

Geriatrik Kedi ve Köpeklerde Glomerüler Filtrasyon Hızı Belirteçleri

Mehmet Ali Erfidan¹

Doğan Can Haney²

Turan Civelek³

Özet

Glomerüler filtrasyon hızı tayini böbrek fonksiyonunu tahmin etmek ve böbrek hastalığını evrelemek için değerli bir parametredir. Glomerüler filtrasyon hızını belirlemenin klinik pratikte en basit ve doğru yöntemi iyoheksol ile plazma klirensinin ölçülmesidir. Bu ölçüm teknik olarak zahmetli ve pahalı bir yöntemdir. Glomerüler filtrasyon hızı bu nedenle böbrek biyobelirteçleri ile dolaylı olarak değerlendirilir. Geriatrik kedi ve köpeklerde böbrek hastalıkları sıklıkla teşhis edilir. Böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde serum kreatinin en yaygın kullanılan dolaylı biyobelirteçtir. Serum kreatinin böbrek hasarında yüksek özgüllüğe sahip olmakla birlikte üst referans sınırına yakın değerlerde duyarlılığı düşüktür. Serum kreatinin referans üst sınırını aşması için nefron kütesinin en az %75'inin kaybı gerektiği genel kabul gören bir görüştür. Geriatrik kedi ve köpeklerde yaşlanmaya bağlı kas kütesinin azalması gözlenir. Serum kreatinin düzeyi geriatrik kedi ve köpeklerde kas kütesinin nispi azlığından dolayı normalden daha düşük seyreder. Bu tip hastalarda serum kreatinin renal fonksiyonu olduğundan daha iyiymiş gibi gösterebilir. Sistatin C ve Simetrik dimetirarginin glomerüler filtrasyon hızının potansiyel bir endojen belirteci olduğu bildirilmektedir. Azalan böbrek fonksiyonunun belirlenmesi ve izlenmesinde yararlı ve umut vericidir. Geriatrik kedi ve köpeklerde böbrek hastalıkları sıklıkla teşhis edilir. Bu hayvanlarda kronik böbrek hastalığı görülme sıklığı yüksektir. Böbrek hastalıklarının erken tanısını kolaylaştırabilecek yeni biyobelirteçleri belirlemeyi amaçlayan araştırmalar artarak devam etmektedir.

- 1 Öğr. Grv. Dr.; Afyon Kocatepe Üniversitesi, Emirdağ Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü. maerfidan@aku.edu.tr ORCID No: 0000-0001-7583-0488
- 2 Arş. Gör. Dr.; Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Milas Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. dogancanhaney@mu.edu.tr ORCID No: 0000-0001-9737-6722
- 3 Prof. Dr.; Afyon Kocatepe Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. tcivelek@aku.edu.tr ORCID No: 0000-0002-4819-3484

1. GİRİŞ

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) böbrek fonksiyonunun altın standart göstergesidir. Glomerüler filtrasyon belirtecinin klirensi hesaplanarak tahmin edilir (Heiene ve Moe, 1998; McKenna ve ark., 2020). Kedi ve köpeklerde iyoheksolün plazmadan arınma tekniği ile GFR doğrudan saptanabilir. Bu yöntem klinik olarak geçerli olmakla birlikte ileri teknoloji ve analitik altyapı gerektirir. Plazma klirensi hesaplamaları karmaşık ve zaman alıcıdır (Pressler, 2013; Miyagawa ve ark., 2020). Uygulamadaki maliyet ve iş gücü gereksinimleri nedeniyle, günlük klinik pratikte GFR çoğunlukla serum kreatinin (sCr) ve simetrik dimetilarginin (SDMA) gibi kolay biyobelirteçlerle değerlendirilir (Pressler, 2013).

Geriatri, yaşlı bireylerin sağlık durumunu ve hastalıklarını inceleyen bir tıp dalıdır. Kısaca yaşlı tıbbı olarak isimlendirilir (Fornaro ve ark., 2009). Hücresel fonksiyonun kademeli olarak azalması geriatrik süreç ile ilişkilidir. Organ ve sistemlerde yapısal değişiklikler gözlenir. Bu değişiklikler ilerleyici ve kaçınılmaz bir biyolojik süreçtir (Denic ve ark., 2016). Yaşlanma vücut sistemleri arasındaki hassas ilişkilerde gerçekleşen kademeli bozulma sonucu gelişir. Evcil kedi ve köpeklerde öngörülen yaşam süresinin yaklaşık %75'inin tamamlanması, bireyin geriatrik olarak sınıflanmasında pratik bir ölçüt olarak kabul edilmektedir (Dodman ve ark., 1984; Hoskins ve McCurnin, 1997; Carpenter ve ark., 2005).

Yaşlanan böbrekte renal kan akımı azalır. Geriatrik hastalarda renal iskemiye neden olur. Toplam fonksiyonel glomerül sayısında azalma meydana gelir. Glomerüler filtrasyon hızı düşer. Bu değişimler böbreği hem akut hem de kronik yetmezliğe daha duyarlı kılar (Carpenter ve ark., 2005). Geriatrik hayvanlarda böbrekler genellikle daha küçük ve daha hafiftir. Glomerüler sayıda azalma, tübüler boyutta hacim ve ağırlık azalması dikkat çeker. Renal yaşlanma fibrozis artışı ile kendini gösterir (Hoskins, 2004).

Geriatrik kedi ve köpeklerde böbrek hastalıkları sıklıkla teşhis edilir. Bu hayvanlarda kronik böbrek hastalığı (KBH) görülme sıklığı yüksektir. Çalışmalar, KBH'nin köpeklerde yaygınlığının %7 olduğu ve 10 yaşından büyük köpeklerde %15'e çıktığı bildirilmiştir (Cobrin ve ark., 2013). Kedilerde ise KBH görülme sıklığı köpeklerde gözlenenden çok daha fazladır (Brown ve ark., 2016). Kedilerde yapılan bir çalışmada KBH prevalansının %50' ye çıkabildiği rapor edilmiştir (Marino ve ark., 2014). Uluslararası Böbrek İlgi Derneği (IRIS), hem kedilerde hem de köpeklerde böbrek hastalığı için bir derecelendirme sistemi oluşturmuştur. Bu sistem akut böbrek hastalığı (AKI) ve KBH için klinik vakaların tanımlanmasına ve sınıflandırılmasına yardımcı olur. Yanı sıra en uygun terapötik müdahale

seçeneği sunar (Cianciolo ve ark., 2016). IRIS derecelendirme sistemi iki ana biyobelirteç temel alınarak oluşturulmuştur. Bu belirteçler sCR ve SDMA konsantrasyonlarıdır. IRIS bu biyobelirteçlere bakarak böbrek hastalığını proteinüri ve sistemik arteriyel kan basıncının varlığına göre alt sınıflandırma gerçekleştirir (Gregory, 2024).

Tüm gelişmelere rağmen böbrek hastalıklarındaki ölümler yüksek oranda seyretmeye devam etmektedir. Böbrek hastası olan hayvanların tanı ve takibinde daha iyi yöntemlere ihtiyaç vardır. Beşeri ve veteriner tıpta akut ve kronik böbrek hastalıklarının tanısı ve takibi için böbrek biyobelirteçlerin kullanımı giderek artmaktadır (Cobrin ve ark., 2013; Pereira ve ark., 2025). İdeal bir biyobelirteç hem AKI hem de KBH'yi tespit edebilmelidir. Spesifik olmalı, hastalığı erken dönemde tespit etmeli, ilerleyişini izleyebilmeli, hasarın yerini ve şiddetini belirleyebilmelidir. Yanı sıra düşük maliyetli ve hızlı temin edilebilir olmalıdır (Frangogiannis, 2012; Slocum ve ark., 2012). Sonuç olarak, böbrek hastalıklarının erken tanısını kolaylaştırabilecek yeni biyobelirteçleri belirlemeyi amaçlayan artan ilgi ve devam eden araştırmalar vardır (Pereira ve ark., 2025). Bu inceleme, geriatrik kedi ve köpeklerde GFR'nin dolaylı biyobelirteçleri ile ilgili güncel bilgileri özetlemeyi amaçlamaktadır. Literatürde kapsamlı olarak bildirilen birkaçına odaklanmaktadır.

2. BÖBREK FİZYOLOJİSİ VE YAŞLANMA

Böbrekler, iç ortam dengesinin (homeostaz) sürdürülmesinde merkezi bir role sahiptir. Memelilerde iki böbrek, her kardiyak atımda kalp debisinin yaklaşık %25'ini alarak yüksek düzeyde perfüze edilir (Klein, 2013). Bu sayede kanın filtrelmesiyle metabolik atık ürünlerin uzaklaştırılması, su-elektrolit dengesinin korunması ve eritrosit üretiminin (eritropoietin aracılığıyla) uyarılması sağlanır. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) üzerinden arteriyel kan basıncı regüle edilmesini ve toplayıcı kanallarda suyun geri emiliminin kontrolünü gerçekleştirir. Yanı sıra; pH'nın düzenlenmesini, vücudun kimyasal dengesinin korunmasını sağlar. İntravasküler sıvı hacmini dengede tutar. Eritropoietin, kolelaksiferol ve D vitamini aktivasyonu yoluyla endokrin fonksiyonları icra eder (Gaschen ve ark., 2000).

İdrar; fazla su ile azotlu ve diğer metabolik atıkların atılmasını sağlayan filtrasyon sürecinin son ürünüdür. Böbreğin birincil amacı, kan hacmini düzenlemek, plazma ozmolaritesini sabit tutmak ve atıkları idrarla uzaklaştırmaktır. İdrar oluşumu sırasıyla glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorpsiyon ve tübüler sekresyon ile gerçekleşir (Reece ve ark., 2015).

Yaşlanma diğer organ sistemlerinde olduğu gibi böbreklerde de anatomik ve fizyolojik değişikliklerle karakterizedir (Denic ve ark., 2016). İleri yaşta renal kan akımı azalır; bu durum geriatrik hastalarda renal iskekiye yatkınlığı artırır. Toplam fonksiyonel glomerül sayısındaki azalma ve GFR’de düşüş, yaşlı hayvanları böbrek yetmezliğine daha duyarlı hale getirir (Carpenter ve ark., 2005). Geriatrik köpeklerde böbrek ağırlığı ve boyutlarında küçülme; glomerül sayısında, tübüler hacimde ve organ ağırlığında azalma sık gözlenir. Parankimde fibrozis artışı belirgindir (Hoskins, 2004).

Yaşlanma özellikle böbrekler, kalp ve merkezi sinir sistemi gibi yenilenme yeteneği sınırlı organlarda yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olur (Aresu, 2015). Böbrekler başta klinik belirti göstermeyen yapısal değişiklikler ile karakterizedir (Polzin, 1990). Yaşla birlikte glomerüler kapiller duvarın geçirgenliği ve filtrasyon bariyerinin bütünlüğü bozulur (Huber ve ark., 2012). İşlevsel nefron sayısında yaklaşık %50’ye varan azalma “normal” kabul edilebilecek ölçüde yaygındır. Bu tablo, böbrek perfüzyonunda azalma ve GFR’de düşüş ile kendini gösterir (Ko ve Galloway, 2002). Tübüler düzeyde, özellikle distal nefron segmentlerinde antidiüretik hormona (ADH) yanıt azalır. Bunun sonucunda sodyumun korunması ve idrarın konsantre etme yeteneğinin bozulmasına neden olur. Yaşlı hayvanlarda sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesinde bozukluklar eskisi gibi regüle edilememesi tipiktir (Mosier, 1990; Pettifer ve Grubb, 2007).

Geriatrik hayvanlar, hem vücut su eksikliğine (dehidratasyon) hem de aşırı sıvı yüklenmesine karşı daha düşük toleransa sahiptir (Carpenter ve ark., 2005). Aşırı ve hızlı sıvı uygulamaları pulmoner ödem ve/veya kalp yetmezliğini tetikleyebilir (Pettifer ve Grubb, 2007). Yaşlılıkta hücre içi su rezervinin azalması nedeniyle hipovolemi geriatrik popülasyonda her zaman patolojik kabul edilmeli ve agresif biçimde ele alınmalıdır (Gardner ve McVety, 2017).

3. GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI BELİRTEÇLERİ

3.1. Kreatinin

Kreatinin endojen kas metabolizmasının bir yan ürünüdür (Linnetz ve Graves, 2010). Plazma kreatinin kısmen besinsel kaynaklardan elde edilir. Kaslarda ve yiyeceklerde bulunan kreatin ve kreatin fosfatın parçalanmasından kaynaklanır. Glisin, arginin ve metiyonin amino asitlerinin biyosentezinden üretilir. Molekül kütlesi 113 dalton’dur. Suda yüksek oranda çözünür. (Braun ve ark., 2003).

Serum kreatinin (sCr), insan ve veteriner hekimlikte GFR'nin belirlenmesinde en yaygın kullanılan dolaylı biyobelirteçtir (Braun ve ark., 2003). Düşük molekül ağırlığı ve nötr yükü nedeniyle glomerüllerden serbestçe filtrelenir. Glomerüler filtrattaki konsantrasyonu plazmadaki ile yaklaşık olarak eşdeğerdir (Grauer, 2016; Relford ve ark., 2016). Böbrek hasarında sCr artışı yüksek özgülülüğe sahip olmakla birlikte, üst referans sınırına yakın değerlerde duyarlılığı düşüktür (Braun ve ark., 2003; Michael ve ark., 2021). sCr ile GFR arasındaki ilişki ters yönlü ve doğrusal değildir. GFR azaldıkça sCr düzeyi orantısız biçimde yükselir. Bu nedenle böbrek hasarının erken dönemlerinde, klinik açıdan anlamlı GFR düşüşleri sCr'de yalnızca orta/düşük düzeyde bir değişimle yansiyabilir. Bu durum olası hasarın erken tanısını güçleştirir (Grauer, 2016; Relford ve ark., 2016).

sCr'nin referans üst sınırını aşması için nefron kütesinin en az %75'inin kaybı gerektiği klinik uygulamada genel kabul gören bir görüştür (Braun ve ark., 2003; Nabity ve ark., 2013b; Grauer, 2016). Bununla birlikte sCr, köpeklerde belirgin bireyler arası değişkenlik gösterir (Ruau ve ark., 2012). Köpeklerde ırka bağlı farklılıklar bildirilmiştir (Misbach ve ark., 2014). Yanı sıra cinsiyetten ve hastanın değerlendirildiği veteriner kliniği gibi ön-analitik/analitik değişkenler de sCr düzeylerini etkileyebilir (Concordet ve ark., 2008). Klinik pratikte her zaman uygulanabilir olmasa da sCr için her cihaz ve laboratuvara özgü, yaş ve türe göre referans aralıklarının oluşturulması önerilmektedir (Hokamp ve Nabity, 2016).

sCr'deki küçük bir artış, referans aralık içinde olmasına rağmen, hastanın GFR'sinde gelişmiş olan önemli düşüşleri yansıtabilir (Nabity ve ark., 2015). Özellikle sağlıklı köpek veya kedilerde sCr'deki değişiklik haftalar, aylar ve hatta yıllar boyunca minimum düzeydedir (Braun ve ark., 2003; Ruau ve ark., 2012). sCr düzeyi; kaşektik, geriatrik, genç, küçük ırk köpeklerde ve kedilerde kas kütlesi nispi azlığından dolayı normalden daha düşük seyreder. Bu tip hastalarda sCr renal fonksiyonu olduğundan daha iyiymiş gibi gösterebilir. Yanı sıra böbrek hasarına bağlı sCr artışı KBH'li ve yaşlı hayvanlarda devam eden kas kaybına bağlı dengelenebilir (Hall ve ark., 2014a; Hall ve ark., 2015; Relford ve ark., 2016). Bu nedenle, böbrek hasarında sCr monitorizasyonu, hastalarda eş zamanlı kas kaybı mevcutsa, GFR'deki azalmanın bir göstergesi olmayabilir (Hokamp ve Nabity, 2016; Relford ve ark., 2016). sCr'deki artış veya azalmanın önem arz etmesi yönüyle kritik eşik köpeklerde 0.3 mg/dl olarak bildirilmiştir (Pagitz ve ark., 2007). Kedilerde ise IRIS derecelendirmesine göre AKI hastaların 48 saat içerisinde 0.3 mg/dl artış klinik olarak anlamlı kabul edilir (Elliott ve Cowgill, 2017). Hall ve ark. (2016c) yaş ve vücut ağırlığına göre sınıflandırılan ve kronik hastalığı olmayan 210 geriatrik köpek üzerinde yaptıkları bir çalışmada,

ortalama yaşları 9.6 olan köpeklerde ortalama serum kreatinin değeri 0.86 ± 0.02 mg/dL olarak bildirmiştir. Hall ve ark. (2014b) ortalama yaşı 11.7 olan sağlıklı 21geriatrik kedide ortalama serum kreatinin değeri 1.2 mg/dl (0.7-1.6) tespit etmiştir.

Kreatinin düzeylerinin yorumlanması, yaşlanmaya eşlik eden kas kütlesi kaybı nedeniyle böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde yanıltıcı olabilir. Proteinüriye yol açan hastalıklar, neoplaziler ve diğer kronik rahatsızlıklar yağsız vücut kütle indeksini etkileyen nedenlerdir. Bu durumların varlığında sCr, böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesini olduğundan daha iyi yansıtmasına neden olabilir (Hall ve ark., 2014b; Hall ve ark., 2015). sCr GFR'nin dolaylı bir biyobelirteci olup güncel klinik uygulamada başlıca ölçüttür. Bununla birlikte kas kütlesi ve dehidrasyondan anlamlı biçimde etkilenmektedir (Jacobs ve ark., 1991; Braun ve ark., 2003; Başer ve Civelek, 2013).

3.2. Simetrik Dimetilarginin

Simetrik dimetilarginin (SDMA), metillenmiş arjinin türevleri sınıfında yer alır. Hücre içindeki protein-arjinin metiltransferaz etkinliği sonucunda proteinlerdeki L-arjinin kalıntılarının metilasyonu ile oluşur. SDMA başlıca renal yolla elimine edilir. Düşük molekül ağırlığı ve pozitif yükü nedeniyle glomerüler kapillerlerden serbestçe filtrelenir (Glorieux ve ark., 2016). Renal atılımının $\geq 90\%$ olduğu bildirilmiştir (Schwedhelm ve Boger, 2011). İyohexsol klirensiyle karşılaştırmalı değerlendirmelerde, GFR azalmasını saptamada SDMA'nın duyarlılığı %100, özgüllüğü %91 olarak rapor edilmiştir. Yüksek renal klirensi ve diğer renal klirens belirteçleri ile gösterdiği korelasyon, SDMA'yı GFR'nin endojen bir biyobelirteci olarak desteklemektedir (Hall ve ark., 2014b).

SDMA konsantrasyonu, sağlıklı ve KBH'li köpeklerde GFR ile anlamlı ve güçlü bir ilişki göstermektedir (Nabity ve ark., 2013a; Nabity ve ark., 2013b; Nabity ve ark., 2015). SDMA insanlarda GFR'yi hesaplamak için doğru ve kesin bir biyobelirteç olduğu bildirilmiştir (Bode-Boger ve ark., 2006). Bu durum SDMA'yı böbrek hastalığının önemli bir belirteci olduğu yönündeki kanıtları desteklemektedir (Kielstein ve ark., 2006). Dixon ve ark. (2013), SDMA'nın böbrek fonksiyon bozukluğunu değerlendirmede sCr konsantrasyonundan daha kesin bir biyobelirteç olduğunu belirtmiştir (Dixon ve ark., 2013). Hall ve ark. (2016a) serum SDMA referans aralığının üst sınırının köpeklerde GFR'deki %49'luk ve kedilerde ise %24'lük kayba karşılık geldiğini rapor etmiştir (Hall ve ark., 2014a). KBH'li köpek ve kedilerde SDMA konsantrasyonu kreatininden daha erken artar (Hall ve ark.,

2014a; Nabity ve ark., 2015). KBH'li köpeklerde serum SDMA'nın, sCr'ye göre, ortalama 9.8 ay (294 gün) daha erken arttığı rapor edilmiştir (Hall ve ark., 2016a). Başka bir çalışmada, KBH tanısı konmuş ortalama yaşı 14,3 olan 21 geriatrik kedide serum SDMA ve sCr konsantrasyonları karşılaştırılmıştır. sCr referans aralığında seyrederken; SDMA konsantrasyonunun normal referans aralığının üzerine sCr' den ortalama 14,6 ay (aralığı, 0-48 ay) erken yükseldiği tespit edilmiştir (Hall ve ark., 2014b).

KBH gibi kas kaybıyla sonuçlanan bir hastalığa sahip hayvanlarda SDMA böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde potansiyel olarak daha güvenilirdir (Hokamp ve Nabity, 2016). SDMA, AKT'yı belirlemek için de uygundur. Fakat AKI ile KBH arasında ayırım yapmak için kullanılamaz (Dahlem ve ark., 2017).

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

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

SDMA ölçümü köpek ve kedilerde sıvı kromatografisi-kütle spektrometrisi (LC-MS) yöntemi ile doğrulanmıştır (Nabity ve ark., 2015). Sağlıklı yetişkin köpek ve kedilerde SDMA konsantrasyonu için referans aralık <14 mcg/dL'dir. Yavru köpek ve kedilerde SDMA seviyelerinin biraz daha yüksek olabileceği rapor edilmiştir (Relford ve ark., 2016). Genç ve büyümekte olan hayvanlar için yaşa özel referans aralıklar belirlenmiştir (O'Brien ve ark., 2014). Ancak yaşlı köpeklerde SDMA için yaşa özel bildirilmiş bir referans aralık bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda yaşlı köpek ve kedilerde de yaşa özel referans aralığın belirlenmesi gerekliliği yönünde bildirimde bulunulmuştur (Pacpe ve ark., 2013; Marynissen ve ark., 2024).

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

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

3.3. Sistatin C

Sistatin C tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit bir hızda üretilen düşük moleküler ağırlıklı proteindir. Renal glomerulus tarafından serbestçe filtrelendir. Proksimal tübüllerde tamamen katabolize edilir. İdrarla atılımının arttığı böbrek tübül hastalıklarında filtrasyonu değişmez. Bu nedenle serum sistatin C konsantrasyonunun GFR'nin uygun bir biyolojik belirteci olduğu düşünülmektedir (Almy ve ark., 2002; Ghys ve ark., 2014; Iwasa ve ark., 2018).

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

Sistatin C, köpeklerde GFR'nin endojen bir belirteci olarak çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir (Almy vd., 2002; Braun ve ark., 2002; Wehner ve ark., 2008). Sistatin C ile GFR arasındaki korelasyonun, kreatinin

ile GFR arasındaki korelasyondan daha güçlü olduğu rapor edilmiştir (Almy ve ark., 2002; Wehner ve ark., 2008). İnsan hekimliği literatüründe, GFR'nin belirlenmesinde sCr'ye kıyasla üstün bir belirteç olduğu kabul edilmekte ve KBH'nin erken tanısında kullanılabilmektedir (Hari ve ark., 2014). Yanı sıra insanlarda böbrek hastalıklarının prognozunun değerlendirilmesinde yararlı olduğu belirtilmiştir (Wu ve ark., 2010).

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

Yapılan bazı araştırmalarda köpeklerde sistatin C'nin yaşla ilişkili olmadığı belirtilmektedir (Miyagawa ve ark., 2009; Pagitz ve ark., 2007; Wehner ve ark., 2008). Fakat yaşlı köpeklerde serum sistatin C'nin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (Braun ve ark., 2002; Pelander ve ark., 2019). Iwasa ve ark. (2022)'nin 250 köpek üzerinde yürüttükleri bir araştırmada azotemisi olmayan 15 kg altındaki köpeklerde sistatin C'nin kreatinin konsantrasyonuna göre ilişkili subklinik böbrek fonksiyon bozukluğuna karşı daha duyarlı olabileceği rapor edilmiştir. Yanı sıra yaşla korelasyon gösterdiği de belirtilmiştir.

Poswiatowska-Kaszczyzyn (2012), GFR'yi iyoheksolün plazma klirensi temelinde hesaplanmıştır. Sistatin C konsantrasyonu ile arasında iyi bir korelasyon olduğunu rapor etmiştir. Martin ve ark. (2002), 99 sağlıklı

kedi ve böbrek hasarı klinik belirtileri olan 110 kedi üzerinde çalışma gerçekleştirdi. Böbrek yetmezliği olan kedilerde sistatin C konsantrasyonu önemli ölçüde daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Yapılan çalışmada serum kreatinin ile sistatin C'nin özgüllüğünü birbirlerine yakın düzeyde tespit etmiştir. Duyarlılığını ise sCr'nin %46,8 sistatin C'nin %15,3 belirlerleyerek serum kreatininde daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Kedilerde böbrek yetmezliğinin tanısında sistatin C kullanılmasını önermediler (Martin ve ark. 2002). Kedilerde yapılan başka bir çalışmada, KBH tanısı alan kedilerin serum sistatin C konsantrasyonunu anlamlı derecede yüksek tespit etmişlerdir. Ancak sistatin C'nin GFR düşüşlerini tespit etmedeki duyarlılığını %22 ve özgüllüğünü ise %100 olarak rapor edilmiştir. Bu nedenle sistatin C'nin KBH'li kedilerde değerlendirmesini önermemişlerdir (Ghys ve ark., 2016; Ghys ve ark., 2014).

Braun ve ark. (2002), yaş ve vücut ağırlığından bağımsız, sistatin C'nin üst referans değerini 1.3 mg/L olarak rapor etmektedir. Yaş, ağırlık ve cinsiyetin sistatin C üzerinde etkisinin olmadığı rapor edilmiştir. Bahsi geçen araştırmada referans aralık 0.68-1.6 mg/L olarak rapor edilmektedir (Wehner ve ark. 2008). ELISA sistatin C konsantrasyonunun, kontrol grubu (0.85 ± 0.15 mg/L) ile karşılaştırıldığında, KBH'li köpeklerde önemli düzeyde yüksek olduğu (1.23 ± 0.21 mg/L) rapor edilmiştir. Sistatin C için referans aralık, 76 köpek için, 0.55-1.15 mg/L olarak belirlemiştir (Miyagawa ve ark., 2009). Yine Iwasa ve ark. (2022), 15 kg canlı ağırlığın altında olan ortalama 9 yaşındaki köpeklerde serum sistatin C konsantrasyonu için referans aralığı 0.16-0.49 mg/L olarak rapor etmiştir. Sistatin C'nin vücut ağırlığından etkilendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Braun ve ark., 2002; Miyagawa ve ark., 2020). Braun ve ark. (2002), ağırlığı 15 kg üstü olan 91 köpeğin, 15 kg'ın altında olan 88 köpeğe daha daha yüksek sistatin C seviyesine sahip olduğunu belirlemiştir. Bildirilen ortalamalar sırasıyla 0.68 mg/L ve 43 ± 0.52 mg/L'dir. Miyagawa ve ark. (2020) sağlıklı köpeklerde yaptıkları çalışmada ortalama sistatin C konsantrasyonunu <20 kg ağırlığındaki köpekler için 0.27 ± 0.07 mg/L ve ≥ 20 kg ağırlığındaki köpekler için 0.34 ± 0.05 mg/L olarak rapor etmiştir.

4. SONUÇ

Serum kreatinin, insan ve veteriner hekimlikte GFR'nin geleneksel dolaylı biyobelirtecidir. Böbrek hasarında serum kreatinin artışı yüksek özgüllüğe sahip olmakla birlikte, üst referans sınırına yakın değerlerde duyarlılığı düşüktür. Referans üst sınırını aşması için nefron kütesinin en az %75'inin kaybı gerektiği klinik uygulamada genel kabul gören bir görüştür. Serum kreatinin kas kütesinden etkilenir. Yaşlanmaya eşlik eden kas kütesi kaybı

nedeniyle geriatrik kedi ve köpeklerin olası böbrek hasarını belirlemede ciddi bir sorundur. IRIS sınıflandırması günümüzde de öncelikle serum kreatinin konsantrasyonlarına dayanmaktadır. Serum kreatinin klinik pratikte her zaman uygulanabilir olmasa da her cihaz ve laboratuvara özgü, yaş ve türe göre referans aralıklarının oluşturulması önerilmektedir.

Simetrik dimetilarginin glomerüler filtrasyon hızını dolaylı değerlendirmede yeni ve umut verici biyobelirteçtir. Beşeri hekimlikte glomerüler filtrasyon hızını hesaplamak için doğru ve kesin bir biyobelirteçtir. Kronik böbrek hastalığında serum kreatininden aylar önce yükseldiği bilinmektedir. Serum kreatinin ile karşılaştırıldığında yağsız vücut kütesinden etkilenmemektedir. Bu durum yaşlanmaya bağlı kas kaybı ile sonuçlanan geriatrik hayvanlarda böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde potansiyel olarak daha güvenilirdir. Simetrik dimetilarginin üzerine gelecekte yapılacak çalışmaların daha da geliştirmesi beklenmektedir. Geleneksel biyobelirteç olan serum kreatinin ile simetrik dimetilarginin birlikte kullanımı, glomerüler filtrasyon hızının hesaplanmasında daha kesin bir sonuç verir. Ticari olarak bulunabilirliği ve analiz için gönderilen örneklerde iyi stabiliteye sahip olması da bu parametrenin önemli bir avantajıdır.

Sistatin C glomerüler filtrasyon hızının dolaylı biyobelirtecidir. Sistatin C'nin glomerüler filtrasyon düzeyindeki azalmayı serum kreatininden daha doğru belirleyeceği beşeri hekimlikte bilinmektedir. İnsanlarda kronik böbrek hastalığının prognostik bir göstergesidir. Veteriner hekimlikte böbrek hasarında serum kreatininden üstün olduğu günümüz verileriyle söylenemez. Yanı sıra sistatin C' nin vücut ağırlığından etkilendiğini/etkilenmediğini belirten çalışmalar mevcuttur. Bu durum geriatrik kedi ve köpeklerde daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Referanslar

- Almy, F.S., Christopher, M.M., King, D.P., Brown, S.A. (2002): Evaluation of cystatin C as an endogenous marker of glomerular filtration rate in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16, 45–51.
- Aresu, L. (2015). Aging in the Canine Kidney. *Veterinary Pathology*, 299-308.
- Başer, D. F., Civelek, T. (2013). Akut ishalli neonatal buzağlarda venöz asit-baz durumu ve renal fonksiyon arası korelasyon. *Kocatepe Veterinary Journal*, 6(1), 25-31.
- Bode-Boger, S.M., Scalera, F., Kielstein, J.T., Martens-Lobenhoffer, J., Breithardt, G., Fobker, M., Reinecke, H. (2006). Symmetrical dimethylarginine: a new combined parameter for renal function and extent of coronary artery disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 17, 1128–1134.
- Braun, J.P., Lefebvre, H.P., Watson, A. (2003). Creatinine in the dog: a review. *Veterinary Clinical Pathology* 32, 162-179.
- Braun, J.P., Perxachs, A., Pecherau, D., De La Farge, F. (2002). Plasma cystatin C in the dog: Reference values and variations with renal failure. *Comparative Clinical Pathology* 11, 44–49.
- Brown, C. A., Elliott, J., Schmiedt, C. W., & Brown, S. A. (2016). Chronic kidney disease in aged cats: clinical features, morphology, and proposed pathogeneses. *Veterinary pathology*, 53(2), 309-326.
- Carpenter, R.E., Pettifer G.R., Tranquilli, W.J. (2005). Anesthesia for Geriatric Patients. *Vet Clin Small Animal* 35:571-580.
- Cianciolo R., Hokamp J., Nabity M. Advances in the Evaluation of Canine Renal Disease. *Vet. J.* 2016;215:21–29.
- Cobrin, A. R., Blois, S. L., Kruth, S. A., Abrams-Ogg, A. C. G., Dewey, C. (2013). Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. *Journal of Small Animal Practice*, 54(12), 647-655.
- Concordet, D., Vergez, F., Trumel, C. (2008). A multicentric retrospective study of serum/plasma urea and creatinine concentrations in dogs using univariate and multivariate decision rules to evaluate diagnostic efficiency. *Vet Clin Pathol.* 37:96–103.
- Dahlem, D.P., Neiger, R., Schweighauser, A., Francey, T., Yerramilli, M., Obare, E., Steinbach, S.M. (2017). Plasma symmetric dimethylarginine concentrations in dogs with acute kidney injury and chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31, 799–804.
- Denic, A., Glasscock, R. J., Rule, A. D. (2016). Structural and functional changes with the aging kidney. *Advances in chronic kidney disease*, 23(1), 19-28.

- Dixon, J.J., Lane, K., Dalton, R.N., MacPhee, I.A., Philips, B.J. (2013). Symmetrical dimethylarginine is a more sensitive biomarker of renal dysfunction than creatinine. *Critical Care* 17, P423.
- Dodman, N.H., Seeler, D.C., Court, M.H. (1984). Aging changes in the geriatric dog and their impact on anesthesia. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*. 6: 1106-1113.
- Elliott, J., & Cowgill, L. D. (2017). Diagnostic algorithms for grading acute kidney injury and staging the chronic kidney disease patient. In *BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology* (pp. 151-160). BSAVA Library.
- Finney, H., Newman, D.J., Price, C.P. (2000). Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann Clin Biochem* 37:49–59.
- Fornaro, M., Clementi, N., & Fornaro, P. (2009). Medicine and psychiatry in Western culture: Ancient Greek myths and modern prejudices. *Annals of General Psychiatry*, 8(21).
- Frangogiannis, N. G. (2012). Biomarkers: hopes and challenges in the path from discovery to clinical practice. *Translational Research* 159, 197-204.
- Gardner, M., & McVety, D. (Eds.). (2017). *Treatment and care of the geriatric veterinary patient*. John Wiley & Sons.
- Gaschen, L., Menninger, K., Schuurman, H.J. (2000). Ultrasonography of the normal kidney in the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*): morphologic and doppler findings. *J Med Primatol* 29: 76-84.
- Ghys L, Paepe D, Smets P, Lefebvre H, Delanghe J, Daminet S (2014a): Cystatin C: a new renal marker and its potential use in small animal medicine. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28, 1152–1164.
- Ghys LE, Paepe D, Lefebvre HP, Reynold BS, Croubels S, Meyer E, Delanghe JR, Daminet S (2016): Evaluation of cystatin C for the detection of chronic kidney disease in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30, 1074– 1082.
- 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. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28, 1152–1164.
- Glorieux, G., Neiryneck, N., Pletnick, A. (2016). Uraemic toxins: overview. In: Turner N, Lamiere N, Goldsmith DJ, et al, editors. *Oxford textbook of clinical nephrology*. 4th edition. Oxford (United Kingdom): Oxford University Press; p. 2161–73.
- 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.

- Gregory F. IRIS Kidney—Education—Using Urine Specific Gravity. [(accessed on 28 December 2024)]. Available online: <https://www.iris-kidney.com/urine-specific-gravity>
- Hall, J.A., MacLeay, J., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Schiefelbein, H., Pactau-Robinson, I., Jewell, D.E. (2016c). Positive impact of nutritional interventions on serum symmetric dimethylarginine and creatinine concentrations in client-owned geriatric dogs. *PloS One* 11, doi: 10.1371/journal.pone.0153653.
- Hall, J.A., MacLeay, J., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Schiefelbein, H., Pactau-Robinson, I., Jewell, D.E. (2016b). Positive impact of nutritional 57 interventions on serum symmetric dimethylarginine and creatinine concentrations in client-owned geriatric cats.
- Hall, J.A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Almes, K., Jewell, D.E. (2016a). Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine in dogs with naturally occurring chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30, 794–802.
- Hall, J.A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Jewell, D.E. (2014b). Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28, 1676–1683.
- Hall, J.A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Melendez, L.D., Jewell, D.E. (2015). Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29, 808–814.
- Hall, J.A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Yu, S., Jewell, D.E. (2014a). Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in healthy geriatric cats fed reduced protein foods enriched with fish oil, L-carnitine, and mediumchain triglycerides. *Veterinary Journal* 202, 588–596.
- Hari, P., Ramakrishnan, L., Gupta, R., Kumar, R., Bagga, A. (2014). Cystatin C-based glomerular filtration rate estimating equations in early chronic kidney disease. *Indian Pediatr* 51:273–277.
- Heiene, R., Moe, L. (1998). Pharmacokinetic aspects of measurement of glomerular filtration rate in the dog: a review. *J Vet Intern Med*.12 (6):401-414.
- Hokamp, J. A., Nabity, M. B. (2016). Renal biomarkers in domestic species. *Veterinary clinical pathology*, 45(1), 28-56.
- Hoskins, J.D. (2004). The Urinary System. *Geriatrics and Gerontology of the Dog and Cat*. Chapter 19. 311-329.
- Hoskins, J.D., McCurnin, D.M. (1997). *Geriatrics and Vet. Clin North Am. Small Anim.Pract.* 27:195-616.

- Huber, T.B., Edelstein, C.L., Hartleben, B. (2012). Emerging role of autophagy in kidney function, diseases and aging. *Autophagy*. 8(7):1009-1031.
- Iwasa, N., Takashima, S., Iwasa, T., Iwasa, K., Suzuki, T., Kobatake, Y., Kitagawa, H., Nishii, N. (2018). Serum cystatin C concentration measured routinely is a prognostic marker for renal disease in dogs. *Research in veterinary science*, 119, 122-126.
- Iwasa, N., Takashima, S., Iwasa, T., Kumazawa, R., Nomura, S., Asami, S., & Nishii, N. (2022). Effect of age, sex, and breed on serum cystatin C and creatinine concentrations in dogs. *Veterinary Research Communications*, 46(1), 183-188.
- Jacobs, R.M., Lumsden, J.H., Taylor, J.A., Grift, E. (1991). Effects of interferents on the kinetic Jaffé reaction and an enzymatic colorimetric test for serum creatinine concentration determination in cats, cows, dogs and horses. *Canadian Journal of Veterinary Research* 55, 150–154.
- Jewell, D.E., Fritsch, D., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Hall, J.A. (2014). Feeding reduced protein and phosphorus food to dogs with naturally occurring 60 renal disease reduces serum concentrations of creatinine and symmetric dimethylarginine (SDMA). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28, 1079–1080.
- Kielstein, J.T., Salpeter, S.R., Bode-Boeger, S.M., Cooke, J.P., Fliser, D. (2006). Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function – a meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 21, 2446–2451.
- Ko, J.K.H., Galloway, D.S. (2002). Anesthesia of the geriatric patient. In: Greene SA, editor. *Veterinary anesthesia and pain management secrets*. Philadelphia: Hanley & Belfus. p. 215–23.
- Kovarikova, S. (2018). Indirect markers of glomerular filtration rate in dogs and cats: a review. *Veterinárni medicína*, 63(9), 395-412.
- Laterza, O.F., Price, C.P., Scott, M.G. (2002). Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 48:699–707.
- Linnetz, E. H. & Graves, T. K. (2010) Glomerular Filtration Rate in General Small Animal Practice. *Compendium Continuing Education for Veterinarians* 32, E1-E5.
- Marino, C. L., Lascelles, B. D. X., Vaden, S. L., Gruen, M. E., & Marks, S. L. (2014). Prevalence and classification of chronic kidney disease in cats randomly selected from four age groups and in cats recruited for degenerative joint disease studies. *Journal of feline medicine and surgery*, 16(6), 465-472.
- Martin C, Pecherau D, de la Farge, Braun JP (2002): Plasma cystatin C in the cat: current techniques do not allow to use it for the diagnosis of renal failure (in French). *Revue Medecine Veterinaire* 153, 305–310.

- Marynissen, S., Junius, G., Van den Steen, E., Patteet, L., Duchateau, L., Croubels, S., Pacpe, D. (2024). Serum symmetric dimethylarginine in older dogs: Reference 63 interval and comparison of a gold standard method with the ELISA. *Journal of Veterinary Internal Medicine*.
- McKenna, M., Pelligand, L., Elliott, J., Walker, D., Jepson, R. (2020). Clinical utility of estimation of glomerular filtration rate in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 34(1), 195-205.
- Michael, H. T., Mack, R. M., Hegarty, E., McCrann, D. J., Grauer, G. F. (2021). A longitudinal study of the persistence of increased creatinine and concordance between kidney biomarkers in cats and dogs. *The Veterinary Journal*, 276, 105729.
- Misbach, C., Chetboul, V., Concordet, D. (2014). Basal plasma concentrations of routine variables and packed cell volume in clinically healthy adult small-sized dogs: effect of breed, body weight, age, and gender, and establishment of reference intervals. *Vet Clin Pathol*. 2014;43:371–380.
- Miyagawa, Y., Akabane, R., Ogawa, M., Nagakawa, M., Miyakawa, H., Takemura, N. (2020). Serum cystatin C concentration can be used to evaluate glomerular filtration rate in small dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 82(12), 1828-1834.
- Miyagawa, Y., Takemura, N., Hirose, H. (2009). Evaluation of the measurement of serum cystatin C by an enzyme-linked immunosorbent assay for humans as a marker of the glomerular filtration rate in dogs. *Journal of Veterinary Medical Science* 71, 1169–1176.
- Mosier, J.E. (1990). Caring for the aging dog in today's practice. *Vet Med* 1990;85:460–71.
- Nabity, M.B., Lees, G.E., Bogges, M., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Aguiar, J., Relford, R. (2013b). Week-to-week variability of iohexol clearance, serum creatinine, and symmetric dimethylarginine in dogs with stable chronic renal disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27(3), 604-756.
- Nabity, M.B., Lees, G.E., Bogges, M., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Aguiar, J., Relford, R. (2013a). Correlation of symmetric dimethylarginine with glomerular filtration rate in dogs with chronic progressive renal disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27, 733.
- Nabity, M.B., Lees, G.E., Bogges, M.M., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Rakitin, A., Aguiar, J., Relford, R. (2015). Symmetric dimethylarginine assay validation, stability, and evaluation as a marker for the early detection of chronic kidney disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29, 1036–1044.
- O'Brien, M.B., McMichael, M.A., Le Boedec, K., Lees, G. (2014). Reference intervals and age-related changes for venous biochemical, hematological,

- electrolytic, and blood gas variables using a point of care analyzer in 68 puppies. *J Vet Emerg Crit Care*. 24:291-301.
- Paepe, D., Verjans, G., Duchateau, L., Piron, K., Ghys, L., Daminet, S. (2013). Routine health screening findings in apparently healthy middle-aged and old cats. *J Feline Med Surg*. 15:8-19.
- Pagitz, M., Frommlet, F., Schwendenwein, I. (2007). Evaluation of biological variance of cystatin c in comparison with other endogenous markers of glomerular filtration rate in healthy dogs. *J Vet Intern Med* 21:936-942.
- Pelander, L., Häggström, J., Larsson, A., Syme, H., Elliott, J., Heiene, R., & Ljungvall, I. (2019). Comparison of the diagnostic value of symmetric dimethylarginine, cystatin C, and creatinine for detection of decreased glomerular filtration rate in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 33(2), 630-639.
- Peralta, C.A., Shlipak, M.G., Judd, S. (2011). Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 305:1545-52.
- Pereira, A. F., Jota Baptista, C., Faustino-Rocha, A., Oliveira, P. A., & Coelho, A. C. (2025). Renal Biomarkers in Companion Animals—A Review. *Animals*, 15(6), 818.
- Pettifer, G.R., Grubb, T.L. (2007). Neonatal and geriatric patients. In: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA, editors. *Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia*. 4th edition. Ames (IA): Blackwell. p. 986-91.
- Polzin, D.J. (1990). The effects of aging on the canine urinary tract. *Vet Med*. 85:472-82.
- Poswiatowska-Kaszczyszyn I (2012): Usefulness of serum cystatin C measurement for assessing renal function in cats. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy* 56, 235-239.
- Pressler, B.M. (2013). Clinical approach to advanced renal function testing in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 43:1193-208.
- Reece, W. O., Erickson, H. H., Goff, J. P., & Uemura, E. E. (Eds.). (2015). *Dukes' physiology of domestic animals*. John Wiley & Sons. 157-192.
- Relford, R., Robertson, J., Clements, C. (2016). Symmetric dimethylarginine: improving the diagnosis and staging of chronic kidney disease in small animals. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 46(6), 941-960.
- Ruau, C.G., Carney, P.C., Suchodolski, J.S., Steiner, J.M. (2012). Estimates of biological variation in routinely measured biochemical analytes in clinically healthy dogs. *Vet Clin Pathol*. 41:541-547.
- Schwedhelm, E., Böger, R.H. (2011). The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. *Nat Rev Nephrol*. 7:275-85.

- Schwedhelm, E., Bo"ger, R.H. (2011). The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 7:275–85.
- Siroen, M.P., van der Sijp, J.R., Teerlink, T., van Schaik, C., Nijveldt, R.J., van Leeuwen, P.A. (2005). The human liver clears both asymmetric and symmetric dimethylarginine. *Hepatology* 41, 559–565.
- Slocum, J. L., Heung, M. & Pennathur, S. (2012). Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine? *Translational Research* 159, 277-289.
- Wu, C., Lin, J., Cafrey, J.L., Chang, M., Hwang, J., Lin, Y. (2010). Cystatin C and long-term mortality among subjects with normal creatininebased estimated glomerular filtration rates. *J Am Coll Cardiol* 56:1930–1936.