
2.3. İstatistiksel Analizler	19

3.BULGULAR	21
4.TARTIŞMA	28
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	35
6.KAYNAKLAR	37
ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

% :	Yüzde
> :	Büyüktür
≥ :	Büyük Eşittir
°C :	Santigrat Derece
ABH	Akut Böbrek Hasarı
ALT	Alanin Aminotransferaz
AnGap	Anyon Açığı
B2M	β2 Mikroglobülin
Bas	Bazofil
BE	Baz açığı/fazlalığı
BTP	β-trace Protein
BUN	Kan Üre Nitrojeni
Ca	Kalsiyum
Cl	Klor
Cys-C	Serum Sistatin C
DKK-3	Dickkopf Homolog
EDTA	Etilen Diamin Tetraasetik Asit

Eos	Eozinofil
fL	Femtolitre
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
Glu	Glukoz
H+	Hidrojen Konsantrasyonu
HCO₃	Bikarbonat
HCT	Hematokrit
HGB	Hemoglobin
IRIS	International Renal Interest Society
K	Potasyum
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
kdA	Kilodalton
KIM-1	Böbrek Hasar Molekülü
Lac	Laktat
Lym	Lenfosit
MCH	Eritrosit hemoglobin miktarı
MCHC	Eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
MCV	Ortalama eritrosit hacmi
mg/dl	Miligram/ Desilitre

mg/l	Miligram/Litre
ml	Mililitre
Mon	Monosit
MPV	Ortalama trombosit hacmi
Na	Sodyum
Neu	Nötrofil
NGAL	Nötrofil gelatinaz ilişkili lipokalin
nm	Nanometre
nmol/L	Nanomol/Litre
OD	Optik Değeri
PaCO₂	Parsiyel karbondioksit basıncı
PCT	Platokrit, trombosit yüzdesi
PDW	Trombosit dağılım genişliği
pH	Potansiyel hidrojen
PLT	Trombosit sayısı
PaO₂	Parsiyel oksijen basıncı
RBC	Eritrosit sayısı
RDW-CV	Eritrosit dağılım genişliği yüzdesel
RDW-SD	Eritrosit dağılım genişliği femtolitre

rpm	Dakikada Devir Sayısı
sCr	Serum Kreatinin
SDMA	Simetrik Dimetilarginin
SDMA	Simetrik dimetil arjinin
tCO₂	Total karbondioksit
TP	Total protein
UMOD	Uromodulin
v. :	Vena
WBC	Total lökosit sayısı

ÇİZELGELER

	SAYFA
Çizelge 2.1: Canine Sistatin C ELİSA Kit İçeriği	27
Çizelge 3.1 : Hematoloji Sonuçları	31
Çizelge 3.2: Biyokimya Sonuçları	32
Çizelge 3.3: Venöz Kan Gazı Sonuçları	33
Çizelge 3.4: sCr ve Cys-C Korelasyon Analiz Sonuçları	34
Çizelge 3.5: sCr ve venöz kan gazı değerleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları	36
Çizelge 3.6: Cys-C ve venöz kan gazı değerleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları	37
Çizelge 3.7: sCr, Cys-C ile elektrolit değerleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları	38

RESİMLER

	SAYFA
Resim 2.1: FUJIFILM Dri-Chem NX600 Biyokimya Cihazı	12
Resim 2.2: MNCHIP Pointcare Biyokimya Cihazı	12
Resim 2.3: HASVET LC-04B Santrifüj Cihazı	13
Resim 2.4: MINDRAY BC5000 Hematoloji Analizörü	13
Resim 2.5: RADIOMETER ABL9 Kan Gazı Analizörü	14
Resim 2.6: EDAN i15 Kan Gazı Analizörü	14
Resim 2.7: BT Lab Canine Sistatin C Elisa Testi	15
Resim 2.8: Canine Sistatin C Elisa Test Kiti Uygulaması	18

ŞEKİLLER

	SAYFA
Şekil 2.1: R2 (0.99) değeri grafiği	19
Şekil 3.1: sCr ve Cys-C Korelasyon Analiz Sonuçları Grafiği	23

1.GİRİŞ

Köpeklerde geniş bir ırk çeşitliliği bulunması dolayısıyla geriatric olarak tanımlanabilecek spesifik ve tek bir yaş aralığı bulunmamaktadır. Ancak, yaşam süresinin % 75'ine ulaşan hayvanların geriatric olarak tanımlanabileceği literatürde bildirilmiştir. Vücut ağırlığı 10 kg'nin altında olan küçük ırk köpekler 9-13 yaşları arasında, vücut ağırlığı 10-20 kg olan orta ırk köpekler 9-11.5 yaşları arasında, vücut ağırlığı 20-40 kg arasında olan büyük ırk köpekler 7.5-10.5 yaşları arasında, vücut ağırlığı 40 kg'nin üzerinde olan iri büyük ırklar ise 6-9 yaşları arasında geriatric olarak kabul edilirler (Hoskins ve McCurnin, 1997).

Geriatric dönemde dokusal veya hücresel düzeyde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler meydana gelmekte ve hematoloji, biyokimya ve idrar analizlerinde bu dönemle ilgili hastalıkları işaret eden bulgularla karşılaşılmaktadır (Davies, 2012; Pati vd., 2015). Hastalıklar azalan organ fonksiyonu ile birlikte hastanın yaşına bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir (Glowaski, 2002).

Yaşlı hayvanlarda böbrek fonksiyonunda gözlenen kademeli azalma normaldir. Bununla birlikte böbrek fonksiyonundaki değişikliklerin rutin muayenede belirgin hale gelmesi için nefronlarda önemli düzeyde bir kayıp olması gerekir. Akut böbrek hasarı dışında, köpeklerde yaşa bağlı gelişen böbrek fonksiyon kayıpları geri dönüşümsüzdür. Çünkü hasar gören nefronun iyileşmesi replasman fibrozisi yoluyla gerçekleşir (Gonin-Jmaa ve Senior, 1995, Grauer, 2005). Geriatric köpeklerde böbrekler ağırlık ve boyut olarak daha küçüktür. Bu durum azalmış glomerüller ve tübüler boyut ve ağırlık, yanı sıra artmış fibrozis ile kendini gösterir (Hoskins, 2004). Tüm bu sebeplerden dolayı yaşlı hayvanlarda böbrek yetmezliği daha sık görülür (Carpenter vd., 2005). Köpek ve kedilerde en yaygın böbrek hastalığı olan kronik böbrek yetmezliği her yaştaki kedi ve köpekte görülse de, görülme sıklığı yaş ile birlikte artar (Rubin, 1997).

Kreatinin veteriner alanda glomerüler filtrasyonun kontrolünde yaygın olarak kullanılan böbrek biyobelirteçlerinden biridir (Braun vd., 2003). Kreatinin plazmaya sabit bir oranda salınır ve glomerül tarafından filtrelenir. Böbrek tarafından geri emilmez veya metabolize edilmez (Bagshaw ve Gibney, 2008). Kreatinin, hayvanların kas kütlesinden ve gıda alımından etkilenebilmektedir (Wehner, 2008). Kas kütlesi fazla olan büyük ırk köpeklerde kreatinin düzeyi yüksek olabilirken, kaşeksi ve kas atrofisinde kreatinin düzeyleri düşük gözlenebilmektedir (Lefebvre vd., 2015). Böbreklerin kontrolü amacıyla kreatinin kullanımının bazı sınırlamaları vardır. Kas kütlesi düşük küçük köpeklerde yanlış düşük çıkması ve özellikle küçük ırk köpeklerde glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azalmasına rağmen kreatinin değerinin çok artmadığı literatürde bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada biyopsi ile önemli renal bozukluğa sahip olduğu belirlenen bir Yorkshire Terrier'de kreatinin seviyesinin normal olduğu bildirilmiştir (Coyne vd., 2020). Ayrıca serum kreatinin düzeyinin yükselmesi için böbrek fonksiyonlarının yaklaşık %75'inin kaybolması gerekliliği bu belirtecin önemli sınırlamalarından biridir (Braun ve Lefebvre, 2008). Köpeklerde ilerleyen yaş ile birlikte kas atrofisi ve kas kaybının sıklıkla gözlendiği literatürde belirtilmiştir. Geriatrik 25 köpek üzerinde yürütülen bir çalışmada alınan kas biyopsilerinden yapılan histopatolojik incelemede yaşlı bireylerde kas atrofisi varlığı kanıtlanmıştır (Pagano vd., 2015). Buna bağlı kas kitesinde azalma şekillenir. Kas total kütlesinin azalması ise kreatinin düzeyinin düşük gözlenmesine sebep olabilir (Thongprayoon vd., 2016).

Sistatin C; proteinaz inhibitörüdür ve bir endojen GFR belirteci için gereken özelliklerin çoğuna sahiptir. Beşeri hekimlikte çok sayıda çalışmada Sistatin C'nin çeşitli popülasyonlarda bir GFR belirteci olarak potansiyel kullanımını değerlendirmiştir (Ghys vd., 2014). Veteriner hekimlikte de bu parametre son yıllarda ilgi kazanmıştır. Sistatin C çalışmalarda klinik olarak test edilmiş ve renal hastalıkların erken teşhisi için kreatinine göre üstünlüklerinin olduğu vurgulanmıştır (Coca vd., 2008; Uchino, 2010; Kim vd., 2020). Literatürde kreatininden daha iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir (Shlipak vd., 2005). Sistatin C'ye dayalı tahmini GFR hesabının, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda, prognoz için kullanılabileceği rapor edilmektedir (Peralta vd., 2011).

Böbrek yetmezliği gelişen hayvanlarda asit baz dengesi de sıklıkla bozulur. Bu çerçevede hastaların tanı, tedavi süreci ve prognozunun belirlenmesinde kan gazı analizi önemlidir (Ghatak vd., 2016). Arteriyel ve venöz kan gazı analizleri; hastaların asit-baz dengesini değerlendirmek, oksijenizasyon ve ventilasyon yeteneklerini belirlemek amacıyla klinikte rutin olarak kullanılmaktadır (Waddell, 2013).

Böbrek yetmezliği, akciğer ventilasyon kapasitesinin azalması, ishal, kusma, aşırı protein katabolizması, ketozis, primer organ veya metabolizma fonksiyonlarının yetersizliği sonucu pH'nın değişikliğe uğradığı, kan pH'sında sapmalar olduğunda ise enzim aktiviteleri, elektrolit denge, kardiyak, solunum, sentral sinir sistemi ve diğer organ sistemlerinde önemli değişiklikler geliştiği literatürde bildirilmiştir (Güven, 2007; Brown ve Otto 2008).

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Köpeklerde Geriatrik Dönem

Geriatrik dönem; yetişkinlerde meydana gelen, fizyolojik ve dış çevresel streslere maruz kaldığında vücudun homeostazisi sürdürme yeteneğinin giderek azaldığı karmaşık biyolojik değişiklikleri ifade eden dönemdir (Goldston, 1995). Köpeklerde ırk çeşitliliğinden dolayı geriatrik olarak ifade edilebilecek spesifik tek bir yaş aralığı bulunmamaktadır. Ancak, yaşam süresinin % 75'ine ulaşan hayvanların geriatrik olarak tanımlanabileceği literatürde bildirilmiştir. Vücut ağırlığı 10 kg'nin altında olan küçük ırk köpekler 9-13 yaşları arasında, vücut ağırlığı 10-20 kg olan orta ırk köpekler 9-11,5 yaşları arasında, vücut ağırlığı 20-40 kg arasında olan büyük ırk köpekler 7,5-10,5 yaşları arasında, vücut ağırlığı 40 kg'nin üzerinde olan iri büyük ırklar 6-9 yaşları arasında geriatrik olarak kabul edilirler (Hoskins ve McCurnin, 1997).

Yaşın ilerlemesiyle birlikte vücutta gastrointestinal, renal, muskuloskeletal, kardiyovasküler, pulmoner, nörolojik, endokrinal, metabolik ve davranışsal bazda değişiklikler şekillenir. Hematoloji, biyokimya ve idrar analizlerinde; dokusal veya hücresele düzeyde yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin eşlik ettiği geriatrik dönem ve bu dönemde gelişme olasılığı olan hastalıkları işaret eden bulgularla karşılaşmaktadır (Davies, 2012; Pati vd., 2015). Bu dönem hayvanlarda çeşitli hastalıklar, azalan organ fonksiyonu ile birlikte, hastanın yaşına bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir (Glowaski, 2002).

Köpeklerde ilerleyen yaş ile birlikte kas atrofisi ve kas kaybının sıklıkla gözleendiği literatürde belirtilmiştir. Geriatrik köpeklerde yapılan bir çalışmada alınan kas biyopsileri bu dönemde histopatolojik olarak atrofi geliştiğini kanıtlanmıştır (Pagano vd., 2015).

1.1.1.1 Köpeklerde Geriatrik Dönemdeki Renal Değişimler

Geriatrik hayvanlarda böbrek fonksiyonları kademeli olarak azalır. Fonksiyon kaybının belirgin hale gelip rutin testler ile tespit edilebilmesi için fonksiyonel nefronlarda önemli bir kayıp olması gerekir. Akut böbrek hasarı dışındaki hasarlar geri dönüşümsüzdür ve nefron iyileşmesi fibrozis ile gerçekleşir (Grauer, 2005). Geriatrik dönemdeki köpeklerin böbreklerinin histopatolojik incelenmesinin yapıldığı bir çalışma sonuçları; böbreklerde mineralizasyon, fibrozis, glomerüloskleroz, glomerüller atrofi, tübül kaybı ve interstisyum içinde mononükleer hücre odaklarının olduğunu göstermiştir (Bellows vd., 2015). Ayrıca geriatrik köpeklerde azalmış glomerüller ve tübüler boyut ve artmış fibroze bağlı olarak böbreklerin ağırlık ve boyut yönünden daha küçük olduğu bilinmektedir (Hoskins, 2004). Tüm bu sebeplerden dolayı geriatrik hayvanların böbrek yetmezliğine daha yatkın olduğu söylenebilir (Carpenter vd., 2005).

1.1.2. Böbreğin Fizyolojisi ve Glomerüler Filtrasyon

Böbreklerin birincil fonksiyonu vücudun fizyolojik dengesini korumaktır. Bu dengeyi; elektrolitlerin, çözülmüş maddelerin ve suyun selektif tutulumu ve atılımı ile korur. Sürecin sonunda idrar üretilir (Arınsay vd., 2017). Vücut için önemli maddeleri kaybetmeksizin idrar ile atılması gereken maddeleri uzaklaştırmak böbreğin en zor görevlerinden biridir. Böbrekler tüm küçük molekülü solütleri ve suyu glomerüllerden filtre eder ve tübüllere gönderir, sonrasında vücuda geri alınması gereken solütler rezorbsiyon ile geri alır ve geriye kalan bazı solütler tübüler sekresyon ile lümene salınır (Öztürk, 2019). Kısaca filtrasyon, rezorbsiyon ve ekskresyon şeklinde böbrekler fonksiyonunu gerçekleştirir (Noyan, 2008). Böbrekler sıvı elektrolit, asit-baz dengesinin korunmasında tamponlayıcı olarak görevlidir. HCO_3^- ve H^+ iyonlarını dengeler. Aynı zamanda böbreklerin birden fazla endokrin rolü mevcuttur; renin-anjiyotensin (RAS), eritropoietin, 1,25 dihidroksi kolekalsiferol ve humoral faktörleri salgılar ve düzenler (Dusso ve Tokumoto, 2010; Sahay vd., 2012).

Böbrek; korteks renalis ve medulla renalis kapsayan çok sayıda lobtan oluşmaktadır. Bu loblar içerisinde böbreğin en küçük fonksiyonel birimi olan nefronlar bulunur. Nefronların mikroskopik incelemelerinde bowman kapsülleri görülür ve bu kapsül içerisinde bulunan kapiller yumak glomerül'dür. Glomerüllerin görevi kanın filtrasyonunu sağlamaktır. Glomerüllerdeki filtrenin por boyutları basit filtrelere kıyasla daha küçüktür. Bu filtrasyon sırasında, aynı zamanda proteinlerin tutulumu da sağlandığından, ultrafiltrasyon olarak adlandırılmaktadır (Öztürk, 2019). Glomerüler filtrasyon sonucunda glomerüler filtrat oluşur.

Glomerüler filtrasyon hızının (GFR) belirlenmesi böbrek fonksiyonunun en doğru değerlendirilme şeklidir (Delanaye vd., 2020; Kerl ve Cook, 2005). GFR; organizmada kilogram başına bir dakikada süzülen kan miktarının mililitre olarak ifadesidir.

1.1.2. Böbrek Biyobelirteçleri

Böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan biyobelirteçler kan üre nitrojen (BUN) ve kreatinindir (sCr). Bu iki belirtecin de serumdaki seviye artışının görülebilmesi için böbreklerde yaklaşık %75 fonksiyon kaybının olması gerekir (Braun vd., 2003). Glomerüler fonksiyonun kontrolünde ayrıca simetrik dimetil arjinin (SDMA) ve sistatin C (Cys-C) de kullanılmaktadır. Ek olarak; tübüler hasarın ve glomerüler filtrasyonun kontrolü için NGAL (nötrofil gelatinaz ilişkili lipokalin), KIM-1 (böbrek hasar molekülü), DKK-3 (dickkopf homolog), B2M (β 2 microglobulin), UMOD (uromodulin) ve BTP (β -trace protein) gibi moleküler belirteçler de mevcuttur (Obert vd., 2021).

1.1.3.1. Serum Kreatinin

Kreatinin her sağlıklı organizmada kaslarda kreatinin fosfatın enzimatik olmayan hidrolizinin son ürünü olarak sabit bir oranda kana salınır. Kreatinin glomerul tarafından filtrelenir. Böbrek tübüllerinden absorbe veya metabolize edilmez (Bagshaw ve Gibney, 2008). Glomerular filtrasyon hızının indirekt ölçümünü sağlar (Braun vd., 2003).

sCr düzeyinin böbrek fonksiyon testi amacıyla kullanımını kısıtlayan bazı faktörler; beslenme, sıvı kaybı veya tedavisi ve bazı hastalıklar olarak sayılabilir. Serum kreatinin seviyesi hayvanların kas kütlelerinden ve daha az olarak da gıda alımından etkilenebilir (Wehner, 2008). Serum kreatinin oranlarında diyare ve buna bağlı gelişen dehidrasyonla ilişkili olarak bir artış şekillendiği (Başer ve Civelek, 2013) ve yine akut ishal olgularında IV izotonik sodyum bikarbonat tedavisi sonrası serum kreatinin düzeylerinde numerik bir azalma gözlemlendiği de rapor edilmiştir (Zeybek ve Civelek, 2014). Pişmiş et ile beslemeden 1-4 saat sonra kreatinin düzeyinde artış (%50'ye kadar)

şekillenebilir. Büyük ırk köpeklerde ve kas kütlesi fazla olan hayvanlarda kreatinin düzeyi daha yüksek; kaşeksi ve kas atrofisinde ise daha düşük gözlenebilmektedir (Lefebvre vd., 2015, Thongprayoon vd., 2016). Geriatrik köpeklerde kas atrofisi ve kas kaybının sıklıkla gözleendiği literatürde belirtilmiştir (Pagano vd., 2015). Geriatrik hayvanlarda kas kütlesi azalır (Pagano vd., 2015). Kas kütlesindeki azalmaya bağlı olarak serum sCr düzeyi azalabileceğinden dolayı böbrek fonksiyonlarının kontrolünde sadece serum sCr seviyesinin kullanımı olası bir disfonksiyonu maskeleyebilir, bu durum literatürde bir çalışma ile kanıtlanmıştır (Coyne vd., 2020). Serum kreatinin düzeyinin yükselmesi için böbrek fonksiyonunun yaklaşık %75'inin kaybolması gerekliliği bu biyobelirteci sınırlayan önemli noktalardan biridir (Braun ve Lefebvre, 2008).

1.1.3.2. Sistatin C

Sistatin C, sistatin ailesine ait bir proteaz inhibitörüdür (Barret vd., 1984). Tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilir ve glomerüler filtrasyon ile temizlenir (Abrahamson vd., 1990; Jacobsson vd., 1995). %99'u proksimal tübüllerde megalin aracılı endositoz ile geri emilir ve katabolize edilir.

Cys-C indirekt GFR belirteci olarak ilk kez 1985 yılında kullanılmıştır (Grubb vd., 1985). Beşeri hekimlikte çok sayıda çalışma Cys-C'nin çeşitli popülasyonlarda bir GFR belirteci olarak potansiyel kullanımını değerlendirmiştir (Ghys vd., 2014). Günümüzde GFR hesaplanmasında yalnız veya kreatinin ile birlikte kullanılmaktadır (Grubb vd., 2014). Cys-C köpeklerde de GFR belirteci olarak kullanılabilir (Marynissen vd., 2016).

Cys-C' nin özellikle geriatric hastalarda serum kreatininden daha iyi bir belirteç olduğu bildirilmiştir (Thomas vd., 2017). Cys-C çalışmalarda klinik olarak test edilmiş ve renal hastalıkların erken teşhisi için kreatinine göre daha hassas olduğu ve kreatinine üstünlüklerinin olduğu rapor edilmiştir (Trof vd., 2006; Coca vd., 2008; Uchino, 2010). Kreatininden daha iyi bir belirteç olduğu ifade edilmektedir (Shlipak vd., 2005). Cys-C'ye dayalı tahmini GFR, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda prognozun tayini için kullanılabilir (Peralta vd., 2011). Cys-C seviyesinin GFR kontrolünde kreatinine göre daha duyarlı olduğunu ortaya konmuştur ve böbrek hasarının erken döneminde Cys-C'nin sCr' den daha önce yükseldiği bilinmektedir. Köpeklerde renal disfonksiyon tanısında Cys-C'den daha iyi bir testin olmadığı da literatürde ifade edilmiştir (Wehner vd., 2008). Bunların yanı sıra Cys-C seviyesinin neoplazi ve enfeksiyonlardan etkilenmediği de tespit edilmiştir (Lah vd., 1992; Randers vd., 2001).

Böbrek yetmezliği olan köpeklerde serum Cys-C konsantrasyonları, klinik olarak sağlıklı bireylere göre önemli ölçüde daha yüksektir (Wehner vd., 2008). Güncel literatürde belirtilen köpekler için Cys-C referans aralığı 0.57 ila 1.29 mg/l' dir (Paes-Leme vd., 2022). Cys-C'nin de, serum kreatinin düzeyi gibi, vücut ağırlığının düşmesi durumunda daha düşük olması beklenebilir. Buna rağmen kreatinin ile kıyaslandığında 20 kg'ın altındaki köpeklerde daha uygun bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir (Miyagawa vd., 2020). Yaşa bağlı GFR düşüşüne bağlı olarak Cys-C değerlerinin yükseleceği bildirilmiştir (Pelander vd, 2019).

1.1.4. Venöz Kan Gazları

Kan gazı analizi kandaki karbondioksit (CO₂) ve oksijen (O₂) gazlarının kısmi basınçlarının ve yanı sıra pH, bikarbonat (HCO₃⁻), baz açığı (BE) gibi parametrelerin ölçümü/hesaplanması ile birlikte asit baz durumunun değerlendirilmesinde kullanılan bir analizdir. Venöz veya arteriyal damarlardan lityum heparinli enjektörlere alınan kan

numunelerinde, vakit kaybetmeden hızlı bir şekilde ölçüm yapılmalıdır. Venöz ve arteriyel kan gazı analizi, hayvanların ventilasyon ve oksijenizasyon durumunu belirlemenin yanı sıra asit-baz dengesini kontrol etmek amacıyla rutin olarak kullanılır (Waddell 2013).

Böbrekler vücuttaki elektrolit ve asit-baz dengesini koruyan anahtar organlardır. Böbrek fonksiyon kayıpları homeostazisin bozulmasına ve bir takım renal değişikliklerin ortaya çıkmasına sebep olur (Alcázar, 2008). Böbrek yetmezliği gelişen hayvanlarda asit baz dengesi bozulmaktadır. Hastaların tanı, tedavi süreci ve prognozunun belirlenmesinde kan gazı analizi önemlidir (Ghatak vd., 2016). Akut ve kronik böbrek hasarlarında bikarbonat eksikliğine bağlı olarak metabolik asidoz sık görülen bir bulgudur. Bikarbonat eksikliğinin artan sıklığı nedeniyle ve bunun klinik sonuçları dikkate alındığında, serum bikarbonat, akut veya kronik böbrek hastalığı olan köpeklerde rutin olarak değerlendirilmelidir. (Lippi vd., 2023).

Yetişkin insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada böbrek yetmezliği olan hastalarda venöz pH ve bikarbonat seviyelerinin, sırasıyla arteriyel pH ve bikarbonat seviyeleri ile güçlü bir korelasyon gösterdiği ve bu amaçla venöz kan gazlarının ölçülüp kullanılabilceği belirtilmiştir (Ayaz vd., 2021).

Arteriyel ve venöz kan gazı analizleri; hastaların asit-baz dengesini ölçmek, oksijenizasyon ve ventilasyon yeteneklerini belirlemek amacıyla klinikte rutin olarak kullanılmaktadır (Waddell, 2013). Venöz kan örneklerinde, arteriyel örneklerle karşılaştırıldığında; PaO₂ ve pH'nın düşük, PaCO₂ değerinin yüksek bulunabildiği, enjektörde atmosferik hava veya fazla heparin varlığının PaO₂'nin yüksek, PaCO₂'nin düşük çıkmasına neden olabileceği rapor edilmiştir (Slawuta vd., 2010). Arteriyel kan normal pH değeri; 7.36-7.44 iken, venöz kan pH değeri 0.01-0.02 birim daha düşüktür (Day 2002; Hopper ve Epstein, 2012).

Vücutta asit-baz dengesi CO₂ ile HCO₃ arasındaki dengeye bağlıdır (Hopper ve Haskins, 2008; Wortinger 2001; McGrotty ve Brown, 2013). Böbrek yetmezliği, akciğer ventilasyon kapasitesinin azalması, ishal, kusma, aşırı protein katabolizması, ketozis, primer organ veya metabolizma fonksiyonlarının yetersizliği durumlarında pH'nın değişikliğe uğradığı ve kan pH'sında sapmalar olduğunda ise enzim aktivitelerinde, elektrolit dengede, kardiyak ve solunum sisteminde ve diğer organ sistemlerinde önemli değişiklikler geliştiği literatürde bildirilmiştir (Güven, 2007; Brown ve Otto 2008).

Sunulan bu tezde; klinik olarak sağlıklı, kronik hastalığı bulunmayan ve dehidre olmayan geriatric köpeklerde serum kreatinin, sistatin C ve venöz kan gazları sonuçları değerlendirilmiş ve ölçülen parametrelerin birbirleriyle ilişkileri ortaya konmuştur. Geriatric köpeklerde böbrek fonksiyonlarında ve GFR'de azalma beklenir. Bununla birlikte, veteriner kliniklerde bu değerlendirme amacıyla rutinde kullanılan sCr düzeyinin değişim gösterebilmesi için yaklaşık %75 oranında renal hasarın bulunma gerekliliği önemli bir sınırlayıcı etmendir (Braun ve Lefebvre, 2008). Yapılan kontrollerde, bu sebeple, sCr'nin normal aralıkta belirlenmesi tanının geç konmasına sebep olabilir. Öte yandan Cys-C değerinin böbrek hastalıklarında sCr'ye kıyasla erken yükseldiği (Gharaibeh vd., 2017) ve erken teşhis için daha iyi bir belirteç olduğu bilinmektedir (Murty vd., 2013). Bu hipotezden yola çıkarak; geriatric köpeklerde sCr normal ölçülse de Cys-C değerlerinde olası bir artışın olabileceği düşünülmüş ve bu araştırmada aynı zamanda bunun ortaya konması da hedeflenmiştir. Elde edilen araştırma verileri klinisyen veteriner hekimlere yön çizecek ve bu yönlü yapılacak diğer çalışmalara da katkı sağlayacaktır.

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Materyal

2.1.1. Hayvan Materyali

Sunulan çalışmanın hayvan materyalini, Antalya'da faaliyet gösteren bazı veteriner kliniklere (Antlara Hayvan Hastanesi, International Hayvan Hastanesi, Tamvet Veteriner Kliniği) başvuran, genel durumu iyi, dehidre olmayan ve kronik hastalığı bulunmayan, yaşları ırka/boyuta bağlı olarak 6.5-15 arasında değişen 50 geriatrik köpek oluşturdu. Çalışma için Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kuruluna (AK-HADYEK) gerekli evrak ile başvurulmuş ve 49533702/47 sayılı belge ile izin alınmıştır. Çalışma ncesi hayvan sahiplerinden aydınlatılmış onam belgeleri, ıslak imzalı olacak şekilde, elde edildi.

Araştırmaya materyal kabul; literatürde belirtilen geriatri yaş aralığı dahilinde ve en küçük ve en ileri yaş aralıkları gözetilerek yapıldı. Bu çerçevede; vücut ağırlığı 10 kg'nin altında olan küçük ırk köpekler için; 9-13 yaş, vücut ağırlığı 10-20 kg olan orta ırk köpekler için; 9-11.5 yaş, vücut ağırlığı 20-40 kg arasında olan büyük ırk köpekler için; 7.5-10.5 yaş ve vücut ağırlığı 40 kg'nin üzerinde olan iri ırklar için ise 6-9 yaş aralığı baz alındı (Hoskins ve McCurnin, 1997). Materyali oluşturan 50 köpeğin ortalama canlı ağırlığı 19.8 kg (3-46 kg arası) olup; 5'ini iri ırk, 18'ini büyük ırk, 13'n orta ırk ve 14'n ise küçük ırk köpekler oluşturdu.

Fiziksel kondüsyonu ve genel durumu iyi derecede olan ve hemogram değerlendirmesinde anormallik tespit edilmeyen, alınan anamnezde kronik bir hastalığı bulunmayan ve dehidre olmayan köpekler çalışma grubuna dahil edildi.

2.1.2. Cihaz ve Ekipman

Biyokimyasal analizler (CRE, GLU, TP, ALT, BUN); FUJIFILM DRI-CHEM NX600V IC (Tokyo, Japan) ve MNCHIP POINTCARE V3 (Tianjin, China) otoanalizörleri ile gerçekleştirildi. Alınan kanlar 4000 devirde 10 dakika süreyle santrüfjüje edilerek (Hasvet LC-04B Santrifüj Cihazı) kan serumları çıkarıldı ve beklenmeksizin analizi gerçekleştirildi.



Resim 2.1: Fujifilm Dr-Chem NX600 Biyokimya Cihazı



Resim 2.2: MNCHIP Pointcare Biyokimya Cihazı



Resim 2.3: Hasvet LC-04B Santrifüj Cihazı

Hematoloji analizleri MINDRAY (Shenzhen 518057, P. R. China) marka BC5000 Vet model hematoloji analizörü ile, yerinde ve beklenmeksizin yapıldı.



Resim 2.4: MINDRAY BC5000 Hematoloji Analizörü

Kan gazı analizleri için RADIOMETER (Copenhagen, Denmark) marka ABL9 ve EDAN (Shenzhen, China) marka I15 cihazları kullanıldı. Kan gazı analizleri yerinde ve heparinli enjektöre kuralına uygun kan alımını müteakiben ilk 30 dakikada gerçekleştirildi.



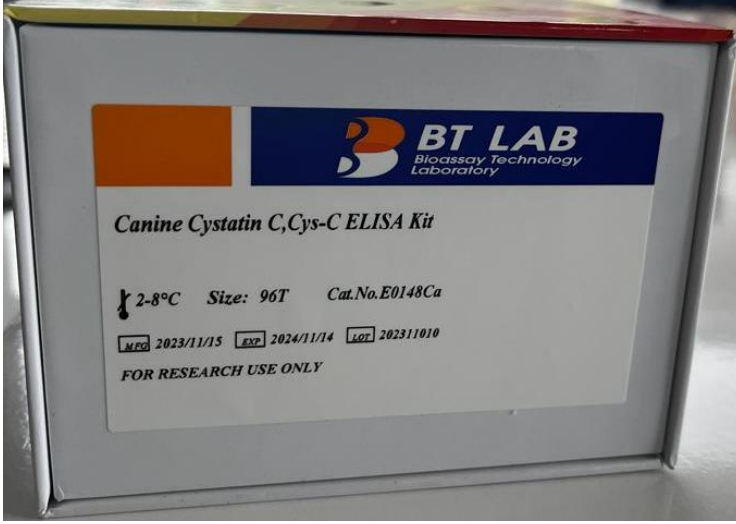
Resim 2.5: RADIOMETER ABL9 Kan Gazı Analizörü



Resim 2.6: EDAN i15 Vet Kan Gazı Analizörü

Serum Sistatin C ölçümleri için Bioassay Technology Laboratory marka, 202311010 LOT numaralı Canine Sistatin C ELISA ölçüm kiti kullanıldı. Ölçümler, kuralına uygun olarak alınan ve analiz zamanına kadar $-20C^0$ sıcaklıkta saklanan kan serumu örneklerinde gerçekleştirildi (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China). Absorbans okuması Chromate 4300 marka ELISA okuyucu cihazda yapıldı.

(Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA) Sonuçlar mg/L olarak verildi. Veriler Lineer Regresyon kullanılarak hesaplandı. Örnekler 450 nm lildi.



Resim 2.7: BT Lab Canine Sistatin C ELISA Test Kiti

2.2. Metot

2.2.1. Kan rneklerinin Toplanması

Kan rnekleri *v. cephalica antebrahium*'dan ve tekniğine uygun olarak toplandı. Kan rnekleri; biyokimya analizi amacıyla 3 ml'lik Gel-Clot aktivatör içeren tüplere, hematoloji analizi için 2 ml'lik EDTA'lı tüplere ve kan gazı analizleri için 2 ml'lik lityum heparinli kan gazı enjektrlerine alındı.

2.2.2. Hematoloji/Tam Kan Analizleri

2 ml'lik EDTA'lı tüplere alınan numuneler, mikserde 2 dakika süre ile homojenize edildikten sonra, beklenmeksizin cihaza verildi ve sonuçlar kaydedildi. Ölçümler cihazla ve akış sitometrisi, üç açılı/optik lazer saçılımı, kimyasal boyama metodu ile otomatik olarak yapıldı.

2.2.3. Serum Biyokimya Ölçümleri

Biyokimya analizi için 3 ml'lik Gel Clot aktivatör tüplere alınan kan örnekleri, pıhtılaşması için yaklaşık 15-20 dk dik bir şekilde tüp sporunda bekletildi. Sonrasında örnekler 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Kan serumu elde edildikten sonra biyokimya otoanalizörü ile kan serumlarında sCr, TP, Glu, ALT, BUN değerleri kolorimetrik yöntem ile ölçüldü ve sonuçlar kayıt altına alındı.

2.2.4. Sistatin C Ölçümü

İlgili analiz için Bioassay Technology Laboratory marka, sandviç model ELISA (enzim bağlı immunosorbent analiz) testi kullanıldı. Kanin sistatin C'nin (Cys-C) kantitatif tespiti için kullanılan bu kitin standart sapma aralığı 0.05 ila 15 mg/l idi. Kanin Cys-C antikoru ile kaplı olan bu kite numune eklendiğinde, numune içerisindeki Cys-C antijeni plaka üzerindeki antikorlara bağlanır. Daha sonra bu karışıma biyotinlenmiş kanin Cys-C antikoru eklendi ve numunedeki sistatin C'ye bağlanması beklendi. İnkübasyona bırakıldı. Bu işlemden sonra Streptavidin-HRP eklenerek biyotinlenmiş sistatin C antikoruyla bağlanması sağlandı. İnkübasyondan sonra bağlanmamış olan Streptavidin-HRP yıkandı. Daha sonra substrat solüsyonlar eklendi. Kanin sistatin C ile orantılı

olarak renk gelişimi beklendi ve reaksiyon asidik stop solüsyonu eklenerek sonlandırıldı. Absorbans 450 nm’de ölçüldü.

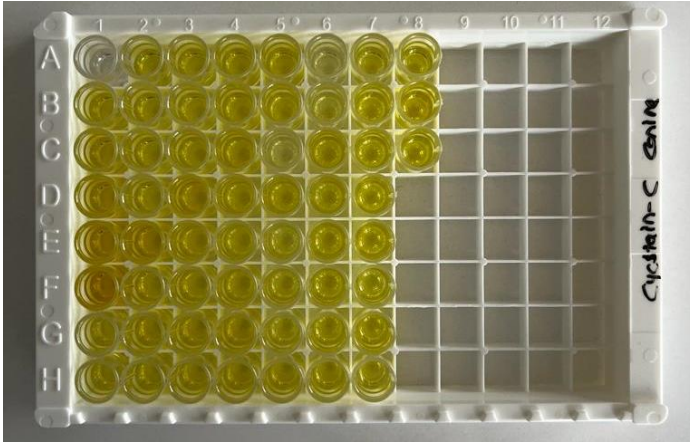
İşlemden önce tüm reaktifler oda sıcaklığında 30 dakika bekletilerek oda sıcaklığına getirildi. 120µl olan standart (16 mg/l), 120µl standart dilüenti ile sulandırarak 8 mg/l standart stok solüsyonu oluşturuldu. Dilüsyon yapmadan önce standardı hafifçe sallayarak 15 dakika oturmasına izin verildi. 4 mg/l, 2 mg/l, 1 mg/l ve 0.5 mg/l çözeltileri üretmek için standart stok çözeltisini (8 mg/l) 1: 2 standart dilüent ile seri olarak seyrelterek çoğaltılmış standartlar hazırlandı. Standart dilüent, sıfır standart (0 mg/l) olarak alındı. 20 ml’lik yıkama tampon solüsyonunu 25x deiyonize veya distile suda seyreltilerek 500 ml’lik 1x yıkama tamponu elde edildi.

Çizelge 2.1: Canine Serum Sistatin C Kit İçeriği

Bileşenler	96 Test	48 Test
Standart solüsyon (16 mg/L)	0,5x1 ml	0,5x1 ml
Kaplanmış ELISA 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 Solüsyonu(25x)	20 ml x1	20 ml x1
Biyotinlenmiş köpek Cys-C antikor	1 ml x1	1 ml x1
Kullanıcı Talimatı	1	1
Plaka kapatici	2	2
Fermuarlı çanta	1	1

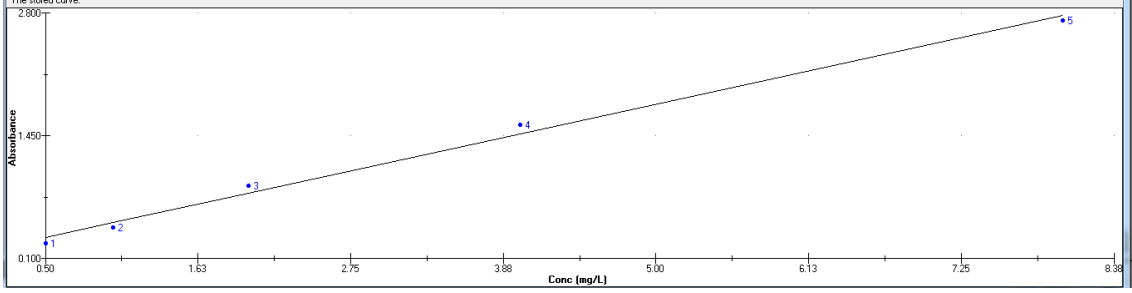
Tüm reaktifler, standart çözeltiler ve numuneler talimatlara uygun olarak hazırlandı. Tahlil oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Standart kuyuya 50µl standart eklendi. Numune

kuyucuklarına 40µl numune eklendi ve daha sonra numune kuyucuklarına 10µl anti-Cys-C antikorunu eklendi, sonrasında ise numune kuyucuklarına ve standart oyuklara 50µl streptavidin-HRP eklendi. İyice karıştırdıktan sonra plaka 37°C'de 60 dakika inkübasyonun sağlanması için bekletildi. Kapatıcı çıkarılarak plaka 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Her yıkama için 30 saniye ile 1 dakika arasında en az 300 µl yıkama tamponu ile tutuldu. Otomatik yıkama için, tüm kuyucuklar aspire edildi ve 5 defa yıkayıcı tampon ile yıkandı ve kuyucuklar kurulandı. Her kuyucuğa 50µl substrat çözeltisi A eklendi ve daha sonra her kuyucuğa 50µl substrat çözeltisi B eklendi. Karanlıkta 37 °C'de 10 dakika boyunca yeni bir kapatıcı ile kaplı plaka inkübe edildi. Her kuyucuğa 50µl stop solüsyonu eklendi ve akabinde 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: Canine 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: 0.998) (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China).



Şekil 2.1: R2 (0.99) değeri grafiği (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China).

2.2.5. Venöz Kan Gazı Ölçümleri

Lityum heparinli enjektörlere *v. cephalica antebrahium*'dan 2 ml kan örneği alındı. Enjektör içerisinde hava kabarcığı olmamasına dikkat edildi ve kan alımındaki diğer preanalitik kurallara uyuldu. Enjektörün ucu kan alımının hemen sonrasında hızlıca kapatılarak elde edilen örnek cihaza ulaştırıldı ve bekletilmeden ilk 30 dakika içerisinde ölçümler gerçekleştirildi. Kan gazı analizi sonucunda elde edilen pH, PaCO₂, PaO₂, HCO₃⁻(act), BE (ecf), Lac, Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca⁺, tCO₂ parametreleri değerlendirildi.

2.2. İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 26 paket programı kullanılarak yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkileri tespit etmek için Pearson Korelasyon analizi kullanıldı. Hematoloji, biyokimya ve kangazı sonuçları betimsel olarak ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık (önemlilik) düzeyi 0.05 olarak alındı.

3. BULGULAR

Çalışmanın hayvan materyalini; klinik olarak sağlıklı ve kronik hastalığı bulunmayan, yaşları, ırka bağlı olarak 6.5-15 arasında değişen geriatrik 50 köpek oluşturdu. Köpekler genel durum muayenesi yanı sıra hematoloji analizleri ile de kontrol edilmiş ve enfeksiyonu, dehidrasyonu ve anemisi olmayan, alınan anamnezde kronik hastalığı bulunmayan hayvanlar araştırmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen köpeklerin hematoloji sonuçları Çizelge 3.1’de sunuldu.

Çizelge 3.1. Hematoloji Sonuçları

Parametreler	Birim	Ortalama	Standart Hata	Standart Sapma	Referans Aralıklar
WBC	10 ⁹ /l	10.1688	0.51492	3.64107	6.00-17.00
Neu#	10 ⁹ /l	7.1718	0.38856	2.74753	3.00-11.5
Lym#	10 ⁹ /l	1.9954	0.16646	1.17703	1.0-4.80
Mon#	10 ⁹ /l	0.4752	0.05878	0.41562	0.15-1.35
Bas#	10 ⁹ /l	0.046	0.00194	0.01373	0.01-0.20
Eos#	10 ⁹ /l	0.2734	0.03527	0.24940	0.10-1.25
RBC	10 ¹² /l	6.2804	0.14742	1.04239	5.50-8.50
HCT	%	40.7018	1.26085	8.91559	37.0-55.0
HGB	g/dL	15.1720	0.35849	2.53490	12.0-18.0
MCV	fL	66.4820	0.58501	4.13663	60.0-77.0
MCH	pg	24.4620	0.22848	1.61560	21.2-25.9
MCHC	g/L	367.8600	1.91535	13.54360	320-360
RDW	%	14.1380	0.20059	1.41838	13.6-21.7
PLT	10 ⁹ /l	326.9400	21.59944	152.73111	200-500
MPV	fL	9.6080	0.25488	1.80225	8.7-13.2
PDW	10GSD	15.7060	0.19292	1.36418	9.1-19.4

WBC; lökosit, NEU; nötrofil, BAS; bazofil, EOS; eozinofil, MON; monosit, LYM; lenfosit, RBC; eritrosit, HCT; hematokrit, HGB; hemoglobin, MCV; ortalama eritrosit hacmi, MCH; eritrosit hemoglobin miktarı, MCHC; eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, RDW; eritrosit dağılım genişliği, PLT; trombosit, MPV; trombosit hacmi, PDW; trombosit dağılım genişliği. Referans aralıkları (Alilovic vd., 2022).

Çizelge 3.2. Biyokimya Sonuçları

sCr; serum kreatinin, Cys-C; sistatin C, Glu; glukoz, TP; total protein, ALT; alanin aminotransferaz, BUN; kan üre nitrojeni.

**Referans aralık dışındadır. Cys-C referans aralığı (Paes-Leme vd., 2022). ALT, sCr, TP, Glu değerlerinin referans aralığı (Costa vd., 2020). BUN referans aralığı (Willard ve Tvedten, 2011).*

Parametreler	Birim	Ortalama	Standart Hata	Standart Sapma	Referans Aralıkları
sCr	mg/dL	0.98	0.11853	0.838	0.4-1.5
Cys-C	mg/L	1.59*	0.07612	0.538	0.57-1.29
Glu	mg/dL	107.37	3.25904	23.04	68-118
TP	g/dL	6.94	0.14009	0.990	5.4-7.1
ALT	U/L	65.80	7.05113	49.85	21-102
BUN	mg/dL	27.59	3.86585	27.33	9.2-29.2

Yukarıda da bahsedildiği üzere, bu çalışmaya dahil edilen köpeklerin kronik herhangi bir hastalığının olmamasına dikkat edildi. Materyali oluşturan geriatric köpeklere ait biyokimyasal analiz sonuçları Çizelge 3.2’de sunuldu. Bu çerçevede; kaydedilen ALT, GLU, TP, BUN, CRE değerleri normal sınırlarda değerlendirildi. Bununla birlikte Cys-C değeri ise yüksek bulundu (Paes-Leme vd., 2022).

Kan gazı analiz sonuçları, pH dışında, referans aralıklar içerisinde ölçüldü (Çizelge 3.3). pH değerinde hafif düşüş gözlemlendi (Bachmann ve ark., 2018).

Çizelge 3.3. Venöz Kan Gazı Sonuçları

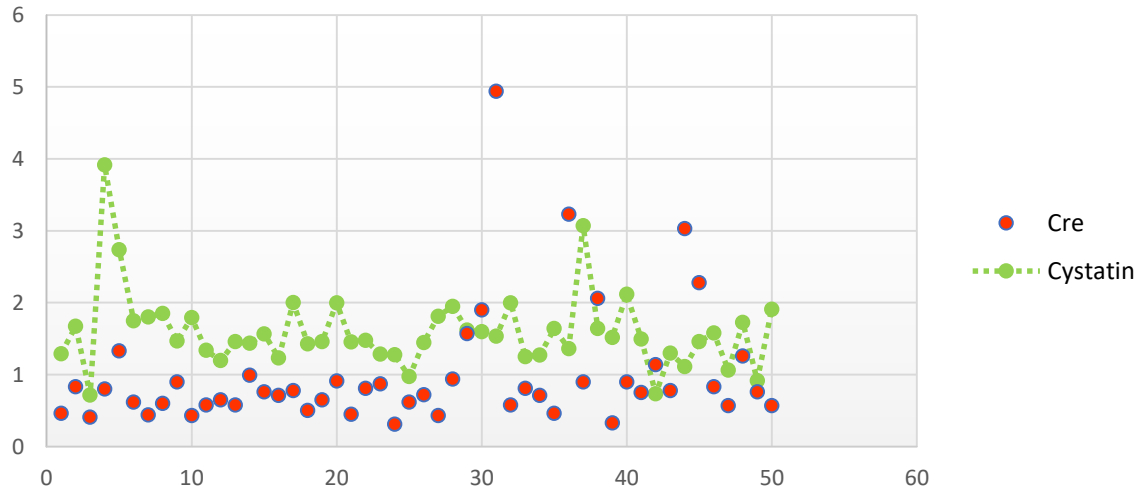
Parametreler	Birim	Ortalama	Standart Hata	Standart Sapma	Referans Aralıklar
pH		7.34*	0.008	0.057	7.35-7.43
paCO ₂	mmHg	39.25	1.227	8.677	28.6-44.7
paO ₂	mmHg	36.32	1.110	7.851	28.5-50.8
HCO ₃ ⁻ (act)	mmol/L	20.55	0.631	4.468	18.1-26.3
BE	mmol/L	-4.10	0.596	4.216	-5.0-1.3
Lac	mmol/L	1.83	0.165	1.170	0.43-2.1
Na ⁺	mmol/L	146.08	0.590	4.173	143.7-151.1
K ⁺	mmol/L	4.27	0.095	0.674	3.66-4.72
Cl ⁻	mmol/L	114.78	0.848	6.000	109-117
Ca ⁺	mmol/L	1.26	0.028	0.204	1.23-1.40
tCO ₂	mmol/L	20.79	0.650	4.596	19.6-26.9

*Referans aralık dışındadır (Bachmann vd., 2018). pH; potansiyel hidrojen, paCO₂; parsiyel karbondioksit basıncı, paO₂; parsiyel oksijen basıncı, HCO₃⁻ (act); bikarbonat, BE; baz açığı, Lac; laktat, Na; sodyum, K; potasyum, Cl; klor, Ca; kalsiyum, tCO₂; total karbondioksit.

Çizelge 3.4. sCr ve Cys-C arasındaki korelasyon analiz sonuçları

	sCr	Cys-C
sCr	r 1	
	P	
Cystatin-C	r -0.029	1
	P 0.841	

sCr; serum kreatinin, Cys-C; sistatin C. Korelasyon Katsayısı: (r), **Korelasyon 0.01 seviyesinde anlamlıdır (2-tailed).



Şekil 3.1. Cys-C ve sCr korelasyon sonuçları grafiği

Ölçülen serum kreatinin ile sistatin C konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak önemli bir korelasyon saptanmadı (Çizelge 3.4).

Çizelge 3.5. sCr ve venöz kan gazı değerleri arası korelasyon analiz sonuçları

		sCr	pH	PaCO ₂	PaO ₂	HCO ₃ ⁻	BE	tCO ₂
sCr	R	1						
	P							
pH	R	-.304*	1					
	P	0.032						
PaCO ₂	R	-0.119	-.449**	1				
	P	0.412	0.001					
PaO ₂	R	.304*	-0.013	-.313*	1			
	P	0.032	0.931	0.027				
HCO ₃ ⁻	R	-.297*	0.115	.806**	-.390**	1		
	P	0.036	0.425	0.000	0.005			
BE	R	-.310*	.513**	.456**	-0.228	.796**	1	
	P	0.028	0.000	0.001	0.111	0.000		
tCO ₂	R	-.284*	0.116	.781**	-.339*	.953**	.804**	1
	P	0.046	0.421	0.000	0.016	0.000	0.000	

sCr; serum kreatinin, pH; potansiyel hidrojen, PaCO₂; parsiyel karbondioksit basıncı, PaO₂; parsiyel oksijen basıncı, HCO₃⁻; bikarbonat, BE; baz açığı, tCO₂; total karbondioksit. Korelasyon Katsayısı: (r), * Korelasyon 0.05 seviyesinde anlamlıdır (2-tailed), ** Korelasyon 0.01 seviyesinde anlamlıdır (2-tailed).

sCr ile venöz kan gazları analiz sonuçları arası korelasyon değerlendirildiğinde, sCr ile pH, HCO₃⁻, BE ve tCO₂ arasında sırasıyla; -0.304, -0.297, -0.310, -0,284 kat sayıları ile negatif bir ilişki, sCr ile PaO₂ arasında ise 0.304 kat sayısı ise pozitif korelasyon saptandı.

Çizelge 3.6. Cys-C ve venöz kan gazı değerleri arası korelasyon analizi sonuçları

		Cys-C	pH	PaCO ₂	PaO ₂	HCO ₃ ⁻	BE	tCO ₂
Cys-C	r	1						
	P							
pH	P	0.756						
	r	-0.139	1					
PaCO₂	P	0.336						
	r	0.092	-.449**	1				
PaO₂	P	0.525	0.001					
	r	-0.084	-0.013	-.313*	1			
HCO₃⁻	P	0.560	0.931	0.027				
	r	0.041	0.115	.806**	-.390**	1		
BE	P	0.778	0.425	0.000	0.005			
	r	-0.113	.513**	.456**	-0.228	.796**	1	
tCO₂	P	0.434	0.000	0.001	0.111	0.000		
	r	0.037	0.116	.781**	-.339*	.953**	.804**	1
	P	0.801	0.421	0.000	0.016	0.000	0.000	

Cys-C; sistatin C, pH; potansiyel hidrojen, PaCO₂; parsiyel karbondioksit basıncı, PaO₂; parsiyel oksijen basıncı, HCO₃⁻; bikarbonat, BE; baz açığı, tCO₂; total karbondioksit. Korelasyon Katsayısı: (r), * Korelasyon 0.05 seviyesinde anlamlıdır (2-tailed), ** Korelasyon 0.01 seviyesinde anlamlıdır (2-tailed).

Cys-C ve venöz kan gazlarının korelasyonu değerlendirildiğinde; Cys-C ile ölçülen değerler arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki bulunamadı. Kan gazı değerlerinin kendi aralarındaki ilişki değerlendirildiğinde ise; pH ile PaCO₂ ve BE arasında sırasıyla -0.449, 0.513 kat sayıları ile istatistiksel olarak önemli ilişki tespit edildi. PaCO₂ ile PaO₂, HCO₃⁻, BE, tCO₂ arasında sırasıyla -0.313, 0.806, 0.456, 0.781 kat sayıları ile istatistiki anlamlı önemli bir ilişki belirlendi. PaO₂ ile HCO₃⁻ ve tCO₂ arasında 0.806, 0,781 kat sayıları ile pozitif yönlü istatistiksel olarak önemli bir korelasyon olduğu saptandı. HCO₃⁻ ile BE ve tCO₂ arasında 0.796, 0.953 kat sayıları ile pozitif yüksek

korelasyon tespit edildi. BE ile tCO₂ arasında 0.804 kat sayısı ile pozitif yönlü ilişki olduğu ortaya kondu.

Çizelge 3.7. sCr, Cys-C ile elektrolit değerleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları

		sCr	Cys-C	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	Ca ⁺
sCr	r	1					
	P						
Cys-C	r	-0.029	1				
	P	0.841					
Na ⁺	r	-0.207	0.000	1			
	P	0.149	0.998				
K ⁺	r	.303*	-0.073	-.373**	1		
	P	0.032	0.615	0.008			
Cl ⁻	r	0.026	-0.096	0.021	-0.040	1	
	P	0.860	0.508	0.884	0.783		
Ca ⁺	r	-0.104	0.143	.309*	-0.062	0.093	1
	P	0.471	0.321	0.029	0.670	0.521	

sCr, Cys-C ile elektrolit değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; sCr ile K⁺ arasında 0.303 kat sayısı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Elektrolitler birbiri arasında değerlendirildiğinde; Na⁺ ile K⁺ arasında -0.373 kat sayısı ile negatif yönlü, Na⁺ ile Ca⁺ arasında ise 0,309 kat sayısı ile pozitif yönlü bir korelasyon tespit edildi. Cys-C ile elektrolitler arasında ise bir korelasyon saptanmadı.

4. TARTIŞMA

Geriatric köpeklerde böbrekler ağırlık ve boyut olarak yaş ile birlikte küçülür, glomerüller ve tübüler boyut azalır ve aynı zamanda eş zamanlı fibrozis gelişir (Hoskins, 2004). Geriatric dönemdeki köpeklerin böbreklerinin histopatolojik incelenmesi üzerine yapılan bir çalışmada; böbreklerde mineralizasyon, fibrozis, glomerüloskleroz, glomerüller atrofi, tübül kaybı ve interstisyum içinde mononükleer hücre odaklarının olduğu belirlenmiştir (Bellows vd., 2015). Tüm bu sebeplerden dolayı geriatric hayvanlarda böbrek yetmezliğine daha sık rastlanır (Carpenter vd., 2005; Grauer 2009).

Yapılan bu tez çalışmasında geriatric köpeklerde serum kreatinin, sistatin C ve venöz kan gazı parametreleri analiz edildi ve birbirleri ile ilişkileri araştırıldı. Sistatin C'nin renal sağlığın değerlendirilmesinde erken tanısın önemi de aynı zamanda bu araştırmada değerlendirilmiştir.

Böbrek hastalıkları geriatric köpeklerde yaygın görülmesine rağmen, genellikle tanısında geç kalınmaktadır (Moreno, 2016). Bunun sebepleri arasında böbrek biyobelirteçlerinin erken dönem tanıda faydalarının sınırlı olması da yer almaktadır (Dunaevich vd., 2020). Rutin kontrollerde yaygın olarak BUN ve sCr glomerüller filtrasyon hızı için tahmin belirteci olarak kullanılır. Bununla birlikte; bu belirteçlerin seviyesindeki artışın farkedilebilir düzeyde olması için böbreklerde yaklaşık %75 düzeyinde fonksiyon kaybı şekillenmesi gerekir (Braun vd., 2003; Kaufman, 1984). Bu sCr ve BUN parametrelerinin erken tanıda faydasını sınırlayıcı önemli bir faktördür.

Yukarıda bahsedilen durum harici sCr analizi diğer bazı önemli sınırlamalara da sahiptir. Kas kütlesi daha az olan köpeklerde sCr seviyesi yanlış düşük değerlerde çıkabilir. Özellikle küçük ırklarda reelde GFR azalmasına rağmen kreatinin değerinin çok yükselmediği literatürde yerini almıştır (Coyne vd., 2020). Yine kas atrofisi köpeklerde geriatric dönemde görülebilecek bir diğer bulgudur. Geriatric yirmi beş

köpek üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada alınan kas biyopsileri kas atrofisinin varlığını kanıtlanmıştır (Pagano vd., 2015). Kas kütlesindeki azalma, sCr'nin klinik faydasını sınırlayan faktörlerden olabilir. Beşeri literatürde de kas kütlesindeki azalmaya bağlı olarak yanlış düşük serum kreatinin düzeylerinin kaydedilebileceği belirtilmiştir (Thongprayoon vd., 2016).

Sayılan bu nedenlerle geriatrik hayvanlarda böbrek fonksiyonlarının kontrolünde sadece serum kreatinin ölçümünden yararlanmak olası bir disfonksiyonun tanısını geciktirebilir. Yapılan bir çalışmada küçük ırk (Yorkshire Terrier) bir köpekte renal patoloji varlığı biyopsi ile doğrulanmış olmasına rağmen, hastanın serum kreatinin seviyesinin normal sınırlarda kaydedildiği rapor edilmiştir (Coyne vd., 2020).

Bir proteaz inhibitörü olan Sistatin C endojen GFR belirteci olarak değerlendirilmektedir. Cys-C'nin sCr ölçümüne bir alternatif olabileceği bilinmektedir (Almy vd., 2002). Cys-C seviyesinin GFR kontrolünde kreatinine göre daha duyarlı olduğu ortaya konmuştur (Miyagawa vd., 2018). Cys-C birçok araştırmada klinik olarak test edilmiş ve renal hastalıkların erken tanısında sCr'ye göre daha hassas ve bazı üstünlüklerinin olduğu rapor edilmiştir (Coca vd., 2008; Uchino, 2010; Trof vd., 2006; Almy vd., 2002). Cys-C'ye dayalı tahmini GFR, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda prognoz tayininde kullanılabilir (Peralta vd., 2011). Böbrek yetmezliği olan köpeklerde serum Cys-C konsantrasyonları; klinik olarak sağlıklı bireylere göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (Wehner vd., 2008).

Cys-C'nin de, serum kreatinin düzeyi gibi, vücut ağırlığının düşmesi durumunda daha düşük olması beklenebilir. Buna rağmen kreatinin ile kıyaslandığında 20 kg.'ın altındaki köpeklerde daha kullanışlı bir belirteç olduğu rapor edilmiştir (Miyagawa vd., 2020). Köpeklerde yaşa bağlı GFR'deki olası azalma ile ilişkili olarak Cys-C değerlerinin daha yüksek çıktığı ve bu çerçevede sCr ölçümüne göre daha üstün olduğu belirtilmiştir (Pelander vd, 2019). Sayılan bu nedenlerle Cys-C'nin geriatrik köpeklerde

kullanımının faydalı olacağı tarafımızca değerlendirilmiştir. Sunulan çalışma sonuçları da, aşağıda belirtildiği üzere bu çıkarımı desteklemektedir.

Güncel literatürde köpekler için Cys-C referans aralığı 0.57-1.29 mg/l olarak verilmiştir (Paes-Leme vd., 2022). Bununla birlikte, yine aşağıda belirtildiği üzere, literatür taramada rapor edilmiş farklı aralıklara da rastlanılmaktadır. 2001 yılında Jensen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma da sağlıklı köpeklerde ortalama Cys-C seviyesi 1.06 mg/L olarak bildirilmiştir. Başka bir çalışma ise köpeklerde Cys-C seviyesi 1.08 ± 0.16 mg/L olarak sunulmuştur (Almy, 2002). Antognoni vd., (2005) ise klinik olarak sağlıklı köpeklerde Cys-C ortalamasını 0.25 ± 0.14 mg/L olarak rapor etmiştir.

Sunulan bu doktora tez çalışması sonucunda elde edilen bulgular; böbrek hastalığı ile ilişkili klinik semptomu olmayan geriatrik köpeklerde sCr ve BUN seviyelerinin referans aralıkta (Willard ve Tvedten, 2011; Costa vd., 2022) olduğunu ortaya koymuş, bununla birlikte; Cys-C analiz ortalaması ise 1.59 mg/L olarak, bildirilen referans değerlerin üzerinde kaydedilmiştir (Çizelge 3.2). Bu durum çalışma materyalini oluşturan geriatrik köpeklerdeki yaşa bağlı olası GFR azalması ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte çalışma grubu köpeklerde sCr seviyesinde değişikliğe sebep olabilecek düzeye bir nefron yıkımı olmadığı da değerlendirildi. Cys-C'deki yükselmenin, yukarıda sunulan literatür bilgi ile uyumlu olarak, materyali oluşturan geriatrik köpeklerde muhtemel gelişebilecek bir renal hastalığın erken bulgusu olabileceği düşünüldü.

Kim ve ark., (2020) yürüttükleri çalışmada sCr ile Cys-C arasında yüksek pozitif yönde bir korelasyon olduğu bildirmiştir. Çeşitli hastalıkları olan 60 köpek üzerinde yapılan başka bir çalışma da ise sCr ve Cys-C arasında yüksek korelasyon bulunmuştur (Wehner vd., 2008). Bununla birlikte; sunulan bu araştırmada ölçülen sCr ve Cys-C

değerleri istatistiksel olarak karşılaştırılmış, ancak bu iki parametre arasında herhangi bir korelasyon ($r = -0,029$) saptanmamıştır (Çizelge 3.4). Geriatrik köpeklerde sCr ve Cys-C ilişkisinin değerlendirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu bir gerçektir.

Çalışmaya dahil edilen köpeklerin hematoloji analizleri yapılmış ve sonuçları kaydedilmiştir (Çizelge 3.1). Bruno ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınladıkları çalışmada geriatrik köpeklerde elde edilen hematoloji değerleri, RBC, HCT, HGB, PLT ve WBC parametreleri için sırasıyla; 6.86 ± 0.89 , 45.53 ± 6.35 , 16.81 ± 2.52 , 295.666 ± 110 , 12.32 ± 4.7 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda elde edilen hematoloji sonuçları ise, benzer olarak, RBC, HCT, HGB, PLT ve WBC için sırasıyla; 6.28 ± 1.04 , 40.70 ± 8.91 , 15.17 ± 2.53 , 326.94 ± 152.73 ve 10.16 ± 3.64 olarak, referans aralıkta, tespit edildi. Fiziksel muayenesinde herhangi bir patoloji saptanan hastalar ve genel durumu iyi olmasına rağmen hematoloji sonucunda anormallik tespit edilen köpekler çalışmaya dahil edilmedi.

Geriatrik dönemde ortaya çıkan aşırı protein katabolizması, primer organ fonksiyon yetersizliği (böbrek yetmezliği vd) gibi durumların sonucunda kan pH'sında sapma meydana gelebileceği, enzim aktiviteleri, elektrolit denge, solunum, kardiyak, sentral sinir sistemi ve diğer organ sistemlerinde önemli değişikliklerin gelişebileceği bilinmektedir (Güven, 2007; Brown ve Otto 2008).

pH'nın düzenlenmesi böbrek ve akciğer fonksiyonuna bağlıdır. Fizyolojik yaşlanma ile birlikte bu iki organın fonksiyonu azalır (Nabata vd., 1992). Böbrekler bikarbonatın reabsorpsiyonu ve asit atılımının düzenlenmesi yoluyla kan pH konsantrasyonunun normal düzeyini korur. Normal idrar pH'sı ile kan pH'sının farklılığı düşünüldüğünde, asit-baz dengesinin korunmasında böbreğin rolünün yadsınamaz olduğu ortadadır. Geriatrik köpeklerde böbrek yetmezliği (Carpenter vd., 2005) ve böbrek

yetmezliklerinde de metabolik asidozis sıklıkla görülür (Kim, 2021). Aynı zamanda yaşlılık solunum yetmezliği için predispozisyon yaratır (Krieger, 1994). Solunum yetmezliği, karbondioksitin atılamaması ve respiratorik asidozis gelişimi ile sonuçlanabilir (DiBartola, 2011). Literatürde, atlarda ve köpeklerde yapılan iki ayrı çalışmada yaş ile birlikte kan gazı değerlerinde önemli değişikliklerin tespit edilmediği bildirilmiştir (Aguilera-Tejero vd., 1997; Pacheco vd., 2014). Sunulan bu çalışmada elde edilen venöz kan gazı sonuçları geriatrik köpeklerde pH ortalamasını 7.34 ± 0.008 olarak ortaya koymuştur. Bu sonuç, Bachmann ve ark. (2018)'nin yayınladıkları çalışma verileri ile karşılaştırıldığında daha düşüktür ve referans aralığın hemen altındadır (Bachmann vd., 2018). Araştırmamızda PaO_2 , $PaCO_2$, HCO_3^- , BE, tCO_2 vd kan gazı analiz sonuçları normal aralıkta kaydedildi (Çizelge 3.2).

Van ve ark. (2020) kronik böbrek yetmezlikli hastaların kreatinin klirensi ile pH değerleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu rapor etmiştir. Kreatinin klirensi, birim zamanda kreatininden temizlenen kan plazmasının hacmidir (Shahbaz ve Gupta, 2019). Çalışmamızda sCr ile pH, PaO_2 , $PaCO_2$, HCO_3^- , BE, tCO_2 değerlerin karşılaştırılması yapıldı (korelasyon analizi) (Çizelge 3.5). sCr ile pH ve HCO_3^- arasında sırasıyla -0.304, -0.297 kat sayılı orta-düşük düzeyde ve istatistiksel olarak önemli ($p < 0.05$) ve negatif yönde korelasyon tespit edildi. Böbrek yetmezliklerinde sCr artarken, HCO_3^- ile birlikte pH azalması görülebilir (Kim, 2021). Çalışma sonuçları sCr ile pH, sCr ve HCO_3^- arasında negatif korelasyon ortaya koymuş olmakla birlikte, pH'da referans aralığa göre hafif bir düşüş belirlenmiş, bununla birlikte sCr ve HCO_3^- normal aralıkta ölçülmüştür. Öte yandan; Cys-C ile pH, PaO_2 , $PaCO_2$, HCO_3^- , BE, tCO_2 parametrelerinin ilişkisi incelendiğinde ise herhangi bir korelasyon belirlenmedi.

Birçok organda olduğu gibi böbrek de yaşlanmayla birlikte dejeneratif değişikliklere uğrar. Yaşlanmayla birlikte böbrekte meydana gelen histolojik ve fonksiyonel değişikliklerin yaşlılarda gözlenen elektrolit anormalliklerde rol oynayabileceği bilinmektedir (Schlanger vd., 2010). Çalışma sonuçlarımızda Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{+2}

ölçümleri yapılmış ve sonuçlar referans aralıkta bulunmuştur (Çizelge 3.3) (Bachmann ve ark. 2018).

Bu araştırmamızda, kan gazı değerlerinin kendi aralarındaki ilişki değerlendirildiğinde; pH ile PaCO₂ ve BE arasında, sırasıyla; -0.449, 0.513 kat sayıları ile istatistiksel olarak önemli ilişki bulundu. PaCO₂ artışı, pH'ta düşüşe sebep olur (Messina ve Patrick, 2022), çalışmamızda da PaCO₂ ile pH arasında negatif korelasyon bulunmuştur. PaCO₂ ile PaO₂, HCO₃⁻, BE, tCO₂ arasında ise sırasıyla; -0.313, 0.806, 0.456, 0.781 kat sayıları ile istatistiki anlamlı bir ilişki belirlendi. Kandaki HCO₃ miktarının tCO₂ seviyesinin %95'inden oluştuğu bildirilmiştir (Walker vd., 1994). Çalışma sonuçlarında da, benzer olarak, PaCO₂ ile HCO₃⁻ ve tCO₂ arasında güçlü pozitif korelasyon gösterilmiştir. PaO₂ ile HCO₃⁻ ve tCO₂ arasında ise sırasıyla; 0.806, 0.781 kat sayıları ile pozitif yönlü istatistiksel olarak önemli bir korelasyon olduğu saptandı. Literatürde 2009 yılında yapılan bir çalışmada tCO₂ ve HCO₃⁻ arasında yüksek pozitif korelasyon gösterilmiştir (Nasir vd., 2009). Yine; HCO₃ ile BE ve tCO₂ arasında 0.796, 0.953 kat sayıları pozitif ile yüksek korelasyon tespit edildi. BE değeri HCO₃⁻ harici diğer tüm bazları da kapsamına rağmen en büyük etkiyi HCO₃⁻ oluşturur. Bu nedenle BE ve HCO₃⁻ aynı değerlendirilebilir (Burns, 2014). Yine BE ile tCO₂ arasında 0.804 kat sayısı ile pozitif yönlü ilişki olduğu ortaya konmuştur.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yapılan bir çalışmada kreatinin ile potasyumun 0.416 kat sayısı ile yüksek pozitif korelasyon gösterdiği beşeri literatürde bildirilmiştir (Samsuria, 2020). Çalışmamızda da sCr, Cys-C ile elektrolit değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde sCr ile K⁺ arasında 0,303 kat sayısı ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki bulundu. Bu durum yaşa bağlı GFR'deki olası azalmanın sCr seviyesinde (Babiyak vd., 2017) ve potasyum seviyesinde hafif artışlara (Hunter ve Bailey, 2019) sebep olabileceği yönünde değerlendirilmiştir. Elektrolitler birbiri arasında değerlendirildiğinde Na⁺ ile K⁺ arasında -0.373 kat sayısı ile negatif yönlü, Na⁺ ile Ca⁺ arasında ise 0,309 kat sayısı ile pozitif yönlü bir korelasyon belirlendi. Literatürde potasyumun sodyuma karşı etkisi gösterdiği ve bu nedenle sodyum atılımını

artırdığı bildirilmiştir (Koo vd., 2018). Sodyum klorür ve aşırı protein tüketiminin idrarla kalsiyum atılımını arttırdığı bilinmektedir (Goulding ve Campbell, 1984). Bununla birlikte bizim çalışmamızda Na⁺ ve K⁺ arasında pozitif bir ilişki belirlendi.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Geriatric köpeklerde böbrek fonksiyonlarında kayıp beklenir (Carpenter vd., 2005) ve böbrek fonksiyon bozuklukları yaygın görülür (Hornbuckle vd., 1978; Grauer, 2009). Bununla birlikte sCr'de anlamlı bir değişim gözlenmesi için yaklaşık %75 oranında nefron hasarı gereklidir (Braun vd., 2003; Finco vd., 1995). Ancak Cys-C seviyesi, olası renal hasar durumunda daha erken dönemde yükselmekte olup, bu bağlamda sCr'ye göre daha hassastır (Miyagawa, 2018; Waheed vd., 2012; Shlipak vd., 2005). Yapılan sağlık kontrollerinde sCr'nin normal değerlerde ölçülmesi tanının geç konmasına sebep olabilmektedir (Coyne vd., 2020). Yine; kas kütlesi fazla olan büyük ırk köpeklerde sCr düzeyi yüksek ölçülürken, kaşeksi ve kas atrofisinde ise düşük gözlenebilmektedir (Lefebvre vd., 2015). Dolayısıyla geriatric köpeklerde gözlenen kas kütlesindeki azalmalar da (Pagano vd., 2015) sCr düzeyini negatif yönde etkileyebilecek olası bir faktör olarak mutlaka dikkate alınmalıdır. Sunulan bu çalışmada materyali oluşturan geriatric köpeklerde sCr seviyesi normal sınırlarda belirlenmesine rağmen, Cys-C değerinde artış tespit edildi. sCr'deki çeşitli sınırlamalar ve Cys-C'nin olasılıkla bir renal hasar biyobelirteci olarak daha erken dönemde yükseliyor olması Cys-C'nin rutin klinikte ölçümünün faydalı olabileceğini olasılıkla göstermektedir. sCr ve Cys-C arasında pozitif korelasyon olduğu daha önceki çalışmalarda rapor edilmesine rağmen, sunulan bu çalışmada sCr ve Cys-C değerleri arasında ilişki bir tespit edilmedi. Örneklemin genişletilerek bu alanda ek çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu bir gerçektir.

Araştırmamızda sCr ile pH ve HCO₃ arasında orta ve düşük düzeyde negatif korelasyon tespit edildi. Böbrek yetmezliklerinde sCr artarken, HCO₃⁻ ile birlikte pH'da düşüş görülebilir (Kim, 2021). Çalışmamızda ortaya konan benzer durumun da olası bir renal fonksiyon kaybı ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Öte yandan dehidrasyon da sCr seviyesinin yüksek görülmesine sebep olabilen bir faktördür (Sharkawy vd., 2014). Sunulan bu çalışmada dehidre olan hayvanlar çalışma grubuna dahil edilmediğinden bu olası durum elimine edilmiştir. Araştırmamızda Cys-C ile pH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃, BE ve tCO₂ parametreleri arasında ise herhangi bir korelasyon saptanmadı. sCr ile bazı

venöz kan gazı parametreleri korelasyon göstermesine rağmen Cys-C ile venöz kan gazı belirtilen parametreler arasında herhangi bir korelasyon gözlenmedi. Literatürde HCO₃⁻ kaybı ve metabolik asidozisin kronik ve/veya akut böbrek yetmezlikleri durumunda görülebileceği belirtilmiştir (Lippi vd., 2023). Cys-C seviyesi cinsiyet, yaş, ırk ve kas kütesinden etkilenmez ve erken böbrek hasarı durumunda artış gösterir (Murty vd., 2013). Yapılan çalışmada Cys-C artışının olası bir erken renal fonksiyon kaybı ile ilişkili olabileceği değerlendirilmiş olmakla birlikte, Cys-C ve venöz kan gazı ilgili parametreler arası bir korelasyonun bulunmaması ise metabolik asidozis gelişmemiş olması, dolayısıyla evrelendirilebilecek düzeyde bir renal hasarın olasılıkla bulunmaması durumuyla açıklanabilir.

Sonuç olarak; Cys-C'nin rutin klinikte kullanımının, özellikle renal fonksiyon kayıplarının erken tanısında, faydalı olabileceği ve yine sCr, Cys-C ve kan gazı parametreleri arası ilişkinin net olarak aydınlatılabilmesi için büyük grup bir geriatrik köpek örnekleme üzerinde, sunulan bulgular çerçevesinde, ek çalışmaların yapılması gerektiği değerlendirildi. Literatürde belirtilenin aksine, bir çelişkili olarak, serum Cys-C ile sCr arasında anlamlı herhangi bir korelasyon tespit edilememiş olması bu çalışmanın önemli bir sonucudur.

6. KAYNAKLAR

- Abrahamson, M., Olafsson, Í., Palsdottir, A., Ulvback, Lundwall, A., Jensson, O., & Grubb, A. (1990). Structure and expression of the human cystatin C gene. *J Biochemical*, 268(2), 287-294.
- Aguilera-Tejero, E., Fernandez, H., Estepa, J. C., Mayer-Valor, R., Rodriguez, M. (1997). Arterial blood gases and acid-base balance in geriatric dogs. *Res Vet Sci*. 1997 Nov-Dec;63(3):253-6. doi: 10.1016/s0034-5288(97)90029-1. PMID: 9491452
- Alcazar Arroyo R. (2008). Alteraciones electrolíticas y del equilibrio acido-base en la enfermedad renal cronica avanzada [Electrolyte and acid-base balance disorders in advanced chronic kidney disease]. *Nefrologia : publicacion oficial de la SEN.*, 28 Suppl 3, 87–93.
- Alilivic, I., Rukavina, D., Ajanovic, A., Crnkic, C., Ohran, H., & Zahirovic, A. (2022). Breed, age, and sex-related variations in hematological and some biochemical parameters in the Tornjak dog. *Turk J Vet Anim Sci* 46(2), 192-200.
- Almy, F. S., Christopher, M. M., King, D. P., Brown, S. A. (2002). Evaluation of cystatin C as an endogenous marker of glomerular filtration rate in dogs. *J Vet Intern Med*. 2002 Jan-Feb;16(1):45-51. doi: 10.1892/0891-6640(2002)016<0045:eoccaa>2.3.co;2. PMID: 11822803.
- Antognoni, MT., Siepi, D., Porciello, F., Fruganti, G. (2005). Use of serum cistatin C determination as a marker of renal function in the dog. *Vet Res Commun*. 2005 Aug;29 Suppl 2:265-7. doi: 10.1007/s11259-005-0058-5.
- Arınsoy, T., Güngör, Ö., Koçyiğit, İ. (2017). Böbrek Fizyopatolojisi. Reaktif yayınevi, Ankara.
- Ayaz, F., Furrukh, M., Arif, T., Rahman, F. U., & Ambreen, S. (2021). Correlation of Arterial and Venous pH and Bicarbonate in Patients With Renal Failure. *Cureus*, 13(11).
- Babiyak, J. M., Weiner, D. E., Noubary, F., & Sharp, C. R. (2017). Prevalence of Elevated Serum Creatinine Concentration in Dogs Presenting to a Veterinary Academic Medical Center (2010-2014). *JVIM*, 31(6), 1757–1764.
- Bachmann, K., Kutter, A., Jud Schefer, R. S., & Sigrist, N. (2018). Determination of reference intervals and comparison of venous blood gas parameters using a standard and nonstandard collection

method in 51 dogs. Bestimmung der Referenzintervalle von venösen Blutgasparametern bei 51 Hunden und Vergleich der standardisierten mit einer nicht-standardisierten Untersuchungsmethode. *SAT*, 160(3), 163–170.

Bagshaw, S. M., & Gibney, R. T. (2008). Conventional markers of kidney function. *Crit. Care Med.*, 36(4 Suppl), S152–S158. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318168c613>

Barrett, A. J., Davies, M. E., & Grubb, A. (1984). The place of human γ -trace (cystatin C) amongst the cysteine proteinase inhibitors. *BBRC*, 120(2), 631-636.

Başer, D. F., & Civelek, T. (2013). Akut ishalleri neonatal buzağlarda venöz asit-baz durumu ve renal fonksiyon arası korelasyon. *Kocatepe Vet. J.*, 6(1), 25-31.

Bellows, J., Colitz, C. M., Daristotle, L., Ingram, D. K., Lepine, A., Marks, S. L., ... & Zhang, J. (2015). Common physical and functional changes associated with aging in dogs. *JAVMA*, 246(1), 67-75.

Bexfield, N. H., Heiene, R., Gerritsen, R. J., Risøen, U., Eliassen, K. A., Herrtage, M. E., & Michell, A. R. (2008). Glomerular filtration rate estimated by 3-sample plasma clearance of iohexol in 118 healthy dogs. *JVIM*, 22(1), 66-73.

Bovee, K. C., Kronfeld, D. S., Ramberg, C., & Goldschmidt, M. (1979). Long-term measurement of renal function in partially nephrectomized dogs fed 56, 27, or 19% protein. *ICU*, 16(5), 378-384.

Braun, J. P., & Lefebvre, H. P. (2008). Kidney function and damage. *Clin. Biochem. of domestic animals*, 6, 485-528.

Braun, J. P., Lefebvre, H. P., & Watson, A. D. J. (2003). Creatinine in the dog: a review. *Vet. Clin. Pathol.*, 32(4), 162-179.

Braun, J. P., Perxachs, A., Pe' Chereau, D., & De La Farge, F. (2002). Plasma cystatin C in the dog: reference values and variations with renal failure. *Comp. Clin. Path.*, 11, 44-49.

Brown, A. J., & Otto, C. M. (2008). Fluid therapy in vomiting and diarrhea. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 38(3), 653-675.

- Bruno, F., de Souza Balbuena, M. C., Emídio, T. A., Rios, N., Pereira, F. V., de Souza, M. L. B., & de Paula Coelho, C. (2022). Relationship between hematological and biochemical tests and senility in dogs. *Res., Soc. Dev.*, 11(7), e12611729568-e12611729568.
- Burns, G. P. (2014). Arterial blood gases made easy. *Clin. Med.*, 14(1), 66.
- Carpenter, R. E., Pettifer, G. R., & Tranquilli, W. J. (2005). Anesthesia for geriatric patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* , 35(3), 571-580.
- Choi, B. S., Moon, H. S., Seo, S. H., & Hyun, C. (2017). Evaluation of serum cystatin-C and symmetric dimethylarginine concentrations in dogs with heart failure from chronic mitral valvular insufficiency. *J Vet Med Sci*, 79(1), 41-46.
- Cianciolo, R. E., Benali, S. L., & Aresu, L. (2016). Aging in the canine kidney. *Vet. Pathol.*, 53(2), 299-308.
- Coca, S. G., Yalavarthy, R., Concato, J., & Parikh, C. R. (2008). Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* , 73(9), 1008-1016.
- Costa, L. R., da Silva, N. L. T., de Oliveira, P. L., Bonatto, N. C. M., Vieira, G. C., Floriano, B. P., ... & de Almeida, B. F. M. (2020). Diurnal variations in canine hematological parameters after commercial feed feeding. *Semin Cienc Agrar* , 41(5supl1), 2219-2230.
- Coyne, M., Szlosek, D., Clements, C., McCrann III, D., & Olavessen, L. (2020). Association between breed and renal biomarkers of glomerular filtration rate in dogs. *Vet Rec*, 187(10), e82.
- Davies, M. (2012). Geriatric screening in first opinion practice—results from 45 dogs. *JSAP*, 53(9), 507-513.
- Day, T. K. (2002). Blood gas analysis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 32(5), 1031-1048.
- Delanaye, P., White, C. A., Ebert, N., & Rule, A. D. (2020). Assessing kidney function. In *Chronic Renal Disease* (pp. 37-54). Academic Press.
- Denic, A., Glasscock, R. J., & Rule, A. D. (2016). Structural and functional changes with the aging kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*, 23(1), 19-28.

- DiBartola, S. P. (2011). Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice. *J Res Health Sc.*
- Dunaevich, A., Chen, H., Musseri, D., Kuzi, S., Mazaki-Tovi, M., Aroch, I., & Segev, G. (2020). Acute on chronic kidney disease in dogs: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and survival. *JVIM*, 34(6), 2507-2515.
- Dusso, A. S., & Tokumoto, M. (2010). Biological and molecular effects of Vitamin D on the kidney. *Vitamin D: Physiol Mol Biol Clin App.*, 211-234.
- El-Sharkawy, A. M., Sahota, O., Maughan, R. J., & Lobo, D. N. (2014). The pathophysiology of fluid and electrolyte balance in the older adult surgical patient. *Clin. Nutr.*, 33(1), 6-13.
- Ettinger, S.J., Feldman, E.C., Cote, E. (2017). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 8th ed., Elsevier, Missouri.
- Finney, H., Newman, D. J., & Price, C. P. (2000). Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann. Clin. Biochem.*, 37(1), 49-59.
- Finney, H., Newman, D. J., Thakkar, H., Fell, J. M. E., & Price, C. (2000). Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *ADC*, 82(1), 71-75.
- Gharaibeh, K. A., Hamadah, A. M., El-Zoghby, Z. M., Lieske, J. C., Larson, T. S., & Leung, N. (2018). Cystatin C predicts renal recovery earlier than creatinine among patients with acute kidney injury. *Kidney Int. Rep.*, 3(2), 337-342.
- Ghatak, I., Dhat, V., Tilak, M. A., & Roy, I. (2016). Analysis of arterial blood gas report in chronic kidney diseases—comparison between bedside and multistep systematic method. *JCDR*, 10(8), BC01.
- Ghys, L., Paepe, D., Smets, P., Lefebvre, H., Delanghe, J., & Daminet, S. (2014). Cystatin C: a new renal marker and its potential use in small animal medicine. *JVIM*, 28(4), 1152-1164.
- Glowaski M.M. (2002). *Anesthesia for the Geriatric Patient*. Tufts University North Grafton, MA, USA
- Goldston, R. T. (1995). Introduction and overview of geriatrics. *Geriatrics and Gerontology of the Dog and Cat*, 1-8.

- Gonin-Jmaa, D., & Senior, D. F. (1995). The hyperfiltration theory: progression of chronic renal failure and the effects of diet in dogs. *JAVMA*, 207(11), 1411-1415.
- Goulding, A., & Campbell, D. R. (1984). Effects of oral loads of sodium chloride on bone composition in growing rats consuming ample dietary calcium. *Miner Electrolyte Metab.*, 10(1), 58-62.
- Grauer, G. F. (2005). Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* , 35(3), 581-596.
- Grauer, G. F. (2009). Acute renal failure and chronic kidney disease. *SAIM* (pp. 645-659). Mosby Missouri.
- Grubb, A., Horio, M., Hansson, L. O., Björk, J., Nyman, U., Flodin, M., ... & Ferrero, C. (2014). Generation of a new cystatin C–based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator. *Clin. Chem.*, 60(7), 974-986.
- GRUBB, A., SIMONSEN, O., STURFELT, G., TRUEDSSON, L., & THYSELL, H. (1985). Serum concentration of cystatin C, factor D and β 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med. Scand.* 218(5), 499-503.
- AG, G. (2007). Asid-Baz Bozuklukları, Asidozun Değerlendirilmesi: Mekanizmalar, Klinik Yaklaşım, Tedavi. *Güncel Pediatri Derg*, 28, 144-7.
- Hall, J. A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Melendez, L. D., & Jewell, D. E. (2015). Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. *JVIM*, 29(3), 808-814.
- Haller, M., Müller, W., Estelberger, W., & Arnold, P. (1998). Single-injection inulin clearance—a simple method for measuring glomerular filtration rate in dogs. *Res. J. Vet. Sci.*, 64(2), 151-156.
- Herget-Rosenthal, S., Trabold, S., Pietruck, F., Holtmann, M., Philipp, T., & Kribben, A. (2000). Cystatin C: efficacy as screening test for reduced glomerular filtration rate. *Am. J. Nephrol.*, 20(2), 97-102.
- Hopper, K., & Epstein, S. E. (2012). Incidence, nature, and etiology of metabolic acidosis in dogs and cats. *JVIM*, 26(5), 1107-1114.

- Hopper, K., & Haskins, S. C. (2008). A case-based review of a simplified quantitative approach to acid-base analysis. *JVECC* 18(5), 467-476.
- Hornbuckle W.E, Mac Coy D.M, Allan G.S, Gunther R. (1978). Prostratic diseases in the dog. *Cornell Vet.* 1978;68(7):284–305.
- Hoskins J.D. (2004). The Urinary System. *Geriatrics and Gerontology of the Dog and Cat*. Chapter 19. 311-329.
- Hoskins, J. D., & McCurnin, D. M. (1997). Geriatric care in the late 1990s *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 27(6), 1273–1284. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(97\)50126-4](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(97)50126-4)
- Hosotoni, Y., Takahashi, N., Kiyomoto, H., Ohmori, K., Hitomi, H., Fujioka, H., ... & Kohno, M. (2002). A new method for evaluation of split renal cortical blood flow with contrast echography. *J Hypertens*, 25(1), 77-83.
- Hughes D. (2000). Lactate measurement: diagnostic, therapeutic, and prognostic implications. In Kirk R, Bonagura JD., ed. *Current Veterinary Therapy XIII:J Small Anim Pract. Philadelphia: WB Saunders Company*, 2000; 112-116.
- Hunter, R. W., & Bailey, M. A. (2019). Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences. *NDT*, 34(Supplement_3), iii2-iii11.
- International Renal Interest Society. (2023). CKD staging guidelines for dogs and cats. Available at iris-kidney.com/guidelines/staging.aspx.
- Iwasa, N., Kumazawa, R., Nomura, S., Shimizu, M., Iwata, M., Hara, M., ... & Nishii, N. (2023). Prognostic value of serum cystatin C concentration in dogs with myxomatous mitral valve disease. *JVIM*, 37(2), 412-419.
- Iwasa, N., Takashima, S., Iwasa, T., Iwasa, K., Suzuki, T., Kobatake, Y., ... & Nishii, N. (2018). Serum cystatin C concentration measured routinely is a prognostic marker for renal disease in dogs. *Res. J. Vet. Sci.*, 119, 122-126.
- Jacobsson, B., Lignelid, H., & Bergerheim, U. S. R. (1995). Transthyretin and cystatin C are catabolized in proximal tubular epithelial cells and the proteins are not useful as markers for renal cell carcinomas. *Histopathol.*, 26(6), 559-564.

- Jensen, A. L., Bomholt, M., & Moe, L. (2001). Preliminary evaluation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay (PETIA) for the determination of serum cystatin C-like immunoreactivity in dogs. *Vet.Clin. Pathol.*, 30(2), 86-90.
- Kaseda, R., Iino, N., Hosojima, M., Takeda, T., Hosaka, K., Kobayashi, A., ... & Saito, A. (2007). Megalin-mediated endocytosis of cystatin C in proximal tubule cells. *BBRC*, 357(4), 1130-1134.
- Kaufman GM. (1984). Renal function in the geriatric dog. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1984; 6: 108–109
- Kerl, M. E., & Cook, C. R. (2005). Glomerular filtration rate and renal scintigraphy. *Clin. Tech. in small animal practice*, 20(1), 31-38.
- Kim, H. J. (2021). Metabolic acidosis in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical consequences, and treatment. *E & BP*, 19(2), 29.
- Kim, J., Lee, C. M., & Kim, H. J. (2020). Biomarkers for chronic kidney disease in dogs: a comparison study. *JVIM*, 82(8), 1130-1137.
- Koo, H., Hwang, S., Kim, T. H., Kang, S. W., Oh, K. H., Ahn, C., & Kim, Y. H. (2018). The ratio of urinary sodium and potassium and chronic kidney disease progression: Results from the Korean Cohort Study for Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD). *J. Med.*, 97(44), e12820.
- Krieger, B. P. (1994). Respiratory failure in the elderly. *Clin. Med. Geriatr.*, 10(1), 103-119.
- Lah, T. T., Kokalj-Kunovar, M., Štrukelj, B., Pungerčar, J., Barlič-Maganja, D., Drobnič-Košorok, M., ... & Turk, V. (1992). Stefins and lysosomal cathepsins B, L and D in human breast carcinoma. *IJC*, 50(1), 36-44.
- Larsson, A., Malm, J., Grubb, A., & Hansson, L. O. (2004). Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest*, 64(1), 25-30.
- Lefebvre, H. P., Watson, A. D. J., & Heiene, R. (2015). Interpreting blood creatinine concentration in dogs. *Acedido em Mai*, 29, 2017.

- Levey, A. S., Coresh, J., Bolton, K., Culeton, B., Harvey, K. S., Ikizler, T. A., ... & Briggs, J. (2002). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 39(2).
- Lippi, I., Perondi, F., Gori, E., Pierini, A., Bernicchi, L., & Marchetti, V. (2023). Serum Bicarbonate Deficiency in Dogs with Acute and Chronic Kidney Disease. *Vet. Sci.*, 10(5), 363.
- LILippi, I., Perondi, F., Gori, E., Pierini, A., Bernicchi, L., & Marchetti, V. (2023). Serum Bicarbonate Deficiency in Dogs with Acute and Chronic Kidney Disease. *Vet. Sci.*, 10(5), 363.
- Marynissen, S. J., Smets, P. M., Ghys, L. F., Paepe, D., Delanghe, J., Galac, S., ... & Daminet, S. (2016). Long-term follow-up of renal function assessing serum cystatin C in dogs with diabetes mellitus or hyperadrenocorticism. *Vet Clin Pathol*. 2016;45:320-329.
- McGrotty, Y., & Brown, A. (2013). Blood gases, electrolytes and interpretation 1. Blood gases. *In Practice*, 35(2), 59-65.
- McKenna, M., Pelligand, L., Elliott, J., Walker, D., & Jepson, R. (2020). Clinical utility of estimation of glomerular filtration rate in dogs. *JVIM*, 34(1), 195-205.
- Messina, Z., & Patrick, H. (2022). Partial pressure of carbon dioxide. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
- Miyagawa, Y., Akabane, R., Ogawa, M., Nagakawa, M., Miyakawa, H., & Takemura, N. (2020). Serum cystatin C concentration can be used to evaluate glomerular filtration rate in small dogs. *JVIM*, 82(12), 1828-1834.
- Moreno, J. A., 20173343130, Colombia, Cartagena, 41st World Small Animal Veterinary Association Congress, Cartagena, Colombia, 27-30 September 2016, (389–390), World Small Animal Veterinary Association, Renal dysfunction in geriatric patient; prevention and early detection.
- Murty, M. S. N., Sharma, U. K., Pandey, V. B., & Kankare, S. B. (2013). Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury. *Indian J. Nephrol.*, 23(3), 180-183.
- Nabata T., Morimoto, S., & Ogihara, T. (1992). Nihon rinsho. *JPN J CLIN* 50(9), 2249–2253.
- Nabity, M. B. (2018). Traditional renal biomarkers and new approaches to diagnostics. *Toxicol. Pathol.*, 46(8), 999-1001.

- Nabity, M. B., Lees, G. E., Boggess, M. M., 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. *JVIM*, 29(4), 1036-1044.
- Nasir, N. M., Sthaneshwar, P., Junaidah, M. P., & Yap, S. F. (2009). Comparing measured TCO₂ and Calculated HCO₃. *Pathol.*, 41, 82.
- Novellas, R., de Gopegui, R. R., & Espada, Y. (2008). Increased renal vascular resistance in dogs with hepatic disease. *TVJ*, 178(2), 257-262.
- Novellas, R., Espada, Y., & De Gopegui, R. R. (2007). Doppler ultrasonographic estimation of renal and ocular resistive and pulsatility indices in normal dogs and cats. *Vet. Radiol. Ultrasound.*, 48(1), 69-73.
- Noyan A. Vücut Sıvılarının Ayarlanması, Boşaltım ve Böbrek Fonksiyonu, Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, 6. Bölüm, 16. Baskı, Meteksan Anonim Şirketi, Ankara 2008: s 591-657.
- Obert, L. A., Elmore, S. A., Ennulat, D., & Frazier, K. S. (2021). A review of specific biomarkers of chronic renal injury and their potential application in nonclinical safety assessment studies. *Toxicol. Pathol.*, 49(5), 996-1023.
- Odden, M. C., Shlipak, M. G., & Tager, I. B. (2009). Serum creatinine and functional limitation in elderly persons. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 64(3), 370-376.
- Öztürk, H. (2019). Veteriner Fizyoloji. İçinde: İç Ortamın Düzenlenmesi, Böbrekler. Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, s: 299.
- Pacheco, A. P., Paradis, M. R., Hoffman, A. M., Hermida, P., Sanchez, A., Nadeau, J. A., ... & Mazan, M. (2014). Age effects on blood gas, spirometry, airway reactivity, and bronchoalveolar lavage fluid cytology in clinically healthy horses. *JVIM*, 28(2), 603-608.
- Paes-Leme, F., de Souza, E. M., Ceregatti, M. G., Campos, M. T. G., de Melo, P. D. V., & da Costa-Val, A. P. (2022). Cystatin C assay validation using the immunoturbidimetric method to evaluate the renal function of healthy dogs and dogs with acute renal injury. *Vet. World*, 15(6), 1595.
- Pagano, T. B., Wojcik, S., Costagliola, A., De Biase, D., Iovino, S., Iovane, V., ... & Paciello, O. (2015). Age related skeletal muscle atrophy and upregulation of autophagy in dogs. *TVJ*, 206(1), 54-60.

- Pati, S., Panda, S. K., Acharya, A. P., Senapati, S., Behera, M., & Behera, S. S. (2015). Evaluation of geriatric changes in dogs. *Vet. World*, 8(3), 273.
- Pelander, L., Häggström, J., Larsson, A., Syme, H., Elliott, J., Heiene, R., & Ljungvall, I. (2019). Comparison of the diagnostic value of symmetric dimethylarginine, cystatin C, and creatinine for detection of decreased glomerular filtration rate in dogs. *JVIM*, 33(2), 630-639.
- Peralta, C. A., Shlipak, M. G., Judd, S., Cushman, M., McClellan, W., Zakai, N. A., ... & Warnock, D. (2011). Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *Jama*, 305(15), 1545-1552.
- Perrone, R. D., Madias, N. E., & Levey, A. S. (1992). Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin. Chem.*, 38(10), 1933-1953.
- Polzin DJ, Osborne CA, Jacob F. (2000). Chronic renal failure. In Ettinger SJ, Feldman EC, eds: Textbook of veterinary internal medicine, ed 5, Philadelphia, WB Saunders.
- Pouchelon, J. L., Atkins, C. E., Bussadori, C., Oyama, M. A., Vaden, S. L., Bonagura, J. D., ... & Van Israël, N. (2015). Cardiovascular–renal axis disorders in the domestic dog and cat: a veterinary consensus statement. *JSAP*, 56(9), 537-552.
- Randers, E., Kornerup, K., Erlandsen, E. J., Hasling, C., & Danielsen, H. (2001). Cystatin C levels in sera of patients with acute infectious diseases with high C-reactive protein levels. *Scand J Clin Lab Invest*, 61(4), 333-335.
- Rieser, T. M. (2013). Arterial and venous blood gas analyses. *TCAM*, 28(3), 86-90.
- Rubin, S. I. (1997). Chronic renal failure and its management and nephrolithiasis. *Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 27(6), 1331-1354.
- Sahay, M., Kalra, S., & Bandgar, T. (2012). Renal endocrinology: The new frontier. *Indian J Endocrinol Metab*, 16(2), 154-155.
- Samsuria, I. K. (2020, June). Correlation Between Creatinine And Electrolyte In CKD Patient. In Seminar Nasional Pengabdian Kepada Masyarakat UNDIP 2020 (Vol. 1, No. 1).

- Schlanger, L. E., Bailey, J. L., & Sands, J. M. (2010). Electrolytes in the aging. *Adv Chronic Kidney Dis*, 17(4), 308-319.
- Séronie-Vivien, S., Delanaye, P., Pieroni, L., Mariat, C., Froissart, M., & Cristol, J. P. (2008). SFBC “Biology of renal function and renal failure” working group. Cystatin C: current position and future prospects. *Clin Chem Lab Med*, 46(12), 1664-1686.
- Shahbaz, H., & Gupta, M. (2019). Creatinine clearance.
- Shlipak, M. G., Sarnak, M. J., Katz, R., Fried, L. F., Seliger, S. L., Newman, A. B., ... & Stehman-Breen, C. (2005). Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *NEJM*, 352(20), 2049-2060.
- Simonsen, O., Grubb, A., & Thysell, H. (1985). The blood serum concentration of cystatin C (γ -trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest*, 45(2), 97-101.
- Slawuta, P., Nicpon, J., & Skrzyoczak, P. (2010). Contemporary approach to acid-base balance and its disorders in dogs and cats. *Pol. J. Vet. Sci.*, 13(3), 561.
- Stevens, L. A., Schmid, C. H., Greene, T., Li, L., Beck, G. J., Joffe, M. M., ... & Levey, A. S. (2009). Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *KI*, 75(6), 652-660.
- Tangri, N., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y. L., Beck, G. J., Greene, T., ... & Levey, A. S. (2011). Changes in dietary protein intake has no effect on serum cystatin C levels independent of the glomerular filtration rate. *KI*, 79(4), 471-477.
- Tenstad, O., Roald, A. B., Grubb, A., & Aukland, K. (1996). Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scand J Clin Lab Invest*, 56(5), 409-414.
- Thomas, D., Zachariah, S., Elamin, A. E. E., & Hashim, A. L. O. (2017). Limitations of serum creatinine as a marker of renal function. *Sch Acad J Pharm*, 6(5), 168-170.
- Thongprayoon, C., Cheungpasitporn, W., & Kashani, K. (2016). Serum creatinine level, a surrogate of muscle mass, predicts mortality in critically ill patients. *JTD*, 8(5), E305.
- Trof, R. J., Di Maggio, F., Leemreis, J., & Groeneveld, A. J. (2006). Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock*, 26(3), 245-253.

- Uchino, S. (2010). Creatinine. *CURR OPIN CRIT CAR*, 16(6), 562-567.
- Van, T. P., Le Viet, T., Thi, M. H., Phuong, L. D. T., Thi, H. H., Thai, B. P., ... & Minh, H. V. (2020). Study on acid-base balance disorders and the relationship between its parameters and creatinine clearance in patients with chronic renal failure. *Nephro-Urology Monthly*, 12(2).
- Waddell, L.S. (2013). The Practitioner's acide-base primer differential diagnoses and treatment. *Today's Veterinary Practice*, 3 (6), 25-30. <https://todaysveterinarypractice.com/the-practitioners-acid-base-primer-differential-diagnoses-treatment/>
- Waheed, S., Matsushita, K., Sang, Y., Hoogeveen, R., Ballantyne, C., Coresh, J., & Astor, B. C. (2012). Combined association of albuminuria and cystatin C–based estimated GFR with mortality, coronary heart disease, and heart failure outcomes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2012;60:207-216
- Walker, H. K., Hall, W. D., & Hurst, J. W. (1990). *Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations*.
- Wehner, A., Hartmann, K., & Hirschberger, J. (2008). Utility of serum cystatin C as a clinical measure of renal function in dogs. *JAAHA*, 44(3), 131-138.
- Willard, M. D., & Tvedten, H. (2011). *Small animal clinical diagnosis by laboratory methods*. Elsevier Health Sci.
- Wortinger, A. (2001). Electrolytes, fluids, and the acid-base balance. *VET TECH*, 22(2), 80-88.
- Zeybek, S. (2013). Akut ishalleri neonatal buzağlarda intravenöz izotonik sodyum bikarbonat uygulamasının venöz asit-baz durumu ve renal fonksiyon üzerine zamana bağlı etkileri (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).