



**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI (VETERİNER)
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
VİH-2021-0003**

**SİSTEMİK HİPERTANSİYONLU KÖPEKLERDE
PLAZMA SİSTATİN C KONSANTRASYONUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Engin ŞİMŞEK
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet GÜLTEKİN**

AYDIN - 2021

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI (VETERİNER)
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

SİSTEMİK HİPERTANSİYONLU KÖPEKLERDE
PLAZMA SİSTATİN C KONSANTRASYONUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Engin ŞİMŞEK
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet GÜLTEKİN

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-20019 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2021

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı (Veteriner) Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Engin ŞİMŞEK tarafından hazırlanan “Sistemik Hipertansiyonlu Köpeklerde Plazma Sistatin C Konsantrasyonunun Değerlendirilmesi” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 17/08/2021

Üye : Doç. Dr. Mehmet GÜLTEKİN Aydın Adnan Menderes
(T.D.) Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Serdar PAŞA Aydın Adnan Menderes
Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Kerem URAL Aydın Adnan Menderes
Üniversitesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Canberk BALIKÇI Harran Üniversitesi

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınan nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü V.

TEŞEKKÜR

Akademik hayatın ilk adımı olan yüksek lisans eğitim öğretimim boyunca kendilerinin ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli tez danışman hocam Doç. Dr. Mehmet Gültekin'e ,

Yüksek lisans eğitim süresince bana destek olan, bilgi, birikim ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Kerem Ural, Prof. Dr. Serdar Paşa, Doç. Dr. Hasan Erdoğan'a, ve Dr. Araştırma Görevlisi Songül Erdoğan'a ,

Laboratuvar analizleri gerçekleştirme sürecindeki yardımlarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı Doktora Öğrencisi Uzm. Biyolog Gamze Gültekin'e,

Birlikte çalışmaktan sonra derece mutluluk duyduğum Vet. Hek. Tugay Şen, Uzm. Vet. Hek. Gözde Bağcı, Uzm. Vet. Hek. Ali Aydın, Uzm. Vet. Hek. Deniz Sude Ateş, Uzm. Vet. Hek. Pelin Kandemir, Vet. Hek. Gizem Gönülveren, Uzm. Vet. Hek. Halil İbrahim Adak, Uzm. Vet. Hek. Ali Mulla, Uzm. Vet. Hek. Seray Etizel, Vet. Hek. Elif Türk ,Vet. Hek. Mutlu Manulboğa, Uzm. Vet. Hek. Tahir Özalp, başta Vet. Hek. Filiz Göktaş olmak üzere International Veterinary Hospital'ın bütün çalışanlarına,

Hiçbir yardımı esirgmeden her daim bana güvenen, maddi ve manevi her konuda destekleyen ve yanımda olan canım aileme,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Köpeklerde Hipertansiyon	3
2.1.1. Etiyoloji	3
2.1.1.1. Primer Hipertansiyon.....	3
2.1.1.2. Sekonder Hipertansiyon	3
2.1.1.3. Durumsal Hipertansiyon.....	6
2.1.2. Tanı.....	6
2.1.2.1. Normal Tansiyon Değerleri	6
2.1.2.2. Tansiyon Ölçüm Yöntemleri	6
2.1.2.3. Doğrudan Tansiyon Ölçüm Yöntemleri	6
2.1.2.4. Dolaylı Tansiyon Ölçüm Yöntemleri	7
2.1.2.5. Osilometrik Yöntem	7
2.1.2.6. Doppler Ultrasonografi Yöntemi.....	7
2.1.2.7. Fotoplestismografi Yöntemi	8
2.1.2.8. Tansiyon Ölçüm Protokolü.....	8
2.2. Hipertansiyonlu Hastaları Değerlendirme ve Tedaviye Yaklaşım	9
2.3. Hipertansiyona Bağlı Organ Hasarı.....	11
2.4. Sistolik C.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. Hayvan Materyali	18
3.2. Anamnez, Klinik Muayene ve Gruplandırma	18
3.3. Kan Basıncı Ölçümü.....	20

3.4. Kan Örneklerinin Toplanması, İşlenmesi ve Analizi	23
3.4.1. Sistatin C Analizi.....	23
3.4.2. Üre ve Kreatinin Analizi.....	24
3.5. İstatistiksel Analizler	24
4. BULGULAR	25
4.1. Sistemik Hipertansiyonlu Köpeklerde Bulgular.....	26
4.2. Hedef Organ Hasarı Riski Düzeyine Göre Sınıflandırılan Sistemik Hipertansiyonlu Köpeklerde Bulgular.....	28
4.3. Plazma Sistatin C ve Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon Bulguları	29
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	35
KAYNAKLAR.....	36
EKLER	46
Ek – 1 (ADÜ – HADYEK)	46
Ek – 2 (BİLGİ ONAM FORMU).....	47
BİLİMSEL ETİK BEYANI	48
ÖZ GEÇMİŞ.....	49

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ACE	: Anjiotensin Konverting Enzim
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BUN	: Kan Üre Azotu
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
KG	: Kilogram
MAP	: Ortalama Arteriyel Kan Basıncı
MG	: Miligram
MM	: Milimetre
P	: Nabız
PPA	: Fenilpropanolamin
R	: Solunum
RAAS	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
SDMA	: Simetrik dimetil arjinin
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
T	: Vücut Sıcaklığı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kan basıncının artması üzerine böbrek hasarının gelişimi	14
Şekil 2. Anamnez, klinik ve laboratuvar bulgular kayıt formu	19
Şekil 3. Cihaz genel görünümü	21
Şekil 4. Manşon seçimi ve indeks çizgisi.....	21
Şekil 5. İyi, kötü ve uygun olmayan ölçüm örnekleri	22
Şekil 6. Kan basıncı ölçümü sırasında uygulanan işlemler	22
Şekil 7. Sistemik hipertansiyonlu ve normotansif köpeklerin plazma sistatin C konsantrasyonları.....	27
Şekil 8. Hedef organ hasarı riski düzeyine göre sınıflandırılan köpeklerin plazma sistatin C konsantrasyonları.....	29

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Kedi ve köpeklerde yaygın olarak sekonder hipertansiyona neden olan hastalıklar ...4	
Tablo 2. Kedi ve köpeklerde sistemik hipertansiyona neden olabilen etken maddeler 5	
Tablo 3. Kedi ve köpeklerde sistemik hipertansiyonun tedavisinde kullanılan ilaç grupları ve dozları 10	
Tablo 4 Hipertansiyonun oluşturduğu zarardan en fazla etkilenen organ ve dokular, bu organ ve dokulardaki hipertansif hasar, oluşabilecek klinik bulgular ve tanısal testler 11	
Tablo 5. Hipertansiyon değerlerinin organ hasarı üzerine etkisi 13	
Tablo 6. Köpeklerde sistatin C konsantrasyonu değerlendirilen çalışmalar 15	
Tablo 7. Hipertansiyonun sınıflandırılması ve organ hasarı üzerine etkisi 19	
Tablo 8. Sistemik hipertansiyonlu köpeklerin demografik bilgileri ile klinik ve laboratuvar bulguları26	

ÖZET

SİSTEMİK HİPERTANSİYONLU KÖPEKLERDE PLAZMA SİSTATİN C KONSANTRASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Engin Ş. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimler Enstitüsü, İç Hastalıkları (Veteriner) Yüksek Lisans Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2021

Amaç: Bu çalışmada köpeklerde sistemik hipertansiyonun görülme sıklığının belirlenmesi ve sistemik hipertansiyonlu köpeklerde erken renal hasar biyobelirteci olarak sistatin C düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya farklı ırk, yaş ve cinsiyetten toplam 93 köpek dâhil edildi. Kan basıncı ölçümü non-invaziv olarak köpekler için kullanıma uygun osilometrik cihaz (petMAP Graphic II, Ramsey Medikal, ABD) ile gerçekleştirildi. Sistolik kan basıncı sınır değerine göre köpekler normotansif ve sistemik hipertansiyon; hedef organ hasarı riskine göre ise normotansif, prehipertansif, hipertansif ve şiddetli hipertansif olarak alt gruplarda değerlendirildi. Plazma sistatin C konsantrasyonu ELISA yöntemiyle ölçüldü.

Bulgular: Çalışmaya alınan 93 köpeğin 57'si (%61) sistemik hipertansiyonlu olarak tanımlandı. Hedef organ hasar riskine göre %19'u prehipertansif, %23'ü hipertansif ve %19'u şiddetli hipertansif olarak belirlendi. Plazma sistatin C konsantrasyonu sistemik hipertansiyonlu köpeklerde normotansif köpeklere göre yüksek bulundu ($p<0,01$). Hedef organ hasarı riski sınıflandırmasında prehipertansif ($p<0,05$) ve şiddetli hipertansif ($p<0,001$) gruplarda normotansif gruba göre yüksek bulundu.

Sonuç: Sistemik hipertansiyon ve hipertansiyona bağlı organ hasarı riskinin köpek popülasyonlarında oldukça yaygın olabileceği, sistemik hipertansiyonlu köpeklerde sistatin C seviyelerinin yükselebileceği ve bu durumun hipertansiyona bağlı hedef organ hasarı nedeniyle oluşabileceği öne sürülebilir. Ancak bu bilgilerin daha fazla olgu sayısı ve böbrek fonksiyonunun daha detaylı incelendiği çalışmalarla geliştirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, Köpek, Sistatin C

ABSTRACT

EVALUATION OF PLASMA CYSTATIN C CONCENTRATION IN DOGS WITH SYSTEMIC HYPERTENSION

Engin S. Aydın Adnan Menderes University, Institute of Health Sciences, Internal Medicine (Veterinary Medicine) Master's Program, Master Thesis, Aydın, 2021

Objective: In this study, it was aimed to determine the incidence of systemic hypertension in dogs and to evaluate cystatin-c levels as a biomarker of early renal damage in dogs with systemic hypertension.

Metarial and Methods: A total of 93 dogs of different breeds, ages and genders were included in the study. Blood pressure measurement was performed non-invasively with an oscillometric device suitable for dogs (petMAP Graphic II, Ramsey Medical, USA). According to the systolic blood pressure limit value, dogs were normotensive and systemic hypertension; were evaluated in subgroups as normotensive, prehypertensive, hypertensive and severe hypertensive according to the risk of target organ damage. Plasma cystatin C concentration was measured by ELISA method.

Results: Of the 93 dogs included in the study, 57 (61%) were defined as having systemic hypertension. According to the risk of target organ damage, 19% were determined as prehypertensive, 23% as hypertensive and 19% as severe hypertensive. Plasma cystatin C concentration was higher in dogs with systemic hypertension than in normotensive dogs ($p<0,01$). In target organ damage risk classification, it was found higher in prehypertensive ($p<0,05$) and severely hypertensive ($p<0,001$) groups compared to normotensive group.

Conclusion: It can be argued that systemic hypertension and the risk of hypertension-related organ damage may be quite common in dog populations, cystatin C levels may be elevated in dogs with systemic hypertension, and this may be due to hypertension-related target organ damage. However, this information needs to be improved with more cases and studies examining kidney function in more detail.

Keywords: Cystatin C, Dog, Hypertension

1. GİRİŞ

Kan basıncı ya da yaygın deyimini ile tansiyon, kalbin pompalaması ile arteriyel sisteme giren kanın arterler üzerinde oluşturduğu basıncı ifade etmektedir. Sistemik hipertansiyon insan ve hayvanlarda kan basıncının uzun süreli olarak normal sınırların üzerine çıkması olarak tanımlanmaktadır (Brown ve diğerleri, 2007). 2000 yılında kedi ve köpeklerde tansiyonun tanımlanması ve tedavi prosedürleri oluşturmak için veteriner hekimler bir araya gelmiştir. 2007 ve 2018 yıllarında, American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) önerileri ile bu konuda detaylı bilgileri içeren iki farklı rehber yayımlanmıştır (Brown ve diğerleri, 2007; Acierno ve diğerleri, 2018). Kedi ve köpeklerde tansiyon doğrudan veya dolaylı yöntemlerle ölçülebilmekte ancak sağlıklı bir ölçümün her zaman aynı çevresel koşullarda ve her seferinde aynı teknikle yapılması gerektiği bildirilmektedir. Çeşitli etken maddelerin kullanımı, diyetin düzenlenmesi ve bazı ek önlemlerin bir arada olduğu sistemik hipertansiyon tedavisi düzenli kontroller eşliğinde ve hayvanın hayatı süresince gerekebilmektedir (Acierno ve diğerleri, 2018).

Son 30 yılda, kedi ve köpeklerde hipertansiyonun teşhisi ve yönetilmesinde önemli ilerleme kaydedilmesine rağmen elde edilen bilgilerin halen yetersiz olduğu ifade edilmektedir. İnvaziv olmayan kan basıncı ölçüm cihazlarının daha yaygın kullanılmaya başlaması, klinik araştırmacıların farklı hastalıkları olan kedi ve köpek popülasyonlarında kan basıncını ölçmesine ve bu türlerdeki hipertansiyon için risk faktörlerini ortaya koyabilmesine olanak sağlamıştır. Kan basıncının bir dakikadan diğerine değişkenlik göstermesi fizyolojik bir gerçektir. Yayımlanan güncel veriler, dolaylı ölçüm yapan cihazların “altın standart” olarak ifade edilen invaziv ölçüm kadar kesin sonuçlar veremese de, yüksek tansiyonları nedeniyle hedef organ hasarı riski taşıyan veteriner hastalarını belirlemek için kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak ölçümler yanında, geçici yani durumsal hipertansiyonu hedef organ hasarına yol açan hipertansiyondan ayırmak için kullanılabilen biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Hipertansif hedef organ hasarının veya bunun riskinin belirlenmesine yönelik biyobelirteçlerinin ortaya çıkması, hipertansif hastaları tanıma ve tedavi etme konusunda veteriner hekimlerin güvenini artıracakları belirtilmektedir (Tenstad ve diğerleri, 1996; Syme ve diğerleri, 2020). Sistatin C, organizmanın biyolojik sıvılarında geniş çapta dağılan bir sistein-proteinaz inhibitörüdür. Sistatin C konsantrasyonunun glomerüler filtrasyon hızı için bir

biyobelirteç olduğu düşünölmektedir. İnsanlarda, glomeröler filtrasyon hızındaki azalmanın serum sistatin C konsantrasyonları ile serum kreatin seviyelerine göre daha duyarlı olarak belirlenebildiği gösterilmiştir (Laterza ve diğerleri, 2002; Peralta ve diğerleri, 2011). Bu nedenle serum sistatin C konsantrasyonu, insanlarda kronik böbrek hastalığının erken tespiti için biyobelirteç (Hari ve diğerleri, 2014) ve böbrek fonksiyonlarının prognostik bir faktörü (Wu ve diğerleri, 2010) olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada köpeklerde sistemik hipertansiyonun görülme sıklığının belirlenmesi ve sistemik hipertansiyonlu köpeklerde erken renal hasar biyobelirteci olarak sistatin C düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Köpeklerde Hipertansiyon

2.1.1. Etiyoloji

Kedi ve köpeklerde sistemik hipertansiyonun etiyojisi primer, sekonder ve durumsal olmak üzere üç farklı tipte değerlendirilebilir.

2.1.1.1. Primer Hipertansiyon

Primer tansiyon genellikle beşeri olarak tanımlanmaktadır. Bu tansiyon çeşidinde altta yatan bir neden olmadığı genetik, yaşam tarzı ve çevresel faktörleri içeren karmaşık birçok faktörlü bozukluğu temsil eder. Primer ya da idiopatik hipertansiyon, kedi ve köpeklerde yaygın olmakla beraber kedilerde olguların yaklaşık % 13-20'sinde belirlenmektedir (Mooney ve diğerleri, 2017).

2.1.1.2. Sekonder Hipertansiyon

Sekonder hipertansiyon ise kalıcı ya da geçici bir hastalık veya patolojik durumu ifade eder. İkincil hipertansiyona neden olduğu bilinen bir durumun, tedavi ile etkin bir şekilde çözülsün bile, düzenli takip edilmesi gerekmektedir. Kedi ve köpeklerde sekonder hipertansiyona neden olan hastalıklar ve çeşitli araştırmacılar tarafından bu hastalıklarda gözlenen hipertansiyonun prevalans değerleri Tablo 1'de sunulmuştur. Sekonder hipertansiyona neden olabilecek etken maddeler ve etkileri Tablo 2'de özetlenmiştir (Abrahamson ve diğerleri, 1990).

Tablo 1. Kedi ve köpeklerde yaygın olarak sekonder hipertansiyona neden olan hastalıklar

Hastalık	(mmHg)	Prevalans	Kaynaklar
Kronik Böbrek Yetmezliği GFR <2 ml/kg/min	>175	6/66 (9%)	Michell ve diğerleri, 1997
Leishmaniasis, Azotemi olmadan	>180	25/52 (48%)	Cortadellas ve diğerleri, 2006
Renal Azotemi	MBP > 120	6/31 (19%)	Buranakarl ve diğerleri, 2007
Leishmaniasis	>160	19/66 (29%)	Braga ve diğerleri, 2015
Kronik nefrit	> 160/90	13/14 (93%)	Anderson ve Fisher, 1968
Kronik Böbrek Hastalığı	>160	14/45 (31%)	Jacob ve diğerleri, 2003
Protein kaybeden nefropati	>180	11/14 (79%)	Rapoport ve Stepien, 2001
Akut Böbrek Hasarı İleri derece	>150/95	47/54 (87%)	Francey ve Cowgill, 2004
ABY (leptospirosis nedeniyle 40/52)	>160	19/52 (37%)	Geigy ve diğerleri, 2011
Hiperadrenokortizm	Değişken	9/1519 (0,59%)	Hoffman ve diğerleri, 2018
	>160/100	21/26 (81%) 10/10 (100%)	Ortega ve diğerleri, 1996
	>180	8/10 (80%)	Rapoport ve Stepien, 2001
	>160	8/40 (20%) 14/30 (47%)	Lien ve diğerleri, 2010
	>160/90	12/20 (60%)	Vidal ve diğerleri, 2018
	160	56/73 (77%)	Fracassi ve diğerleri, 2015
	>200	9/13 (69.2%)	Goy-Thollot ve diğerleri, 2002
	>150	8/12 (66.7%)	Novellas ve diğerleri, 2008
Feokromasitoma	>160	6/7 (85.7%)	Marynissen ve diğerleri, 2016
	>160	10/23 (43.5%)	Barthez ve diğerleri, 1997
Diabetes mellitus	>150	6/12 (50%)	Marynissen ve diğerleri, 2016

>160	12/50 (24%)	Struble ve diğerleri, 1998
>150/95	6/17 (35%)	Herring ve diğerleri, 2014

Tablo 2. Kedi ve köpeklerde sistemik hipertansiyona neden olabilen etken maddeler. (Acierno ve diğerleri, 2018)

Etken madde	Türler	Notlar
Glukokortikoid	Köpek	-İstatistiksel olarak anlamlı, hafif ila orta, doza bağımlı artışlar, - Sistemik hipertansiyon (yani, SBP \geq 160) klinik olarak ilgili dozajlarda saf glukokortikoid aktivitesi olan köpeklerde uygulanan ajanlarda nadir görülür.
Mineralokortikoidler	Köpek	-Yüksek dozlarda ve normal köpeklerde desoksikortikosteronun (DOC) uygulanması, özellikle tek taraflı nefrektomi veya yüksek diyet sodyum alımı ile birleştirildiğinde
Eritropoez	Köpek Kedi	-Sistemik hipertansiyonun kötüleşmesi veya başlangıcı, rekombinant insan eritropoietini, rekombinant köpek veya kedi eritropoietini, veya darbepoetin alfa ile tedavi edildiğinde CKD ile ilişkili anemili hayvanlarda yaygındır darbepoetin alfa uygulanan köpeklerin % 96 bir artış BP'de alfa tedavisi, darbepoetin sırasında HT gelişen önceden normotansif kedilerin % 37 artış görünmüştür -Hastalığın ilerlemesinin tek başına gözlemlenen BP artışlarına ne derece katkıda bulunduğunu bilmek zordur.
Fenilpropanolamin (PPA)	Köpek	-PPA (1,2-1,5mg / kg) uygulanan normal köpekler, geçicidir, - dozdan 30-120 dakika sonra BP pikinde belirgin artışlar yaşar ve yaklaşık 3-5 saat sürer.
Fenilefrin hidroklorür	Köpek	-Sistemik hipertansiyon normal köpeklerde katarakt ameliyatı için planlananlarda, topikal oküler fenilefrin hidroklorür verdiğini bildirdi.
Efedrin	Köpek	-Direkt kan basıncındaki efedrin uygulanan normal köpeklerde (1.5 mg / kg) belirgin artışlar kaydedildi.
Psödoefedrin	Köpek	- Yüksek dozlarda akut zehirlenme sistemik hipertansiyona neden olabilir. idrar kaçırma ile köpeklere uzun vadede uygulandığında, kan basıncında anlamlı artışlar edildi.
Toceranib fosfat	Köpek	-Sistemik hipertansiyon 14 gün boyunca çeşitli neoplastik hastalıklar için tedavi gören normotansif köpeklerin% 28'inde belgelenmiştir.
Kronik, yüksek doz sodyum klorür		-Normal kedi ve köpeklerde kan basıncı göreceli olarak tuza duyarsız görünmektedir. -Yüksek sodyum diyetleri, renal fonksiyonu azalmış kedilerde hipertansiyonu teşvik etmemekte ve köpeklerde tuza bağlı hipertansiyon, nefrektomiyi de içeren deneysel modellerle sınırlı gibi görünmektedir. -Önceden var olan doğal olarak meydana gelen sistemik hipertansiyonlu kedi ve köpeklerde yüksek sodyum alımının kan basıncı etkileri sistematik olarak değerlendirilmemiştir.

2.1.1.3. Durumsal Hipertansiyon

Klinik muayene esnasındaki ölçüm sürecinin bir sonucu olarak ortaya çıkan bir hipertansiyon çeşididir. Durumsal hipertansiyon, heyecan veya kaygının merkezi sinir sistemi etkilerinden kaynaklanan otonom sinir sistemi değişikliklerinden kaynaklanır. Bu tip hipertansiyon, fizyolojik uyarıyı azaltan veya ortadan kaldıran koşullar altında çözülür. Kedi ve köpeklerde bu durumu tedavi etmenin gereği yoktur. Hatta bu durum bazen yanlış teşhise neden olabilir (Brown ve diğerleri, 2007).

2.1.2. Tanı

2.1.2.1. Normal Tansiyon Değerleri

Köpeklerde kan basıncının doğru ve güvenilir ölçümü hipertansiyonun tanımlanması için oldukça önemlidir. Hatalı ve yanlış ölçümler klinik tabloyu ve tedaviyi etkileyebilir. Köpeklerde yapılan çalışmalar sonucu kan basıncı için ortalama normal değerler farklı araştırmacılar tarafından 133/75,5 mmHg, 147/82,6 mmHg ve 144/91 mmHg olarak tespit edilmiştir (Binnes ve diğerleri, 1995). Bununla birlikte fizyolojik tansiyon değerlerinin yaş, ırk, cinsiyet, vücut ağırlığı, çevresel koşullar, sağlık ve egzersiz durumu, beslenme gibi faktörlere bağlı olarak değişebildiği belirtilmektedir (Acierno ve diğerleri, 2018).

2.1.2.2. Tansiyon Ölçüm Yöntemleri

Hipertansiyonun tanı, tedavi ve izlenmesine yönelik kan basıncının doğru yöntemlerle ölçülmesi önem arz etmektedir. Kan basıncı doğrudan ve dolaylı yöntemlerle ölçülebilmektedir (Abrahamson ve diğerleri, 1990).

2.1.2.3. Doğrudan Tansiyon Ölçüm Yöntemleri

Arteriyel kan basıncının doğrudan ölçümü en güvenilir yöntem olarak tanımlanmaktadır. Fakat ekipman ve özel beceri gerektirdiği için yoğun bakım ortamı dışında

nadiren kullanılır. Katater arter içerisine yerleştirildikten sonra izotonik solüsyonla doldurulmuş düşük uyumlu tüp aracılığıyla bir basınç dönüştürücüye bağlanabilir. Daha sonra dönüştürücü bir monitöre bağlanarak kan basıncı izlenebilir. Arteriyel kateterin yerleştirilmesindeki teknik zorluk (ekipman gereksinimi, tecrübe) yanında uygulama emboli oluşumu ve aşırı kanama gibi komplikasyonlara sebep olabilir (Bosiack ve diğerleri, 2010).

2.1.2.4. Dolaylı Tansiyon Ölçüm Yöntemleri

Köpeklerde dolaylı tansiyon ölçümünde osilometri, doppler ultrasonografi ve fotopletismografi gibi metotların kullanıldığı bildirilmiştir. Dolaylı tansiyon ölçüm metotları hızlı ve kullanımı kolay olmakla birlikte güvenilirliklerinin doğrudan ölçümlere göre daha düşük olabileceği ifade edilmektedir (Babbs ve diğerleri, 2012; Alpert ve diğerleri, 2014).

2.1.2.5. Osilometrik Yöntem

Osilometrik metot, arter duvarı üzerindeki suprasistolik basınç subdiastolik basınca indirilirken manşona yansıyan bir dizi basınç darbesinin analizi ile belirlenir. Osilometrik okumalar, periferik nabızdan üretilen ve manşon içinde algılanan hava salınımlarının genliğinin analiz ile oluşur. Temel prensip olarak ekstremiteler üzerindeki yüzeysel bir arter etrafına sarılan manşon ile basınç hedeflenen değere kadar artırılır, kontrollü bir şekilde söndürülür ve bu süreçte kan basıncı ölçümü gerçekleştirilir. Manşonun ilgili ekstremitede şişirilmesi sonrası arter kısmen veya tamamen tıkanıldığında, her kalp atışında arter duvarının genişlemesiyle manşondaki basınç salınımları tespit edilir. Manşondaki basınç kademeli bir şekilde azaltılırken cihazın osilometrik nabızları kaydetmesi sağlanır (Haberman ve diğerleri, 2004; Stepien ve diğerleri, 2003).

2.1.2.6. Doppler Ultrasonografi Yöntemi

Doppler ultrasonografi yöntemi klinik pratikte en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. Arterin geçtiği ekstremitte üzerine sarılan manşonun distalinde bulunan bölgede arter üzerine bir alıcı yerleştirilmesiyle uygulanmaktadır. Manşonun basıncının azaltılmasıyla akan kanın

damar duvarına çarpması ve proba yansması ile oluşan dalga sesinin takip edilmesiyle tansiyon ölçülebilir (Gouni ve diğerleri, 2015).

2.1.2.7. Fotoplestismografi Yöntemi

Fotoplestigmografi, periferik dolaşımında kandaki hacimsel değişiklikleri belirlemek amacıyla kullanılan optik bir tekniktir. Non-invaziv bir prosedür olan fotoplestismografi ölçüm yönteminde bir düşük yoğunluklu kızılötesi ışık kaynağı ve bu ışığı algılayan bir fotodedektör bulunmaktadır. Kızılötesi ışık kaynağı dokuya ışık yayarken dokudan yansıyan ışık fotodedektör ile ölçülmektedir. Bu yöntemde deri pigmentasyonu koyu olan ve sıkça pozisyon değiştiren hayvanlardan elde edilen sonuçların dikkatli yorumlanması gerekmektedir (Petric ve diğerleri, 2010).

2.1.2.8. Tansiyon Ölçüm Protokolü

Tansiyon ölçümündeki uygulama hatalarının giderilmesine yönelik olarak aşağıda bahsedilen hususlara dikkat edilmesi gerekmektedir (Acierno ve diğerleri, 2018).

- ✓ Tansiyon cihazlarının kalibrasyonu, kullanıcı tarafından belirli aralıklarla üretici firma tarafından da altı ayda bir test edilmelidir.
- ✓ İzlenen yol standartlaştırılmalıdır, ölçümü gerçekleştiren personelin eğitimi çok önemlidir.
- ✓ Çevre izole, sessiz ve diğer hayvan türlerinden uzak olmalıdır. Genel olarak hasta sahipleri hazır olarak bekletilmeli, ölçümden on dakika önce ölçüm odasına alınmalıdır.
- ✓ Kolluk genişliği kolluk bölgesinin çevresinin yaklaşık %30-40'ı kadar olmalıdır.
- ✓ Manşon, hayvanların konformasyonunu, toleransını ve kullanıcının tercihini dikkate alınarak, bir ekstremitte veya kuyruk üzerine yerleştirilebilir.
- ✓ Ölçümler sadece hasta sakin ve hareketsiz olduğunda yapılmalıdır.
- ✓ İlk ölçüm atılmalıdır. Toplam 5-7 ardışık ölçüm ile tutarlı değerler kaydedilmelidir.
- ✓ Tansiyon ölçümü için bütün değerler ortalanmaz, hatalı ölçüme neden olabilecek farklılıklar olduğunda sonuçlar değerlendirmeye alınmamalıdır.

- ✓ Yazılı kayıtlar standart bir formda tutulmalı ve ölçüm yapan kişi, manşon büyüklüğü ve yeri elde edilen değerleri yazılı olarak arşivlenmelidir.

2.2. Hipertansiyonlu Hastaları Değerlendirme ve Tedaviye Yaklaşım

Hipertansiyon teşhisi konulduktan ve durumsal hipertansiyon olasılığı ortadan kalktıktan sonra, sekonder hipertansiyon ile ilişkili altta yatan bir hastalık veya farmakolojik ajan aranmasına başlanılmalıdır. İkincil hipertansiyonun tanımlandığı durumlarda, altta yatan durumun tedavisi derhal uygulanmalıdır. Bunu yapmak sistemik kan basıncını azaltabilse ve hastanın hipertansiyonunu tedaviye daha uygun hale getirirse de çoğu evcil hayvanın tansiyonunu normal hale getirmez ve organ hasarı devam eder. Bu nedenle hastanın hipertansiyon tedavisi altta yatan durum kontrol altına alınana kadar ertelenmemelidir (Acierno ve diğerleri, 2018).

Çoğu durumda hipertansiyon sessizce ilerler ve uzun süre boyunca hedef organlarda hasar meydana getirebilir. Bu yüzden hasta sahiplerine hipertansiyonunun kontrolünün, evcil hayvanlarının yaşam kalitesini uzun vadede artıracaklarını ancak hemen gözle görünür bir iyileşmenin olmayacağını bilgisi verilmelidir (Uzlu ve Çitil, 2014).

Sistemik hipertansiyonun tedavisinin köpeklerde ömür boyu devam etmesi gerekebilir. Tedavinin başarılı görülebilmesi için kan basıncı değerlerinin normal sınırlara olabildiğince yakın olması istenir. Bu süreçte veteriner hekimlerin kan basıncı ölçümlerini düzenli olarak gerçekleştirmeleri ve değerlendirmeleri gerekmektedir (Abrahamson ve diğerleri, 1990).

Sistemik hipertansiyon tedavisindeki ilk aşama uygun bir diyet programının belirlenmesidir. Belirlenen bu diyetle önemli nokta tuz oranının dereceli olarak azaltılmasıdır. Tuz kısıtlamasına takiben uygun ilaçlar ile antihipertansif tedavi yapılmalıdır. İlk tercih Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitörleri olmalıdır. ACE'nin yetersiz kaldığı durumlarda kalsiyum kanal blokerleri, α -blokerler, β -bloker veya AT II reseptör reseptör antagonistleri kullanılmalıdır (Polzin ve diğerleri, 1995).

Kedi ve köpeklerde sistemik hipertansiyonun tedavisinde antihipertansif ilaç seçenekleri Tablo 3'te özetlenmiş ve aşağıda alt başlıklar halinde değerlendirilmiştir.

Tablo 3. Kedi ve köpeklerde sistemik hipertansiyonun tedavisinde kullanılan ilaç grupları ve dozları (Acierno ve diğerleri, 2018)

Sınıf	Etken madde	Doz
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü	Benazepril	Köpek: 0,5 mg/kg Kedi: 0,5 mg/kg
	Enalapril	Köpek: 0,5 mg/kg Kedi: 0,5 mg/kg
Anjiotensin reseptörü engelleyici	Telmisartan	Kedi: 1 mg/kg Köpek: 1 mg/kg
Kalsiyum kanal engelleyici	Amlodipin	Köpek / Kedi: 0,1-0,25 mg/kg
α 1 blokör	Prazosin	Köpek: 0,5-2 mg/kg Kedi: 0,25-0,5 mg
	Fenoksibenzamin	Köpek: 0,25 mg/kg Kedi: 2,5 mg
	Acepromazin	Köpek / Kedi: 0,5-2 mg/kg
Doğrudan vazodilatör	Hidralazin	Köpek: 0,5-2 mg/kg Kedi: 2,5 mg/kg
Aldosteron antagonisti	Spirolakton	Köpek / Kedi: 1,0 – 2,0 mg/kg
β blokör	Propranolol	Köpek: 0,2 – 1,0 mg/ kg Kedi: 2,5-5 mg/keci
	Atenolol	Köpek: 0,25-1,0 mg/kg C:6,25-12,5 mg/keci
Tiazid diüretik	Hidroklorotiyazid	Köpek / Kedi: 2-4 mg/kg
Kıvrım diüretik	Furosemid	Köpek / Kedi: 1-4 mg/kg

2.3. Hipertansiyona Bağlı Organ Hasarı

Sistemik hipertansiyon kan basıncındaki yükselme doku ve organlara devam eden zararlar verir. Hipertansiyon tedavisinde amaç bu zararları ortadan kaldırmaktır. Hipertansiyonun oluşturduğu zarardan en fazla etkilenen organ ve dokular, bu organ ve dokulardaki hipertansif hasar, oluşabilecek klinik bulgular ve tanısal testler Tablo 3’de özetlenmiştir (Acierno ve diğerleri, 2018).

Tablo 4 Hipertansiyonun oluşturduğu zarardan en fazla etkilenen organ ve dokular, bu organ ve dokulardaki hipertansif hasar, oluşabilecek klinik bulgular ve tanısal testler (Acierno ve diğerleri, 2018)

Doku	Hipertansif hasar	Klinik bulgular	Tanısal testler
Böbrek	Kronik böbrek hastalığının ilerlemesi	Kreatin SDMA veya GFR’de seri artış Kalıcı proteinüri,mikroalbuminüri	Proteinüri veya albuminür, GFR ölçümünün kantitatif değerlendirilmesi iler serum kreatinin, SDMA ve BUN
Göz	Retinopati / koroidopati	Akut başlangıçlı körlük eksüda retina dekolmanı Retina kanama / ödem Retinal damar eğrilik yada perivasküler ödem papilödem Vitreel kanama Hifema İkincil glokom Retinal dejenerasyon	Derin göz muayanesi içeren oftalmik değerlendirme
Beyin	Ensefalopati İnme	Merkezi lokalize nörolojik bulgular	Nörolojik muayane Manyetik rezonans veya diğer görüntüleme
Kalp ve kan damarları	Sol ventrikül hipertrofisi Sol taraflı konjestif kalp yetmezliği Aort anevrizması/diseksiyonu	Sol ventrikül konsantrik hipertrofisi Gallop sesi Aritmi Sistolik kalp üfürümü Sol taraflı konjestif yetmezliğin kanıtı Kanama	Oskültasyon Torasik radyografi Ekokardiyografi Elektrokardiyogram

Hipertansiyon, hem deneysel çalışmalarda hem de doğal olarak ortaya çıkan hastalıklarda insanlar, kedi ve köpekler dahil olmak üzere çeşitli türlerde tanımlanmış proteinüri ve histolojik böbrek hasarı ile ilişkilendirilmiştir. Proteinüri böbrek hastalığının daha hızlı ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir. Antihipertansif tedavi, en azından hipertansiyon şiddetliyse, proteinüri şiddetini azaltır (Acierno ve diğerleri, 2018).

Bazı köpeklerde kan basıncının büyüklüğü proteinüri ile ilişkilendirilmiştir ve bu hayatta kalma sürelerini etkilemektedir. Proteinüri kan basıncındaki artışın derecesi ve köpeklerde yapılan deneysel bir çalışmada glomerüler filtrasyon hızındaki azalma oranı ile doğrudan ilişkili olacağı kanıtlanılmıştır (Binns ve diğerleri, 1995).

Hipertansiyon birçok kedide oküler lezyonlara sebep olmaktadır. Bazı çalışmalara göre de oküler yaralanma için prevalans oranlarının değişmesine rağmen, oküler lezyonların sıklığı %100 e kadar yükseldiği grlmştir. Ve yine bazı çalışmalara göre hipertansif köpeklerde daha sıklıkla karşılaşılmaktadır. Gözde görülen en yaygın bulgu da eksüdatif retina dekolmanıdır. Retina kanaması, multifokal retinal dem, retinal damar dönmesi, retinal perivasküler dem, papilar dem, kanama, hifema, sekonder glokom ve retinal dejenerasyonu içerir. İki taraflı eksüdatif retina dekolmanından akut körlük başlangıç her iki türde de ortaya çıkan bir şikayet olabilir. Etkili bir antihipertansif tedavi de, retinanın yeniden bağlanmasına neden olur ancak görme yüzdesi hastalara göre değişebilir. Genellikle etkili bir hipertansiyon tedavisi oküler anormalliklerini zemez. Hipertansiyon 168 mmHg'e düştüğünde oküler zedelenme olmakla beraber 180 mmHg aştığında ciddi oranda artma riski vardır (Stepien ve diğerleri, 2003).

Hipertansif ensefalopati kedi ve köpeklerde yine etkilenen organlar arasındadır. Açıklanamayan ölümlerin bir nedeni de hipertansif ensefalopatili hastalardır. 180 mmHg açan durumlarda grlmştir. Gözlemlene klinik bulgular ise intrakranial hastalığın tipik bir örneğidir ve uyuşukluk, nöbetler, değişmiş davranış, denge kaybı, oryantasyon bozukluğu gibi genel bozuklukları içerir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda etkilenen kedi ve köpeklerde beynin oksipital ve parietal loblarındaki damalar da demle uyumlu emar görüntüleri alınmıştır. Hipertansiyon, kraniyal servikal omuriliğin iskemik miyelopatisi için risk faktörü olarak görülmekte hatta yaşlı kedilerde tam bir fel durumu görülmektedir. Genel olarak hipertansiyon değerlerinin organ hasarına etkileri Tablo 4' de gösterilmiştir (Binns ve diğerleri, 1995).

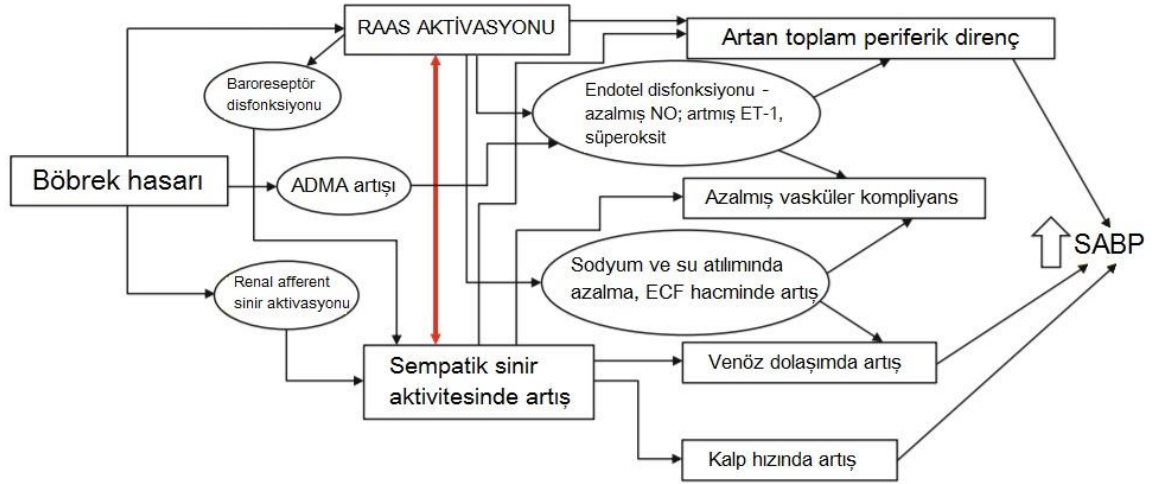
Tablo 5. Hipertansiyon değerlerinin organ hasarı üzerine etkisi (Acierno ve diğerleri, 2018)

Organ Hasarı Düzeyi	Sistolik Kan Basıncı
Normotansif (minimum organ hasarı)	<140 mm Hg
Prehipertansif (düşük organ hasarı)	140-159 mm Hg
Hipertansif (orta derecede organ hasarı)	160-179 mm Hg
Şiddetli hipertansif (yüksek organ hasarı)	≥180 mm Hg

Kardiyak anormallikler, hipertansif kedi ve köpeklerde yaygındır. Kalp iyi bir hedef organ ve pompalanan kan miktarındaki artış hipertansiyonun nedenidir. Kedi ve köpeklerde fiziksel muayenelerinde anormallikler, sistolik üfürümler görülmektedir. Bazı durumlarda ekokardiyografik bulgular değişken olsa da kedi idiyopatik hipertrofik kardiyomiyopati pek ayırt edilmeyebilir (Binns ve diğerleri, 1995).

Daha önce tanı koyulmamış hipertansiyonu olan kediler beklenmedik şekilde sıvı tedavisinden sonra konjestif kalp yetmezliği belirtileri gelişebilir. Ayrıca aynı insanlardaki gibi bilinmeyen nedenlerden kaynaklı sık sık kardiyovasküler önemli vasküler anomalidir. Aort anevrizması ve aort diseksiyonu hem köpeklerde hem de kedilerde bildirilen nadir ve ciddi hipertansiyon komplikasyonlarıdır ve tipik olarak yüksek indeksi ve teşhis için ileri görüntüleme gerekebilir (Brown ve diğerleri, 2007).

Kan basıncı ve organ hasarı ölçümünde eğer 160 mmHg düşük ise bu durum 3-6 ay arayla kontrol edilmelidir. Lakin 160 mmHg den büyük ise; organ hasar sinyalleri olmayabilir (Mancia ve diğerleri, 2013). Kan basıncındaki artış ve böbrek hasarının gelişimi Şekil 1' de şematize edilmiştir.



Şekil 1. Kan basıncının artması üzerine böbrek hasarının gelişimi (Tenstad ve diğerleri, 1996)

2.4. Sıstatin C

Köpeklerde böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi için altın standart, inülin veya ioheksol klirens testleri ile ölçülebilen glomerüler filtrasyon hızıdır (Finco ve diğerleri, 1991; Brown ve diğerleri, 1996). Ancak bu testler karmaşık ve teknik olarak zor oldukları için yaygın olarak yapılamamaktadır. Bunun yerine, böbrek fonksiyonu genellikle serum üre nitrojeni ve serum kreatinin düzeyleri ölçülerek değerlendirilir; özellikle serum kreatin konsantrasyonu, köpeklerde kronik böbrek hastalığı için Uluslararası Renal İlgili Topluluğu (IRIS) sınıflandırmasının bir parçası olarak kullanılır. Bununla birlikte, üre ve kreatin değerleri, beslenme durumu, vücut ağırlığı, kas kütlesi ve cins gibi böbrek fonksiyonu dışındaki faktörlerden etkilenebilir (Prause ve Grauer, 1998; Braun ve diğerleri, 2003; Feeman ve diğerleri, 2003; Parker ve Freeman, 2011). Ek olarak, glomerüler filtrasyon hızı % 75 azalınca kadar serum kreatin konsantrasyonu artmayabilir; bu nedenle, bu parametrenin hassasiyeti glomerüler filtrasyon hızının doğrudan ölçümünden daha düşüktür (Finco ve diğerleri, 1995; Braun ve diğerleri, 2003).

Sıstatin C, organizmanın biyolojik sıvılarında geniş çapta dağılan bir sistein-proteinaz inhibitörüdür. Düşük moleküler kütleye sahiptir ve tek bir polipeptit zincirinde 120 amino asit

kalıntısından oluşur. Sistatin C çekirdekli hücreler tarafından sürekli üretilir (Abrahamson ve diğerleri, 1990; Tenstad ve diğerleri, 1996) ve glomerüller tarafından filtrelendirir, yaklaşık % 99 filtrelenmiş sistatin C, tübüler epitel hücreleri tarafından yeniden emilir. Bununla birlikte, tübüler epitel hücreleri, yeniden emilen sistatin C'yi katabolize eder, böylece dolaşıma geri dönmeyiz. Ek olarak, sistatin C renal tübüller tarafından salgılanmaz (Tenstad ve diğerleri, 1996; Filler ve diğerleri, 2005; Kaseda ve diğerleri, 2007). Bu nedenlerden dolayı, serum sistatin C konsantrasyonunun glomerüler filtrasyon hızı için bir biyobelirteç olduğu düşünülmektedir. İnsanlarda, glomerüler filtrasyon hızındaki azalmanın serum sistatin C konsantrasyonları ile serum kreatin seviyelerine göre daha duyarlı olarak belirlenebildiği gösterilmiştir (Laterza ve diğerleri, 2002; Peralta ve diğerleri, 2011). Bu nedenle serum sistatin C konsantrasyonu, insanlarda kronik böbrek hastalığının erken tespiti için biyobelirteç olarak (Hari ve diğerleri, 2014) ve böbrek fonksiyonlarının prognostik bir faktörü olarak (Wu ve diğerleri, 2010) kullanılmaktadır.

Köpeklerde yapılan bir çalışmada, böbrek yetmezliği olanlarda sağlıklı köpeklere kıyasla serum sistatin C konsantrasyonlarının önemli ölçüde yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Jensen ve diğerleri, 2001). Serum sistatin C konsantrasyonunun, köpeklerin böbrek fonksiyonunu tahmin etme hassasiyeti açısından serum kreatin konsantrasyonundan daha üstün olduğu bildirilmiştir (Wehner ve diğerleri, 2008). Bununla birlikte, bu durumun <15 kg vücut ağırlığındaki köpekler için geçerli olabileceğini ifade edilmektedir. Vücut ağırlığının köpeklerde serum sistatin C konsantrasyon değerini etkileyebileceği belirtilmiştir (Miyagawa ve diğerleri, 2009). Serum sistatin C konsantrasyonlarının kalp rahatsızlığı ile de ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Mitral yetmezliği olan köpeklerde sistatin C düzeylerinin Uluslararası Küçük Hayvan Kalp Sağlığı Konseyi (ISACHC) sınıflandırması ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (Choi ve diğerleri, 2017).

Köpeklerde çeşitli hastalık ve durumlarda sistatin C düzeyinin değerlendirildiği çalışmalar ve sonuçları Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Köpeklerde sistatin C konsantrasyonu değerlendirilen çalışmalar

Hastalık/Durum/Amaç	Sonuç	Kaynaklar
Küçük ırk köpeklerde serum sistatin c konsantrasyonunun GFR ile ilişkisi	Çalışma sonucunda 20 kg altı köpekler için kreatin ile karşılaştırıldığında sistatin C hafif glomerular filtrasyon hızının tespiti için yararlı biyobelirteç olacağı gözlemlenmiştir.	Miyagawa ve diğerleri, 2020
Böbrek yetmezliği	Kronik böbrek hastalığı olan veya olmayan klinik olarak stabil köpeklerde azalmış GFR'nin tespiti için serum simetrik dimetilarginin	Palendar ve diğerleri, 2019

	(SDMA) ve serum sistatin C'nin serum kreatinin ile genel tanı performansını karşılaştırmaktır. Bu araştırmaya göre sistatin C'nin genel tanısal performansı hem kreatinin hem de SDMA'dan daha düşük olduğu gözlemlenmiştir.	
Böbrek yetmezliği	Köpeklerde yapılan bir çalışmada, sağlıklı köpeklere kıyasla böbrek yetmezliği olanlarda serum sistatin C konsantrasyonlarının önemli ölçüde daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.	Iwasa ve diğerleri, 2018
Akut Böbrek Hasarı	Köpeklerde yapılan araştırma da sistatin C'nin geleneksel belirteçlere kıyasla daha yüksek duyarlılığı nedeniyle yoğun bakım ünitelerindeki köpeklerde akut böbrek hasarının erken tespiti için kullanılabilceğini ortaya koyulmuştur.	Souza ve diğerleri, 2018
Kronik Mitral Yetmezlik	Kronik mitral yetmezlik sonucu oluşan kalp yetmezliğinde sistatin C ve simetrik dimetilarginin (SDMA) arasında yakın bir korelasyon olduğu ortaya koyulmuştur.	Choi ve diğerleri, 2017
Kronik Mitral Kapak Yetmezliği	Kronik Mitral Kapak Yetmezliği olan köpeklerde yapılan çalışmaya göre sistatin C'nin böbrek fonksiyon bozukluğunun erken teşhisi için önemli bir böbrek biyobelirteç olduğu gözlemlenmiştir.	Eom ve diğerleri, 2016
Diabetes Mellitus ve hiperadrenokortizm	Köpeklerde yapılan araştırma sonucunda diabetes mellituslu köpeklerde zaman içinde renal değişiklik olmamıştır. Hiperadrenokortizmlı hastalarda ise glomerular filtrasyon hızında değişiklik meydana gelmesine rağmen sistatin C ölçümü yararlı olmamıştır.	Marynissen ve diğerleri, 2016
Leishmaniasis ve Kronik Böbrek yetmezliği	Yapılan çalışmada alınan örnek sonuçlarına göre böbrek yetmezliğinde sistatin C'nin kreatiniden daha erken bir renal biyobelirteç olduğu ortaya koyulmuştur.	Garcia Martinez ve diğerleri, 2015
Babesiosis ve Ehrlichiosis	Bu çalışma sonucunda sistatin C'nin hem babesiosis hem de ehrlichiosis'de böbrek hasarının erken tespiti için yeni bir renal biyobelirteç olduğu ortaya koyulmuştur.	Pekmezci ve diğerleri, 2015
Renal Tubüler fonksiyon	Yapılan çalışma da köpeklerde idrardan ölçülen sistatin c/kreatin değerinin renal tubüler fonksiyonun değerlendirilmesi için değerli bir belirteç olduğu ortaya koyulmuştur.	Monti ve diğerleri, 2012
Leishmaniasis	Bu araştırmaya göre leishmania köpeklerde olası böbrek bozukluklarını gösteren sistatin c biyobelirteci dışında başka biyomarker kullanılmalı sonucuna ulaşılmıştır.	Paşa ve diğerleri, 2009
Akut Böbrek Yetmezliği	Yapılan çalışmada insan tıbbında olduğu gibi sistatin C'nin kreatinden daha duyarlı bir biyobelirteç olduğu gözlemlenmiştir.	Braun ve diğerleri, 2002
Glomerular Filtrasyon Hızı	Bu araştırmaya göre sistatin C azalan glomerular filtrasyon hızını tesbiti için kreatin için makul bir alternatif olduğu ortaya koyulmuştur.	Almy ve diğerleri, 2002

Bu alışmalar, sistatin C konsantrasyonunun köpeklerde umut verici bir biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir. Bununla birlikte, köpeklerde sistatin C konsantrasyonu ile ilgili gerçekleştirilen çalışmaların çoğu geriye dönük olmuştur, böbrek hastalıklarının prognozunun belirlenebilmesi için sistatin C konsantrasyonunun daha fazla çalışmada araştırılması gerektiği vurgulanmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Bu araştırma, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 28.08.2019 tarih ve 64583101/2019/086 sayılı iznine dayanarak gerçekleştirildi. Tüm köpeklerin hasta sahipleri bilgi onam formu ile bilgilendirilerek çalışmaya alındı.

Bu çalışmaya, Ocak 2020 – Nisan 2021 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Küçük Hayvan Kliniği'ne muayene veya tedavi amacıyla getirilen farklı ırk, yaş ve cinsiyetten toplam 93 köpek dâhil edildi.

3.2. Anamnez, Klinik Muayene ve Gruplandırma

Çalışmaya alınan her köpek için ırk, yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, beslenme şekli, hastalık ve operasyon geçmişi, kullanılan ilaçlar, antiparaziter uygulama ve aşı durumu, şikâyet bilgilerini içeren Şekil 2'deki bilgi ve muayene formu dolduruldu.

Klinik muayene kapsamında beden sıcaklığı, kalp ve sorunum frekansları, deri elastiketi, mukoz membranların görünümü, kapillar dolum zamanı, kalp oskültasyon bulguları ve stres durumu değerlendirildi.

Rutin laboratuvar testleri yapılabilen köpeklerde tam kan sayımı ve serum biyokimyasal parametreler not edildi. Görüntüleme sonuçları bulunan köpeklerde radyolojik ve ekokardiyografik bulgular değerlendirildi.

Elde edilen bilgiler sonucunda daha önce akut ya da kronik kalp/renal yetmezlik tanısı almış, son bir ay içerisinde tansiyonu değiştirebilecek ilaç kullanımı olan ya da farklı nedenlerle sürekli ilaç kullanımı belirtilen olgular ile kan basıncı ölçümü sırasında belirgin stres özellikleri gösteren ya da osilometrik eğrinin uygun şekilde oluşmadığı, en az 6 tekrarlı "artefaktsız" ölçüm alınamayan köpekler çalışma dışı bırakılmıştır.

Sistemik Kan Basıncı Bilgi ve Muayene Formu

Protokol No: _____ Tarihi: .../.../20....

Hasta adı: _____

İrk, yaş, cinsiyet: _____

Hasta Sahibi - Adres: _____

Anamnez	Beslenme?:		Aşılama-antiparaziter durumu?:			
	Tedavi?:					
Klinik Bulgular	Vital			Deri Elastikiyeti		
	T: °C	P: /dk	R: /dk	1-2 sn <input type="checkbox"/>	2-4 sn <input type="checkbox"/>	>4 sn <input type="checkbox"/>
	Muköz Membran			Kapillar dolum		
	Normal <input type="checkbox"/>	Solgun <input type="checkbox"/>	Hiperemik <input type="checkbox"/>	1-2 sn <input type="checkbox"/>	2-3 sn <input type="checkbox"/>	>3 sn <input type="checkbox"/>
	Kalp ritmi:			Üfürüm:		
	Stres değerlendirilmesi: <input type="checkbox"/> Sakin <input type="checkbox"/> Gergin <input type="checkbox"/> Sinirli <input type="checkbox"/> Ajite					
Kan Basıncı Ölçümü (mmHg)	Kuyruk (SKB/DKB/KF)		Ön kol (SKB/DKB/KF)			
	Arka bacak (SKB/DKB/KF)		Ortalama			
Laboratuvar analizler	Tam Kan	Biyokimya	Radyoloji/Ekokardiyografi	Diğer		
Notlar						

Şekil 2. Anamnez, klinik ve laboratuvar bulgular kayıt formu

Kan basıncı ölçümü sonuçlarına göre köpekler 2018 yılında American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) tarafından yayımlanan kedi ve köpeklerde hipertansiyonun tanı ve tedavi prosedürlerine yönelik rehberde belirtilen verilere göre iki ana sınıflandırma ile değerlendirilmiştir. İlk sınıflandırmada sistolik kan basıncı sınır değeri 140 mmHg olarak belirlenerek köpekler normotansif ve sistemik hipertansiyon olarak iki ana grupta değerlendirilmiştir. İkinci sınıflandırmada ise sistemik hipertansiyonun oluşturduğu hedef organ hasarına göre normotansif, prehipertansif, hipertansif ve şiddetli hipertansif olarak 4 farklı grup değerlendirilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Hipertansiyonun sınıflandırılması ve organ hasarı üzerine etkisi

Ana Gruplar	Alt Gruplar	Hedef organ hasarı	Sistolik kan basıncı
Normotansif	Normotansif	minimum organ hasarı	<140 mm Hg
	Prehipertansif	düşük organ hasarı	140-159 mm Hg
Sistemik hipertansiyon	Hipertansif	orta derecede organ hasarı	160-179 mm Hg
	Şiddetli hipertansif	yüksek organ hasarı	≥180 mm Hg

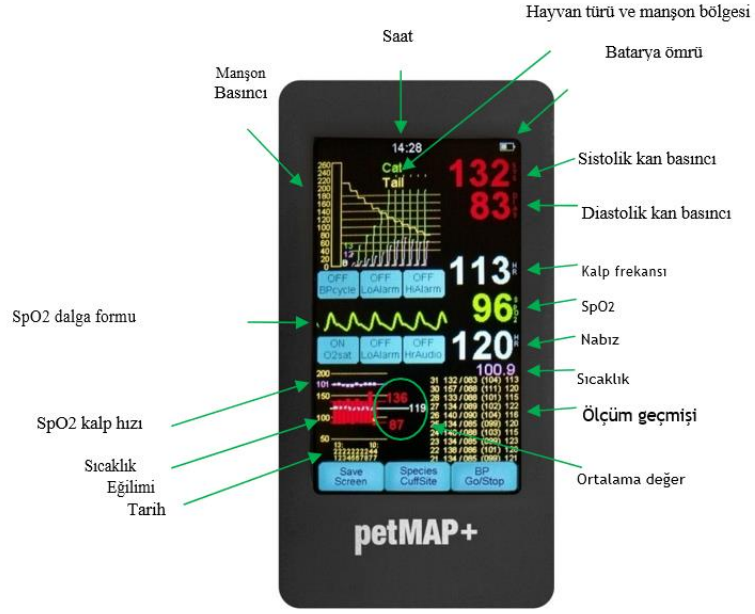
3.3. Kan Basıncı Ölçümü

Sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), ortalama arteriyel kan basıncı (MAP) ile kalp frekansı ölçümü non-invaziv olarak kuyruk, ön ve arka bacaklardan uygun çaptaki manşonlar kullanılarak köpekler için kullanımı uygun bulunan (Vachon ve diğerleri, 2014; Gloria ve diğerleri, 2015) osilometrik cihaz (petMAP Graphic II, Ramsey Medikal, Amerika Birleşik Devletleri) ile gerçekleştirildi. Her bir bölgeden en az iki ölçüm olmak üzere toplamda en az 6 ölçüm gerçekleştirildi, değerlerin ortalaması alınarak sistemik kan basıncı belirlendi.

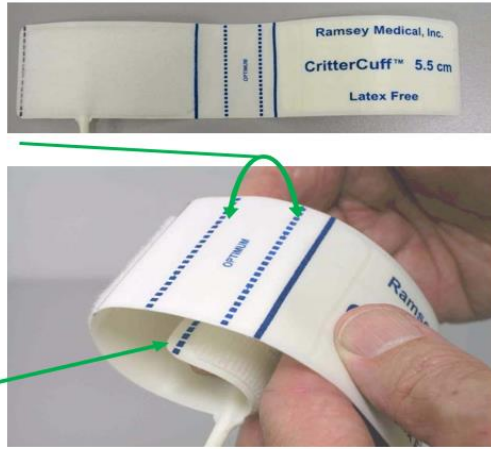
Cihazın kullanımına yönelik yapılan işlemler;

- PetMAP Graphic II cihazı açıldıktan sonra ekran üzerinden Şekil 3’de gösterilen verilerin takibi yapılabilir. Ölçüm yapılabilecek hayvan türü (kedi, köpek veya optimize) manşon bölgeleri (ön ayak, arka ayak ve kuyruk) seçenekleri bulunmaktadır.
- Cihazla birlikte 2 cm ile 5 cm arasında değişen 7 farklı boyutta manşon temin edilmektedir. Ekstremiteye uygun boyutta manşon kullanılması ve doğru takılması oldukça önemlidir. Uygun olmayan boyut ve gevşek bir manşon hatalı ölçümlere sebep olabilmektedir.
- Manşon seçildikten sonra ilgili ekstremiteye sarılırken indeks çizgisi optimum olarak belirtilen iki çizginin altında kalmalıdır (Şekil 4).
- Ölçüm öncesinde hayvanın sakin olması sağlanmalıdır.
- Ölçüm sırasında ekran üzerindeki grafikten arteriyel duvar pulzasyonları takip edilebilir. Bu süreçte osilometrik eğrinin uygun şekilde olduğundan emin olunmalıdır. Şekil 5’de iyi, kötü ve uygun olmayan osilometrik eğri örnekleri gösterilmiştir. Kötü ya da uygun olmayan ölçümler değerlendirmeye alınmamalıdır.

Bir köpekte sistemik kan basıncı ölçümü sırasında uygulanan işlemler Şekil 6’de gösterilmiştir.

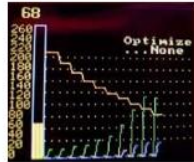


Şekil 3. Cihaz genel görünümü

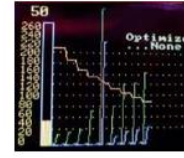


Şekil 4. Manşon seçimi ve indeks çizgisi

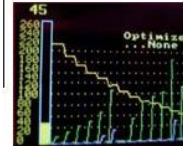
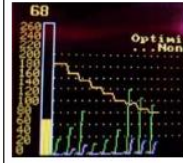
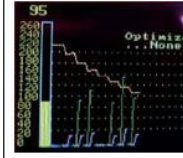
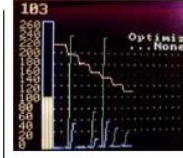
İyi ölçüm örnekleri



Kötü ölçüm örnekleri



Uygun olmayan ölçüm örnekleri



Şekil 5. İyi, kötü ve uygun olmayan ölçüm örnekleri



Şekil 6. Kan basıncı ölçümü sırasında uygulanan işlemler

3.4. Kan Örneklerinin Toplanması, İşlenmesi ve Analizi

Köpeklerde sistatin C, üre ve kreatin konsantrasyonları analizleri için kan örnekleri *Vena cephalica antebrachii*'den heparinli tüplere 8 ml miktarda yalnızca bir defa alındı. Kan örnekleri 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj (Hettich, Almanya) edildi ve plazma kısmı ayrıldı. Plazma örnekleri analizler gerçekleştirilinceye kadar derin dondurucuda -20 °C'de saklandı.

3.4.1. Sistatin C Analizi

Plazma sistatin C analizleri köpek türüne özgü ELISA prensipli test kitiyle (Canine Cystatin C ELISA Kit, Abbkine, Çin Halk Cumhuriyeti) kit içeriğinde belirtilen yönteme uygun olarak yapıldı. Yönteme göre tahlil prosedürüne başlamadan önce tüm reaktifler hazırlandı. Tüm standart ve numuneler mikrolaka üzerine eklendi. Standart kuyuları ayarlandı ve numune kuyuları test edildi. Standart kuyularına seyreltilmiş standart solüsyonundan 50 IU eklendi. Test kuyusuna 40 IU örnek seyreltici eklendi. Daha sonra test numune kuyusuna 10 IU eklendi. Mikrolaka standart bir kapak ile kapatıldı ve 37 °C'de 45 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda her kuyu aspire edildi ve yıkandı. İşlem toplam beş yıkama olacak şekilde dört kez daha tekrarlandı. Bu işlem bir otomatik yıkayıcı ile her kuyu yıkama solüsyonu (250 IU) ile doldurularak gerçekleştirildi. Her adımda sıvının tamamen çıkarıldığından emin olundu. Son yıkamadan sonra yıkama solüsyonu aspire edildi, mikrolaka tabağı ters çevrilerek temiz bir kağıt havlu üzerine bastırılıp hafifçe vuruldu. Kör kuyu hariç her kuyuya hrp-konjuge saptama antikoru 50 IU eklendi. Plaka kapak ile örtülüp, 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi. Aspirasyon/yıkama işlemi 5. adımda olduğu gibi beş kez daha tekrarlandı. Her kuyuya kromojen solüsyonu A'dan 50 IU ve choromojen solüsyonundan 50 IU eklendi, yavaşça karıştırıldı ve 15 dakika inkübe edildi. Her kuyuya 50 IU reaksiyon durdurucu solüsyon eklendi. Eklenen solüsyon ile kuyulardaki renk maviden sarıya döndü. 15 dakika içinde mikrolaka okuyucu kullanarak sonuçlar değerlendirildi.

3.4.2. Üre ve Kreatinin Analizi

Plazma üre ve kreatinin konsantrasyonlarının analizleri kolorimetrik yöntemle uygun ticari test kitleleri (Randox, Amerika Birleşik Devletleri) kullanılarak otoanalizörde (RX Monaco, Randox, Amerika Birleşik Devletleri) gerçekleştirildi.

3.5. İstatistiksel Analizler

Elde edilen verilerin karşılaştırılması ve korelasyonlarının belirlenmesinde uygun istatistiksel yöntemler kullanıldı.

Normotansif ve sistemik hipertansiyonlu köpek gruplarına ait veriler Mann-Whitney U testi, hedef organ hasarı riski düzeyine göre gruplandırılan köpeklerin verileri ise Kruskal-Wallis testi ve ikiden fazla grup arasındaki farklılıkların belirlenmesi için eşleştirilmiş karşılaştırma yöntemi kullanılarak analiz edildi.

Plazma sistatin C konsantrasyonu ve diğer parametreler arasındaki korelasyon değerlendirilmesi için Pearson testi kullanıldı. Korelasyon katsayısı (r) yüksek ($r > 0.60$), orta ($r = 0.30-0.60$) ve zayıf ($r < 0.30$) olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizler bir yazılım paketi (SPSS 22.0, SPSS Inc., Chicago, ABD) ile gerçekleştirildi. Değerlendirmelerde $p < 0,05$ olasılık değerleri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Küçük Hayvan Kliniği'ne sağlık kontrolü, aşılama, muayene ve tedavi amacıyla gelen toplamda 164 köpek değerlendirildi. Anamnez verilerinde çalışma sonucunu etkileyebilecek hastalık/ilaç kullanımı öyküsü bulunan, kan basıncı ölçümü sırasında belirgin stres özellikleri gösteren ya da osilometrik eğrinin uygun şekilde oluşmadığı, en az 6 tekrarlı "artefaktsız" ölçüm alınamayan köpekler çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak uygun özellikleri sağlayan 93 köpek çalışmaya dahil edilerek bilgileri kayıt altına alındı ve alt gruplara ayrılarak veriler incelendi.

Çalışmaya dahil edilen köpeklerin ırkları Melez (n=41), Golden retriever (n=6), Terrier (n=6), Alman çoban köpeği (n=5), English Cocker Spaniel (n=4), Dobermann (n=4), Kangal (n=3), Staffordshire Bull Terrier (n=3), Poodle (n=3), Pomeranian (n=3), Beagle (n=2), French Bulldog (n=2), Pointer (2), Pekingese (n=2), Weimaraner (n=2), Miniature Pinscher (n=2), Siberian Husky (n=1), Labrador retriever (n=1), Rottweiler (n=1) olarak kayıt altına alındı.

Çalışmaya dahil edilen köpeklerin %32'si (n=30) önceden belirlenmiş herhangi bir klinik ve laboratuvar bozukluğu olmayan aşılama ya da antiparaziter uygulamaları talep edilen köpeklerden oluştu. Anamnez bilgilerinde çalışma sonucunu etkileyebilecek hastalık/ilaç kullanımı öyküsü bulunmayan ve halsizlik, iştahsızlık gibi çeşitli şikayetler ile kliniğimize getirilen köpekler ise çalışma grubunun %68'ini (n=63) oluşturdu.

Kan basıncı ölçümü sonuçlarına göre köpekler American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) tarafından yayımlanan kedi ve köpeklerde hipertansiyonun tanı ve tedavi prosedürlerine yönelik rehberde belirtilen verilere göre iki ana sınıflandırma ile değerlendirilmiştir (Acierno ve diğerleri, 2018). İlk sınıflandırmada sistolik kan basıncı sınır değeri 140 mmHg olarak belirlenerek köpekler normotansif ve hipertansif olarak iki ana grupta değerlendirilmiştir. İkinci sınıflandırmada ise sistemik hipertansiyonun oluşturduğu hedef organ hasarına göre normotansif, prehipertansif, hipertansif ve şiddetli hipertansif olarak 4 farklı grup değerlendirilmiştir (Tablo 7). Bulgular sırasıyla iki alt bölüm halinde sunulmuştur.

4.1. Sistemik Hipertansiyonlu Köpeklerde Bulgular

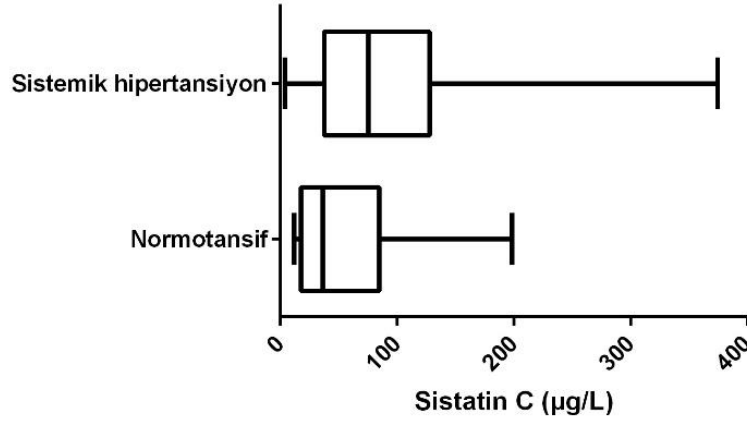
Köpeklerde sistemik hipertansiyonun görülme sıklığının belirlenmesine yönelik yapılan değerlendirmede çalışmaya dahil edilen 93 köpeğin 57'sinde (% 61) sistolik kan basıncı ortalaması 140 mmHg üzerinde tespit edilerek hipertansif olarak sınıflandırıldı.

Sistolik kan basıncı ortalamasına göre normotansif (n=36) ve hipertansif (n=57) olarak sınıflandırılan köpeklerin yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, beden sıcaklığı, kalp ve solunum frekansları, sistolik/diastolik/ortalama kan basıncı ile plazma sistatin C, üre ve kreatinin konsantrasyonları Tablo 8'de sunuldu.

Tablo 8. Sistemik hipertansiyonlu köpeklerin demografik bilgileri ile klinik ve laboratuvar bulguları

	Normotansif (SKB < 140; n=36)	Sistemik hipertansiyonlu (SKB > 140 n=57)	P
Yaş	3,5 ± 2,9 (4 ay-11 yaş)	4,1 ± 3,4 (4 ay-14 yaş)	0,463
Cinsiyet (dişi/erkek)	20/16	29/28	
Vücut ağırlığı (kg)	22 ± 13 (2-50)	18,4 ± 8,8 (4-40)	0,155
T (°C)	38,4 ± 0,4 (37-39,4)	38,6 ± 0,4 (37,9-40,2)	0,053
P (sayı/dk)	112 ± 13 (72-132)	110 ± 20 (70-156)	0,436
R (sayı/dk)	43 ± 13 (28-102)	47 ± 12 (24-88)	0,033
SKB (mmHg)	122 ± 10 (108-138)	170 ± 19 (140-212)	0,000
DKB (mmHg)	90 ± 14 (44-125)	107 ± 16 (61-142)	0,000
MAP (mmHg)	101 ± 11 (66-124)	128 ± 14 (89-153)	0,000
Sistatin C (µg/L)	52 ± 50 (11-198)	87 ± 68 (0,6-374)	0,006
Üre (mg/dL)	48 ± 16 (20-91)	59 ± 79 (15-600)	0,759
Kreatinin (mg/dL)	1,04 ± 0,2 (0,7 – 1,8)	1,41 ± 1,42 (0,5-10)	0,241

Sistemik hipertansiyonlu ve normotansif köpeklerin demografik bilgileri ile klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında sistemik hipertansiyonlu köpeklerde SKB, DKB, MAP ($p<0,001$) ve plazma sistatin C konsantrasyonları ($p<0,01$) anlamlı yüksek bulundu. Sistemik hipertansiyonlu ve normotansif köpeklerin plazma sistatin C konsantrasyonları Şekil 7'de gösterildi.



Şekil 7. Sistemik hipertansiyonlu ve normotansif köpeklerin plazma sistatin C konsantrasyonları

4.2. Hedef Organ Hasarı Riski Düzeyine Göre Sınıflandırılan Sistemik Hipertansiyonlu Köpeklerde Bulgular

Hedef organ hasarı düzeyine göre normotansif (n=36), prehipertansif (n=17), hipertansif (n=22) ve şiddetli hipertansif (n=18) olarak sınıflandırılan köpeklerin yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, beden sıcaklığı, kalp ve solunum frekansları, sistolik/diastolik/ortalama kan basıncı ile plazma sistatin C, üre ve kreatinin konsantrasyonları Tablo 9’da sunuldu.

Tablo 9. Hedef organ hasarı riski düzeyine göre sınıflandırılan köpeklerin demografik, klinik ve laboratuvar bulguları

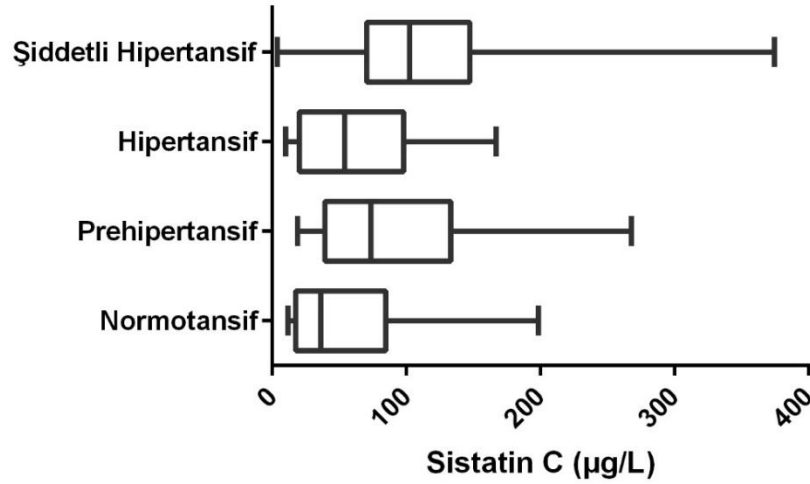
	Normotansif (SKB<140; n=36)	Prehipertansif (SKB 140-159; n=17)	Hipertansif (SKB 160-179; n=22)	Şiddetli hipertansif (SKB>180; n=18)	P
Yaş	3,5 ± 2,9 (4 ay-11 yaş)	3,9 ± 3,4 (3 ay-14 yaş)	3 ± 2 (5 ay-9 yaş)	5,6 ± 4,2 (4 ay-14 yaş)	0,200
Cinsiyet (dişi/erkek)	20/16	10/7	11/11	8/10	
Vücut ağırlığı (kg)	22 ± 13 (2-50)	15,2 ± 7,71 (5-28)	21,5 ± 9,5 (8-40)	17,6 ± 8,1 (4-35)	0,120
T (°C)	38,4 ± 0,4 (37-39,4)	38,6 ± 0,5 (38-39)	38,5 ± 0,3 (37,9-39,4)	38,6 ± 0,5 (38-40,2)	0,292
P (sayı/dk)	112 ± 13 (72-132)	110 ± 13 (90-136)	104 ± 18 (70-132)	119 ± 24 (72-156)	0,186
R (sayı/dk)	43 ± 13 (28-102)	46 ± 10 (28-62)	46 ± 13 (24-88)	49 ± 13 (24-72)	0,136
SKB (mmHg)	122 ± 10 (108-138)	148 ± 5 (140-158)	168 ± 4 (163-178)	194 ± 10 (180-212)	0,000
DKB (mmHg)	90 ± 14 (44-125)	93 ± 15 (61-118)	112 ± 13 (85-142)	113 ± 12 (88-136)	0,000
MAP (mmHg)	101 ± 11 (66-124)	112 ± 11 (89-131)	131 ± 9 (113-153)	140 ± 8 (127-153)	0,000
Sistatin C (µg/L)	52 ± 50 ^a (11-198)	89 ± 68 ^b (18-267)	64 ± 49 ^{ab} (0,8-166)	114 ± 81 ^{bc} (3,6-374)	0,008
Üre (mg/dL)	48 ± 16 ^a (20-91)	37 ± 16 ^b (15-77)	50 ± 26 ^{ab} (15-121)	89 ± 131 ^a (23-600)	0,039
Kreatinin (mg/dL)	1,04 ± 0,2 (0,7 – 1,8)	1,06 ± 0,33 (0,50-1,37)	1,09 ± 0,37 (0,6-2,4)	2,0 ± 2,31 (0,7-10)	0,147

*Aynı satırda farklı harfle gösterilen değerler arasındaki fark anlamlıdır.

Hedef organ hasarı riski düzeyine göre sınıflandırılan köpeklerin demografik, klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında gruplar arasında SKB, DKB, MAP ve plazma sistatin C ile üre konsantrasyonları arasındaki farklılıkların anlamlı olduğu görüldü. Plazma sistatin C konsantrasyonu prehipertansif (p<0,05) ve şiddetli hipertansif (p<0,001) gruplarda normotansif

gruba göre yüksek bulundu. Sistatin C konsantrasyonu hipertansif grupta da normotansif gruba göre yüksek belirlenmekle birlikte değişikliklerin istatistiksel anlamlı olmadığı gözlemlendi.

Plazma üre konsantrasyonu prehipertansif grupta normotansif ve şiddetli hipertansif gruplara göre anlamlı düşük ($p<0,01$) bulundu. Gruplar arasındaki diğer değişikliklerde istatistiksel anlam belirlenmedi. Hedef organ hasarı riski düzeyine göre sınıflandırılan köpeklerin plazma sistatin C konsantrasyonları Şekil 8’de özetlenmiştir.



Şekil 8. Hedef organ hasarı riski düzeyine göre sınıflandırılan köpeklerin plazma sistatin C konsantrasyonları

4.3. Plazma Sistatin C ve Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon Bulguları

Plazma sistatin C konsantrasyonu ve çalışmada değerlendirilen diğer parametreler arasındaki korelasyon analizlerinde normotansif grupta sistatin C ile vücut sıcaklığı arasında orta şiddette pozitif ($r=0,495$), solunum frekansı ile ise orta şiddette negatif ($r=-0,387$) korelasyon belirlenmiştir. Sistemik hipertansiyonlu grupta ise istatistiksel anlamlı bir korelasyon belirlenmemiştir. Hedef organ hasarı riski düzeyine göre gruplandırılan köpeklerde ise prehipertansif grupta sistatin C ile yaş arasında orta şiddette pozitif ($r=0,673$), hipertansif grupta ise kalp frekansı ile orta şiddette pozitif ($r=0,492$) korelasyon belirlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Son yıllarda kedi ve köpeklerde hipertansiyonun teşhisi ve yönetilmesinde önemli gelişmeler kaydedilmekle birlikte elde edilen bilgilerin halen yetersiz olduğu ifade edilmektedir. İnvaziv olmayan kan basıncı ölçüm cihazlarının daha yaygın kullanılmaya başlaması ile farklı hastalıkları olan kedi ve köpek popülasyonlarında hipertansiyon için risk faktörlerini ortaya koyabilmesine olanak sağlamıştır. Kan basıncının bir dakikadan diğerine değişkenlik göstermesi fizyolojik bir gerçektir. Güncel veriler non-invaziv yolla kan basıncı ölçümü yapan cihazların “altın standart” olarak ifade edilen invaziv ölçüm kadar kesin sonuçlar veremese de yüksek tansiyon nedeniyle hedef organ hasarı riski taşıyan hastaları belirlemek için kullanılabilirliğini göstermektedir. Ancak kan basıncı ölçümleri yanında, geçici yani durumsal hipertansiyonu hedef organ hasarına yol açan hipertansiyondan ayırmak için kullanılabilen biyobelirteçlere ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir. Bu çalışmada, köpeklerde sistemik kan basıncının non-invaziv yolla ölçülmesi ve hipertansiyon sıklığının belirlenmesi ile henüz gelişmekte olan literatüre katkı sağlanması, bunun yanında hipertansiyona bağlı hedef organ hasarının göstergesi olabilecek sistatin C konsantrasyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla değerlendirilen 93 köpeğin 57’sinde (% 61) sistolik kan basıncı ortalaması 140 mmHg üzerinde tespit edilerek sistemik hipertansiyonlu olarak sınıflandırıldı. Hedef organ hasarı riski düzeyine göre gruplandırılan köpekler normotansif (n=36), prehipertansif (n=17), hipertansif (n=22) ve şiddetli hipertansif (n=18) olarak alt gruplara ayrıldı.

Köpek ve kedilerde hipertansiyonun epidemiyolojisine yönelik gerçekleştirilen çalışmaların insanlarda gerçekleştirilen yüksek popülasyon bazlı çalışmalara göre halen çok yetersiz olduğu vurgulanmaktadır (Mahmood ve diğerleri, 2014; Kotchen ve diğerleri, 2011). Bu anlamda köpekler için “hipertansif” tanımını belirleyen sınır değerler yıllar içinde gözden geçirilerek yeniden tanımlanmıştır. 2007 ve 2018 yıllarında, American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) önerileri ile kedi ve köpeklerde hipertansiyonun tanımlanması ve yönetimi ile ilgili iki farklı rehber yayımlanmıştır (Brown ve diğerleri, 2007; Acierno ve diğerleri, 2018). Köpekler için belirtilen normotansiyon aralığı 2018 yılında yayımlanan rehberde 2007 yılına göre 10 mmHg azaltılarak 140 mmHg olarak belirtilmiştir (Acierno ve diğerleri, 2018). Köpeklerde akut ya da kronik renal yetmezlik, hiperadrenokortizm ve diabetes mellitus gibi sekonder hipertansiyona neden olabilecek durumlarda sistemik hipertansiyon

prevalansı % 100'e ulaşan oranlarda tespit edilmiştir (Tablo 1). İlgili çalışmalarda sistemik hipertansiyonu tanımlarken SKB sınır değeri 150/160/175/180/200 mmHg gibi değişken değerlerde seçilmekle birlikte ölçüm yöntemlerine ilgili bir standartın oluşturulması da mümkün olmamıştır. Daha önce belirtildiği gibi köpeklerde hipertansiyonun epidemiyolojisine yönelik gerçekleştirilen çalışmalar halen başlangıç aşamasındadır (Mahmood ve diğerleri, 2014; Kotchen ve diğerleri, 2011). Bu çalışmada değerlendirilen 93 köpeğin 57'sinde (% 61) sistolik kan basıncı ortalaması 140 mmHg üzerinde tespit edilerek sistemik hipertansiyonlu olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmamızda sekonder hipertansiyona neden olabilecek etiyolojiler yeterince detaylandırılmamakla birlikte hipertansiyon prevalansının bizim çalışma grubumuzda %61 gibi yüksek bir değerde olduğu ortaya konulmuştur. Böbrek, göz, beyin, kalp ve damar sistemi gibi hedef organ hasar riski sınıflandırması yapıldığında 93 köpeğin %18'i prehipertansif, %23'ü hipertansif ve %19'u şiddetli hipertansif olarak belirlenmiştir. Bu değerler hipertansiyon ve hipertansiyona bağlı organ hasarı riskinin köpek popülasyonlarında oldukça yaygın olabileceği noktasında önemli veri oluşturmaktadır.

Genel olarak, köpek ve kedilerde yapılan çalışmalarda kan basıncının yaşa ve bazı durumlarda cinsiyete bağlı olarak değişkenlik gösterdiği belirtilmektedir (Bodey ve Michell 1996; Bodey ve Sansom 1998; Payne, 2017). Köpeklerde popülasyona dayalı gözlemsel araştırmaların bazılarında kan basıncının yaşla birlikte artış gösterirken (Bodey ve Michell 1996; Bright ve Dentino, 2002), bazı çalışmalarda (Mishina, 1997; Remillard, 1991; Meurs, 2000) yaşla birlikte gerçekleşen değişimlerin anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Cinsiyetle ilgili olarak ise birçok çalışma erkek köpeklerde kan basıncının daha yüksek olduğunu belirtirken (Mishina, 1997; Bodey ve Michell, 1996; Bright ve Dentino, 2002; Schellenberg, 2007), bazı çalışmalarda ise erkek ve dişiler arasında anlamlı fark belirlenememiştir (Surman, 2012). Sunulan çalışmada hipertansiyona ya da organ hasarına göre gruplandırılan köpekler arasında yaş ve cinsiyete bağlı değişikliklerin istatistiksel anlam oluşturmadığı belirlenmiştir. Bu kapsamda elde edilen sonuçlar daha önce gerçekleştirilen bazı çalışmalar (Mishina, 1997; Remillard, 1991; Meurs, 2000; Surman, 2012) ile benzerlik göstermektedir. Köpeklerde ve kedilerde kan basıncında yaş ve cinsiyete bağlı farklılıklar insanlarda gözlemlenene benzer olarak ifade edilmektedir. Ancak genellikle az sayıda bireyi içeren çalışmalarda değerlendirilmiştir. Oysa insanlardaki popülasyon çalışmaları genellikle binlerce bireyi kapsadığı dikkat çekmektedir. Dolayısıyla çalışmamız sonuçlarının yorumlanmasında olgu sayısının sınırlı olmasının göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

İrkin köpeklerde kan basıncını etkilediği bildirilmiştir. Bildirilen temel fark, çoğu av köpeğinin diğer köpek türlerinden daha yüksek kan basıncına sahip olmasıdır (Bodey ve Michell, 1996). Greyhoundların yaklaşık üçte ikisinde kan basıncının > 160 mmHg olarak belirlendiği ifade edilmektedir (Bright ve Dentino, 2002). Bununla birlikte, kan basıncındaki bu artış, tüm ırklar için geçerli değildir örneğin İrlanda kurt köpeklerinin kan basıncının oldukça düşük olduğu bildirilmektedir (Bright ve Dentino, 2002). Bu çalışmaya dahil edilen köpeklerde ırklar kayıt altına alınmış fakat belirli ırkların yeter sayıda bireyle öne çıktığı gruplandırma yapılamadığı için istatistiksel değerlendirme gerçekleştirilmemiştir.

Doğru, tekrarlanabilir ve güvenilir kan basıncı ölçümü, köpeklerde ve kedilerde normotansiyonun belirlenmesi ve hipertansiyonun tanımlanması için oldukça önemlidir. Doğrudan arteriyel kateterizasyon, kan basıncının değerlendirilmesi için altın standart olarak kabul edilmekle birlikte ekipman gereklilikleri ve uygulamaya bağlı oluşabilecek komplikasyonlar (iskemi, tromboz, emboli, sekonder enfeksiyonlar) nedeniyle günlük kullanım için pratik değildir. Klinik olarak, non-invaziv yöntemler basit olmaları, hızlı ölçüm sağlamaları ve hastada daha az strese neden olmaları nedeniyle daha çok kullanılmaktadır (Acierno ve diğerleri, 2018). Son yıllarda kedi ve köpeklerde kan basıncı ölçümüne özgü üretilen osilometrik cihazların sayısı artış göstermektedir. Bu çalışmada, Amerika Birleşik Devletleri'nde üretilen Ramsey Medikal firmasının petMAP Graphic II cihazı kullanıldı. Bu cihazda ölçüm aşamasında ekran üzerindeki grafikten arteriyel duvar pulzasyonları takip edilerek kötü ya da uygun olmayan ölçümler değerlendirmeye alınmayabilmektedir. İlgili cihaz daha önce gerçekleştirilen çeşitli çalışmalarda da kullanılmış ve farklı ölçüm yöntemleri ya da cihazlarla karşılaştırılarak köpeklerde uygunluğu bildirilmiştir (Shih ve diğerleri, 2010; Tebaldi ve diğerleri, 2012; Da Silva ve diğerleri, 2013; Vacho ve diğerleri, 2014; Lyberg ve diğerleri, 2021).

Sistemik hipertansiyon sonucu kan basıncındaki yükselme doku ve organlara devam eden zararlar verebildiği bilinmektedir. Hipertansiyonun oluşturduğu zarardan en fazla etkilenen organ ve dokuların böbrek, göz, beyin, kalp ve kan damarları olduğu ifade edilmektedir (Acierno ve diğerleri, 2018). Hipertansiyon, hem deneysel çalışmalarda hem de doğal olarak ortaya çıkan hastalıklarda insanlar, kedi ve köpekler dahil olmak üzere çeşitli türlerde tanımlanmış proteinüri ve histolojik böbrek hasarı ile ilişkilendirilmiştir. Böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi için altın standart glomerüler filtrasyon hızının ölçülmesidir (Brown ve diğerleri, 1996). Ancak cihaz gereklilikleri ve maliyeti nedeniyle yaygın olarak yapılamamaktadır. Bunun yerine, böbrek fonksiyonu genellikle serum üre nitrojeni ve kreatinin

düzeyleri ölçülerek değerlendirilmekte fakat bu parametreler beslenme durumu, vücut ağırlığı, kas kütlesi ve cins gibi böbrek fonksiyonu dışındaki faktörlerden etkilenebilmektedir (Feeman ve diğerleri, 2003; Parker ve Freeman, 2011). Ayrıca, glomerüler filtrasyon hızı % 75 azalınca kadar serum kreatinin konsantrasyonu artış göstermeyebilmektedir. Bu nedenlerle uzun yıllardır akut ya da kronik böbrek fonksiyon bozukluklarında kullanılabilecek yeni biyobelirteçler araştırılmaktadır (Zhao ve diğerleri, 2020). Sistatin C konsantrasyonu çeşitli türlerde glomerüler filtrasyon hızı için bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır. İnsanlarda, glomerüler filtrasyon hızındaki azalmanın serum sistatin C konsantrasyonları ile serum kreatin seviyelerine göre daha duyarlı olarak belirlenebildiği gösterilmiştir (Laterza ve diğerleri, 2002; Peralta ve diğerleri, 2011). İnsanlarda kronik böbrek hastalığının erken tespiti için (Hari ve diğerleri, 2014) ve böbrek fonksiyonlarının prognostik bir faktörü olarak (Wu ve diğerleri, 2010) değerlendirilmiştir. Köpeklerde 2000'li yılların başından bu yana sistatin C konsantrasyonu böbrek fonksiyonunun değerlendirildiği çalışmalar konu olmuştur (Tablo 6). Bu nedenle çalışmamızda köpeklerde sistemik hipertansiyon ve bu duruma bağlı böbrek hasarı riskinin tahminlenmesine yönelik plazma sistatin C konsantrasyonu değerlendirilmiştir.

Sistemik hipertansiyon ve sistatin C konsantrasyonlarının aralarındaki ilişki insanlarda gerçekleştirilen bazı çalışmalarda incelenmiştir. Prats ve diğerleri (2010), 49 insanda gerçekleştirilen bir çalışmada hipertansif hastalarda sistatin C'nin sol ventrikül ile yakından ilişkisi olduğu ve kardiyak hipertrofi için biyobelirteç olabileceği ifade edilmiştir. Saldago ve diğerleri (2012), primer hipertansiyonlu 199 hastada kardiyovasküler hastalıklarda sistatin C değerlendirilmiştir. Anılan çalışmada sistatin C'nin normal böbrek fonksiyonuna sahip hipertansif deneklerde hem böbrek fonksiyonundaki hafif düşüşleri tespit etmek hem de kardiyovasküler olay riskini önlemek için bir tarama belirteci olarak kullanılabilirliği ifade edilmiştir. Omaygenç ve diğerleri (2020), 1037 insanda gerçekleştirdikleri çalışmada hipertansiyon ilacı kullanmayan ve serum kreatinin konsantrasyonu normal olan hastalarda sistatin C düzeylerinin artış gösterebileceğini ifade etmiştir. Zhao ve diğerleri (2020), 279 esansiyel hipertansiyonlu, koroner kalp hastası ve gönüllü gruplardan oluşan insanda sistatin C düzeyleri araştırılmıştır. Sonuç olarak hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı olan hastalarda dolaşımdaki sistatin C düzeylerinin arttığını ve koroner arter hastalığının şiddeti ile korelasyon gösterdiği ortaya koyulmuştur.

Bu çalışmada plazma sistatin C konsantrasyonu sistemik hipertansiyonlu köpeklerde kan basıncı referans değerlerde tespit edilen köpeklere göre yüksek ($p<0,01$) bulunmuştur. Hedef organ hasarı riski sınıflandırmasında ise prehipertansif ($p<0,05$) ve şiddetli hipertansif

($p < 0,001$) gruplarda normotansif gruba göre yüksek bulundu. Elde edilen verilerin hipertansiyonlu insanlarda gerçekleştirilen çalışmalarla (Prats ve diğerleri, 2010; Saldago ve diğerleri, 2012; Omaygenç ve diğerleri, 2020; Zhao ve diğerleri, 2020) uyumlu olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada sistatin C düzeylerinde belirlenen artışın hipertansiyona bağlı hedef organ hasarı nedeniyle oluşabileceği öne sürülebilir. Bununla birlikte sınırlı sayıda olguda tek sefer örnekleme gerçekleştirilmesi, renal ve kardiyovasküler sistem bozukluklarına dair daha detaylı incelemelerin (diğer biyobelirteçler, görüntüleme, histopatoloji) yapılamaması çalışmamızdaki kısıtlayıcı faktörler olarak öne çıkmaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada değerlendirilen 93 köpeğin 57'sinde (%61) sistolik kan basıncı ortalaması 140 mmHg üzerinde tespit edilerek sistemik hipertansiyonlu olarak tanımlanmıştır. Böbrek, göz, beyin, kalp ve damar sistemi gibi hedef organ hasar riski sınıflandırması yapıldığında 93 köpeğin %18'i prehipertansif, %23'ü hipertansif ve %19'u şiddetli hipertansif olarak belirlenmiştir. Bu değerler sistemik hipertansiyon ve hipertansiyona bağlı organ hasarı riskinin köpek popülasyonlarında oldukça yaygın olabileceği noktasında önemli veri oluşturmaktadır. Klinik veteriner hekimlikte sistemik kan basıncının değerlendirilmesi özellikle hedef organ hasarı riski düşünüldüğünde hastalıkların erken tanısı, önleyici tedavilerin planlanması ve hastanın yaşam kalitesinin artırılması yönüyle oldukça önemli olabileceği düşünüldü. Köpeklerde çeşitli durumlarda ve daha büyük popülasyonlarda, tekrarlı, klinik ve ev ortamında kan basıncı ölçümü ve bu değerlerin raporlanması yeni gelişmekte olan literatüre katkı sağlayabilecektir.

Plazma sistatin C konsantrasyonu sistemik hipertansiyonlu köpeklerde kan basıncı referans değerlerde tespit edilen köpeklere göre yüksek ($p<0,01$) bulunmuştur. Hedef organ hasarı riski sınıflandırmasında plazma sistatin C konsantrasyonu prehipertansif ($p<0,05$) ve şiddetli hipertansif ($p<0,001$) gruplarda normotansif gruba göre yüksek bulundu. Sonuç olarak sistemik hipertansiyonlu köpeklerde sistatin C seviyelerinin yükselebileceği ve bu durumun hipertansiyona bağlı hedef organ hasarı nedeniyle oluşabileceği öne sürülebilir. Ancak bu bilgilerin daha fazla olgu sayısı ve böbrek fonksiyonunun daha detaylı incelendiği çalışmalarla geliştirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Abrahamson, M., Olafsson, I., Palsdottir, A., Ulvsbäck, M., Lundwall, Å., Jensson, O., Grubb, A. (1990). Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochemical Journal*, 268(2), 287-294.
- Acierno, M. J., Brown, S., Coleman, A. E., Jepson, R. E., Papich, M., Stepien, R. L., Syme, H. M. (2020). ACVIM consensus statement: guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Japanese Association of Veterinary Nephrology And Urology*, 12(1), 30-49.
- 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(1), 45-51.
- Alpert, B. S., Quinn, D., Gallick, D. (2014). Oscillometric blood pressure: a review for clinicians. *Journal of the American Society of Hypertension*, 8(12), 930-938.
- Anderson, L. J., & Fisher, E. W. (1968). The blood pressure in canine interstitial nephritis. *Research in Veterinary Science*, 9(4), 304-313.
- Babbs, C. F. (2012). Oscillometric measurement of systolic and diastolic blood pressures validated in a physiologic mathematical model. *Biomedical Engineering Online*, 11(1), 1-22.
- Binns, S. H., Sisson, D. D., Buoscio, D. A., Schaeffer, D. J. (1995). Doppler ultrasonographic, oscillometric sphygmomanometric, and photoplethysmographic techniques for noninvasive blood pressure measurement in anesthetized cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 9(6), 405-414.
- Bodey, A. R., Michell, A. R. (1996). Epidemiological study of blood Sressure in omestic dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 37(3), 116-125.
- Bodey, A. R., Sansom, J. (1998). Epidemiological study of blood pressure in domestic cats. *Journal of Small Animal Practice*, 39(12), 567-573.
- Bosiack, A. P., Mann, F. A., Dodam, J. R., Wagner-Mann, C. C., Branson, K. R. (2010). Comparison of ultrasonic Doppler flow monitor, oscillometric, and direct arterial blood

- pressure measurements in ill dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 20(2), 207-215.
- Braga, L. D. S., Navasconi, T. R., Leatte, E. P., Skraba, C. M., Silveira, T. G. V., Ribas-Silva, R. C. (2015). Presence of anti-Leishmania (Viannia) braziliensis antibodies in blood donors in the West-Central region of the State of Paraná, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 48, 622-625.
- Braun, J. P., Perxachs, A., Pe, D., De La Farge, F. (2002). Plasma cystatin C in the dog: reference values and variations with renal failure. *Comparative Clinical Pathology*, 11(1), 44-49.
- Bright, J. M., Dentino, M. (2002). Indirect arterial blood pressure measurement in nonsedated Irish Wolfhounds: reference values for the breed. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 38(6), 521-526.
- Brown, S., Atkins, C., Bagley, R., Carr, A., Cowgill, L., Davidson, M., ... Stepien, R. (2007). Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(3), 542-558.
- Buranakarl, C., Ankanaporn, K., Thammacharoen, S., Trisiriroj, M., Maleeratmongkol, T., Thongchai, P., Panasjaroen, S. (2007). Relationships between degree of azotaemia and blood pressure, urinary protein: creatinine ratio and fractional excretion of electrolytes in dogs with renal azotaemia. *Veterinary Research Communications*, 31(3), 245-257.
- Choi, B. S., Moon, H. S., Seo, S. H., Hyun, C. (2016). Evaluation of serum cystatin-C and symmetric dimethylarginine concentrations in dogs with heart failure from chronic mitral valvular insufficiency. *Journal of Veterinary Medical Science*, 16-0188.
- Cortadellas, O., del Palacio, M. J. F., Bayón, A., Albert, A., Talavera, J. (2006). Systemic hypertension in dogs with leishmaniasis: prevalence and clinical consequences. *Journal Of Veterinary Internal Medicine*, 20(4), 941-947.
- da Silva, C. R. A., Silva, F. L., Viana, G. E. N., Azevedo, G. M., de Brito, F. C., Costa, A. P. R. (2013). Methods of diagnosis direct and indirect blood pressure in dogs anesthetized. *Acta Veterinaria Brasilica*, 7(Suppl. 1), 15-16.
- Eom, N. Y., Choi, E. S., Song, J. H., Lee, H. C., Jung, D. I. (2016). Clinical Relevance of Cystatin C as a Renal Marker in Dogs with Chronic Mitral Valve Insufficiency. *Journal of Veterinary Clinics*, 33(2), 81-86.

- Filler, G., Bökenkamp, A., Hofmann, W., Le Bricon, T., Martínez-Brú, C., Grubb, A. (2005). Cystatin C as a marker of GFR—history, indications, and future research. *Clinical Biochemistry*, 38(1), 1-8.
- Finco, D. R., Brown, S. A., Crowell, W. A., Barsanti, J. A. (1991). Exogenous creatinine clearance as a measure of glomerular filtration rate in dogs with reduced renal mass. *American Journal of Veterinary Research*, 52(7), 1029-1032.
- Fracassi, F., Corradini, S., Floriano, D., Boari, A., Aste, G., Pietra, M., ... Dondi, F. (2015). Prognostic factors for survival in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism treated with trilostane. *Veterinary Record*, 176(2), 49-49.
- Francey, T., Cowgill, L. D. (2004). Hypertension in dogs with severe acute renal failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(3), 418.
- Freeman, R. V., Mehta, R. H., Al Badr, W., Cooper, J. V., Kline-Rogers, E., Eagle, K. A. (2003). Influence of concurrent renal dysfunction on outcomes of patients with acute coronary syndromes and implications of the use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Journal of The American College Of Cardiology*, 41(5), 718-724.
- Freeman, R. V., Mehta, R. H., Al Badr, W., Cooper, J. V., Kline-Rogers, E., & Eagle, K. A. (2003). Influence of concurrent renal dysfunction on outcomes of patients with acute coronary syndromes and implications of the use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*, 41(5), 718-724.
- García-Martínez, J. D., Martínez-Subiela, S., Tvarijonavičiute, A., Caldin, M., Ceron, J. J. (2015). Urinary ferritin and cystatin C concentrations at different stages of kidney disease in leishmaniotic dogs. *Research in Veterinary Science*, 99, 204-207.
- Geigy, C. A., Schweighauser, A., Doherr, M., Francey, T. (2011). Occurrence of systemic hypertension in dogs with acute kidney injury and treatment with amlodipine besylate. *Journal of Small Animal Practice*, 52(7), 340-346.
- Glória, A. P. R., Monteiro, E. R., Nunes Junior, J. S., Rangel, J., Campagnol, D. (2015). Agreement between the Petmap oscillometric device and Doppler ultrasonic for systolic blood pressure measurement in conscious dogs. *Acta Scientiae Veterinariae*, 43.
- Gouni, V., Tissier, R., Misbach, C., Balouka, D., Bueno, H., Pouchelon, J. L., ... Chetboul, V. (2015). Influence of the observer's level of experience on systolic and diastolic arterial

blood pressure measurements using Doppler ultrasonography in healthy conscious cats. *Journal of Feline Medicine And Surgery*, 17(2), 94-100.

Haberman, C. E., Morgan, J. D., Kang, C. W., Brown, S. A. (2004). Evaluation of Doppler ultrasonic and oscillometric methods of indirect blood pressure measurement in cats. *The International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 2(4), 279-289.

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 Pediatrics*, 51(4), 273-277.

Hoffman, J. M., Lourenço, B. N., Promislow, D. E. L., Creevy, K. E. (2018). Canine hyperadrenocorticism associations with signalment, selected comorbidities and mortality within North American veterinary teaching hospitals. *Journal of Small Animal Practice*, 59(11), 681-690.

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. *Research in Veterinary Science*, 119, 122-126.

Jacob, F., Polzin, D. J., Osborne, C. A., Neaton, J. D., Lekcharoensuk, C., Allen, T. A., ... Swanson, L. L. (2003). Association between initial systolic blood pressure and risk of developing a uremic crisis or of dying in dogs with chronic renal failure. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 222(3), 322-329.

Jacob, F., Polzin, D. J., Osborne, C. A., Neaton, J. D., Lekcharoensuk, C., Allen, T. A., ... Swanson, L. L. (2003). Association between initial systolic blood pressure and risk of developing a uremic crisis or of dying in dogs with chronic renal failure. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 222(3), 322-329.

Jensen, A. L., Bomholt, M., Moe, L. (2001). Preliminary evaluation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay (PETIA) for the determination of serum cystatin C-like immunoreactivity in dogs. *Veterinary Clinical Pathology*, 30(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. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 357(4), 1130-1134.

Kotchen, T. A. (2011). Historical trends and milestones in hypertension research: a model of the process of translational research. *Hypertension*, 58(4), 522-538.

- Laterza, O. F., Price, C. P., Scott, M. G. (2002). Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate?. *Clinical Chemistry*, 48(5), 699-707.
- Lien, Y. H., Hsiang, T. Y., Huang, H. P. (2010). Associations among systemic blood pressure, microalbuminuria and albuminuria in dogs affected with pituitary-and adrenal-dependent hyperadrenocorticism. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 52(1), 1-6.
- Lyberg, M., Ljungvall, I., Häggström, J., Ahlund, E., Pelander, L. (2021). Impact of equipment and handling on systolic blood pressure measurements in conscious dogs in an animal hospital environment. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(2), 739-746.
- Mahmood, S. S., Levy, D., Vasan, R. S., Wang, T. J. (2014). The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *The Lancet*, 383(9921), 999-1008.
- Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G., ... Zamorano, J. L. (2007). Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 28(12), 1462-1536.
- Marino, C. L., Cober, R. E., Iazbik, M. C., Couto, C. G. (2011). White-coat effect on systemic blood pressure in retired racing greyhounds. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(4), 861-865.
- 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. *Veterinary Clinical Pathology*, 45(2), 320-329.
- 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. *Veterinary Clinical Pathology*, 45(2), 320-329.
- Meurs, K. M., Miller, M. W., Slater, M. R., Glaze, K. (2000). Arterial blood pressure measurement in a population of healthy geriatric dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 36(6), 497-500.

- Mishina, M., Watanabe, T., Fujii, K., Maeda, H., Wakao, Y., Takahashi, M. (1997). A clinical evaluation of blood pressure through non-invasive measurement using the oscillometric procedure in conscious dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 59(11).
- Miceli, D. D., Vidal, P. N., Batter, M. F. C., Pignataro, O., Castillo, V. A. (2018). Metformin reduces insulin resistance and the tendency toward hyperglycaemia and dyslipidaemia in dogs with hyperadrenocorticism. *Open Veterinary Journal*, 8(2), 193-199.
- Michell, A. R., Bodey, A. R., Gleadhill, A. (1997). Absence of hypertension in dogs with renal insufficiency. *Renal Failure*, 19(1), 61-68.
- 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*, 20-0201.
- Monti, P., Benchekroun, G., Berlato, D., Archer, J. (2012). Initial evaluation of canine urinary cystatin C as a marker of renal tubular function. *Journal of Small Animal Practice*, 53(5), 254-259.
- Mooney, A. P., Mawby, D. I., Price, J. M., Whittemore, J. C. (2017). Effects of various factors on Doppler flow ultrasonic radial and coccygeal artery systolic blood pressure measurements in privately-owned, conscious dogs. *Peer Journals*, 5, e3101.
- Novellas, R., Ruiz de Gopegui, R., Espada, Y. (2008). Determination of renal vascular resistance in dogs with diabetes mellitus and hyperadrenocorticism. *Veterinary Record*, 163(20), 592-595.
- Omaygenç, M. O., Özcan, Ö. U., Çakal, B., Karaca, O. (2020). Cystatin C and uncontrolled hypertension. *Anatolian Journal of Cardiology*, 24(5), 309.
- Ortega, T. M., Feldman, E. C., Nelson, R. W., Willits, N., Cowgill, L. D. (1996). Systemic arterial blood pressure and urine protein/creatinine ratio in dogs with hyperadrenocorticism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 209(10), 1724-1729.
- Parker, V. J., Freeman, L. M. (2011). Association between body condition and survival in dogs with acquired chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(6), 1306-1311.

- Pasa, S., Bayramli, G., Atasoy, A., Karul, A., Ertug, S., Toz, S. O. (2009). Evaluation of serum cystatin-C in dogs with visceral leishmaniasis. *Veterinary Research Communications*, 33(6), 529-534.
- Payne, R. A., Wilkinson, I. B., Webb, D. J. (2010). Arterial stiffness and hypertension: emerging concepts. *Hypertension*, 55(1), 9-14.
- Pekmez, D., Ural, K., Aysul, N., Güzel, M., Çiftçi, G. (2015). Assessment of renal function using canine Cystatin-C levels in canine babesiosis and ehrlichiosis. *Acta Veterinaria*, 65(1).
- 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., 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.
- Petrič, A. D., Petra, Z., Jerneja, S., Alenka, S. (2010). Comparison of high definition oscillometric and Doppler ultrasonic devices for measuring blood pressure in anaesthetised cats. *Journal of Feline Medicine And Surgery*, 12(10), 731-737.
- Polzin, D. J. (1995). Chronic renal failure. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 1734-1760.
- Prats, M., Font, R., Bardají, A., Gutierrez, C., Lalana, M., Vilanova, A., Martinez-Vea, A. (2010). Cystatin C and cardiac hypertrophy in primary hypertension. *Blood pressure*, 19(1), 20-25.
- Prause, L. C., Grauer, G. F. (1998). Association of gastrointestinal hemorrhage with increased blood urea nitrogen and BUN/creatinine ratio in dogs: a literature review and retrospective study. *Veterinary Clinical Pathology*, 27(4), 107-111.
- Rapoport, G. S., Stepien, R. L. (2001). Direct arterial blood pressure measurement in 54 dogs presented for systemic hypertension screening 1998-2001. In *Proc 11th European College of Veterinary Internal Medicine Annual Congress* (Vol. 62).

- Rattez, E. P., Reynolds, B. S., Concordet, D., Layssol-Lamour, C. J., Segalen, M. M., Chetboul, V., Lefebvre, H. P. (2010). Within-day and between-day variability of blood pressure measurement in healthy conscious Beagle dogs using a new oscillometric device. *Journal of Veterinary Cardiology*, 12(1), 35-40.
- Remillard, R. L., Ross, J. N., Eddy, J. B. (1991). Variance of indirect blood pressure measurements and prevalence of hypertension in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 52(4), 561-565.
- Salgado, J. V., França, A. K., Cabral, N. A., Lages, J., Ribeiro, V. S., Santos, A. M., Salgado, B. J. (2013). Cystatin C, kidney function, and cardiovascular risk factors in primary hypertension. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 59(1), 21-27.
- Sansom, J., Rogers, K., Wood, J. L. (2004). Blood pressure assessment in healthy cats and cats with hypertensive retinopathy. *American Journal of Veterinary Research*, 65(2), 245-252.
- Schellenberg, S., Mettler, M., Gentilini, F., Portmann, R., Glaus, T. M., Reusch, C. E. (2008). The effects of hydrocortisone on systemic arterial blood pressure and urinary protein excretion in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(2), 273-2.
- Shaw, D., Ihle, S. (1997). Urinary tract disease and fluid and electrolyte disorders. *Small Animal Internal Medicine*, 323-377.
- Silva, D. A. S., Petroski, E. L., Peres, M. A. (2013). Accuracy and measures of association of anthropometric indexes of obesity to identify the presence of hypertension in adults: a population-based study in Southern Brazil. *European Journal of Nutrition*, 52(1), 237-246.
- Souza, E. M., Arndt, M. H., Gomes, M. G., Val, A. P. C., Leme, F. O. P. (2018). Cistatina C sérica em cães criticamente enfermos em UTI. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 38, 1981-1988.
- Stepien, R. L., Rapoport, G. S., Henik, R. A., Wenholz, L., Thomas, C. B. (2003). Comparative diagnostic test characteristics of oscillometric and Doppler ultrasonographic methods in the detection of systolic hypertension in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(1), 65-72.
- Struble, A. L., Feldman, E. C., Nelson, R. W., Kass, P. H. (1998). Systemic hypertension and proteinuria in dogs with diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213(6), 822-825.

- Surman, S., Couto, C. G., Dibartola, S. P., Chew, D. J. (2012). Arterial blood pressure, proteinuria, and renal histopathology in clinically healthy retired racing greyhounds. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(6), 1320-1329.
- Syme, H. M., Barber, P. J., Markwell, P. J., Elliott, J. (2002). Prevalence of systolic hypertension in cats with chronic renal failure at initial evaluation. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 220(12), 1799-1804.
- Taylor, S. S., Sparkes, A. H., Briscoe, K., Carter, J., Sala, S. C., Jepson, R. E., ... Scansen, B. A. (2017). ISFM consensus guidelines on the diagnosis and management of hypertension in cats. *Journal of Feline Medicine And Surgery*. 19(3), 288-303.
- Tebaldi, M., Lourenço, M. L. G., Machado, L. H. A., Sudano, M. J., Carvalho, L. R. (2012). Study of blood pressure by the indirect oscillometric method (petmap®) in domestic unanesthetized dogs. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 64(6), 1456-1464.
- Tenstad, O., Roald, A. B., Grubb, A., Aukland, K. (1996). Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scandinavian Journal of Clinical And Laboratory Investigation*, 56(5), 409-414.
- Tsai, J. P., Wu, S. W., Hung, T. W., Kao, W. T., Hong, C. L., Lian, J. D., Chang, H. R. (2010, December). Diagnostic performance of serum cystatin C and serum creatinine in the prediction of chronic kidney disease in renal transplant recipients. In *Transplantation proceedings* (Vol. 42, No. 10, pp. 4530-4533)
- Uzlu, E., Çitil M. (2014). Systemic Hypertension in cats and dogs. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 5(1).
- Vachon, C., Belanger, M. C., Burns, P. M. (2014). Evaluation of oscillometric and Doppler ultrasonic devices for blood pressure measurements in anesthetized and conscious dogs. *Research in Veterinary Science*, 97(1), 111-117.
- Wessale, J. L., Smith, L. A., Reid, M., Janas, W., Carter, A. B., Geddes, L. A. (1985). Indirect auscultatory systolic and diastolic pressures in the anesthetized dog. *American Journal of Veterinary Research*, 46(10), 2129-2132.
- Wu, C. K., Lin, J. W., Caffrey, J. L., Chang, M. H., Hwang, J. J., Lin, Y. S. (2010). Cystatin C and long-term mortality among subjects with normal creatinine-based estimated glomerular filtration rates: NHANES III (Third National Health and Nutrition

Examination Survey). *Journal of the American College of Cardiology*, 56(23), 1930-1936.

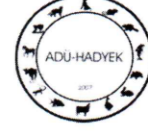
Zhao, M., Che, Q., Zhang, Y., Qian, X., Huang, T. (2020). Expression and clinical significance of serum cystatin C in patients with hypertension and coronary heart disease. *Medicine*, 99(22), e20029.

EKLER

Ek – 1



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(AYDIN ADÜ-HADYEK)



Aydın, 28/08/2019

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2019 Yılı VIII. Oturum
Sayı : 64583101/2019/086
Proje Başlığı : Sistemik Hipertansiyonlu Köpeklerde Plazma Sistatin-C Konsantrasyonunun Değerlendirilmesi.
Proje Yürütücüsü : Mehmet GÜLTEKİN
Proje Ekibi : Engin ŞİMŞEK

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:

İnsan embriyosu ve fütusu kullanılması
İnsan embriyosu ve fütusu dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

Hayvan Çalışması

İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.

Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİN
Başkan

Prof. Dr. Furhan DOST
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. İşıl SÖNMEZ
Üye

Prof. Dr. Deniz ÇOBAN
Üye

Prof. Dr. Yücel KOCA
Üye

Doç. Dr. Evrim DERELİ FİDAN
Üye

(Yıllık İzinli)
Vet. Hek. Dr. Serdar AKTAŞ
Üye

Vet. Hek. Dr. Birgül ÜNAL
Üye

Vet. Hek. Dr. Asude Gülçe GÜLER
Üye

(Toplantıya Katılmadı)
Yurdağül ALTINBAŞ
Üye

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

Ek - 2

BİLGİ ONAM FORMU

Tarih

Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları ABD Öğretim Üyesi Doç. Dr. Mehmet GÜLTEKİN'in yürütücüsü olduğu '*Sistemik Hipertansiyonlu Köpeklerde Plazma Sistatin C Konsantrasyonunun Değerlendirilmesi*' başlıklı çalışma için sahip olduğum köpekten kan örnekleri alınarak laboratuvar analizlerinin gerçekleştirileceği ve toplanan verilerin bu çalışma dışında başka herhangi bir çalışma için kullanılmayacağı sözlü ve yazılı olarak şahsıma bildirilmiştir.

Hayvan sahibi olarak, köpeğimin yukarıda adı geçen çalışmada yer almasını kabul ediyorum.

ADRES

Hasta Sahibinin Adı Soyadı

İMZA

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLİMSEL ETİK BEYANI

“Sistemik Hipertansiyonlu Köpeklerde Plazma Sistatin C Konsantrasyonunun Değerlendirilmesi” başlıklı Yüksek Lisans tezindeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Engin ŞİMŞEK

30/07/2021

ÖZ GEÇMİŞ

Soyadı, Adı : ŞİMŞEK Engin
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : Yeşilyurt / 24.02.1993
Telefon : 0 545 792 15 13
E-posta : eenginsimsek@hotmail.com
Yabancı dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Lisans	Selçuk Üniversitesi / Veteriner Fakültesi	2017

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2017-2018	Antlara Hayvan Hastanesi	Veteriner Hekim
2018-Halen	International Veterinary Hospital	Veteriner Hekim

AKADEMİK YAYINLAR

1. SEMİNERLER

Ekim 2019 - Kedi ve Köpeklerde Sistemik Hipertansiyon Semineri

Danışman: Doç. Dr. Mehmet GÜLTEKİN

Veteriner Hekim Engin ŞİMŞEK

2. PROJELER

VTF – 20019 : Sistemik Hipertansiyonlu Köpeklerde Plazma Sistatin C Konsantrasyonunun Değerlendirilmesi – ADÜ Bilimsel Araştırma Projeleri, 2020.