



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**



DOKTORA TEZİ

**KRONİK KALP YETMEZLİĞİNE SAHİP KÖPEKLERDE
VİTAMİN D ve E METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Florim KOLLÇAKU

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Abdullah KAYAR**

Veterinerlik İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Veterinerlik İç Hastalıkları, Doktora Programı

Kasım, 2024

TEZ KABUL VE ONAYI

Florim KOLLÇAKU tarafından, **Prof. Dr. Abdullah KAYAR** danışmanlığında hazırlanan "**KRONİK KALP YETMEZLİĞİNE SAHİP KÖPEKLERDE VİTAMİN D VE E METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ**" başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından **12/11/2024** tarihinde yapılan sınav sonucunda **oy birliği** ile başarılı bulunarak **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

	İmza	Sonuç
DANIŞMAN	Prof. Dr. Abdullah KAYAR İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	☐ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Mehmet Erman OR İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	☐ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Alev Meltem ERCAN İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı	☐ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Meriç KOCATÜRK Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	☐ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Doç. Dr. Ekrem Çağatay ÇOLAKOĞLU Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	☐ Kabul ☐ Ret

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve bilimsel etik kuralları içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve her türlü hukuki sorumluluğu aldığımı kabul ederim.

Florim KOLLÇAKU

Doktora eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen canım ailem annem Feride KOLLAÇKU, babam Nysret KOLLÇAKU, kardeşlerim Egzona KOLLÇAKU, Eriona KOLLÇAKU, sevgili eşim Vjollca KOLLÇAKU, çocuklarım Jon KOLLÇAKU ve Ron KOLLÇAKU'ya ithaf ediyorum...

BÜTÇE DESTEKLERİ

KRONİK KALP YETMEZLİĞİNE SAHİP KÖPEKLERDE VİTAMİN D VE E METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon
Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: 36010

TEŞEKKÜR

Çalışmamda yön gösteren, destek ve emeklerini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Abdullah KAYAR’a,
Doktora eğitimim boyunca bilgileriyle ışık tutan, akademik yolda şevki kazandıran İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet Erman OR ve tüm Öğretim Üyelerine,
İstatistiki verilerin oluşturulmasında yardımlarından dolayı İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi Zootehni Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Ömür KOÇAK’a
Son olarak İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda bulunan tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım

Kasım 2024

Florim KOLLÇAKU

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ KABUL VE ONAYI.....	ii
BEYAN	iii
BÜTÇE DESTEKLERİ	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
TABLO LİSTESİ.....	xi
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ	xiii
ÖZET	xvi
ABSTRACT	xviii
1. GİRİŞ.....	1
2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE	3
2.1. KARDİYOYASKÜLER SİSTEM	3
2.2. KALP	3
2.3. KÖPEKLERDE KALP YETMEZLİĞİNİN SINIFLANDIRILMASI.....	5
2.4. KÖPEKLERDE KRONİK KALP YETMEZLİĞİ (Konjestif Kalp Yetmezliği)	7
2.4.1. Patofizyolojisi	8
2.4.2. Klinik Bulguları	11
2.4.3. Teşhisi	13
2.4.4. Yönetimi.....	13
2.5. KRONİK KALP YETMEZLİĞİ OLAN KÖPEKLERDE D VE E VİTAMİNİ.....	22
3. YÖNTEM	28
3.1. HAYVAN MATERYALİ.....	28
3.1.1. Çalışma Dışında Bırakma Kriterleri.....	29
3.2. MUAYENE VE ÖLÇÜMLER	30
3.2.1. Klinik Muayene.....	30
3.2.2. Radyolojik görüntüleme.....	30
3.2.3. Elektrokardiyografik Muayene	31

3.2.4. Ekokardiyografik Muayene ve Ölçümler	32
3.2.5. Labotaruvar Ölçümleri	33
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	36
4. BULGULAR	37
4.1. RADYOGRAFİK BULGULAR.....	37
4.1.1. Verterbral Kalp Skoru Bulguları	40
4.2. ELEKTROKARDİYOGRAFİK BULGULAR	40
4.3. EKO KARDİYOGRAFİK BULGULAR	41
4.4. LABORATUVAR BULGULARI	47
4.5. KORELASYON BULGULARI	54
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	67
KAYNAKLAR.....	70
EKLER	91
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	92
ETİK KURUL İZİN YAZISI	93
KURUM İZNİ YAZILARI.....	95
ÖZGEÇMİŞ	96

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: Köpek Kalbi: Soldan Dış Görünüm.....	4
Şekil 2.2: Köpek Kalbi: Sağdan Dış Görünüm	5
Şekil 3.1: CONTEC marka ECG-600G model 6 kanallı EKG cihazı.....	31
Şekil 3.2: Selenyum (A), Kalsiyum (B) ve Fosfor (C) elementlerine ait kalibrasyon grafikleri	35
Şekil 4.1: A safhasındaki bir köpeğe ait sol latero-lateral toraks radyografisi	38
Şekil 4.2: B safhasındaki bir köpeğe ait sol latero-lateral toraks radyografisi.....	38
Şekil 4.3: C safhasındaki bir köpeğe ait sol latero-lateral toraks radyografisi.....	39
Şekil 4.4: D safhasındaki bir köpeğe ait sol latero-lateral toraks radyografisi	39
Şekil 4.5: Farklı safhalardaki vertebral kalp skoru ölçümlerinin değerleri.....	40
Şekil 4.6: C ve D safhasındaki iki köpeğe ait II. derivasyon EKG görüntüsünde ST çökmesi.....	40
Şekil 4.7: Sol atriyal dilatasyonu olan C safhasındaki bir köpeğe ait 2D sağ parasternal kalbin basis ekokardiyografik görüntüsü.....	44
Şekil 4.8: C safhasındaki bir köpeğe ait sağ parasternal kısa eksen görüntüsünde M-mode ölçümü ile sol ventrikül fonksiyonlarının belirlenmesi	44
Şekil 4.9: C safhasındaki bir köpeğe ait sağ parasternal kısa eksen mitral kapak görüntüsünde EPSS ölçümü	45
Şekil 4.10: C safhasındaki bir köpeğe ait sol apikal dört boşluk mitral kapak Pulsed Wave Doppler ile transmitral E ve A velositelerinin ölçümü.....	45
Şekil 4.11: C safhasındaki bir köpeğe ait sol apikal dört boşluk görüntüsünde mitral regüritasyon maksimum velositesinin Color wave Doppler ile belirlenmesi.....	46
Şekil 4.12: Sağ parasternal kalbin basis görüntüsünde Pulmonik ven max. velositesinin Pulsed Wave Doppler ile ölçümü.....	46
Şekil 4.13: C safhasındaki bir köpeğe ait sol apikal görüntüde Aortik kapak Max. velositesinin PW Doppler ile ölçümü	47
Şekil 4.14: Gruplara göre ortalama Vitamin D değerleri.....	48
Şekil 4.15: Gruplara göre ortalama Vitamin E değerleri	48

Şekil 4.16: Gruplara göre ortalama Parathormon değerleri	49
Şekil 4.17: Gruplara göre ortalama kalsitonin değerleri	50
Şekil 4.18: Gruplara göre ortalama kalsiyum değerleri	50
Şekil 4.19: Gruplara göre ortalama fosfor değerleri	51
Şekil 4.20: Gruplara göre ortalama selenyum değerleri.....	52
Şekil 4.21: Gruplara göre ortalama Glutasyon peroksidaz değerleri.....	52
Şekil 4.22: Gruplara göre ortalama Serbest T4 değerleri.....	53
Şekil 4.23: Gruplara göre ortalama kardiyak troponin I değerleri	54



TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1: Köpeklerde kronik kalp yetmezliğinin sınıflandırılması.....	6
Tablo 2.2: Kronik kalp yetmezliğinin yaygın klinik bulguları	12
Tablo 2.3: Kronik kalp yetmezliği hastasının yeniden değerlendirilmesi..	21
Tablo 3.1: ACVIM klasifikasyonuna göre kalp yetmezliğinin grup ve alt gruplarına ayrılması, tedavi seçeneklerinin sunulması	29
Tablo 3.2: Üfürümün sınıflandırılması	30
Tablo 3.3: Hastalıklı gruplardaki köpeklerde klinik muayene bulgularını değerlendirme protokolü.....	30
Tablo 4.1: Gruplarda cinsiyete göre vücut ağırlığı ve yaş ortalamalarının karşılaştırılması...	37
Tablo 4.2: Farklı safhalardaki köpeklerin Vertebral kalp skoru ölçümlerinin istatistiki değerleri	40
Tablo 4.3: Farklı safhalarda köpeklerin M-mode ekokardiyografik değerleri	41
Tablo 4.4: Farklı safhalarda köpeklerin Pulsed Wave ve Color Wave Doppler ölçümlerin istatistiki değerleri	42
Tablo 4.5: Gruplara göre Vitamin D düzeyinin karşılaştırılması	47
Tablo 4.6: Gruplara göre Vitamin E düzeyinin karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.7: Gruplara göre parathormon değerlerinin karşılaştırılması	49
Tablo 4.8: Gruplara göre kalsitonin değerlerinin karşılaştırılması	49
Tablo 4.9: Gruplara göre kalsiyum düzeyinin karşılaştırılması	50
Tablo 4.10: Gruplara göre fosfor düzeyinin karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.11: Gruplara göre selenyum düzeyinin karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.12: Gruplara göre glutatyon peroksidaz düzeyinin karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.13: Gruplara göre serbest T4 değerlerinin karşılaştırılması	53

Tablo 4.14: Gruplara göre kardiyak troponin I değerlerinin karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.15: Parametreler arası ilişki düzeyleri	55



SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler Açıklama

α	: Alfa
%	: Yüzde

Kısaltmalar Açıklama

25(OH)D	: 25-hidroksivitamin D
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ACEI	: ACE inhibitörü
ACVIM	: American College of Veterinary Internal Medicine
ADH	: Antidiüretik hormon
AF	: Atrial fibrilasyon
ALD	: Aldosteron
AMI	: Akut miyokard enfarktüsü
Ao	: Aort
AT I	: Anjiotensin I
AT II	: Anjiotensin II
AT III	: Anjiotensin III
ATP	: Adenozin trifosfat
AV	: Atrioventriküler
AV Max Vel	: Aortik kapak maksimum velositesi
AVP	: Arginin vazopresin
Ca	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CHF	: Kronik kalp yetmezliği
Cl	: Klor
CRI	: Sabit hızlı infüzyon
CRP	: C-reaktif protein
CT	: Kalsitonin
cTnI	: Kardiyak troponin I
CV	: Kardiyovasküler
CW	: Color wave

D5W	: Su içinde % 5 Dekstroz
DCM	: Dilate kardiyomiyopati
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EPSS	: E noktası septal ayrımı
FS	: Fraksiyonel kısalma
FT4	: Serbest T4
g	: Gram
GI	: Gastrointestinal
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
HCM	: Hipertrofik kardiyomiyopati
IL	: İnterlökin
ISACHS	: International Small Animal Cardiac Health Council
IV	: İntravenöz
IVS	: İnterventriküler septum
K	: Potasyum
Kg	: Kilogram
KKH	: Koroner kalp hastalığı
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
KY	: Kalp yetmezliği
L	: Litre
LA	: Sol atriyum
LA/Ao	: Sol atriyumun aorta oranı
LRS	: Laktatlı Ringer solüsyonu
LV	: Sol ventrikül
MDA	: Malondialdehit
mg	: Miligram
Mg	: Magnezyum
ml	: Mililitre
MMVD	: Miksomatoz mitral kapak hastalığı
MR	: Mitral regurgitasyon
MR Max Vel	: Mitral regurgitasyon maksimum velositesi
MV A Vel	: Transmitral A velositesi
MV E/A	: Mitral kapak E/A oranı
MV E Vel	: Transmitral E velositesi
MVD	: Mitral kapak hastalığı

NA	: Sodyum
NE	: Norepinefrin
NH	: Nörohormonalin
nmol	: Nanomol
NO	: Nitrik oksit
NYHA	: New York Heart Association
O₂	: Oksijen
ör.	: Örneğin
P	: Fosfor
PO	: Ağızdan uygulama
PRA	: Plazma renin aktivitesi
PTH	: Parathormon
PV Max Vel	: Pulmonik ven maksimum velositesi
PW	: Pulsed Wave
RA	: Sağ atriyum
RAAS	: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi
RAS	: Renin-angiotensin sistemi
RIA	: Radyoimmunoassay
RV	: Sağ ventrikül
Se	: Selenyum
SHPT	: Sekonder hiperparatiroidizm
TNF	: Tümör nekroz faktör
TT4	: Total tyroxine
UCM	: Sınıflandırılmamış kardiyomiyopati
VKS	: Vertebral kalp skoru

ÖZET

DOKTORA TEZİ

KRONİK KALP YETMEZLİĞİNE SAHİP KÖPEKLERDE VİTAMİN D ve E METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Florim KOLLÇAKU

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İç Hastalıkları Programı

Danışman : Prof. Dr. Abdullah KAYAR

Bu tez çalışmasının amacı, kronik kalp yetmezliği olan köpeklerde D ve E vitamin metabolizmasını değerlendirmektir. Test grubu materyalini İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğine getirilen, muayeneler sonucunda semptomatik düzeyde tespit edilebilir kalp yetmezliği belirlenen köpekler ile kontrol grubu olarak sağlıklı köpekler oluşturdu. Çalışmada kullanılan köpekler 1-14 yaş arasındadır. Köpeklerden 35'i dişi, 45'i erkekti. Test grubu köpeklerin ırk, cinsiyet ve canlı ağırlıklarına benzer özellikler gösteren ancak sağlıklı olan köpekler de kontrol grubunu meydana getirdi. Klinik, radyografik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik muayeneleri yapılarak kalp yetmezliği tanısı konulanlar ACVIM'e göre sınıflandırıldı. A safhasında 10 köpek, B safhasında 30, C safhasında 30, D safhasında 10 köpek olmak üzere toplam 80 köpek çalışmada kullanıldı. Köpeklerde ekokardiyografik muayeneler yapılarak, M-mode ve 2-D ekokardiografi görüntülemelerde sol ventrikul iç çapı ve miyokardın ölçümü ve laboratuvar ölçümleri gerçekleştirildi. Çalışmadan elde edilen verilerin analizi sonucunda kalsitonin (CT)'in safha A ve B grubundaki köpeklerde safha D grubundakilere göre anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür. Safha D'deki köpeklerde kardiyak troponin I düzeyinin diğer gruplara kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi. Safha C'deki köpeklerde GSH-Px düzeyinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür. Safha A ve B'deki köpeklerde Ca düzeyinin Safha D'dekilerden anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hastalık safhası arttıkça LA (cm), LA/Ao, LVIDd, MV E Vel, MV A Vel, MV E/A ve MR Max Vel değerlerinin de anlamlı şekilde arttığı görülmüştür. Her ne kadar daha önce yapılan çalışmalarda kronik kalp hastalığı olan köpeklerde serum D ve E vitaminlerinin rol oynadığına yönelik sonuçlar bildirilse de çalışmamız sonucunda kronik kalp hastalığı olan köpeklerde serum E ve D vitamini

metabolizmasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Bu sonuç da Vitamin D ve E metabolizmasının kalp hastalığıyla ilişkisinin belirlenmesine yönelik daha kapsamlı ve daha fazla sayıda çalışma yapılması gerektiğini göstermektedir.

Kasım 2024 | 115 | sayfa.

Anahtar kelimeler: Kronik Kalp Yetmezliği, Köpek, Vitamin D, Vitamin E |



ABSTRACT

Ph.D. THESIS

**EVALUATION of VITAMIN D and E METABOLISM in DOGS with CHRONIC
HEART FAILURE**

Florim KOLLÇAKU

İstanbul University-Cerrahpaşa

Institute of Graduate Studies

Department of Internal Medicine

Internal Medicine Program

Supervisor : Prof. Dr. Abdullah KAYAR

The aim of this thesis study was to evaluate vitamin D and E metabolism in dogs with chronic heart failure. The test group material consisted of dogs which were brought to the clinic of Istanbul University-Cerrahpaşa Veterinary Faculty, Department of Internal Medicine, and which had symptomatic and detectable heart failure as a result of the examinations and healthy dogs as the control group. The sampled dogs were aged between 1-14 years. 35 of the dogs were female and 45 were male. The control group consisted of healthy dogs with characteristics similar to the breed, sex and body weight of the test group dogs. Clinical, radiographic, electrocardiographic and echocardiographic examinations were performed and those diagnosed with heart failure were classified according to ACVIM. A total of 80 specimens were collected, 10 in phase A, 30 in phase B, 30 in phase C and 10 in phase D. Echocardiographic examination, M-mode and 2-D echocardiographic imaging, measurement of left ventricular inner diameter and myocardium and laboratory measurements were also performed in the dogs. As a result of the analysis of the data obtained from the study, it was observed that calcitonin (CT) was significantly lower in dogs in the stage A and B groups compared to those in the stage D group. The cardiac troponin I level was found to be significantly higher in dogs in stage D compared to the other groups. GSH-Px level was found to be significantly higher in dogs in Stage C. Ca level was significantly higher in dogs in stages A and B than in dogs in stage D. It was observed that LA (cm), LA/Ao, LVIDd, MV E Vel, MV A Vel, MV E/A and MR Max Vel values are increased significantly as the disease stage increased. Although previous studies have reported that serum vitamins D and E play a role in dogs with chronic heart disease, our study showed that there was no significant difference in serum vitamin E and D metabolism in dogs with

chronic heart disease. This result indicates that more comprehensive and more studies should be conducted to determine the relationship between vitamin D and E metabolism and heart disease. |

November 2024 | 115 | pages.

Keywords: | Chronic Heart Failure, Dog, Vitamin D, Vitamin E |



1. GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar köpeklerde yaygın bir morbidite ve mortalite nedenidir. Mitral kapak hastalığı (MVD), Dilate Kardiyomiyopati (DCM) ve kronik-konjestif kalp yetmezliği (CHF) köpeklerde görülen başlıca kalp hastalıklarıdır (Kraus ve diğ. 2014; Çolakoğlu ve diğ. 2022). D vitamininin kardiyovasküler sistemi etkilediğine, insanlarda ve kemirgenlerde kalp fonksiyonunda rolü olduğuna dair kapsamlı kanıtlar vardır (Bouillon ve diğ. 2008; Ameri ve diğ. 2013). Kalp kası hücreleri, bir D vitamini reseptörüne ve kalsitriol bağımlı bir kalsiyum bağlayıcı proteine sahiptir (Thomasset ve diğ. 1982). Ayrıca, kardiyomiyositlerde voltaja bağlı kalsiyum kanallarının kalsitriol aracılı hızlı aktivasyonu mevcuttur (De Boland ve Boland, 1994). Epidemiyolojik kanıtlar, D vitamini eksikliğinin DCM ve koroner hastalıkta konjestif kalp yetmezliği ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Dobnig ve diğ. 2008; Lee ve diğ. 2008).

Öte yandan kalp yetmezliği olan köpeklerde hücre oksijenasyonu ve hücre metabolizma düzgün çalışmamaktadır. Bu da büyük miktarda serbest radikal üretimine yol açmaktadır. Organizmada, serbest radikaller büyük hücre hasarlarından sorumludur. Bununla birlikte, uygun gıda alımı bu fenomeni sınırlamada önemli bir rol oynamaktadır. Bir yandan zarların bileşimindeki esansiyel yağ asitlerinin varlığı, hücrelerin serbest radikallere duyarlılığını azaltmakta ve oksidatif strese karşı ilk korumayı oluşturmaktadır. Öte yandan koenzim Q10, E vitamini ve polifenoller, hücrelerin bu serbest radikalleri nötralize etmesine yardımcı olabilecek antioksidan moleküller olarak rol oynamaktadır (Sagols ve Priymenko, 2011).

E vitamini veya α - tokoferol, yağda çözünen en güçlü ve temel antioksidanlardan birisidir. Sadece bitkiler ve siyanobakteriler tarafından sentezlenmektedir. İnsan ve hayvan beslenmesinde esastır. E vitamini, özellikle hücre zarlarında en güçlü serbest radikal süpürücülerden biridir. E vitamini lipid peroksidasyonunu inhibe eder ve dolayısıyla hücre stabiliteyi artırır. Yağda çözünen E vitamini plazmada spesifik bir taşıyıcıya sahip değildir; tüm plazma lipoproteinlerinde oluşur. E vitamininin lipidlere standardizasyonu, serum veya plazmada bulunan E vitamininin doğru bir şekilde değerlendirilmesini sağlar. Serum veya plazmada doğru oranda bulunan E vitamini eş zamanlı olarak plazmada bulunan lipidlerin

etkisini azaltır ve E vitamini eksikliğini belirlemede oldukça etkilidir. Kalp yetmezliği olan insanlarda ve DCM, MVD'li köpeklerde E vitamininin rolünü araştıran çalışmalara rastlamak mümkündür (Freeman ve diğ. 1998a; Keith ve diğ. 1998; Reimann ve diğ. 2017). Birkaç alışma, kalp yetmezliği olan insanlarda (Polidori ve diğ. 2002; Meydani, 2004) ve DCM, miksomatoz mitral kapak hastalığından (MMVD) kaynaklanan CHF'li köpeklerde (Freeman ve diğ. 2005) plazma E vitamini konsantrasyonlarının azaldığını göstermiştir.

Bu bilgiler doğrultusunda kronik kalp yetmezliği olan köpeklerde D ve E vitaminin rolü olduğu dşnlmekte ve bu çalışmada kronik kalp yetmezliği olan köpeklerde D ve E vitamin metabolizmasının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.



2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE

2.1. KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

Kardiyovasküler (CV) sistem, vücutta besin, oksijen ve hormonların dağıtımından sorumludur ve metabolik atıkların giderilmesini sağlar. İki bileşenli dolaşım (pulmoner ve sistemik) seri olarak bağlantılıdır (Berne ve Levy, 1997). Sistemik dolaşım, toplam kan hacminin yaklaşık % 75'ini içerirken, pulmoner dolaşımda bu oran % 25'tir. Sistemik damarlar, depolama damarları görevi görür ve sistemik kan hacminin yaklaşık % 67-80'ini içerir; % 11-15'i atardamarlarda ve % 5'i kılcal damarlarda tutulur (Berne ve Levy, 1997; Stephenson, 1997). Pulmoner dolaşımdaki kan arteriyel, kılcal damarlar ve venöz damarlar arasında eşit olarak dağıtılır. Pulmoner dolaşımdaki ortalama kan basıncı, sistemik dolaşımdakinin yaklaşık yedide biridir. Kardiyovasküler sistemin temelinde kalp yer almaktadır (Stephenson, 1997).

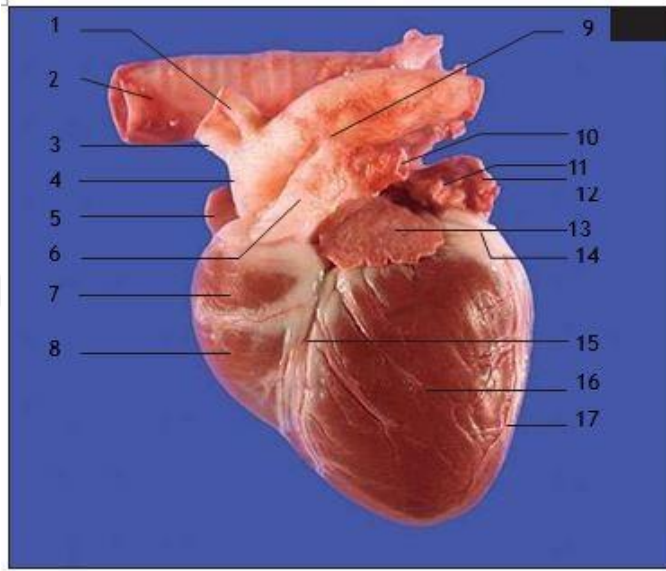
2.2. KALP

Dıştan perikardiyal kese kalbi çevreler. Bu kese veya perikard, kalbe sıkıca yapışık olan ve kalp tabanında fibröz dış pariyetal tabakanın seröz astarına geri yansıyan ince bir viseral (epikardiyal) mezotelyal hücre tabakasından oluşur (Anderson ve Anderson, 1994; Dyce ve diğ. 1997). Sol ve sağ koroner arterler sinüslerden köken alır. Valsalva, aort kökündeki valf kapakçıklarının arkasındadır. Bu arterler, dalları miyokardiyuma girmeden önce kalbin dış yüzeyinde seyreder (Stephenson, 1997). Daha küçük koroner damarlar, kaudal sağ atriyumdaki (RA) koroner sinüse boşalan büyük koroner (kalp) damarına bağlanır. Vücuttan gelen kan, kraniyal vena kava, kaudal vena kava ve azigos ven yoluyla RA'ya girer (Şekil 2.1). Sol kalbe gelen kan, birkaç pulmoner ven aracılığıyla dorsal sol atriyuma (LA) girer (Dyce ve diğ. 1997).

Sol ventrikül (LV) kalbin kaudoventral yönünü oluşturur. LV koni şeklindedir ve sağ, kraniyal ve kraniyodorsal sol taraflarda 'U-şekilli' sağ ventrikül (RV) ile çevrilidir. LA, LV'nin üzerinde dorsokaudal bir konumdadır. RA, RV giriş yolunun üzerinde dorsal sağ yönü kaplar. Pulmoner arter, RV'den kalbin sol dorsal tarafına çıkar (Dyce ve diğ. 1997, Stephenson 1997).

İç kısımda bir endotel tabakası, iç kalp yüzeyini (endokardiyum) kaplar. Kapakçıklar, endotel ile kaplı ince, esnek fibröz fleplerdir. Her biri lifli bir kapak halkasına bağlıdır. Sol kalpte LV endokardiyal yüzeyi oldukça pürüzsüzdür. Epikardiyumdan endokardiyuma ve

tabandan apekse değişen oryantasyonlarda dizilmiş miyokardiyal liflerin sürekliliği LV duvarını oluşturur. Kasılma, kan çıkış bölgesine doğru itildiğinden, boyuna kısaltmaya ve LV odasının kapasitesinin azalmasına neden olur. Mitral sol atriyoventriküler (AV) kapakta iki kapakçık bulunur: septal (anterior; kranioventral) ve parietal (posterior; kaudodorsal) (Anderson ve Anderson, 1994).

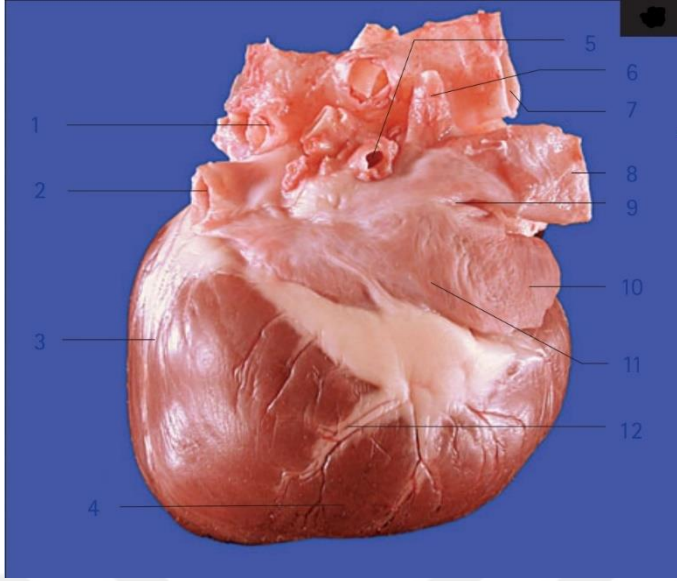


Şekil 2.1: Köpek Kalbi: Soldan Dış Görünüm (Ware, 2007)

(a = arter; v = damar; L = sol; R = sağ; 1. L. subklavyen a. 2. Trakea 3. Brakiyosefalik gövde 4. Aort 5. R. kulakçık 6. Pulmoner gövde 7. Konus arteriozus 8. R. ventrikül 9. Ligamentum arteriosum 10. L. pulmoner a. 11. Akciğer v. 12. L. atriyum 13. L. kulak kepçesi 14. Koroner oluk (L. koroner a. sirkumfleks dalı ile) 15. L. koronerin kranial (parakonal) interventriküler dalı a. 16. L. ventrikül 17. L. koronerin kaudal (subsinuozal) interventriküler dalı a.)

Stout chordae tendineae bu kapakçıkları apikal bölgenin yakınında ortaya çıkan iki büyük papiller kasa bağlar (Anderson ve Anderson, 1994). Ön mitral kapakçık, aort kökünün kaudal yönünden köken alır. Bu kapakçık LV giriş ve çıkış yollarını işlevsel olarak ayırır (Evans, 1993; Güllüoğlu, 2018). Üç uçlu (yarım ay) aort kapağı, kalbin fibröz iskeletinde merkezi olarak bulunur. Aort kökünün kranial yönü, interventriküler septuma (IVS) bitişiktir (Liu, 1992).

Sağ kalpte RV duvar kalınlığı normalde LV duvarının kalınlığının yaklaşık üçte biri kadardır ve buradaki çok daha düşük sistolik basıncı yansıtır (Şekil 2.2). Kas sırtları (trabeculae carneae) iç RV yüzeyini karakterize eder (Berne ve Levy, 1997). İletim sistemi liflerini taşıyan kaslı bir bant (septomarjinal trabekül, moderatör bant), IVS'den RV serbest duvarına kadar uzanır (Anderson ve Anderson, 1994).



Şekil 2.2: Köpek Kalbi: Sağdan Dış Görünüm (Ware, 2007)

(a = arter; v = damar; L = sol; R = sağ; 1. Pulmonary v. ostium 2. Caudal vena cava 3. Caudal (subsinoasal) interventricular sulcus 4. R. ventricle 5. R. pulmonary a. 6. Azygous v. 7. Trachea 8. Cranial vena cava 9. Region of sinoatrial node 10. R. auricle 11. R. atrium 12. Branches of R. coronary a.)

Köpeklerde ve kedilerde triküspit (sağ AV) kapağın iki ana kapakçığı vardır. Yanal (parietal) kapakçık daha büyüktür; daha küçük septal (medial) kapakçık, membranöz septum alanında IVS'ye yakındır. Genellikle üç ana papiller kas vardır, ancak sayıları ve konfigürasyonları değişkendir (Evans, 1993). Sağ AV ve semilunar kapaklar sol kalpte olduğu gibi bitişik olmayacak şekilde RV'nin giriş ve çıkış alanlarında kaslı supraventriküler tepe ile ayrılır. Semilunar pulmoner kapak görünüş olarak benzerdir ancak aort kapağından daha incedir. Pulmoner kapakçıkların arkasında koroner ostium yoktur (Schuessler ve diğ. 2000).

2.3. KÖPEKLERDE KALP YETMEZLİĞİNİN SINIFLANDIRILMASI

Köpeklerde kronik kalp yetmezliğinin sınıflandırılmasında American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM), International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHS) ve New York Heart Association (NYHA) tarafından yapılan sınıflandırma ön plana çıkmaktadır. Üç kuruluşa göre kalp yetmezliklerinin sınıflandırılması Tablo 2-1'deki gibidir.

Tablo 2.1: Köpeklerde kronik kalp yetmezliğinin sınıflandırılması

ACVIM (Atkins ve diğ. 2009).	A Hastalıkla ilgili bulgusu olmayan riskli gruptaki hayvanlar (predispoze ırklar)	B1 Üfürümü olan ancak radyolojik olarak kardiyak büyümesi olmayan asemptomatik hayvanlar B2 Üfürümü ve radyolojik olarak kalp büyümesi olan asemptomatik hayvanlar	C Kalp yetmezliği bulguları bulunan semptomatik hayvanlar	D Standart kalp yetmezliği tedavisine direnç gösteren hayvanlar
NYHA (Kvart ve diğ. 2002).	I Üfürümü olan radyolojik olarak kalp büyümesi olmayan asemptomatik hayvanlar	II Radyolojik olarak kardiyak büyümesi olan ancak pulmoner ödem ve konjesyonu bulunmayan asemptomatik hayvanlar	III Hafif veya orta derecede semptomatik bulgular gösteren hayvanlar (dispne, artmış kalp frekansı, intersitisiyel ödem)	IV Dinlenme durumunda bile ciddi semptomlar gösteren hayvanlar (Alveolar pulmoner ödem)
ISACHC (1994).	I a Kardiyak büyümesi olmayan asemptomatik hayvanlar I b Kardiyak büyümesi olan asemptomatik hayvanlar	II Hafif veya orta düzeyde klinik bulgu gösteren kardiyak büyümesi olan hayvanlar	III Şiddetli düzeyde kalp yetmezliği bulguları gösteren a Evde bakımı önerilen b Hospitalize edilmesi gereken hayvanlar	

ACVIM'e göre kalp yetmezliği dört temel aşamada değerlendirilmektedir. A ve B grupları asemptomatik, C ve D grupları ise semptomatik hastaları ifade etmektedir. A sınıfı; güncel olarak kardiyak problemi bulunmayan ancak yüksek risk altında olanları kapsamaktadır. B sınıfı; yapısal olarak kalp hastalığı bulunan ancak klinik belirtilerin henüz gelişmediği hasta grubunu tanımlamaktadır. Prognoz ve tedavi için farklı klinik uygulamalar nedeniyle B sınıfı hastaları B1 ve B2 olarak iki gruba ayrılmışlardır.

B1 grubu; radyografik ve ekokardiyografik olarak kardiyak şekil değişimi gözlenmeyen ancak kardiyak üfürümü olan asemptomatik hastaları ifade ederken, B2 grubu kardiyak üfürüm ile birlikte radyografik ve ekokardiyografik olarak hastalığın tanımlanabildiği ve/veya hemodinamik değişimlerin de gözlemlendiği hastaları tanımlamaktadır. C sınıfı hastalar yapısal kalp hastalığına bağlı olarak geçmiş veya güncel klinik kalp yetmezliği belirtileri olan hastaları göstermekte; tedavi sırasında hospitalize edilmesi gerekenler C1 sınıfı, gerektirmeyenler de C2 sınıfı hastalar olarak sınıflandırılmaktadır. Standart kalp yetmezliği tedavisine yanıt vermeyen (refraktör), klinik kalp yetmezliği bulguları olan son safhadaki kalp yetmezlikli hastalar D sınıfı, hospitalizasyon ihtiyacına göre de D1 ve D2 olarak tanımlanırlar (Atkins ve diğ. 2009; Keene ve diğ. 2019).

NYHA'ya göre kalp yetmezliği dört temel aşamada değerlendirilmektedir. Bunlardan I ve II asemptomatik, III ve IV semptomatiktir. Üfürümü olan asemptomatik hayvanları I,

radıyolojik olarak kardiyak büyümesi olan asemptomatik hayvanları II, dispne, artmış kalp frekansı, intersitisiyel ödem gibi hafif veya orta derecede semptomatik bulgular gösteren hayvanları III, dinlenme durumunda bile ciddi semptomlar gösteren hayvanları ise IV evre olarak ifade edilmektedir (Kvart ve diğ. 2002).

ISACHC (1994)'a göre ise kalp yetmezliği üç temel aşamada değerlendirilmektedir. I asemptomatik, II ve III semptomatik hastalardır. Ia kardiyak büyümesi olmayan asemptomatik hayvanlar, Ib kardiyak büyümesi olan asemptomatik hayvanlardır. II Hafif veya orta düzeyde klinik bulgu gösteren kardiyak büyümesi olan hayvanları ifade etmektedir. III ise şiddetli kalp yetmezliği gösteren hayvanlardır. Bunlardan evde bakımı önerilenler a grubunda, hastaneye yatırılması önerilenler b grubundadır.

2.4. KÖPEKLERDE KRONİK KALP YETMEZLİĞİ (Konjestif Kalp Yetmezliği)

Geleneksel olarak kalp yetmezliğinin, kalbin metabolik talepler için yeterli kan akışını sağlayamadığı veya bunu yalnızca yüksek dolum basınçlarında sağlayabildiği zaman meydana geldiği kabul edilir. Yüksek kardiyak dolum basıncı, kronik kalp yetmezliğini (CHF) karakterize eden venöz konjesyone ve sıvı birikimine yol açar. CHF, etiyolojik bir tanıdan ziyade karmaşık bir klinik sendromdur. Telafi edici nörohormonalin (NH) aşırı ekspresyonundan ve altta yatan bir kardiyak yaralanma veya anormallığe verilen diğer tepkilerden kaynaklanır. Sistolik (pompalama) veya diyastolik (dolum) işlevindeki herhangi bir anormallik CHF'ye yol açabilir (Nelson ve Couto, 2019).

Zayıf miyokardiyal kontraktilite sıklıkla CHF'nin altında yatan mekanizma olsa da, kronik kardiyak aşırı yüklenme veya diğer nedenlerden kaynaklanan hasar sonucunda konjesyona dolaşım tıkanıklığına ve miyokardiyal fonksiyonel bozulmada artışa neden olan NH ve kardiyak tepkiler zincirini başlatabilir. CHF'nin gelişimi üç aşamada tarif edilir:

- 1) Başlangıç (ve genellikle saptanamayan) kardiyak yaralanma veya hasar;
- 2) Telafi aşaması, ancak klinik olarak sessiz ilerleme;
- 3) Klinik CHF belirtilerinin başlangıcı.

Çoğu hastada kalp hastalıkları üçüncü aşamada, yani geç teşhis edilmektedir (Silverstein ve Hopper, 2014).

2.4.1. Patofizyolojisi

Primer miyokard yetmezliği, zayıf kontraktilite (sistolik disfonksiyon) ile karakterizedir. Etkilenen ventrikül giderek genişler ve bunun sonucunda genellikle AV kapak yetmezliği gelişir. DCM hayvanlarda en sık görülen nedendir (Kocatürk ve diğ. 2016). Uzun süredir devam eden taşiaritmiler ve bazı beslenme veya metabolik yetersizlikler ve ayrıca kardiyak inflamasyon, enfeksiyon veya enfarktüs de miyokard yetmezliğine yol açar (Broschk ve Distl, 2005).

Ventriküler hacim yüklenmesine neden olan kalp hastalığı, genellikle yetersiz bir kapak veya anormal sistemik-pulmoner şant sebebiyledir. Bunun altında kronik bir yüksek çıktı (kardiyak output) durumu (örneğin hipertiroidizm veya anemi) da olabilir. Kardiyak pompa işlevi oldukça uzun bir süre normale yakın düzeyde tutulabilir, ancak miyokardiyal kontraktilite yavaş yavaş bozulur. Kronik dejeneratif AV kapak hastalığı ve daha az sıklıkla köpeklerde mitral veya aort kapak endokarditi ve bazı konjenital malformasyonlar aşırı hacim yüklenmesi CHF'nin olağan nedenleridir (Ware, 2007; Nasiboğlu, 2019).

Basınç aşırı yüklenmesi (overload), ventrikülün kanı çıkarmak için normal sistolik basınçtan daha fazla basınç üretmesi gerektiğinde meydana gelir. Ventriküler basınç yüklenmesinin yaygın nedenleri arasında pulmonik veya (sub)aortik kapak bölgelerinin darlığı, pulmoner hipertansiyon ve sistemik hipertansiyon yer alır. Aşırı sistolik basınç yükü, konsantrik hipertrofiyi uyarır ama aynı zamanda ventriküler duvar sertliğini artırır ve iskemiye yatkınlık oluşturabilir. Miyokardiyal kontraktilite sonunda da azalır (Berne ve Levy, 1997).

Bozulmuş ventriküler dolum (diastolik disfonksiyon), hipertrofik ve restriktif kardiyomiyopatilerin yanı sıra perikardiyal hastalıklardan kaynaklanır. Bu vakaların çoğunda kasılma başlangıçta normaldir; bununla birlikte, yüksek ventriküler dolum basıncı, etkilenen ventrikülün arkasında tıkanıklığa yol açar ve kalp debisini azaltabilir (Robinson ve Borgeat, 2016).

Köpeklerde kronik kalp hastalıklarında kardiyak yanıtların da rol oynadığı düşünülür. Kalp yetmezliğinin gelişimi, miyokardiyal hücrelerde, vasküler hücrelerde ve hücre dışı matrikste yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin yanı sıra çoklu sistemik telafi edici mekanizmaları içerir. Yaralanma veya stresin neden olduğu mekanik, biyokimyasal ve moleküler sinyallere yanıt olarak kardiyak boyut ve şekilde ilerleyici değişiklikler (yeniden şekillenme) meydana gelir. Kapak hastalığı, genetik mutasyonlar, akut inflamasyon, iskemi,

artmış sistolik basınç yükü ve diğer olaylar bu süreci başlatabilir (Davila ve diğ. 2005; Sisson, 2010). Tetikleyici uyarının yanı sıra ortaya çıkan kardiyak hipertrofi, boyut ve şekildeki değişiklikler, kalp yetmezliği ortaya çıkmadan çok önce başlar (Francis, 2005).

Ventriküler yeniden şekillenme, miyokardiyal hipertrofi, kardiyak hücre kaybı veya kendi kendini yok etme (apoptoz), aşırı interstisyel matriks oluşumu ve bireysel miyositler arasında normal kolajen bağlanmasının kaybını içerebilir (Boswood, 2009). Artan odacık boyutu, duvar stresini ve miyokardiyal O₂ talebini artırır. Yeniden şekillenme için uyarılar arasında mekanik kuvvetler (örneğin, hacim veya basınç yüklenmesinden kaynaklanan artan duvar stresi), çeşitli nörohormonlar (örneğin AT-II, NE, aldosteron (ALD) ve endotelin) ve tümör nekroz faktör (TNF), interlökinler (IL'ler) ve diğer proinflamatuvar sitokinler bulunur. Oksidatif fosforilasyon, yüksek enerjili fosfat metabolizması, Ca⁺⁺ akışları, kontraktıl proteinler, protein sentezi ve katekolamin metabolizmasının biyokimyasal anormallikleri de farklı kalp yetmezliği modellerinde ve klinik hastalarda tanımlanmıştır (Dávila ve diğ. 2005; Francis, 2005; Sisson, 2010, Levent ve diğ. 2020).

Artan ventriküler dolum (ön yük), Frank-Starling mekanizması tarafından daha büyük kasılma kuvvetine ve atım hacmine neden olur. Bu, RV ve LV çıkışını dengeleyen ve hemodinamik yük arttığında genel kardiyak debiyi artıran vuruşlar arası ayarlamalara izin verir. Artmış kalp yükünün nedenleri arasında kapak yetmezliği, arteriyel hipertansiyon ve sol ventriküler çıkış yolu obstrüksiyonu yer alır. Frank-Starling etkisi, basınç veya hacim yükü arttığında kalp debisini normalleştirmeye yardımcı olmasına rağmen, ventriküler duvar stresi ve O₂ tüketimi de artar. Duvar stresi, doğrudan ventriküler basınç, iç boyutlarla ve tersine duvar kalınlığıyla ilişkilidir. Telafi edici miyokardiyal hipertrofi, duvar stresini azaltır ve kronik kalp yetmezliğinde duvar stabilitesinin önemini azaltır. Hipertrofinin gelişimi altta yatan kalp hastalığına bağlıdır: artan sistolik basınç yükü "konsantrik" hipertrofiyi uyarır, ancak hacim yüklemesi "eksantrik" hipertrofiyi ve odacık genişlemesini teşvik eder. Anormal basınç ve hacim yüklerinin her ikisi de zaman içinde kardiyak performansı bozar. Hacim yükleri daha iyi tolere edilir çünkü miyokardiyal O₂ talebi o kadar şiddetli değildir; ancak sonunda dekompanseasyon ve miyokardiyal yetmezlik gelişir. Primer miyokard hastalığında yükleme koşulları başlangıçta normaldir. İçsel miyokardiyal defekt(ler) hipertrofiye ve gözlenen genişlemeye yol açar, ancak ön yükte ve son yükte ikincil değişiklikler katkıda bulunabilir (Ware, 2007).

Miyosit hipertrofisi ve reaktif fibroz, toplam kalp kütlesini ve ayrıca ventriküler sertliği artırır. Bu, yüksek doldurma basınçlarını destekler. Kılcal damarların ve mitokondrinin nispi yoğunluğu azaldıkça, hipertrofi iskele yatkın hale gelir. Bozulmuş gevşeme ve daha fazla fibroz, ventriküler sertlik ve diyastolik disfonksiyon sonuçlarıdır. Diyastolik anormallikler, erken diyastolde gecikmiş veya eksik (aktif) gevşeme, azalmış pasif uyum da sistolik fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunabilir. Klinik kalp yetmezliği, kontraktilite ve gevşeme daha anormal hale geldikçe ventriküler fonksiyonun giderek bozulduğu dekompanse hipertrofi durumu olarak görülebilir. Ventriküler yeniden şekillenme aynı zamanda aritmilerin gelişimini de destekler (Francis, 2005).

Öte yandan kronik kalp yetmezliğinin gelişmesinde nöro hormonal (NH) mekanizmalar da rol oynamaktadır. Kalp yetmezliğindeki majör NH değişiklikleri, artmış sempatik sinir tonusu, zayıflamış vagal tonus, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu ve arginin vazopresin (AVP) olarak da bilinen antidiüretik hormon (ADH) salınımını içerir (Knowlen ve diğ. 1983; Ware ve diğ. 1990; Tidholm ve diğ. 2001; Weber, 2001; Meurs ve diğ. 2002; Sisson, 2004; Dávila ve diğ. 2005; Tidholm ve diğ. 2005; Bosswood, 2009; Sisson 2010). Bu NH sistemleri, vasküler hacmi ve vasküler tonusu artırmak için bağımsız ve birlikte çalışır. Bu mekanizmalar, akut hipotansiyon ve hipovolemi karşısında dolaşımı desteklese de, kronik aktivasyonları uyumsuzdur. Aşırı hacim tutulması ödem ve efüzyonlara neden olur. Sistemik vazokonstriksiyon kardiyak iş yükünü artırır ve ileri kardiyak debiyi azaltabilir ve kapak yetersizliğini şiddetlendirebilir. Daha da önemlisi, bu mekanizmalar kardiyak fonksiyon bozulmasını ve patolojik yeniden şekillenmeyi hızlandırır. Artan endotelin üretimi ve proinflatuar sitokinlerin yanı sıra vazodilatör ve natriüretik faktörlerin değişen ekspresyonu, bu NH mekanizmaları ve bunların sonuçları arasındaki karmaşık etkileşime katkıda bulunur (Prosek ve Ettinger, 2010).

Farklı NH mekanizmalarının etkinleştirilme derecesi, kalp yetmezliğinin ciddiyetine ve etiyolojisine göre değişir; bununla birlikte, genel olarak, başarısızlık arttıkça yoğunlukları artar. NH aktivasyonu başlangıçta seçici ve bölgeseldir; genelleştirilmiş aktivasyon geç bir olaydır. Artmış kardiyak ve renal sempatik aktivite ve natriüretik peptit salınımı, başlangıçta asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu ile ortaya çıkar (Francis, 2005; Prosek ve Ettinger, 2010). Bu, konjestif belirtilerden önce gelir. NH aktivasyonu için ilk uyarı belirsiz olsa da, düşük basınçlı kardiyak reseptörlerin uyarılması, ventriküler dilatasyon ve erken kardiyak yeniden şekillenmenin sempatik afferent aktiviteyi arttırdığı ve daha sonra düşük kalp debisi

veya etkili dolaşımdan ziyade NH aktivasyon sürecini başlattığı düşünülmektedir. İlk aktivatör olan kan hacmi; bununla birlikte, azaltılmış kardiyak output ve arteriyel baroreseptör boşaltması, sonunda sistemik NH aktivasyonuna yol açar ve bunlar CHF'nin geç sonuçlarıdır (Dávila ve diğ. 2005).

Artan sempatik (ve azalmış parasempatik) ton, kalp atış hızını, kontraktiliteyi ve gevşeme hızını artırır, böylece kalp debisini yükseltir; bununla birlikte, kronik sempatik stimülasyonun daha fazla miyokardiyal stresi ve O₂ talebi, hücresel hasar, miyokardiyal yeniden şekillenme ve fibrozis ve kardiyak aritmiler için artan potansiyel ile ilgili zararlı etkileri vardır (Packer, 2001; Sisson, 2004; Francis, 2005). Azalan kalp hızı değişkenliği, yüksek sempatik tonusun başka bir belirtisidir. Norepinefrin (NE), diğer elektrofizyolojik etkiler arasında otomatikliği artırarak aritmileri teşvik eder (Dávila ve diğ. 2005).

NE, beta1-reseptör aktivasyonu yoluyla, siklik adenosin monofosfat (cAMP) üretimini ve hücre içi Ca⁺⁺ konsantrasyonlarını artırır. Uzun süreli ve aşırı maruz kalma kalsiyum yüklenmesine ve hücre nekrozuna neden olabilir. NE ayrıca uyabilir apoptozu teşvik edebilen büyüme ve oksidatif stresi artırır (Prosek ve Ettinger, 2010). NE'nin periferik vazokonstriktif etkisinin yanı sıra hacim tutulmasını teşvik eden renal etkileri, artmış ventriküler boyut ve basınca yol açar ve bu da miyokardiyal O₂ talebini artırır. Sempatik sinir terminallerinden artan NE salınımı, dolaşıma bir miktar NE yayılmasına neden olur. Yüksek dolaşımdaki NE seviyeleri, CHF şiddeti ve daha kötü bir prognoz ile ilişkilendirilmiştir (Ware ve diğ. 1990; Re ve diğ. 1999; Abbott, 2004; Sisson, 2004).

RAAS'ın ayrıca geniş kapsamlı etkileri vardır. Renin, renal beta1-adrenerjik stimülasyon, düşük perfüzyon basıncı ve distal renal tübülün makula densasına azalmış Na⁺ iletimi dahil olmak üzere çeşitli uyaranlara yanıt olarak renal jukstaglomerüler aparattan salınır. Sıkı diyet tuzu kısıtlaması ve diüretik veya vazodilatör tedavisi de renin salınımını teşvik eder (McCurley ve diğ. 2004). Renin, öncü peptit AT'nin AT I'ye dönüşümünü kolaylaştırır. Akciğerde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), bu inaktif peptiti aktif AT II'ye dönüştürür (Häggström ve diğ. 1996). Ek olarak, AT II'nin yanı sıra daha az güçlü peptit olan AT III'i üreten başka yollar da vardır (Sisson, 2004).

2.4.2. Klinik Bulguları

CHF'nin klinik belirtileri büyük ölçüde kronik NH aktivasyonundan kaynaklanır (Tablo 2-2). Aşırı hacim tutulması ve yükselmiş ventriküler dolum basıncı, ödem ve vücut boşluğu

efüzyonları olarak kendini gösteren konjesyona neden olur. Pulmoner venöz tıkanıklık ve ödem sol taraflı CHF'nin karakteristik bulgularıdır. Sağ taraflı CHF için tipik belirtiler genellikle biventriküler yetmezlik ile ortaya çıkar (Ware, 2007).

Tablo 2.2: Kronik kalp yetmezliğinin yaygın klinik bulguları (Ware, 2007).

Sol taraflı CHF bulguları	Sol ya da sağ taraflı CHF bulguları	Sağ taraflı CHF bulguları
Miyokard Yetmezliği İlaç toksisiteleri (örn. doksorubisin) Miyokardiyal iskemi/enfarktüs Aşırı hacim yüklenmesi Mitral endokardiyoz Mitral/aort endokarditi Ventriküler septal defekt Patent duktus arteriyozus Mitral displazi Basınç aşırı yükü (Sub)aort darlığı Sistemik hipertansiyon Ventrikül dolumunun kısıtlanması Hipertrofik kardiyomiyopati Kısıtlayıcı kardiyomiyopati	Miyokard Yetmezliği İdiyopatik DCM Enfektif miyokardit Aşırı hacim yüklenmesi Kronik anemi Tirotoksikoz	Aşırı hacim yüklenmesi Triküspit endokardiyozu Triküspit endokardit Triküspit displazisi Basınç aşırı yükü Pulmonik stenoz Pulmoner hipertansiyon Kalp kurdu hastalığı Ventrikül dolumunun kısıtlanması Kalp tamponadı Konstriktif perikardiyal hastalık

Kalp hastalığının klinik belirtileri, hastalığın tipine ve şiddetine bağlıdır ve başlangıçta asemptomatiktir. Kalp hastalığı, kalp dolaşım talebini karşılayamadığında ortaya çıkan konjestif kalp yetmezliğine ilerlediğinde, bir köpek yorgunluk, yürüme veya egzersiz yapma isteğinde azalma, nefes almada zorluk, iştahsızlık, kilo kaybı gibi daha belirgin semptomlar geliştirebilir (MacPete, 2018).

Düşük kalp debisi, zayıflık, prerenal azotemi ve senkop gibi belirtilere neden olabilir. Ciddi derecede bozulmuş kardiyak pompalama yeteneği kardiyojenik şoka yol açar; şiddetli DCM, köpeklerde en yaygın neden olarak göze çarpmaktadır. Şiddetli miyokardiyal disfonksiyonun yanı sıra diğer nedenler arasında masif regürgitasyon, sürekli ve şiddetli bradi veya taşiaritmiler, aşırı dozda hipotansif veya negatif inotropik ilaç, özellikle önceden var olan kalp hastalığı ve intrakardiyak akış obstrüksiyonu (örneğin, kalp kurdu kaval sendromu veya intrakardiyak tümör) ile akut kapak bozulması yer alır. Kan akışı obstrüksiyonunun ekstrakardiyak nedenleri (örn. kardiyak tamponad, pulmoner hipertansiyon veya masif pulmoner emboli) kalp debisini ciddi şekilde azaltabilir. Akut miyokard enfarktüsü hayvanlarda kardiyojenik şokun nadir bir nedenidir. Kardiyojenik şok belirtileri, düşük kalp debisi, arteriyel

hipotansiyon ve vasküler hacim ve basıncı artırmak için aktive edilen kompensatuar mekanizmalarla ilgilidir. Hayvanın altta yatan hastalığına ilişkin kanıtlar (örn. üfürüm, dörtünale sesi, aritmi, boğuk sesler) ve ayrıca tıkanıklık belirtileri de olasıdır (Ware, 2007).

2.4.3. Teşhisi

Kalp hastalığının teşhisi için çeşitli teşhis araçları mevcuttur: Klinik muayene, oskültasyon, göğüs radyografisi, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve kardiyak biyobelirteçler bunlardan bazılarıdır. Oskültasyon, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi, köpeklerde kalp hastalıklarının tanınmasında kullanılan en faydalı üç tanı prosedürüdür (Hoque ve diğ. 2019).

2.4.4. Yönetimi

Şiddetli kardiyojenik pulmoner ödem acil tedavi gerektirir. Bazı hastalarda ayrıca ele alınması gereken vücut boşluğu efüzyonu veya zayıf kalp debisi vardır. Ventilasyonu iyileştirmek için orta ile büyük hacimli plevral efüzyon için torakosentez endikedir. Ventilasyonu bozan büyük hacimli asitler de kısmen boşaltılmalıdır. Hastanın fiziksel aktivitesini kısıtlamak, toplam O₂ tüketimini azaltmaya yardımcı olur. Taşınırken, hayvan bir arabaya konulmalı veya elde taşınmalıdır. Hasta stresini azaltmak için mümkünse oral ilaçların gereksiz yere kullanılmasından kaçınılmalıdır. Aşırı ısı, nem veya gürültü gibi çevresel stres faktörlerinden de kaçınılmalıdır (Ware, 2007). Kronik kalp yetersizliğinin yönetiminde diüretikler, Anjiotensin-Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve diyet düzenlemeleri ön plana çıkmaktadır (Adin ve diğ. 2003b, Adin ve diğ. 2019).

2.4.4.1. Diüretikler

Kardiyojenik pulmoner ödemi kontrol etmek için kullanılan stratejiler arasında dolaşımdaki hacim azalması ve kanın yeniden dağıtılması yer alır. Furosemid, hızlı diürez için IV kullanılır; bu aynı zamanda hafif bir venodilatör etki de sağlar (Silke, 1993; Pickkers ve diğ. 1997). IV furosemidin etkileri 5 dakika içinde başlar, 30 dakikada zirve yapar ve yaklaşık 2 saat sürer. Sık aralıklarla uygulanan agresif bir başlangıç dozu veya kümülatif dozlar gerekebilir. Sabit hızlı infüzyon (CRI) ile uygulama, bolus enjeksiyonlarından daha fazla diürez sağlayabilir (Adin ve diğ. 2003a). Veteriner formülasyonu (50 mg/ml), su içinde % 5 dekstroz (D5W), % 0.9 NaCl, laktatlı Ringer solüsyonu (LRS) veya steril suda 10 mg/ml'ye seyreltilebilir (Adin ve diğ. 2003b).

Alternatif olarak, D5W veya steril su içinde 5 mg/ml'ye seyreltilebilir. Devam eden furosemid tedavisinin agresifliği, diğer parametrelerin yanı sıra hastanın solunum hızı tarafından yönlendirilir. Diürez başladığında ve solunum düzeldiğinde, aşırı hacim daralmasını ve elektrolit tükenmesini önlemek için doz azaltılır (Ware, 2007).

Furosemid en yaygın olarak ödem ve efüzyonu kontrol etmek için kullanılır. Fulminan pulmoner ödem için agresif diüretik tedavisi endike olmasına rağmen, kronik CHF tedavisi için tutarlı zaman aralıklarında verilen en düşük etkili dozlar kullanılır (Bilgiç, 2023). Furosemid veya diğer diüretikler tek başına kronik kalp yetmezliğinin tedavisi için önerilmez, çünkü NH aktivasyonunu şiddetlendirebilir ve böbrek fonksiyonunu azaltabilir (Cobb ve Michell, 1992).

Furosemid, diğer "loop" diüretikler gibi, Henle kulpunun çıkan kolunda aktif Cl, K⁺ ve Na⁺ ile birlikte taşınmasını inhibe ederek bu elektrolitlerin atılımını destekler. Ca⁺⁺ ve Mg⁺⁺ da idrarla atılır. Furosemid ayrıca toplam renal kan akışını artırarak ve tercihen renal kortikal akışı artırarak tuz kaybını teşvik edebilir. Oral furosemidin etkileri 1 saatte başlar, 1-2 saatte zirve yapar ve yaklaşık 6 saat sürer. Uzun süreli furosemid dozu hastanın klinik durumuna bağlıdır ve solunum düzeni, hidrasyon, vücut ağırlığı, egzersiz toleransı, böbrek fonksiyonu ve serum elektrolit konsantrasyonları tarafından yönlendirilir. Hipokalemi ve alkaloz, özellikle anoreksi veya kusması olmayan hayvanlarda yaygın olmayan yan etkilerdir. Belgelenmiş hipokalemi için dikkatli potasyum takviyesi kullanılabilir, ancak özellikle eş zamanlı ACE inhibitörü ve/veya spironolakton tedavisi ile veya böbrek hastalığı varsa hiperkalemi gelişebilir. Düşük tuzlu diyet ile furosemid, serum Cl'nin yanı sıra K⁺, Mg⁺⁺ ve Na⁺'u azaltabilir (Cobb ve Michel, 1992; McCurley ve diğ. 2004). Diğer bir diüretik olan spironolakton potasyum tutucu bir ajandır. Furosemid, pimobendan ve bir ACE inhibitörü ile birlikte kronik refrakter CHF için yararlı bir yardımcıdır ve erken/orta kalp yetmezliği için giderek daha fazla kullanılmaktadır (Bernay ve diğ. 2010).

ALD'nin rekabetçi bir antagonisti olarak spironolakton, distal renal tübulde Na⁺ kaybını ve K⁺ tutulmasını destekler. Dolaşımdaki ALD konsantrasyonu yüksek olduğunda daha etkilidir; bununla birlikte, standart dozlarda normal köpeklerde diüretik etkisinin olmadığı görülmektedir. Spironolakton'un etki başlangıcı yavaştır ve en yüksek etki 2-3 gün içinde ortaya çıkar. Potasyum tutucu diüretikler hiperkalemili hastalarda kontrendikedir ve ACE inhibitörü veya potasyum takviyesi alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Olumsuz etkiler aşırı K⁺ tutulması ve gastro-intestinal (GI) bozuklukları ile ilgilidir. Spironolakton digoksin klirensini azaltabilir (Pitt ve diğ. 1999). ACE inhibitörü kullanımına rağmen ALD salınımı meydana

gelebilir. Bu "aldosteron kaçıışı" olgusu, azalan hepatik klirens, K^+ yükselmesi veya Na^+ tükenmesi ile uyarılan artan salıverme ve lokal doku ALD üretimini içerebilir (Bernay ve diğ. 2010).

Spironolakton'un ALD karşıtı etkilerinin, insanlarda ve deney hayvanlarında ALD'nin neden olduğu kardiyovasküler yeniden şekillenmeyi ve fibrozu azalttığı da bilinmektedir. Spironolakton, orta-şiddetli CHF'si olan kişilerde hayatta kalma süresini arttırır (Svensson ve diğ. 2004). Ayrıca, konvansiyonel CHF tedavisi gören MR'lı köpeklerde kardiyovasküler ölüm riskini de azaltmıştır (Juurlink ve diğ. 2004). Bu nedenle kronik CHF tedavisinde ACE inhibitörleri, furosemid ve pimobendan (veya digoksin) yanında spironolakton daha çok kullanılmaktadır. Bir ACE inhibitörü ve potasyum tutucu diüretik kullanırken hiperkalemi ve azoteminin izlenmesi önemlidir, çünkü ciddi hiperkalemi gelişebilir (COVE Study Group, 1995; IMPROVE Study Group, 1995).

Tiyazid diüretikleri ise Na^+ ve Cl^- emilimini azaltır ve distal kıvrımlı tubulde Ca^{++} emilimini artırarak hafif-orta derecede diüze ve Na^+ , Cl^- , K^+ ve Mg^{++} atılımına neden olur. Tiyazidler renal kan akışını azaltır ve azotemili hayvanlara verilmemelidir. Son dönem CHF tedavisi için diğer diüretiklere bir tiyazid eklenmesi, belirgin azotemiye hızlandırabilir. Anoreksiya veya aşırı kullanım ile hipokalemi, diğer elektrolit bozuklukları ve dehidrasyon meydana gelebilir. Tiyazidler, serbest su klirensini bozdukları için hiponatremi ile nispeten kontrendikedir. Proinsülinin insüline dönüşümünü engelleyerek diyabetik veya prediyabetik hayvanlarda hiperglisemiye neden olabilirler. Klorotiyazid 1 saat içinde diürez üretir, zirve etkisi 4 saat ve 6-12 saat sürer. Hidroklorotiyazidin etkileri 2 saat içinde başlar, 4 saatte zirve yapar ve 12 saat sürer (Ware, 2007).

2.4.4.2. Anjiotensin-Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörleri

ACE inhibitörleri, çoğu kronik CHF için, özellikle DCM ve kronik kapak yetmezliği için endikedir. Başlıca faydaları, NH aktivasyonunun etkilerine karşı çıkmaktan ve anormal kardiyovasküler yeniden şekillenmeyi potansiyel olarak azaltmaktan kaynaklanır (Francis, 2005). Aşırı NH yanıtlarını düzenlemedeki çoklu etkileri nedeniyle, ACE inhibitörlerinin hidralazin ve diğer arteriolar dilatörlere göre avantajları vardır. ACE inhibitörlerinin sadece orta düzeyde diüretik ve vazodilatör etkileri vardır. Bunlar, azalmış AT II seviyelerinin bir miktar arteriolar ve venöz dilatasyona izin vermesi ve dolaşımdaki ALD'nin azalması yoluyla Na^+ ve su tutulmasını azaltması nedeniyle ortaya çıkar. ACE inhibitörlerinin vazodilatör etkileri,

kısmen ACE tarafından normal olarak parçalanan vazodilatör kininlere bağlı olabilir. Vaskülatürde bulunan ACE'nin inhibisyonu, dolaşımdaki yüksek renin seviyelerinin yokluğunda bile lokal bir vazodilatör etki üretebilir. Lokal ACE inhibisyonunun da vasküler düz kas ve miyokardiyal yeniden şekillenmeyi modüle ederek faydalı olduğu düşünülmektedir. İnsanlarda diüretik ve digoksin tedavisine bir ACE inhibitörü eklendiğinde sürekli klinik iyileşme ve düşük ölüm oranları meydana gelmiştir. Benzer yararların, miyokardiyal hastalık veya aşırı hacim yüklenmesi nedeniyle kalp yetmezliği olan köpeklerde ve ayrıca diyastolik disfonksiyonu olan kedilerde ortaya çıktığı görülmektedir (Hamlin ve diğ. 1996; Ettinger ve diğ. 1998; O'Grady ve diğ. 2009).

ACE inhibitörleri, kalp yetmezliği olan insanlarda (ve muhtemelen hayvanlarda) ventriküler aritmileri ve ani ölüm oranını azaltır; bunun nedeni muhtemelen AT II'nin neden olduğu NE artışı ve epinefrin salınımının inhibe edilmesidir. ACE inhibitörleri, DCM'li köpeklerde progresif LV dilatasyonunu ve sekonder MR'yi azaltabilir, ayrıca DCM ve kronik MR'de klinik durumunu iyileştirebilir ve kalp yetmezliğinin ilerlemesini engelleyebilir (Eriksson ve diğ. 2014). ACE inhibitörleri, miyokardiyal disfonksiyonu olan hastalarda klinik kalp yetmezliğinin başlamasını geciktirebilir (Kitagawa ve diğ. 1997). Azaltılmış kalp hızı, kalp dolum basıncı, periferik vasküler direnç ve ayrıca iyileştirilmiş kalp debisi değişken olarak bildirilmiştir. ALD'nin ikincil inhibisyonu muhtemelen ödemin azaltılmasına yardımcı olur ve ayrıca olumsuz kardiyak etkileri de yönlendirir. Bununla birlikte, kronik MR'si olan asemptomatik köpeklerde, ACE inhibitörü kullanımının CHF belirtilerinin başlangıcını önemli ölçüde geciktirdiği görülmemektedir (Dell'italia ve diğ. 1997; Atkins ve diğ. 2007; Lefebvre ve diğ. 2007). ACE inhibitörlerinin köpek kalp hastalığında ventriküler yeniden şekillenmeyi ve dilatasyonu önleyip önlemediği konusunda çelişkili raporlar vardır (Hamlin ve Nakayama, 1998).

Birkaç ACE inhibitörü mevcuttur. Kaptopril ve lisinopril hariç çoğu, karaciğerde aktif formlarına dönüştürülen ön ilaçlardır; Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu bu dönüşüme müdahale edecektir. Hayvanlarda yaygın olarak kullanılan ACE inhibitörleri arasında enalapril, benazepril ve diğerleri bulunur (Atkins ve diğ. 2002).

Enalapril birçok klinik çalışmada kullanılmıştır (Hamlin ve diğ. 1996; Ettinger ve diğ. 1998; Atkins ve diğ. 2007; Lefebvre ve diğ. 2007; Eriksson ve diğ. 2014). Karaciğerde en aktif formu olan enalaprilata hidrolize edilir. Enalapril ağızdan iyi emilir; biyoyararlanım gıda ile azalmaz. ACE inhibe edici aktivite köpeklerde pik seviyeye 30-40 dakika içinde ulaşır

(Lefebvre ve diğ. 1999). Etki süresi 12-14 saattir; Hastada gösterdiği etki günde bir dozda verildiğinde 24 saatte minimal düzeyde gerçekleşir. Daha ileri safhadaki CHF'li köpeklerde ilaç 12 saatte bir dozda verildiğinde tedaviye daha iyi yanıt verebilir. Enalapril ve aktif metaboliti idrarla atılır. Enalapril, ilerlemiş MR'li köpeklerde böbrek fonksiyonu üzerinde önemli olumsuz etkilere neden olmaz (Pouchelon ve diğ. 2004, 2008); bununla birlikte, böbrek yetmezliği ve şiddetli CHF eliminasyonunu uzatır, bu nedenle bu tür hastalarda azaltılmış doz veya benazepril kullanılır (BENCH study group, 1999).

Benazepril, enalapril gibi, CHF'de iyi tolere edilir ve egzersiz toleransını, klinik durumu ve hayatta kalma süresini arttırır (King ve diğ. 1995, King ve diğ. 1996). Benazepril, karaciğerde aktif formuna (benazeprilat) metabolize edilir. Oral olarak uygulandığında sadece yaklaşık % 40'ı emilir, ancak beslenme emilimi etkilemez. ACE inhibisyonu, köpeklerde ve kedilerde PO uygulanmasından sonraki 2 saat içinde pik seviyede meydana gelir (Amberger ve diğ. 2004). Benazepril köpeklerde idrar ve safra ile eşit olarak atılır, böylece böbrek hastalığı olan hayvanlar için bir avantaj oluşturur (Lefebvre ve diğ. 2006).

Kaptopril, klinik olarak kullanılan ilk ACE inhibitörüdür. Diğer ACE inhibitörlerinin aksine kaptopril bir sülfhidril grubu içerir. Bunun klinik önemi belirsiz olsa da, bu yararlı bir serbest radikal süpürücü etki sağlayabilir. Kaptopril, normal köpeklerde ACE aktivitesini azaltmada diğer ACEI'lere göre daha az etkili görünmektedir (Lefebvre ve diğ. 1999). Kaptopril ağızdan iyi emilir (% 75 biyolojik olarak kullanılabilir), ancak yiyecekler biyoyararlanımı % 30-40 oranında azaltır. Hemodinamik etkiler köpeklerde 1 saat içinde ortaya çıkar, 1-2 saatte zirve yapar ve köpeklerde 4 saatten az sürer. Kaptopril idrarla atılır (Ware, 2007).

Lisinopril, doğrudan ACE inhibe edici etkileri olan enalaprilat'ın bir lizin analogudur. % 25-50 biyolojik olarak kullanılabilir; emilim beslenmeden etkilenmez. Maksimum etki süresi 6-8 saattir. Günde bir kez lisinopril uygulaması etkili görünmektedir (Ware, 2007).

Fosinopril, bir fosfinik asit radikali (sülfhidril veya karboksil yerine) içermesi bakımından diğer ACE inhibitörlerinden yapısal olarak farklıdır. Miyositlerde daha uzun süre tutulabilir. Fosinopril, GI mukozasında ve karaciğerde aktif formuna (fosinoprilat) dönüştürülür. Eliminasyon böbrek ve karaciğer tarafından eşit olarak gerçekleşir. Etki süresi insanlarda 24 saatten çoktur. Fosinopril, radyoimmunoassay (RIA) testleri ile serum digoksin ölçümlerini yanlış bir şekilde düşürebilir (Ware, 2007).

Hayvanlarda kullanılan olan diğer ACE inhibitörleri arasında ramipril, kinipril ve imidapril bulunmaktadır (Lefebvre ve diğ. 1999; Lee ve diğ. 2001; Teo ve diğ. 2002). İmidapril, enalapril ile karşılaştırılabilir etkinliğe sahiptir ve sıvı formda mevcuttur (Lee ve diğ. 2001).

ACE inhibitörlerinin yan etkileri arasında hipotansiyon, GI rahatsızlığı, azotemi, akut böbrek yetmezliği ve hiperkalemi (özellikle potasyum tutucu bir diüretik veya potasyum takviyesi ile birlikte kullanıldığında) bulunur. AT II, renal kan akışı azaldığında glomerüler filtrasyonu sürdüren renal efferent arteriolar daralmaya aracılık etmede önemlidir. Tedavi ile kalp debisi ve böbrek perfüzyonu düzeldiği sürece, böbrek fonksiyonu genellikle korunur. Kötü glomerüler filtrasyonun aşırı diürez veya vazodilatasyon, hacim azalması ve şiddetli miyokard disfonksiyonu ile ortaya çıkması daha olasıdır. Azotemi, önce diüretik dozu azaltılarak giderilir. Gerekirse, ACE inhibitörü dozu azaltılır veya kesilir. Bazen sıvı tedavisine ihtiyaç duyulur. Düşük başlangıç dozları ile genellikle hipotansiyon önlenir. İnsanlarda bildirilen diğer yan etkiler arasında döküntü, kaşıntı, tat bozukluğu, proteinüri, öksürük ve nötropeni bulunur. ACE inhibitörünün neden olduğu öksürüğün mekanizması belirsizdir, ancak bu mekanizma endojen bradikinin bozulmasının inhibisyonunu veya muhtemelen nitrik oksit (NO) oluşumunun artmasını içermektedir. NO, bronş epitel hücreleri üzerinde inflamatuvar bir etkiye sahiptir (Rush ve diğ. 2000). Aspirinin, ACE inhibisyonunun yararlı etkilerini azalttığı görünmemektedir, ancak diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların etki gösterip göstermediği belirsizdir (Pedersen, 1996).

2.4.4.3. Diyet Düzenlemeleri

Kalp yetmezliği böbreklerin aşırı Na^+ ve su salgılama yeteneğini bozabilir. Sıvı birikimini azaltmak için diyetle tuz kısıtlaması uzun süredir tavsiye edilmektedir. Düşük tuzlu bir diyetin, NH aktivasyonunda belirgin bir değişiklik olmaksızın, kronik MR'den kaynaklanan CHF'li köpeklerde kalp boyutunun ilerlemesini engellediği ve sistol sonu hacim indeksini düzelttiği görünmektedir (Freeman ve diğ. 1998b). Bununla birlikte, katı diyet tuzu kısıtlaması RAAS aktivasyonunu artırabilir (Pion ve diğ. 1998). Yeterli kalori ve protein alımı da önemlidir (Silverstein ve Hopper, 2014).

Klinik CHF gelişmeden önce sodyum oranı azaltılmış bir diyetin verilmesinin gerekli olup olmadığı konusunda tartışmalar vardır; bununla birlikte, en azından yüksek tuzlu bir diyetten (ve sofrta artıkları veya ikramlarından) kaçınmak önemli görünmektedir. Klinik CHF geliştiğinde orta derecede tuz kısıtlaması önerilir; bu, yaklaşık 30 mg/kg/gün sodyum alımını

temsil eder (konserve gıda için yaklaşık % 0.06 sodyum veya 210-240 mg/100 g kuru gıda). Geriatrik veya renal diyetler genellikle bunu sağlar ancak ek protein gerekebilir. Bazı kardiyak diyetlerde bulunan daha fazla sodyum kısıtlaması (~13 mg/kg/gün) (konserve gıda için yaklaşık % 0.025 sodyum veya 90-100 mg/100 g kuru gıda) ileri CHF'de faydalı olabilir. Şiddetli sodyum kısıtlaması (örn. 7 mg/kg/gün) önerilmez çünkü bu, NH aktivasyonunu şiddetlendirebilir ve hiponatremiye katkıda bulunabilir (Freeman ve diğ. 1998b, Pion ve diğ. 1998; Freeman ve diğ. 2005). Ev yapımı tuzu azaltılmış bir diyet önerilebilir ve daha lezzetli olabilir, ancak iyi dengelenmiş besin içeriği ayarlaması zor olabilir. Bazı içme suları önemli miktarda sodyum içerir; bu doğrultuda yumuşatılmamış su veya distile su kullanılabilir (Ware, 2007).

İştahsızlık CHF'de yaygındır; özellikle DCM'li köpeklerde kalori alımının optimalin altında olması muhtemeldir. İştah zayıf olduğunda, yardımcı stratejiler arasında, lezzetini arttırmak için yiyeceği ısıtmak, az miktarda lezzetli 'insan' yiyecekleri vermek bulunmaktadır. Bir diyet değişikliği belirtilirse, birkaç gün içinde artan oranda yeni gıdanın eski gıda ile kademeli olarak karıştırılması kabulünü artırır. Halsizlik, artan solunum çabası ve ilaçların yan etkileri iştahsızlığa katkıda bulunur. Aynı zamanda, artan kardiyopulmoner enerji tüketimi veya stres nedeniyle daha fazla kalori alımı gerekebilir. Zayıf perfüzyon, bağırsak ve pankreas ödemi ve ikincil bağırsak lenfanjektazisi besin emilimini azaltabilir ve protein kaybını teşvik edebilir (Freeman ve diğ. 1998b). Bazı durumlarda özel besin takviyesi önemlidir: Örneğin DCM'li birkaç Boxer ve Doberman Pinscher'da L-karnitin eksikliği tespit edilmiştir. Bununla birlikte, bu ırk köpeklerde L-karnitin eksikliği DCM prevalansının düşük olduğu ve L-karnitin takviyesine yanıt veren sayının daha da düşük olduğu düşünülmektedir. L-karnitin, ATP üretiminde kullanılmak üzere yağ asitlerinin mitokondriye taşınmasında önemli bir rol oynar. 25 kg'dan fazla olan köpekler için oral L-karnitin takviyesi 8 saatte 1 g'dır; 25-40 kg köpekler için doz 8 saatte 2 g'dır (Yaklaşık 1/2 çay kaşığı saf L-karnitin tozu 1 g'a eşdeğerdir). Daha kolay uygulama için L-karnitin yiyeceklerle karıştırılabilir. Bununla birlikte, L-karnitin'in minimum etkili dozu bilinmemektedir ve eksiklik varsa, eksikliğin tipine göre değişebilir. L-karnitin ayrıca sistemik eksiklik için 50–100 mg/kg (12 saatte bir)'de veya miyopatik eksiklik için 200 mg/kg'da (8 saatte bir) tavsiye edilmiştir (Pion ve diğ. 1998).

Ancak antioksidan ve diğer diyet takviyelerinin rolü belirsizdir. Miyokard yetmezliği olan hastalarda oksidatif strese dair kanıtlar vardır ve serbest radikal hasarı muhtemelen miyokardiyal disfonksiyonun patogeneğinde rol oynar (Abbott ve diğ. 2005; Freeman ve diğ.

1999; Freeman ve diğ. 2005). Kalp yetmezliği sırasında dolaşımda artan TNF ve diğer sitokinler oksidatif stresi teşvik edebilir. Özellikle köpeklerde CHF'deki rolü ve diğer antioksidan vitamin takviyesinin rolü hala belirsiz olmasına rağmen, C vitamini takviyesinin insanlarda endotel fonksiyonu, kardiyak morbidite ve mortalite üzerinde faydalı bir etkisi olduğu görülmektedir (Richartz ve diğ. 2001; Shite ve diğ. 2001). Koenzim Q10'un ölçülebilir fayda sağlayıp sağlamadığı konusunda tartışmalar vardır. Koenzim Q10 vücutta sentezlenir ve et bazlı diyetlerde bulunur. CHF'deki iddia edilen yararı, enerji durumu tükendiğinde ATP sentezinin desteklenmesi ve muhtemelen oksidatif stres azalması ile ilgilidir. Koenzim Q10 ile bazı insan CHF denemeleri, fonksiyonel iyileşme önerirken, diğerleri önermez (Tran ve diğ. 2001).

2.4.4.4. İzleme ve Takip

Kalp yetmezliği olan hayvanlarda izleme, takip, periyodik yeniden değerlendirme (Tablo 2-3) önemlidir. Hastalığın ilerlemesi ve komplikasyonlar sıklıkla ortaya çıkar. İlaçlar ve dozaj programları, her ziyarette sahibiyle birlikte gözden geçirilmelidir. Reçete edilen dozlara uyum veya yan etkiler de dahil olmak üzere ilacın verilmesiyle ilgili sorunlar tespit edilmelidir. Hayvanın diyeti, iştahı ve aktivite seviyeleri ve endişeleri de tartışılır. Hayvan sahibi eğitimi, başarılı uzun vadeli kalp yetmezliği yönetimi için çok önemlidir. Sahibi, evcil hayvanının alta yatan hastalığını, CHF belirtilerini ve her ilacın amacını ve olası olumsuz etkilerini iyi anladığında, komplikasyonların erken teşhisi daha olasıdır (Ware, 2007).

Tablo 2.3: Kronik kalp yetmezliği hastasının yeniden değerlendirilmesi (Ware, 2007).

- 1) Yakın geçmişi gözden geçirme:
 - a) Tutum ve faaliyet düzeyi
 - b) İştah ve su alımı
- 2) Evde dinlenirken/uyurken solunum (+/- kalp) hızı
- 3) Öksürük var mı?
 - a) Ne sıklıkla ve ne zaman ortaya çıkıyor?
 - b) Kuru/korna sesi mi yoksa nemli ses mi?
- 4) Herhangi bir solunum zorluğu atakları var mı?
- 5) Tüm ilaçları doğrulama (reçeteli ve reçetesiz):
 - a) İlaç adı
 - b) Tablet boyutu/sıvı konsantrasyonu
 - c) Dozaj ve sıklık
- 6) Olası olumsuz ilaç etkileri hakkında herhangi bir endişeniz var mı?
- 7) İlaç uygulamasında herhangi bir sorun var mı?
- 8) Tüm dozlar reçete edildiği gibi verildi mi?
 - a) Herhangi bir yeniden düzenlenmesi gerekli mi?
- 9) Fiziksel muayene:
 - a) Kapsamlı genel muayene
 - b) Dikkatli kardiyovasküler muayene
 - c) Nabız ve ritmi not etme
 - d) Solunum hızı ve çabasını not etme
 - e) Son incelemeden bu yana değişiklikler:
 - Kalp sesleri/üfürümler
 - Kalp ritmi
 - Akciğer sesleri
 - Vücut ağırlığı/durumu
 - Herhangi bir anormal sıvı birikimi var mı?
- 10) Laboratuvar ve diğer testler:
 - a) Kan basıncı
 - b) Böbrek fonksiyonunu, Na⁺ ve K⁺'yı minimumda kontrol etme
 - c) Biyokimya paneli, hemogram ve idrar tahlilini periyodik olarak veya başka endişeler varsa tamamlama
 - d) Pulmoner ödemden şüpheleniliyorsa (örn. evde istirahatte solunum sayısında artış, pulmoner raller, yeni veya kötüleşen öksürük) veya anamnez/fizik muayeneye dayalı diğer endişeler varsa torasik radyografiler
 - e) Bir aritmiden şüpheleniliyorsa, beklenmedik şekilde düşük veya yüksek kalp hızı oskulte edilirse veya kalp hızını atriyal fibrilasyon (AF) ile belgelemek için EKG
 - f) Belirtilmişse ayaktan EKG izleme (ör. gizli aritmileri belirlemek veya antiaritmik tedavinin etkinliğini değerlendirmek için)
 - g) Serum digoksin konsantrasyonu (eğer ilaç reçete edilmişse), özellikle tedaviye yeni başlanmışsa, doz değişmişse veya toksisite için şüpheli herhangi bir işaret varsa
 - h) Miyokardiyal fonksiyonu ve hastalığın ilerlemesine ilişkin kanıtları değerlendirmek için periyodik olarak ekokardiyogram
 - i) Endemik bölgelerde belirtildiği gibi kalp kurdu testi ve profilaksi
 - j) Belirtilen diğer testler.

Kardiyovasküler sistem üzerinde durularak kapsamlı bir fiziksel muayene her değerlendirmede önemlidir. Hastanın durumuna bağlı olarak, diğer testler arasında istirahat EKG'si veya ayaktan izleme, torasik radyografiler, tam kan sayımı ve serum biyokimyasal testleri, ekokardiyogram, serum digoksin konsantrasyonu veya diğerleri yer alabilir. Serum

elektrolit ve kreatinin (veya üre nitrojen) konsantrasyonları sıklıkla izlenir. Diüretikler, ACE inhibitörleri ve tuz kısıtlaması kullanımıyla elektrolit dengesizlikleri (özellikle hipokalemi veya hiperkalemi, hipomagnezemi ve bazen hiponatremi) ortaya çıkabilir (Tran ve diğ. 2001).

2.5. KRONİK KALP YETMEZLİĞİ OLAN KÖPEKLERDE D VE E VİTAMİNİ

Kronik kalp yetmezliği olan köpeklerde D ve E vitaminin rolü olduğunu düşündüren çalışmalar bulunmaktadır (Kraus ve diğ. 2014, Osuga ve diğ. 2015). Kraus ve diğ. (2014) köpeklerde D vitamini durumunun konjestif kalp yetmezliği ve kardiyovasküler olaylarla ilişkisini belirlemek için yaptıkları çalışmada D vitamininin kardiyak fonksiyonda çok önemli bir rol oynadığını ve D vitamini eksikliğinin insanlarda da konjestif kalp yetmezliği (CHF) gelişimi ile ilişkili olduğuna dair artan kanıtlar olduğunu belirtmişlerdir. Yaptıkları çalışmada serum D vitamini konsantrasyonunun kontrol grubuna kıyasla CHF'li köpeklerde daha düşük olduğunu ve CHF'li köpeklerde klinik sonuç ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Yaptıkları kesitsel çalışmada, köpeklerde D vitamini durumunun bir ölçüsü olan dolaşımdaki 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) ile CHF arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Yaptıkları çalışma sonucunda toplam 82 köpekten CHF'li 31 köpekte ortalama 25(OH)D konsantrasyonunun (100 ± 44 nmol/L), kontrol grubundaki 51 köpekten (123 ± 42 nmol/L; $p = .023$) önemli ölçüde düşük olduğunu belirlemişlerdir. CHF'li köpeklerde kg vücut ağırlığı başına hesaplanan ortalama D vitamini alımının, sağlıklı grubu oluşturan köpeklerden farklı olmadığını belirlemişlerdir. Ayrıca CHF ile ani ölümün klinik tezahürüne kadar geçen süre içinde serum 25(OH)D konsantrasyonu arasında önemli bir ilişki olduğunu saptamışlardır. Bu bulgular, 25(OH)D'nin düşük konsantrasyonlarının köpeklerde CHF için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Düşük serum 25(OH)D konsantrasyonu, CHF'li köpeklerde kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. CHF'li bazı köpeklerde D vitamini seviyesini artırma stratejilerinin, toksisiteye neden olmadan faydalı olabileceği ortaya konulmuştur.

Osuga ve diğ. (2015) kronik kalp kapak hastalığı olan köpeklerde hastalık şiddetinin farklı evrelerinde D vitamini durumunu incelemek 43 hasta köpek üzerinde (ACVIM yönergelerine göre Evre B1'de 14 köpek, Evre B2'de 17 köpek ve Evre C/D'de 12 köpek) ekokardiyografi dahil klinik muayene yapmışlardır. Serum 25(OH)D konsantrasyonlarını her köpekte ölçmüşlerdir. Serum 25(OH)D konsantrasyonunun evre B2 ve C/D'de, evre B1'e göre önemli ölçüde daha düşük olduğunu ve evre B2 ile evre C/D arasında önemli ölçüde farklılık olmadığını belirlemişlerdir. Yaptıkları çalışmada köpeklerde kalp yetmezliğinin başlangıcından önce serum 25(OH)D konsantrasyonunun düşmeye başladığını belirtmişlerdir.

Ware ve diğ. (2020) tarafından kardiyomiyopatili kedilerde yapılan çalışmada serum 25(OH)D₃ konsantrasyonu ölçülmüştür. Kardiyomiyopatili kedilerde 25(OH)D₃ seviyesinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu belirtilmiştir. Ancak değerlendirme yaşı göre yapıldığı zaman kardiyomiyopatik ve normal kediler arasında fark olmadığı belirlenmiştir.

Kalp yetmezliği (KY)'ne sahip insanlarda D vitamini eksikliğinin önemine dikkat çekilmiştir. Bu, özellikle bol miktarda güneş ışığına maruz kalan bölgelerde de görülen bir durumdur ve kardiyovasküler sağlık açısından D vitamininin artan önemi vurgulanmaktadır (Gotsman ve diğ. 2012). D vitamini eksikliğinin hipertansiyon, kardiyak hipertrofi, ateroskleroz (Wang 2016), kardiyak fibrozis, koroner arter hastalığı, miyokardiyal infarktüs ve anevrizmaya sebep olabileceğini bildiren çalışmalar (Rai ve Agrawal 2017) bulunmaktadır. Yine D vitamini eksikliğinin endotel disfonksiyonu ve vazodilatör mediatörlerin üretimini etkileyerek vasküler fonksiyonu etkilediğini açıklayan çalışmalar mevcuttur (Condoleo ve diğ. 2021). Ancak, D vitamini eksikliğinin bu durumlara sebep olan bir faktör mü yoksa bu durumların sonucu mu meydana geldiği belirsizdir (Farrookh ve diğ. 2023).

Tedavi ve profilaksi alanında yaşanan ilerlemelere rağmen, epidemiyolojik çalışmalar kronik rahatsızlıkları, özellikle de diyabet ve kardiyovasküler hastalıkları, çevresel ve genetik unsurlarla, özellikle de fetal gelişim sırasında bağdaştırır. D vitamini eksikliği, hem doğum öncesi hem de yetişkin yaşamında olumsuz sonuçlar için değiştirilebilir bir risk faktörü olarak ortaya çıkar ve kardiyovasküler sağlığı önemli ölçüde etkiler (Porto ve diğ. 2017).

Wang ve diğ. (2008) 1.700'den fazla hastada 25 dihidroksi Vitamin D ölçümü yapmışlar ve beş seneden fazla hastaları takip etmişlerdir. Araştırmaya dahil edilen hastaların % 28'inde 25 dihidroksi Vitamin D ölçümünün 15 ng/mL'nin altında, % 9'unda ise 10 ng/mL'nin altında olduğunu bulmuşlardır. Bu süre zarfında 100'den fazla hastanın kardiyovasküler problem yaşadığını ortaya koymuşlardır. 25-OH D düzeyinin 15 ng/mL'nin altında olan bireylerin 15 ng/mL'nin üzerinde olanlara göre önemli ölçüde daha yüksek kardiyovasküler problem geliştirme riskine sahip olduğunu ve bu ilişkinin hipertansiyonu olan bireylerde özellikle güçlü olduğunu tespit etmişlerdir.

Kalp yetmezliği olan 548 hasta üzerinde yapılan çalışmada (Liu ve diğ. 2011) vitamin D düzeyleri ile KY sonuçları arasındaki ilişki, özellikle ölüm ve yeniden hastaneye yatışa alınan hastalar ve 18 aylık takip süresi incelenmiştir. KY'li bireylerin genellikle düşük vitamin D düzeylerine ve kötü sonuçlara sahip olduğu vurgulanmıştır. Bu ilişkiyi açıklamak için iki olası

mekanizma öne sürülmüştür. İlk olarak, düşük vitamin D düzeylerinde, plazma renin aktivitesinin (PRA) artmasına bağlı olarak renin-angiotensin sisteminin (RAS) aktive olabileceği ve bu durumun KY'nin ilerlemesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. İkinci olarak, vitamin D takviyesinin inflamatuvar belirteçleri azaltabileceği ve KY olan hastalarda düşük vitamin D düzeylerinin proinflamatuvar duruma katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Araştırmacıların çalışmasında düşük plazma vitamin D düzeylerinin KY'li bu büyük hasta grubunda kötü bir prognozla ilişkilendirilip ilişkilendirilemeyeceği ve bu ilişkinin açıklanmasında RAS aktivasyonu ve inflamasyonun rol oynayıp oynamadığının araştırılması amaçlanmıştır. Araştırmacılar, düşük vitamin D düzeylerinin tüm nedenlere bağlı ölüm ve KY'ye bağlı yeniden hastaneye yatış riskini arttırdığı bulgusuna ulaşmışlardır. Çoklu değişken analizi, düşük vitamin D konsantrasyonunun bu sonuçların bağımsız bir öngörücüsü olarak kalmasını doğrulamıştır. Ayrıca, düşük vitamin D düzeylerinin daha yüksek PRA ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ile ilişkilendirildiği, bunun da vitamin D düzeyleri ile KY'nin prognozu arasındaki ilişkiye aracılık eden aktive RAS ve inflamasyonun potansiyel bir rolü olduğu öne sürülmüştür. Düşük vitamin D düzeylerinin KY'li hastalarda yaygın olduğu ve bu vitamin düşüklüğünün ölüm riskini ve KY'li hastalarda yeniden hastaneye yatış riskini arttırdığı ilişkilendirilmiştir. KY yönetiminde vitamin D takviyesinin potansiyel önemi vurgulanmakta ve vitamin D ile KY sonuçları arasındaki ilişkiye aracılık eden RAS aktivasyonu ve inflamasyonun rolü olduğu öne sürülmüştür.

Vitamin D üzerine yapılan diğer bir çalışma (Welles ve diğ. 2014) 946 hasta üzerinde yapılmış, hastaların kardiyovasküler açıdan izlenmesi için 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) seviyeleri ölçülmüş ve hastalar birkaç yıl boyunca takip edilmiştir. Sonuçlar, daha düşük 25(OH)D vitamini seviyelerinin kardiyovasküler problem riskini artırdığını göstermiştir. Hastalar arasında D vitamini eksikliğinin yaygın olduğu ve hastaların % 32'sinde D vitamini düzeylerinin 20 ng/mL'nin altında olduğu belirlenmiştir. D vitamini eksikliği olanların daha genç olduğu, hipertansiyon, diyabet ve depresyona sahip olma olasılıklarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca bu hastalarda inflamatuvar belirteçlerin daha yüksek seviyelerde olduğu tespit edilmiştir.

Gotsman ve diğ. (2012) bir sağlık bakımı örgütünden (HMO) büyük bir grupta (n=3009) KY olan ve KY olmayan hastalar arasında D vitamini seviyelerini değerlendirmeyi ve karşılaştırmayı amaçlamışlardır. Ayrıca, KY'li hastalarda D vitamini eksikliğinin ve takviyesinin sağ kalım oranları üzerindeki etkisini de incelemişlerdir. Araştırma metodolojisi

merkezi bir veritabanından veri analizini içermekte ve iki grup arasında klinik parametreleri karşılaştırmaktadır. Sonuç olarak D vitamini eksikliğinin, coğrafi faktörlerin güneş ışığına maruz kalmasını desteklemesine rağmen, hem KY'li hastalarda, hem de genel nüfusta yaygın olduğunu ortaya koymaktadır. KY'li hastalar kontrol grubuna göre daha düşük 25(OH)D seviyelerine sahipti ve D vitamini eksikliği her iki grupta da azalmış sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, D vitamini takviyesinin KY'li hastalarda artmış sağ kalım ile ilişkilendirildiği belirlenmiştir. Benzeri boyutta Thompson ve diğ. (2023) tarafından yapılan çalışmada, kalp yetmezliği hastalarına yaklaşık beş sene boyunca kalp yetmezliği tedavisinin yanı sıra vitamin D uygulamışlardır. Plasebo grubuyla karşılaştırıldığında D vitamini grubunda majör kardiyovasküler problemler daha düşüktü. D vitamini grubunda miyokard enfarktüs oranı ve koroner revaskülarizasyon oranı daha düşüktü. Ancak felç oranında anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir.

Dalbeni ve diğ. (2014) D vitamini takviyesinin kardiyak performansı iyileştirip iyileştiremeyeceğini değerlendirmek için kalp yetmezliği olan 36 tane yaşlı birey üzerinde daha küçük çaplı bir çalışma yapmışlardır. Çalışmada D vitamini takviyesi 6 ay boyunca uygulanmıştır. Araştırmanın sonunda D vitamini takviyesi uygulanan hastalarda EF (ejection fraction)'nin belirgin derecede daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Wang ve diğ. (2019) ise vitamin D takviyesinin etkileri üzerine meta-analize yöntemi kullanarak çalışma yapmışlardır. CHF'ye sahip hastalarda vitamin D takviyesinin inflamasyon ve yaşam kalitesi üzerinde etkili olduğu görünse de mortalite ve sol ventrikül fonksiyonu üzerindeki etkisinin daha belirsiz olduğu ortaya konmuştur.

Belen ve diğ. (2017) insanlarda D vitamini, parathormon (PTH) ve KY'nin ilerleyişi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Araştırma, KY'nin farklı aşamalarında bu maddelerin düzeylerinin değerlendirilmesine odaklı ve koroner arter hastalığı veya hipertansiyondan kaynaklanan KY'li 90 hastayı içermiştir. KY'nin seviyesi ilerledikçe D vitamini düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı, PTH düzeylerinin ise arttığı tespit edilmiştir. Vitamin D ve PTH düzeylerinin yanı sıra diğer belirteçlerin, KY evresinin belirleyicileri olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Diğer bir çalışmada Hagström ve diğ. (2010) tarafından yaşlı erkeklerin PTH seviyeleri ile KY insidansı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmanın başlangıcında KY veya kapak hastalığı olmayan 864 erkeğin verilerini analiz etmişlerdir. Yaklaşık sekiz yıllık takip süresi boyunca, yüksek plazma PTH seviyelerinin KY için hastaneye yatış riski ile ilişkilendirildiğini tespit etmişlerdir.

Sagols ve Priymenko (2011), kalp yetmezliği olan köpeklerde hücre oksijenasyonu ve hücresel metabolizmanın düzgün çalışmadığını ve bunun da büyük miktarda serbest radikal üretimine yol açtığını belirtmişlerdir. Bununla birlikte, uygun bir gıda alımının bu fenomeni sınırlamada önemli bir rol oynadığını öne sürmüşlerdir: bir yandan zarların bileşimindeki esansiyel yağ asitlerinin varlığı, hücrelerin serbest radikallere duyarlılığını azaltmakta ve oksidatif strese karşı ilk korumayı oluşturmakta; Öte yandan koenzim Q10, E vitamini ve polifenoller, hücrelerin bu serbest radikalleri nötralize etmesine yardımcı olabilecek antioksidan moleküller olarak görev görmektedir. Dolayısıyla kalp yetmezliği olan köpeklerde E vitaminin bir rolü olduğu düşünülebilmektedir.

E vitamini veya α -tokoferol, yağda çözünen en güçlü ve temel antioksidanlardan birisidir. Sadece bitkiler ve siyanobakteriler tarafından sentezlenmektedir. İnsan ve hayvan beslenmesinde esastır (Schneider, 2005). E vitamini, özellikle hücre zarlarında en güçlü serbest radikal süpürücülerden biridir. E Vitamini lipid peroksidasyonunu inhibe eder ve dolayısıyla hücresel stabiliteyi artırır (Meydani, 1995). Yağda çözünen E vitamini plazmada spesifik bir taşıyıcıya sahip değildir; tüm plazma lipoproteinlerinde oluşur. E vitamininin lipidlere standardizasyonu, serum veya plazmada bulunan E vitamininin doğru bir şekilde değerlendirilmesini sağlar (Kohen ve Nyska, 2002). Serum veya plazmada doğru oranda bulunan E vitamini eş zamanlı olarak plazmada bulunan lipidlerin etkisini azaltır ve E vitamini eksikliğini belirlemede oldukça etkilidir (Jordan ve diğ. 1995).

Öte yandan 1940'larda Dr. Kardeşler olan Wilfrid ve Evan Shute'nun E vitamininin kalp üzerindeki etkilerini araştıran 40 yıllık araştırmaları da kalp yetmezliği olan köpeklerde E vitaminin rolü olduğunu düşündürmektedir (Shute ve diğ. 1947). Wilfrid Shute kardeşlerin araştırması, insan ve köpekleri içermiştir. Çalışma sonucunda E vitamini, dünya çapındaki köpeklerin iyileşmelerine katkıda bulunmuştur. Ardından 1945'te Dublin'deki Dr. NH Lambert, Shute kardeşlerin çalışmalarını tespit etmiş ve köpeklere E vitamini vermeye başlamıştır; Kalp hastalığı gelişen köpeklerden birisinde rahim iltihabı gelişmiş ve geleneksel tedavi başarısız olmuştur. Rahim iltihabı operasyonu sonrasında Dr. Belfield, bu hastaya E vitamini verildiğinde olağanüstü bir iyileşme sağladığını, yaşam konforunun arttığını ve altı yıl daha yaşadığını belirtmiş ve E vitamininin erdemleri arasında aşırı skar dokusu üretiminin önlenmesinin de olduğunu belirtmiştir (Puotinen, 2002).

Freeman ve diğ. (1999; 2005) yaptıkları çalışmada, konjestif kalp yetmezliği olan köpeklerde antioksidan durumu ve oksidatif stresin biyobelirteçlerini incelemişlerdir. Kontrol

grubundakilere göre kalp yetmezliği olan köpeklerde E vitamini düzeylerinin önemli ölçüde düşük olduğunu belirlemişlerdir.

Kronik KY olan köpeklerde inflamatuvar ve oksidatif stres biyobelirteçleri analiz edilmiş ve özellikle MMVD ve DCM olan köpeklere odaklanılmıştır (Rubio ve diğ. 2020). Araştırmacılar, sitokinler, CRP ve haptoglobin gibi inflamatuvar belirteçler ile toplam antioksidan kapasite ve tiyol gibi oksidatif stres belirteçlerini ölçmüşlerdir. İnflamatuvar belirteçler ciddi KY'de artarken, oksidatif stres belirteçlerinin ileri KY'de azaldığı ve ayrıca ekokardiyografik değişkenlerle korelasyon gösterdiği belirtilmiştir.

Verk ve diğ. (2017) tarafından yapılan çalışmada, MMVD ve DCM olan köpeklerde oksidatif stres belirteçleri olarak glutasyon peroksidaz (GSH-Px), malondialdehit (MDA) ve E vitamini gibi parametrelerin kardiyovasküler hastalıklar üzerinde etkileri incelenmiştir. Araştırmacılar ayrıca, kardiyak tedavinin oksidatif stres üzerindeki etkisini ve hastalık şiddeti (NT-proBNP seviyeleri ile ölçülen) ile oksidatif stres parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Kalp yetmezliği grubunda, safhalar arasında oksidatif stres parametrelerinde farklılıklar olduğunu, ancak kalp yetmezliği grubu ve sağlıklı grubun arasında anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Bununla birlikte, kalp yetmezliği grubunda NT-proBNP seviyeleri ile belirli oksidatif stres belirteçleri arasında önemli düzeyde korelasyonlar bulunmaktadır, dolayısıyla bu durum hastalık şiddeti ile oksidatif stres arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

Kediler üzerinde yapılan bir çalışmada, DCM, Hipertrofik kardiyomiyopati (HCM) ve sınıflandırılmamış kardiyomiyopati (UCM)'ye sahip hastalarda α - tokoferol ve Se konsantrasyonu ölçülmüştür. DCM olan kedilerde sağlıklı kedilere göre α - tokoferol seviyesinin daha düşük sonuçlandığı belirtilmiştir. Diğer hastalığa (HCM ve UCM) sahip kedilerde belirgin bir farklılık olmadığı ve Se ölçümleri ile beraber istatistiki olarak anlamlı bir sonuç elde edilmediği saptanmıştır (Fox ve diğ. 1993).

3. YÖNTEM

3.1. HAYVAN MATERYALI

Test grubu materyalini İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğine getirilen, muayeneler sonucunda semptomatik düzeyde fark edilebilir ve tespit edilebilir kalp yetmezliği belirlenen köpekler ile kontrol grubu olarak sağlıklı köpekler oluşturdu.

Çalışmaya 1-14 yaşları arasında 35'i dişi, 45'i erkek olan 80 köpek dahil edilmiştir. Köpeklerin ırkları ise: Cavalier King Charles Spaniel (n:23), Pekinges (n:9), Cocker Spaniel (n:6), Mix (n:17), Pomeranian (n:2), Pinscher (n:3), Pug (n:3), Poodle (n:1), Jack Russell terrier (n:2), Rotweiler (n:1), Rus finosu (n:2), French Bulldog (n:2), Terrier (n:4), Kangal (n:1), Golden retriever (n:1), American Staffordshire terrier (n:1), Shih tzu (n:1) ve Chihuahua (n:1).

Çalışmamızda ırk, cinsiyet ve canlı ağırlıklarına benzer özellikler gösteren ancak sağlıklı olan köpekler de kontrol grubunu meydana getirdi. Bu yaklaşım ve uygulamalar rutin hasta değerlendirme konseptine uygun olsa da hayvan hakları açısından Yerel Etik Kurulu'ndan etik raporu (01.07.2021 tarih ve 2021/25 sayılı) alındı.

Klinik, radyografik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik muayeneleri yapılarak kalp yetmezliği tanısı konulanlar ACVIM'e göre sınıflandırıldı (Tablo 3.1). A safhasında 10 tane, B safhasında 30, C safhasında 30, D safhasında 10 tane olmak üzere toplam 80 köpek çalışmamızda kullanılmıştır. Hastalarımızın vakalara göre dağılımı yapıldığı zaman B safhasındaki 30 hastanın 19'u MMVD, 7'si DCM, 4'ü HCM idi. C safhasındaki 30 hastanın 25'i MMVD, 4'ü DCM, 1'i HCM olarak belirlendi. D safhasındaki 10 hastanın ise tamamı MMVD olarak belirlenmiştir. A safhasını oluşturan sağlıklı predispoze grup dışındaki diğer 3 gruptaki total dağılımda hastalarımızın 54 tanesi MMVD, 11 tanesi DCM, 5 tanesi HCM tanısı konulan vakalardan oluşmuştur.

Tablo 3.1: ACVIM klasifikasyonuna göre kalp yetmezliğinin grup ve alt gruplarına ayrılması, tedavi seçeneklerinin sunulması (Keene ve diğ. 2019)

Grup	Tanımlama Kriterleri	Tedavi
Safha A (Sağlıklı)	Sağlıklı predispoze ırklar	Tedavi yok. Yılda bir kontrol
Safha B (Aseptomatik)	Kalpde üfürümü olan, semptomu olmayan ancak kardiyomegalisi olmayan (B1) ve kardiyomegalisi olan (B2) olgular	Diyet değişimi önerilmiyor, varsa hipertansiyon mücadelesi. B1: optimal bir tedavi söz konusu değil; B2: ACE-I ve/veya pimobendan
Safha (Semptomatik)	Geçmişte veya halen kalp yetmezliği bulguları ile birlikte yapısal kardiyak anormali mevcut, evde tedavi alabilecek hastalar	Standart tedavi: pimobendan, furosemid ve ACE-I. Uzun süreli tedavide spironolakton. AF varsa digoksin; ventriküler aritmi varsa lidokain; diyet değişimi; egzersiz sınırlamasına gerek yok
Safha D (Semptomatik)	Konjestif kalp yetmezliği semptomları gösteren ve hastanede tedavi alabilecek diyet refraktör hastalar	Standart tedavi; AF varsa digoksin ve/veya diltiazem; ventriküler aritmi varsa lidokain; diyet değişimi (Na sınırlı) + kalori ve protein desteği; egzersiz sınırlaması

3.1.1. Çalışma Dışında Bırakma Kriterleri

Anamnezinde son bir aydır herhangi bir hastalığa ilişkin geçmişi olup ilaç kullanan ya da düzenli olarak farklı bir hastalığa karşı uzun süreli olarak aktif ilaç ve suplement kullanımı bulunan ya da özel diyet mamalarıyla beslenen vakalar çalışma dışı olarak düşünülmüştür.

Bunların yanında kalp yetmezliğinin sekonder nedeni olabilecek ya da primer probleme eşlik edebilecek hastaların tespiti adına rutin hematolojik ve biyokimyasal verilerden yararlanıldı.

Vektör aracılı hastalıkların bölgesel yaygınlığı düşünüldüğünde çalışmaya dahil edilen hastaların mutlaka hızlı tarama testleri ile muayenesi yapılmış olup; ehrlichiosis, lyme hastalığı, dirofilariasis, leishmaniasis ve/veya anaplasmozis pozitif olgular çalışma kapsamına alınmadı.

Aynı şekilde diabetes mellitus ve hipotiroidizm gibi endokrin hastalıkları belirlenen hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldu. Böylece daha homojen ve analizlerinde varyasyon oluşma ihtimali daha düşük bir çalışma materyali şekillendirildi. Hastalara rutin uygulamaların dışında çalışma amacına yönelik olarak ekstra invaziv bir işlem uygulanmadı.

Aynı zamanda enfeksiyöz hastalıkları (pnömoni, üriner sistem hastalıkları ve pyodermatitis), nonenfeksiyöz hastalıkları (böbrek yetmezliği, hepatitis ve pankreatitis) ve tümoral hastalıkları bulunan köpekler çalışmadan elimine edildi.

3.2. MUAYENE VE ÖLÇÜMLER

3.2.1. Klinik Muayene

Test ve kontrol grubunda yer alan köpeklerin bütün vital bulguları değerlendirilmiştir. Çalışma için öncelikli olan beden sıcaklığı, oskültasyon, kalp ve solunum sayısı ile kapillar yeniden dolum süresi kayıt altına alınmıştır. Üfürümler şiddetine göre altı sınıfa ayrıldı (Tablo 3.2).

Tablo 3.2: Üfürümün sınıflandırılması

Şiddeti	Açıklama
I/VI	Stetoskopla duyulması oldukça güç hafif üfürümler
II/VI	Stetoskopla duyulabilen, fakat kalp sesinden az olan üfürümler
III/VI	Oskültasyonla belirgin duyulan orta şiddette üfürüm tanımlanır
IV/VI	Kalp seslerinden daha belirgin duyulan yüksek yoğunlukta üfürüm tanımlanır
V/VI	Prekordiyal trille beraber duyulan yüksek yoğunlukta üfürüm olarak tanımlanır
VI/VI	Prekordiyal trillerin stetoskop kullanmadan duyulabildiği çok şiddetli üfürüm olarak tanımlanır

Anamnez bilgilerine göre köpekler genel durum bozukluğu, öksürük, dispne ve egzersiz intoleransı açısından değerlendirilmiştir. Test grubundaki köpekler klinik muayene bulguları değerlendirme protokolüne göre hafif, orta, şiddetli ve var, yok şeklinde değerlendirildi (Tablo 3.3).

Tablo 3.3: Hastalıklı gruptaki köpeklerde klinik muayene bulgularını değerlendirme protokolü

Genel Durum		Öksürük		Dispne		Egzersiz İntoleransı	
Hafif hasta	0	Yok	0	Hafif	0	Hafif	0
Orta şiddette hasta	1	Var	1	Orta dereceli	1	Orta dereceli	1
Şiddetli hasta	2			Şiddetli	2	Şiddetli	2

3.2.2. Radyolojik görüntüleme

Her hastadan lateral ve dorso-ventral olmak üzere iki poz toraks radyografisi alınmış olup vertebral kalp skoru (VKS) ölçümleri ile birlikte kalp, akciğer ve göğüs damarlarının

radyografik morfolojisi değerlendirildi. Radyolojik bulguların şiddetlerine göre konjestif kalp yetmezliği muhtemel olan olgular, çalışma kapsamında ileri tanısal aşamalara aktarıldı.

Radyografik muayene İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi görüntüleme bölümünde bulunan Toshiba RotanadeTM cihazı, SMS-CM-N model, COL-1311426 serisi ile görüntülendi.

3.2.3. Elektrokardiyografik Muayene

EKG muayenesi kontrol ve hastalıklı gruptaki köpekler sedatif ajan uygulanmaksızın sessiz, sakin, minimal stres koşulları olan bir ortamda, sağ parasternal yatış pozisyonunda tekniğine uygun olarak bipolar ve unipolar ekstremite derivasyonları ile gerçekleştirildi. Elde edilen çıktıların II. derivasyonlarında ritim analizi ve ölçümleri yapıldı. Elektrokardiyografik muayene Anabilim Dalımızda bulunan ECG-600G model 6 kanallı CONTEC EKG cihazı (Chinese) ile yapıldı (Şekil 3.1).



Şekil 3.1: CONTEC marka ECG-600G model 6 kanallı EKG cihazı

Özellikle kalp yetmezliği olan köpeklerin kalp atım sayıları son derece değişken olduğundan mümkün olduğunca sessiz bir ortamda elektrokardiyografik kayıtları alındı. Kalbin elektriksel aktivitesi üzerine anestezikler etkili olduğu için köpeklerin sakinleştirilmesinde anestezik ilaç kullanılmadı.

Köpekler sağ taraflarına yatırıldıktan sonra sakinleşmeleri beklendi. Deri direncinin azaltılması ve dokularla elektrotlar arasında akım geçişinin kolaylaştırılması için elektrotların

yerleştirildiği bölgelere transmisyon ultrason jeli kullanıldı. Elektrokardiyografi 50 mm/s hızla çalıştırıldı.

Ön bacaklarda dirsek eklemi, arka bacaklarda diz eklemine hemen üzerinde timsah ağızlı küçük kısaç elektrotlar takılarak standart bipolar ekstremite derivasyonları artırılmış unipolar ekstremite derivasyonları ve prekordiyal derivasyonlar yazdırıldı. Elektrotlar göğsün sol kesiminde altıncı kaburgalar arası boşluğun sternuma yakın kenarına takılarak CV6LL derivasyonu, yine solda altıncı kaburgalar arası boşluğun kosta-kondral eklem birleşim yerine takılarak CV6LU derivasyonu, yedinci sırt omurunun dorsal spinosusu üzerine takılarak V10 derivasyonu kaydedildi.

Elektrokardiyogram yazdırılmadan önce aygıt 1 mV'luk akım verildiğinde 10 mm yüksekliğinde bir eğri çizerek şekilde ayarlanarak kontrol (standardizasyon) defleksiyonu yazdırılarak her bir köpekte 20 adet derivasyon kaydedildi.

3.2.4. Ekokardiyografik Muayene ve Ölçümler

İki boyutlu (2-D), M-Mode ve Doppler ekokardiyografik muayeneler Anabilim Dalımızda bulunan SIUI Apogee 3500 Touch Ultrason Cihazı (Chinese) ve 2.5-5 MHz arası multifrekans prob ile yapıldı. Sağlıklı ve hastalıklı gruptaki köpeklerde herhangi bir sedatif ajan kullanılmamış olup minimal stres koşulları sağlanmıştır. Köpekler muayene masasına sağ ve sol lateral pozisyonlarda yatırılarak ekokardiyografik değerlendirmeleri yapıldı. Palpasyonla kalbin en fazla hisedildiği bölge tıraş edildi. Tıraş edilen bölge alkol ile nemlendirildi ve ultrason jeli kullanılarak muayeneye başlandı. Standart görüntüleme teknikleri kullanılarak kalp değerlendirildi. Sağ parasternal uzun eksen dört boşluk görüntüsü elde edilerek sağ, sol atrium ve ventrikül yapısı, mitral ve trikuspid kapakların morfolojisi değerlendirildi. Probun rotasyonu ile beş boşluk görüntüsü elde edilerek sol ventrikül çıkışı ve aort görüntülendi.

Sağ parasternal uzun eksen pozisyonundan probun saat yönünün tersine rotasyonu ile kısa ekseninde musculus papillaris, sol ventrikül, interventriküler septum ve sol ventrikülün serbest duvarı görüntülendi. M-mode yöntemle interventriküler septumun diyastol sonu kalınlığı (IVSd), interventriküler septumun sistol sonu kalınlığı (IVSs), sol ventrikül diyastolik iç çapı (LVIDd), sol ventrikül sistolik iç çapı (LVIDs), sol ventrikül serbest duvarının diyastolik kalınlığı (LVPWd), sol ventrikül serbest duvarının sistolik kalınlığı (LVPWs) ve E noktası septal ayırımı (EPSS) ölçüldü. Yapılan ölçümlerden elde edilen veriler doğrultusunda yüzde sol ventrikül fırlatma gücü (% EF) ve sol ventrikül kasılma gücü (% FS) parametrelerini

ultrason cihazı otomatik olarak hesapladı. Sağ parasternal kısa eksen kalbin bazisi görüntüsünde sol atriyum (LA) ve aort (Ao) iç çapları ölçülerek sol atriyum çapının aort çapına oranı (LA/Ao) hesaplandı.

Kapakçıklarda regurgitasyon tespiti için renkli Doppler yöntemi kullanılmış olup Doppler ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Doppler muayenede sağ parasternal kısa eksen görüntüsünde pulmoner arter yapısı ve stenoz olup olmadığı değerlendirildi. Pulmoner kapak hizasında PW yöntemi kullanılarak pulmonik arter maksimum velositesi (PV Max Vel) ölçüldü. Sağ parasternal uzun eksen dört boşluk görüntüsünde mitrak kapak hizasında PW yöntemiyle diyastol ve sistol esnasında mitral kapaktan geçen akım E ve A velositesileri (cm/sn) ve E/A oranı hesaplandı. Aynı görüntüde regurgitant jet akımları tespit etmek için renkli Doppler ve CW kullanıldı. Yine sağ parasternal beş boşluk görüntüsünden aort ve sol ventrikül çıkışı (left ventricle outflow) değerlendirildi. Semilunar kapaktan geçen maksimum akım velositesi (AV Vmax) (cm/sn) PW metoduyla belirlendi.

3.2.5. Labotaruvar Ölçümleri

Çalışmaya dahil edilen köpeklerden vena jugularis, vena cephalica veya vena saphenadan 10 ml kan alındı ve 5 ml'si EDTA'lı tüpe konuldu, geri kalan 5 ml ise jelli tüpe konuldu.

Kan sayımı, Vitamin D, Vitamin E, parathormon, kalsitonin ve GSH-Px ölçümleri için EDTA'lı tüp, Ca, P, Se, cTnI ve FT4 ölçümleri için ise jelli tüp kullanıldı. EDTA'lı ve jelli tüplerdeki örnekler santrifüj edildikten sonra elde edilen plazma ve serum örnekleri eppendorf tüplere aktarılıp -20°C'de derin dondurucuda muhafaza edildi.

Vitamin D, E, parathormon, kalsitonin, cTnI ve FT4 ölçümleri Molgen Biyoteknoloji Laboratuvarı'nda ELİSA yöntemi kullanılarak yapıldı. Standartın hazırlanması için her tüpe 150 µl standart seyreltici ekleyerek ve sonrasında stok standart tüpten 150 ul seri seyreltme dağıtılmıştır. Her aşamadan önce eşit bir dağılım sağlamak için pipetleme yapıldı. Yıkama solüsyonu hazırlanması için 30X yıkama solüsyonu distile su ile 1X olacak şekilde dilue edildi ve yıkama aşamalarında bu solüsyon kullanıldı. Çalışmaya başlamadan önce tüm gerekli reaktifler hazırlandı. Hazırlanan standart tüplerinden belirlenen kuyulara 50 µl standart eklendi. Örneklerin test edileceği kuyulara 40 µL sample diluent eklendi. Aynı kuyulara 10 µL örnek eklendi. Blank olarak belirlenen kuyu boş bırakıldı. Plate bir sealer ile kapatılarak ve 37°C'de

45 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında tüm kuyulardaki örnekler aspire edildi ve 250 µL yıkama solüsyonu ile beş kere yıkama yapıldı. Beşinci yıkama sonrasında plate bir filtre kağıdı üzerine ters çevirilerek kalan yıkama solüsyonundan arındırıldı. Blank kuyusu dışındaki tüm kuyulara 50 µL HRP-Konjugat saptama antikoru eklendi. Plate yeni bir sealer ile kapatıldı ve 37°C'de 30 dakika inkübe edildi. Her kuyuya 50 µL kromojen A çözeltisi ve arkasından 50 µL bir kromojen B çözeltisi eklendi. Hafifçe karıştırıldı ve 15 dakika boyunca 37°C'de inkübe edildi. Bu aşamada ışıktan korundu. İnkübasyon sonrası her kuyuya 50 µL Stop Solution eklendi. Kuyulardaki rengin maviden sarıya değişimi gözlemlendi. Optik Yoğunluğu (O.D.), 450 nm'de Multiskan™ GO Microplate Spectrophotometer (Thermo Scientific™) kullanarak okuma yapıldı.

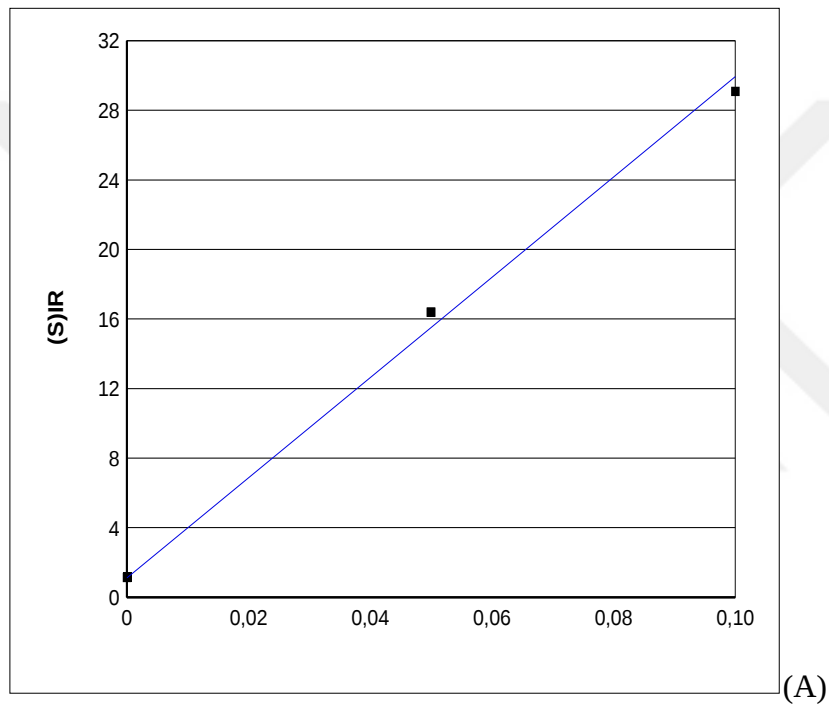
Glutasyon peroksidaz aktivitesi Molgen Biyoteknoloji Laboratuvarı'nda spektrofotometre yöntemiyle analiz edildi. Kit içindeki standartlar (0-20 µmol/L) farklı miktarlarda GSH-Px içermektedir. Her bir standart için 20 µL standart solüsyonu ve 180 µL reaksiyon karışımı kullanılarak standartlar hazırlandı. Standartlar seri olarak hazırlandı ve her biri için ayrı bir mikrotitre plaka yuvasına transfer edildi. Her bir örnek için 20 µL örnek solüsyonu ve 180 µL reaksiyon karışımı kullanılarak örnekler hazırlandı. Kit içindeki reaksiyon karışımı hazırlandı. Her bir mikrotitre plaka yuvasına sırasıyla standartlar, örnekler ve kontrol örnekleri eklendi. Her bir örnek veya standart için en az 3 tekrar yapıldı. Mikrotitre plakasını karıştırmak için bir plaka sallayıcı kullanıldı. İnkübasyon için mikrotitre plakası 25°C'de belirtilen süre boyunca inkübe edildi. Mikrotitre plaka bir absorbands spektrofotometresine yerleştirildi ve absorbandsı 340 nm'de ölçüldü. Ölçümler her bir standart için ve örnek için 3 defa yapıldı. Standartlardan elde edilen absorbands değerlerini kullanarak bir standart eğrisi oluşturuldu. Örneklerin standart eğrisini kullanarak GSH-Px aktivitesi hesaplandı. Hesaplama için kullanılan formül aşağıdaki gibidir:

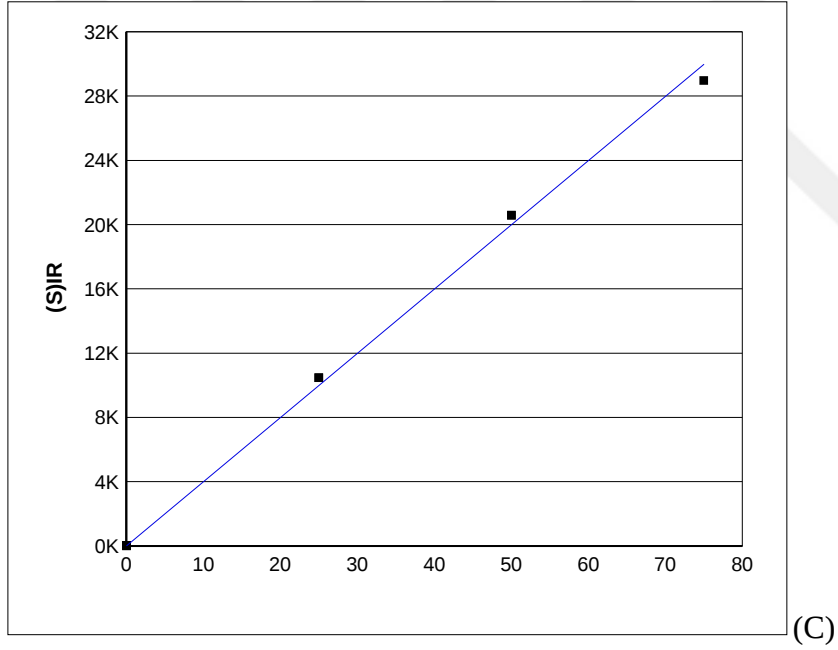
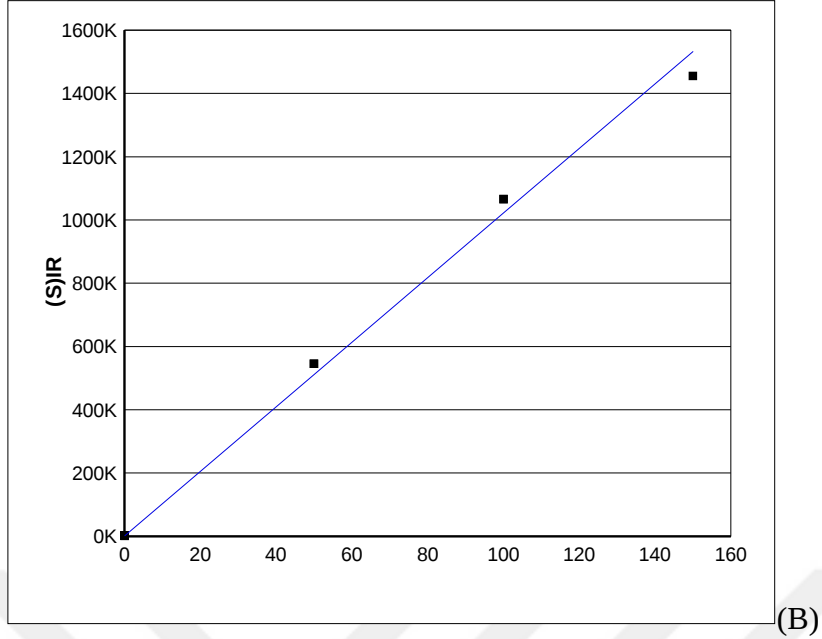
$$\text{GSH-Px aktivitesi (U/mL)} = \frac{(\Delta A_{\text{Test}} - \Delta A_{\text{Blank}})}{(\epsilon \times d) \times V_{\text{Total}} \times 10^6} \times \frac{1}{V_{\text{Sample}}} \times T$$

Selenyum (Se), kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) elementlerinin serum örneklerindeki konsantrasyonları, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Bölümü'nün Eser Element Analizi Laboratuvarı'nda indüktif eşleşmiş plazma-optik emisyon spektrofotometresi (ICP-OES; Thermo iCAP 6000 serisi Birleşik Krallık üretim cihazı) kullanılarak analiz edildi. Selenyum için 324.754 nm, kalsiyum için 317.933 nm ve fosfor için 177.495 nm dalga boyları kullanıldı. Analiz, elementlere bağlı olarak aksiyel ve radial modlarda gerçekleştirildi. ICP-

OES sistemi koşullar altında çalıştırıldı. Serum örnekleri kan tüplerinin santrifüj edilmesi sonucunda elde edildi. Daha sonra, 1 ml serum deiyonize su ile seyreltildi ve homojen bir karışım elde etmek için vortekslenerek ölçüm için hazırlandı. Stok çözeltiler, Chem-Lab NV'den Se, Ca ve P standartları kullanılarak hazırlandı ve boş çözelti olarak distile su kullanıldı. Kalibrasyon eğrisi, ICP-OES cihazından boş ve standart çözeltiler kullanılarak elde edildi (Şekil 3.2) ve serum örneklerinin element konsantrasyon ölçümleri gerçekleştirildi. Ölçümler 2 kez tekrarlandı ve ortalamaları alınarak, değerler mg/L cinsinden ifade edildi.

Şekil 3.2: Se (A), Ca (B), and P (C) elementlerine ait kalibrasyon grafikleri





3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 21.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, standart sapma ($\pm$) ve yüzdelik değerler verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalar için One Way ANOVA kullanılmış olup anlamlı farklılık saptanan grupları belirlemek için Duncan testi yapılmıştır. Sonuçlar % 95 ($p < 0.05$) anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir. Özellikler arasındaki ilişki düzeyinin tespit edilmesi amacıyla pearson korelasyon testi uygulanmıştır.

4. BULGULAR

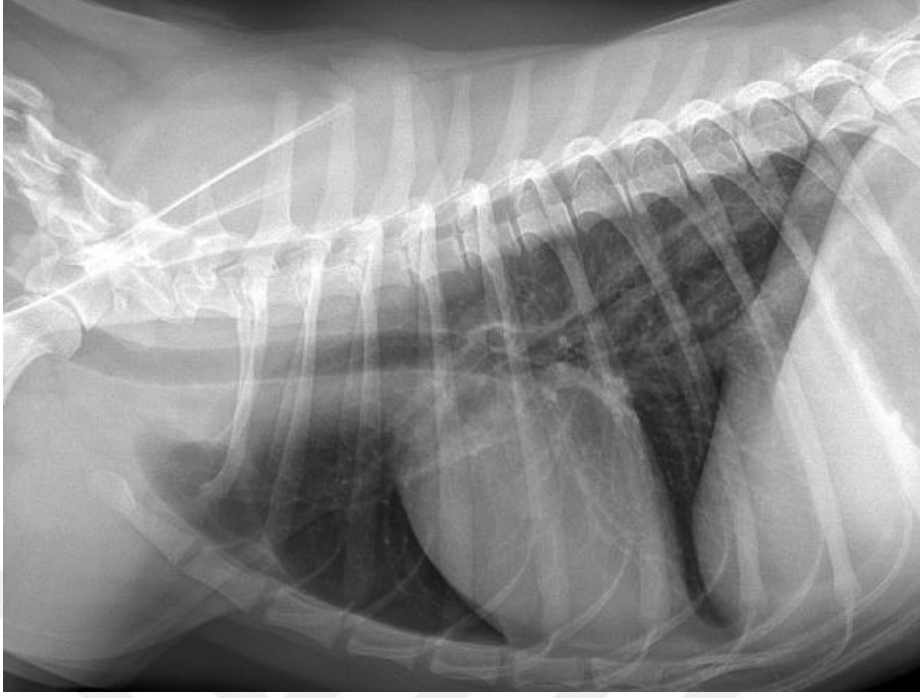
Çalışmaya dahil edilen köpeklerin 45'i (% 56.25) erkek, 35'i (% 43.75) dişi idi. Safha A'da toplam 10 köpek yer almakta olup bunların 6'sı (% 60) erkek, 4'ü (% 40) dişi olup erkek köpeklerin yaş ortalaması 8.50 ± 2.07 , dişi köpeklerin yaş ortalaması 8.88 ± 2.32 idi. Safha B'deki köpeklerin 12'si (% 40) erkek, 18'i dişi (% 60) olup erkek köpeklerin yaş ortalaması 7.58 ± 2.57 , dişi köpeklerin yaş ortalaması 14.56 ± 11.71 idi. Safha C'deki köpeklerin 21'i (% 70) erkek, 9'u (% 30) dişi olup erkek köpeklerin yaş ortalaması 9.00 ± 4.94 , dişi köpeklerin yaş ortalaması 10.22 ± 7.48 idi. Safha D'deki köpeklerin 6'sı (% 60) erkek, 4'ü (% 40) dişi olup erkek köpeklerin yaş ortalaması 8.67 ± 6.75 , dişi köpeklerin yaş ortalaması 6.75 ± 2.63 idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Gruplarda cinsiyete göre vücut ağırlığı ve yaş ortalamalarının karşılaştırılması

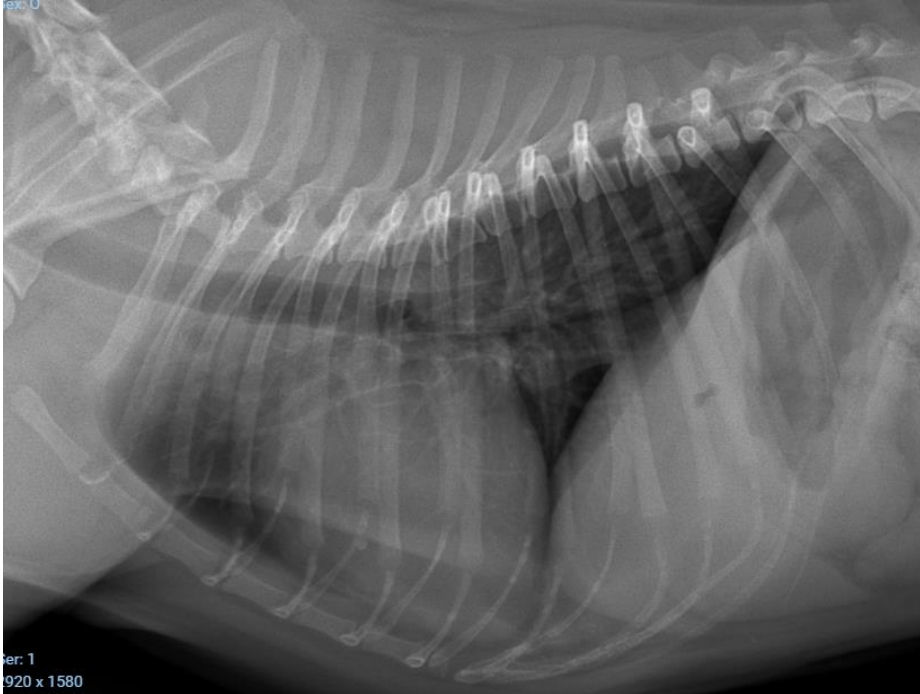
Grup	Cinsiyet	N	Kilo (kg)		Yaş (yıl)	
			Ort.	Ss ($\pm$)	Ort.	Ss ($\pm$)
Safha A	Erkek	6	6.58	4.80	8.50	2.07
	Dişi	4	3.00	1.82	8.88	2.32
	Genel	10	5.15	4.16	8.65	2.05
Safha B	Erkek	12	7.83	3.43	7.58	2.57
	Dişi	18	7.83	3.09	14.56	11.71
	Genel	30	7.83	3.17	11.77	9.74
Safha C	Erkek	21	9.71	3.25	9.00	4.94
	Dişi	9	9.44	2.87	10.22	7.48
	Genel	30	9.63	3.10	9.37	5.70
Safha D	Erkek	6	11.50	2.07	8.67	3.26
	Dişi	4	8.50	2.38	6.75	2.63
	Genel	10	10.30	2.58	7.90	3.03
TOPLAM	Erkek	45	9.03	3.62	8.51	3.84
	Dişi	35	7.77	3.31	11.90	9.56
	Genel	80	8.48	3.52	9.99	7.10

4.1. RADYOGRAFİK BULGULAR

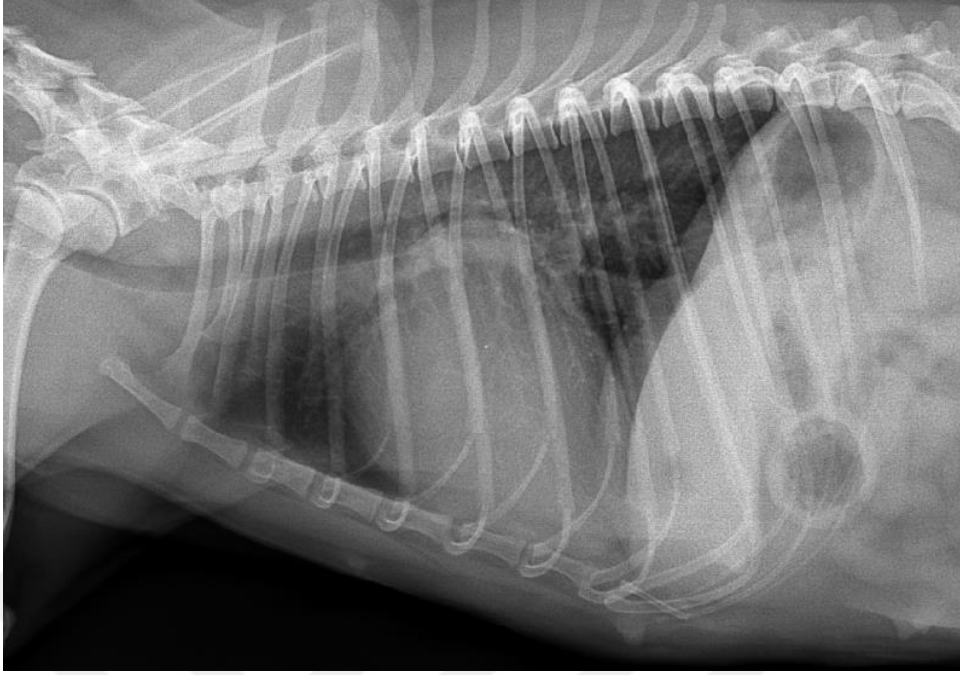
Radyografik değerlendirmede A safhasında yer alan köpeklerde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmazken (Şekil 4.1), kardiyak remodeling başlangıcı B safhasındaki köpeklerde hafif sol atrium büyümesi (Şekil 4.2), C ve D safhasındaki köpeklerde belirgin sol atriyal büyümenin yanı sıra trakea dislokasyonu ve pulmoner ödem görüldü (Şekil 4.3, Şekil 4.4).



Şekil 4.1: A safhasındaki bir köpeğe ait sol latero-lateral toraks radyografisi



Şekil 4.2: B safhasındaki bir köpeğe ait sol latero-lateral toraks radyografisi



Şekil 4.3: C safhasındaki bir köpeğe ait sol latero-lateral toraks radyografisi



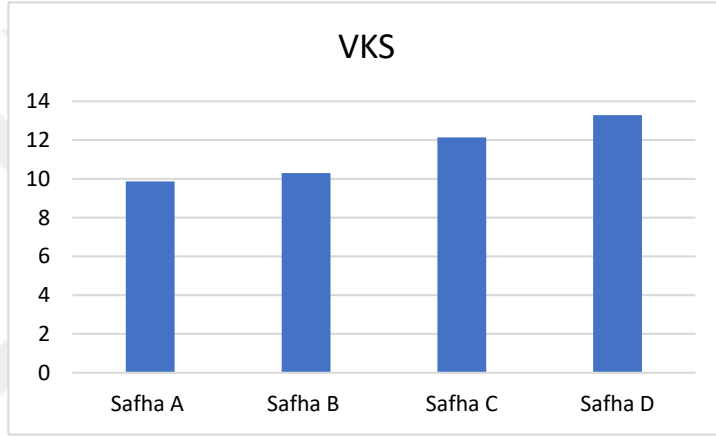
Şekil 4.4: D safhasındaki bir köpeğe ait sol latero-lateral toraks radyografisi

4.1.1. Verterbral Kalp Skoru Bulguları

Gruplara göre vertebral kalp skoru (VKS) değerlerinde farklılığın safha A'dan safha D'ye doğru gidildikçe anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 4.2. Şekil 4.5).

Tablo 4.2: Farklı safhalardaki köpeklerin VKS ölçümlerinin istatistiki değerleri

	N	Ort. (cm)	S _x (±)	F	p
Safha A	10	9,87 ^d	0,63	127.72	.001
Safha B	30	10,30 ^c	0,10		
Safha C	30	12,14 ^b	0,57		
Safha D	10	13,16 ^a	0,09		
Toplam	80	11,29	0,14		



Şekil 4.5: Farklı safhalardaki VKS ölçümlerinin değerleri

4.2. ELEKTROKARDİYOGRAFIK BULGULAR

Elektrokardiyografik bulguların değerlendirilmesinde, sinüs aritmi ve sinüs taşikardi çalışmamızda en sık karşılaşılan aritmiler olarak saptanmıştır. C ve D safhasındaki köpeklerde hipoksiye bağlı ST dalgası çökmesi görülmüştür (Şekil 4.6).



Şekil 4.6: C ve D safhasındaki iki köpeğe ait II. derivasyon EKG görüntüsünde ST çökmesi

4.3. EKOKARDİYOĞRAFİK BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen köpeklerin sağ parasternal kısa eksen M-mode ekokardiyografik verilerinin istatistiki bulguları Tablo 4.3’de, Pulsed Wave (PW) ve Color Wave (CW) Doppler ölçümlerin istatistiki bulguları ise Tablo 4.4’de verilmiştir.

Tablo 4.3: Farklı safhalarda köpeklerin M-mode ekokardiyografik değerleri

Parametre	A Safhası (n:10)	B Safhası (n:30)	C Safhası (n:30)	D Safhası (n:10)	P Değeri
	$\bar{x} \pm S_x$	$\bar{x} \pm S_x$	$\bar{x} \pm S_x$	$\bar{x} \pm S_x$	
EPSS (cm)	0.29±0.03	0.31±0.02	0.39±0.04	0.28±0.03	0.284
LA (cm)	1.8 ^b ±0.11	2.18 ^b ±0.11	2.70 ^a ±0.11	2.92 ^a ±0.27	0.001
Ao (cm)	1.43±0.09	1.34±0.07	1.38±0.05	1.29±0.08	0.816
LA/Ao	1.27 ^c ±0.04	1.65 ^b ±0.05	2.04 ^a ±0.10	2.36 ^a ±0.25	0.001
IVSd (cm)	0.75±0.05	0.81±0.04	0.73±0.03	0.62±0.05	0.106
LVIDd (cm)	2.33 ^b ±0.14	2.74 ^{ab} ±0.17	3.38 ^a ±0.19	3.34 ^a ±0.25	0.006
LVPWd(cm)	0.67±0.05	0.76±0.03	0.64±0.03	0.62±0.06	0.084
IVSs (cm)	1.04±0.05	1.08±0.05	1.19±0.06	1.06±0.09	0.437
LVIDs (cm)	1.5±0.08	1.78±0.14	2.12±0.15	1.79±0.22	0.122
LVPWs (cm)	0.87±0.05	0.98±0.04	0.96±0.04	1.0±0.07	0.575
% EF	69.35±1.80	69.23±2.51	68.23±3.33	77.65±3.70	0.37
% FS	36.39±1.63	37.21±3.00	38.54±3.00	46.01±3.56	0.296

$\bar{x} \pm S_x$: Aritmetik Ortalama $\pm$ Standart Hata, EPSS: E Noktası Septal Ayrımı, LA: Sol Atriyum, LA/Ao: Sol Atriyumun Aorta Oranı, IVSd: İnterventriküler Septumun Diyastol Sonu Kalınlığı, LVIDd: Sol Ventrikül Diyastolik İç Çapı, LVPWd: Sol Ventrikül Serbest Duvarının Diyastolik Kalınlığı, IVSs: İnterventriküler Septumun Sistol Sonu Kalınlığı, LVIDs: Sol Ventrikül Sistolik İç Çapı, LVPWs: Sol Ventrikül Serbest Duvarının Sistolik Kalınlığı, % EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, % FS: Fraksiyonel Kısılma

^{a, b, c}: Farklı harfe sahip gruplar arasındaki fark istatistiki olarak önemlidir.

Tablo 4.4: Farklı safhalarda köpeklerin PW ve CW Doppler ölçümlerin istatistiki değerleri

Parametre	A Safhası (n:10)	B Safhası (n:30)	C Safhası (n:30)	D Safhası (n:10)	P Değeri
	$\bar{x} \pm S_x$	$\bar{x} \pm S_x$	$\bar{x} \pm S_x$	$\bar{x} \pm S_x$	
PV Max Vel (cm/sn)	62.38 $\pm$ 4.27	74.86 $\pm$ 3.79	72.40 $\pm$ 3.28	66.97 $\pm$ 4.52	0.25
AV Max Vel (cm/sn)	94.31 $\pm$ 9.43	92.05 $\pm$ 5.26	94.04 $\pm$ 3.96	94.77 $\pm$ 3.51	0.985
MV E Vel (cm/sn)	70.11 ^c $\pm$ 4.62	69.19 ^c $\pm$ 3.89	91.56 ^b $\pm$ 5.24	117.38 ^a $\pm$ 6.90	0.001
MV A Vel (cm/sn)	49.98 ^b $\pm$ 2.99	50.54 ^b $\pm$ 3.08	60.56 ^{ab} $\pm$ 3.42	66.83 ^a $\pm$ 4.92	0.017
MV E/A	1.42 ^b $\pm$ 0.08	1.42 ^b $\pm$ 0.04	1.55 ^b $\pm$ 0.07	1.86 ^a $\pm$ 0.19	0.013
MR Max Vel (cm/sn)	-	218.32 ^b $\pm$ 14.99	349.12 ^a $\pm$ 18.59	391.27 ^a $\pm$ 23.95	0.001

$\bar{X} \pm S_x$: Aritmetik Ortalama $\pm$ Standart Hata, PV Max Vel; Pulmonik Arter Maksimum Velositesi, AV Max Vel; Aortik Kapak Maksimum Velositesi; MV E Vel: Transmitral E Velositesi, MV A Vel: Transmitral A Velositesi, MV E/A: Mitral Kapak E/A Oranı, MR Max Vel; Mitral Regürgitasyon Maksimum Velositesi

^{a, b, c}: Farklı harfe sahip gruplar arasındaki fark istatistiki olarak önemlidir

Farklı safhalarda M-mode ekokardiyografik parametreler incelendiğinde gruplar arasında LA (cm) değeri açısından farklılığın safha A ve B'deki köpekler ile safha C ve D'deki köpekler arasında olduğu, safha C ve D'deki köpeklerde LA değerinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptandı.

LA/Ao değeri açısından ise farklılığın safha A'daki köpekler ile safha B'deki köpekler arasında, safha A'daki köpekler ile safha C ve D'deki köpekler arasında, safha B'deki köpekler ile safha C ve D'deki köpekler arasında olduğu, safha arttıkça LA/Ao değerinin de anlamlı şekilde arttığı görülmüştür.

LVIDd (cm) parametresi incelendiğinde farklılığın A safhasındaki köpekler ile C ve D safhasındaki köpekler arasında olduğu, C ve D safhasındaki köpeklerde LVIDd değerinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır.

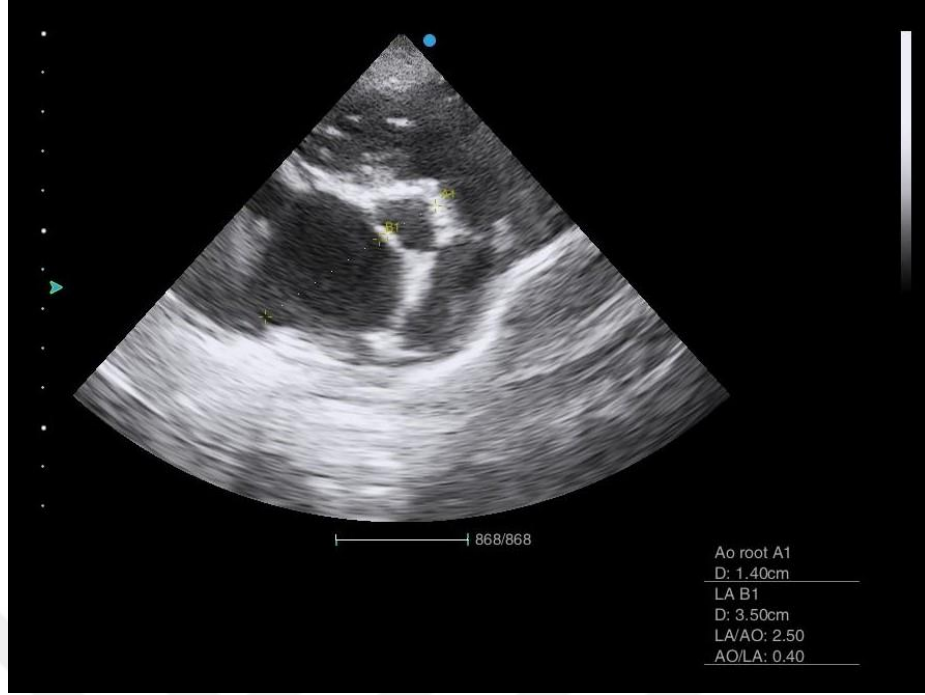
PW ve CW Doppler ölçümlerinin istatistiki değerlendirmesi yapıldığında gruplar arasında MV E Vel (cm/sn) parametresi açısından farklılığın safha A ve B'deki köpekler ile safha C ve D'deki köpekler arasında ve safha C'deki köpekler ile safha D'deki köpekler arasında olduğu, safha arttıkça MV E Vel değerinin de anlamlı şekilde arttığı saptandı.

MV A Vel (cm/sn) değeri açısından farklılığın safha A ve B'deki köpekler ile safha D'deki köpekler arasında olduğu, safha D'deki köpeklerde MV A Vel değerinin diğer gruplara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

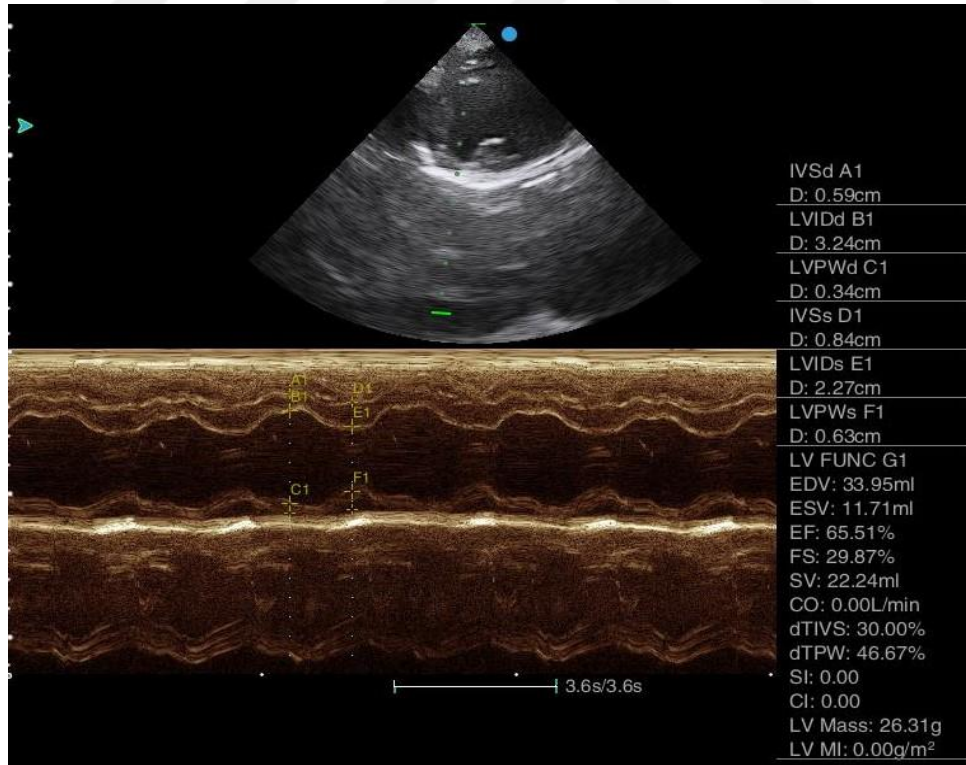
MV E/A parametresi yönünden farklılığın D safhasındaki köpekler ile diğer gruplardaki köpekler arasında olduğu ve D safhasındaki köpeklerde MV E/A değerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı.

Gruplar arasında MR Max Vel değerleri incelendiğinde ise farklılığın safha B'deki köpekler ile safha C ve D'deki köpekler arasında olduğu ve safha C ve D'deki köpeklerde MR Max Vel değerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir.

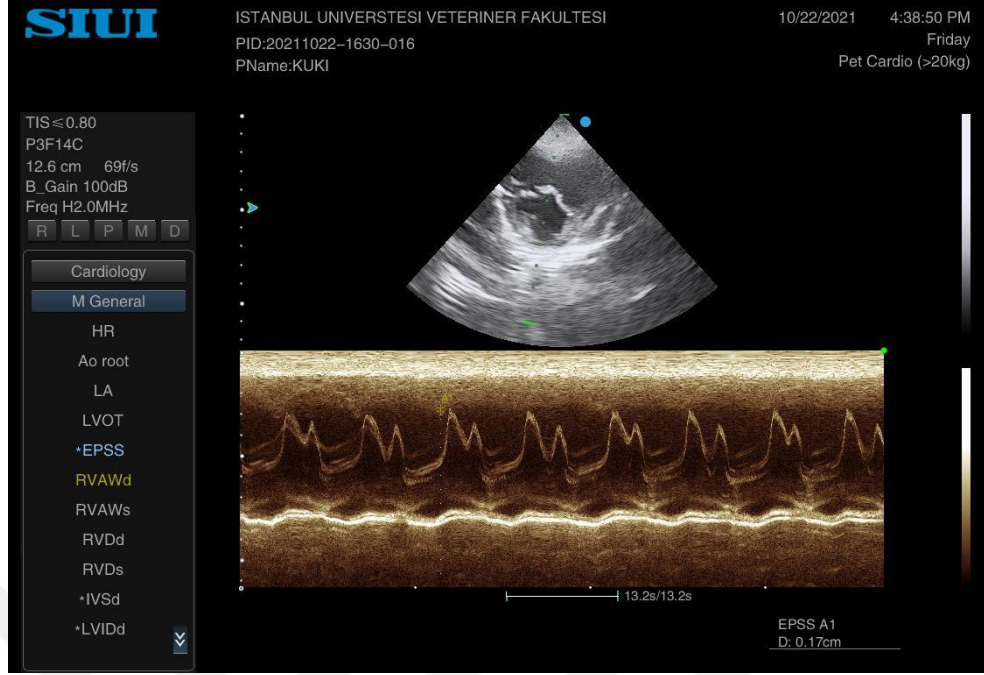
C safhasındaki bazı köpeklerin ekokardiyografik veri ve görüntüleri Şekil 4.7 - Şekil 4.13 arası verilmiştir.



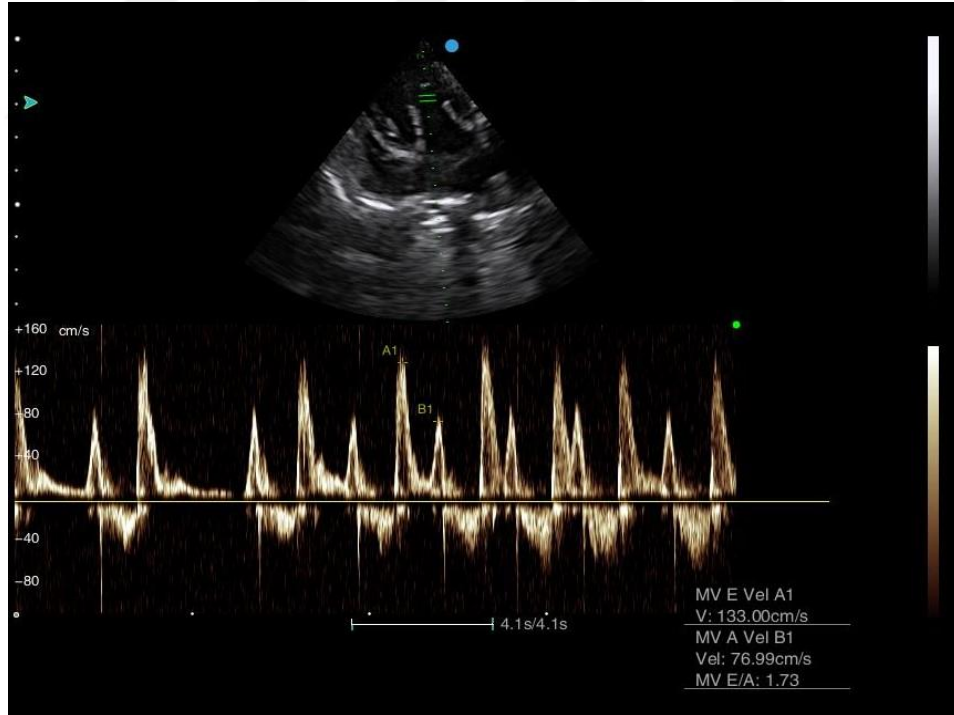
Şekil 4.7: Sol atriyal dilatasyonu olan C safhasındaki bir köpeğe ait 2D sağ parasternal kalbin basis ekokardiyografik görüntüsü



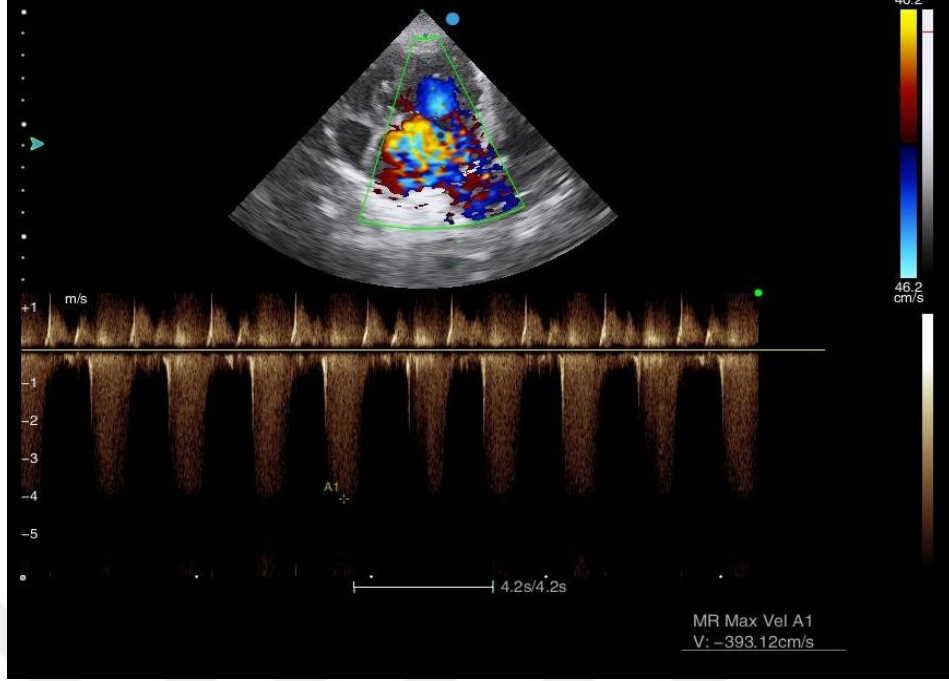
Şekil 4.8: C safhasındaki bir köpeğe ait sağ parasternal kısa eksen görüntüsünde M-mode ölçümü ile sol ventrikül fonksiyonlarının belirlenmesi



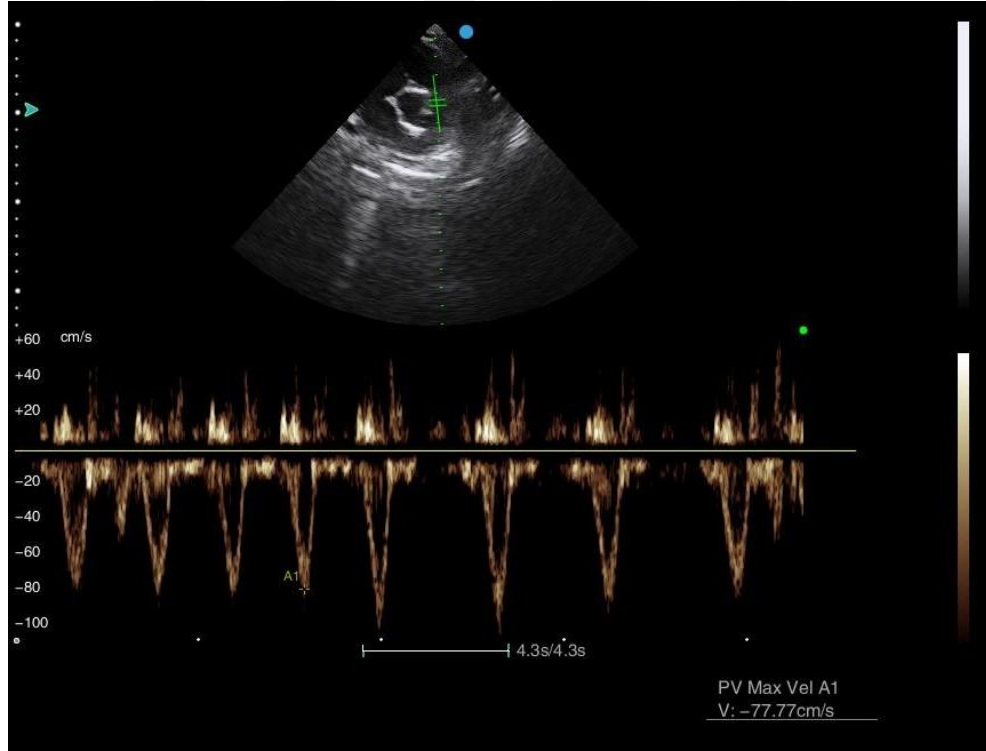
Şekil 4.9: C safhasındaki bir köpeğe ait sağ parasternal kısa eksen mitral kapak görüntüsünde EPSS ölçümü



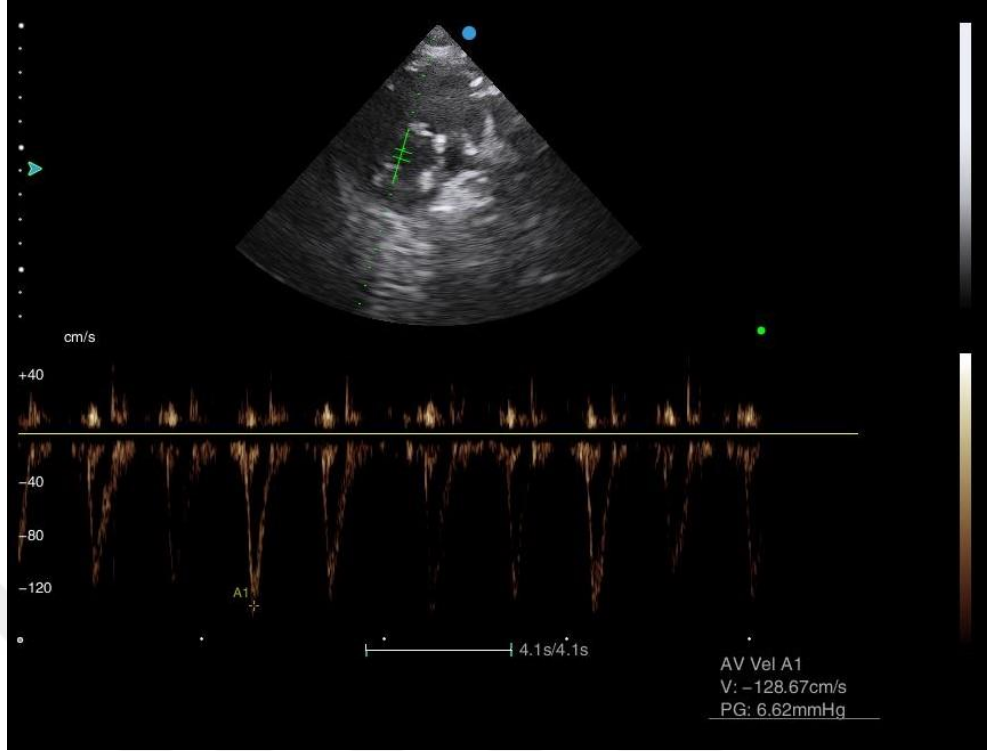
Şekil 4.10: C safhasındaki bir köpeğe ait sol apikal dört boşluk mitral kapak PW Doppler ile transmitral E ve A velositelerinin ölçümü



Şekil 4.11: C safhasındaki bir köpeğe ait sol apikal dört boşluk görüntüsünde mitral regürgitasyon maksimum velositesinin CW Doppler ile belirlenmesi



Şekil 4.12: Sağ parasternal kalbin basis görüntüsünde PV Max. velositesinin PW Doppler ile ölçümü



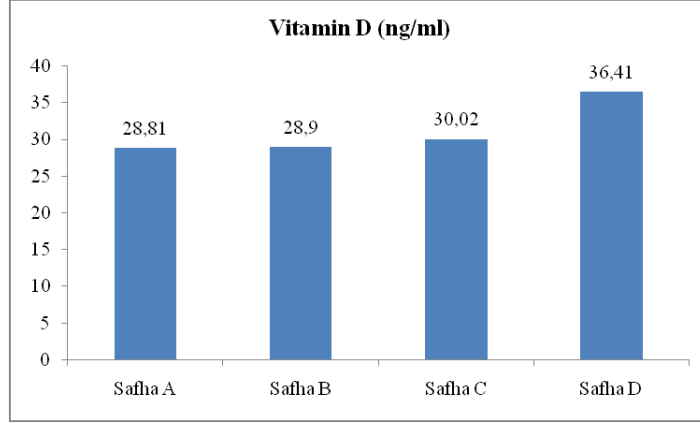
Şekil 4.13: C safhasındaki bir köpeğe ait sol apikal görüntüde AV Max. velositesinin PW Doppler ile ölçümü

4.4. LABORATUVAR BULGULARI

Vitamin D ve Vitamin E düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.5, Şekil 4.14; Tablo 4.6, Şekil 4.15).

Tablo 4.5: Gruplara göre Vitamin D düzeyinin karşılaştırılması

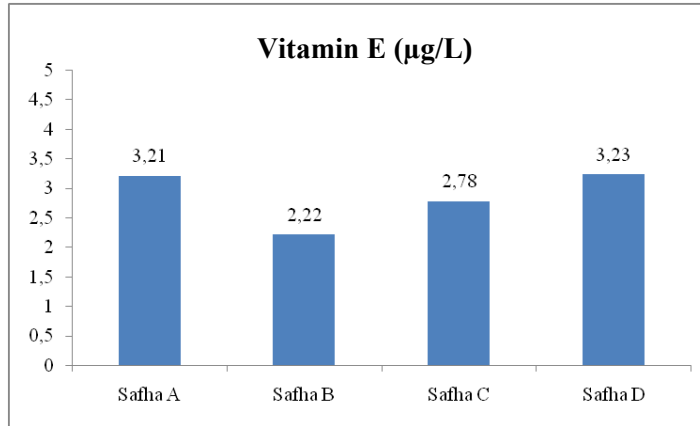
	N	Ort. (ng/ml)	S _x (±)	F	p
Safha A	10	28,81	2,92	.742	.530
Safha B	30	28,90	2,03		
Safha C	30	30,02	2,85		
Safha D	10	36,41	6,77		
Toplam	80	30,25	1,59		



Şekil 4.14: Gruplara göre ortalama Vitamin D değerleri

Tablo 4.6: Gruplara göre Vitamin E düzeyinin karşılaştırılması

	N	Ort. (µg/L)	S _x (±)	F	p
Safha A	10	3,21	0,58	2.009	.120
Safha B	30	2,22	0,13		
Safha C	30	2,78	0,29		
Safha D	10	3,23	0,60		
Toplam	80	2,68	0,16		

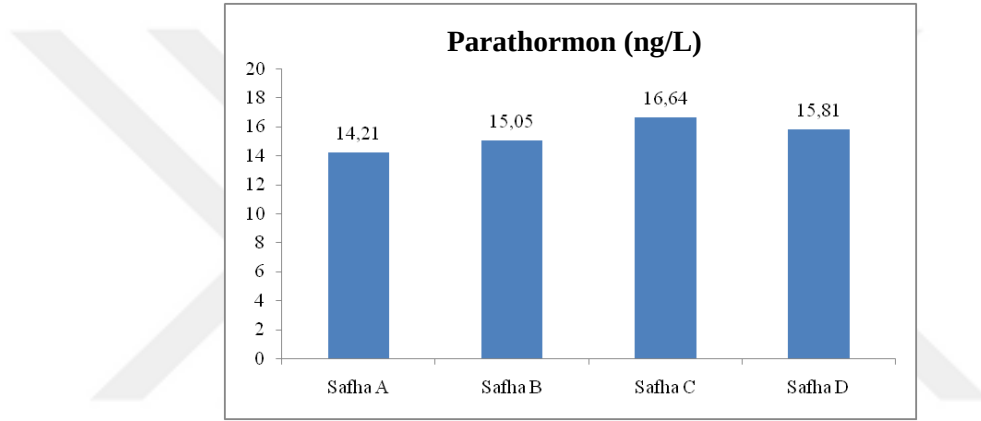


Şekil 4.15: Gruplara göre ortalama Vitamin E değerleri

Parathormon (PTH) değeri de gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Tablo 4.7, Şekil 4.16).

Tablo 4.7: Gruplara göre parathormon değerlerinin karşılaştırılması

	N	Ort. (ng/L)	S _x (±)	F	p
Safha A	10	14,21	1,42	.505	.680
Safha B	30	15,05	1,09		
Safha C	30	16,64	1,34		
Safha D	10	15,81	1,74		
Toplam	80	15,64	0,70		

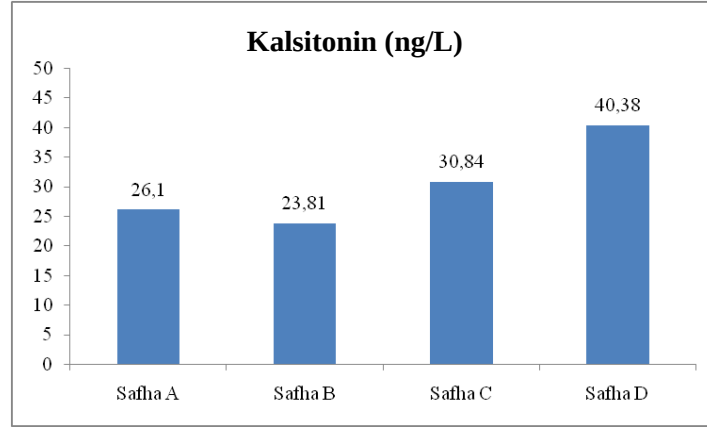


Şekil 4.16: Gruplara göre ortalama PTH değerleri

Kalsitonin (CT) düzeyinde gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0.05$). Farklılığın A ve B safhasındaki köpeklerde D safhasındaki köpeklere göre anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür (Tablo 4.8; Şekil 4.17).

Tablo 4.8: Gruplara göre kalsitonin değerlerinin karşılaştırılması

	N	Ort. (ng/L)	S _x (±)	F	p
Safha A	10	26,10 ^b	0,79	4.081	.010
Safha B	30	23,81 ^b	1,10		
Safha C	30	30,84 ^{ab}	3,42		
Safha D	10	40,38 ^a	5,62		
Toplam	80	28,80	1,61		

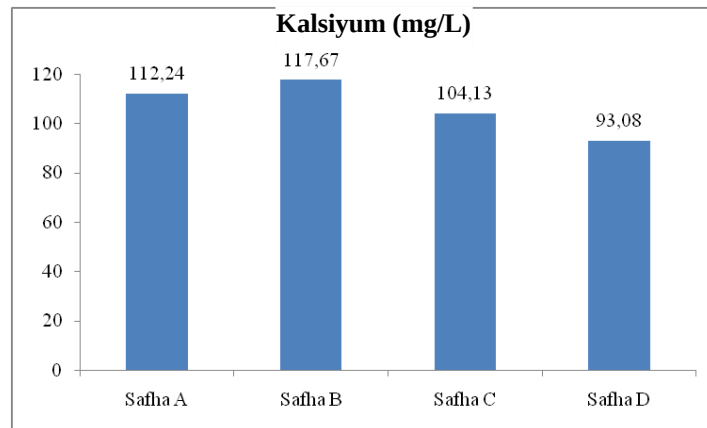


Şekil 4.17: Gruplara göre ortalama kalsitonin değerleri

Gruplar arasında kalsiyum (Ca) düzeyi açısından anlamlı fark olduğu görüldü ($p < 0.05$) (Tablo 4.9; Şekil 4.18). Farklılığın safha A ve B'deki köpekler ile safha D'deki köpekler arasında olduğu, safha A ve B'deki köpeklerde Ca düzeyinin safha D'dekilerden anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.05$).

Tablo 4.9: Gruplara göre kalsiyum düzeyinin karşılaştırılması

	N	Ort. (mg/L)	S _x (±)	F	p
Safha A	10	112,24 ^a	8,26	4.440	.006
Safha B	30	117,67 ^a	4,06		
Safha C	30	104,13 ^{ab}	3,38		
Safha D	10	93,08 ^b	4,38		
Toplam	80	108,79	2,45		

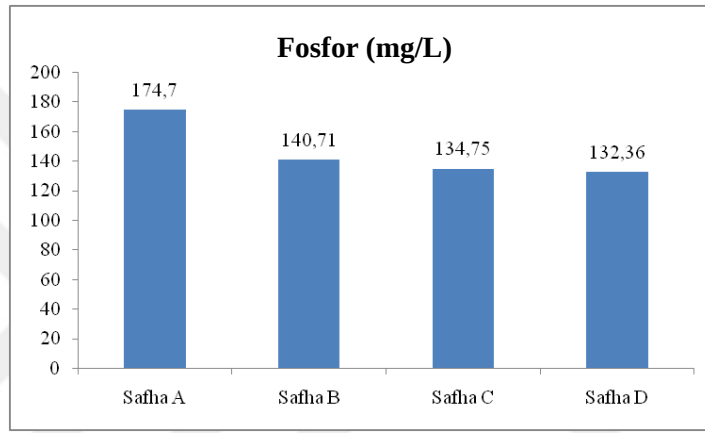


Şekil 4.18: Gruplara göre ortalama kalsiyum değerleri

Fosfor (P) ve Selenyum (Se) düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür ($p>0.05$) (Tablo 4.10, Şekil 4.19; Tablo 4.11, Şekil 4.20).

Tablo 4.10: Gruplara göre fosfor düzeyinin karşılaştırılması

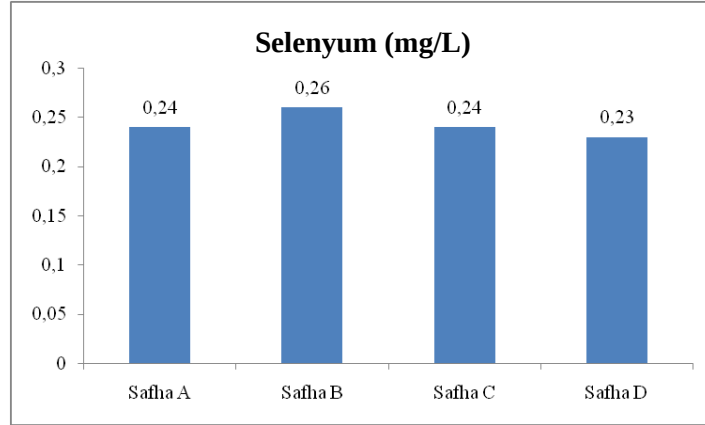
	N	Ort. (mg/L)	S _x (±)	F	p
Safha A	10	174,70	18,77	2.559	.061
Safha B	30	140,71	7,23		
Safha C	30	134,75	7,35		
Safha D	10	132,36	10,00		
Toplam	80	141,78	4,83		



Şekil 4.19: Gruplara göre ortalama fosfor değerleri

Tablo 4.11: Gruplara göre selenyum düzeyinin karşılaştırılması

	N	Ort. (mg/L)	S _x (±)	F	p
Safha A	10	,24	,03	.195	.900
Safha B	30	,26	,02		
Safha C	30	,24	,01		
Safha D	10	,23	,02		
Toplam	80	,25	,01		

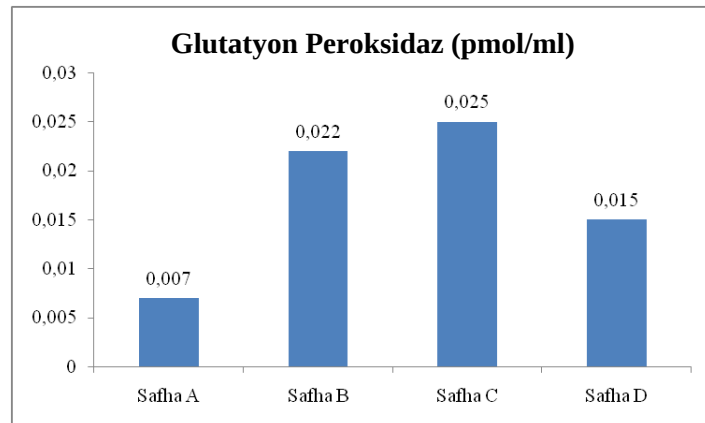


Şekil 4.20: Gruplara göre ortalama selenyum değerleri

Gruplar arasında glutatyon peroksidaz (GSH-Px) düzeyi açısından farkın anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0.05$) (Tablo 4.12; Şekil 4.21). Farklılığın safha A'daki köpekler ile safha C'deki köpekler arasında olduğu, safha C'deki köpeklerde GSH-Px düzeyinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 4.12: Gruplara göre glutatyon peroksidaz düzeyinin karşılaştırılması

	N	Ort. (pmol/ml)	S _x (±)	F	p
Safha A	10	,007 ^b	,005	3.342	.024
Safha B	30	,022 ^{ab}	,002		
Safha C	30	,025 ^a	,003		
Safha D	10	,015 ^{ab}	,003		
Toplam	80	,020	,002		

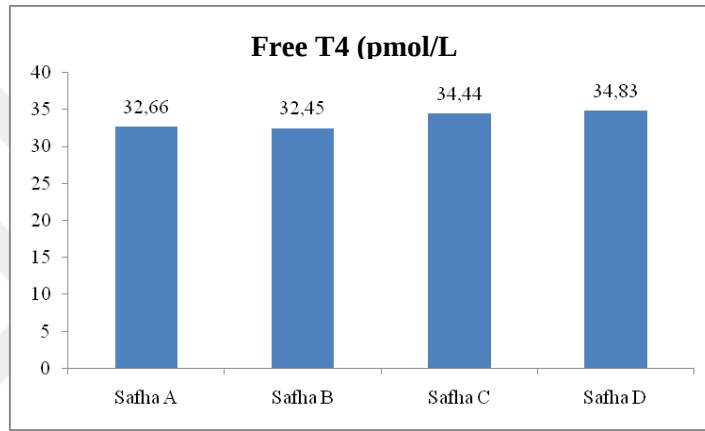


Şekil 4.21: Gruplara göre ortalama GSH-Px değerleri

Serbest T4 (FT4) düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Tablo 4.13, Şekil 4.22).

Tablo 4.13: Gruplara göre FT4 değerlerinin karşılaştırılması

	N	Ort. (pmol/L)	S _x (±)	F	p
Safha A	10	32,66	2,17	.488	.685
Safha B	30	32,45	1,24		
Safha C	30	34,44	1,47		
Safha D	10	34,83	2,68		
Toplam	80	33,52	0,83		

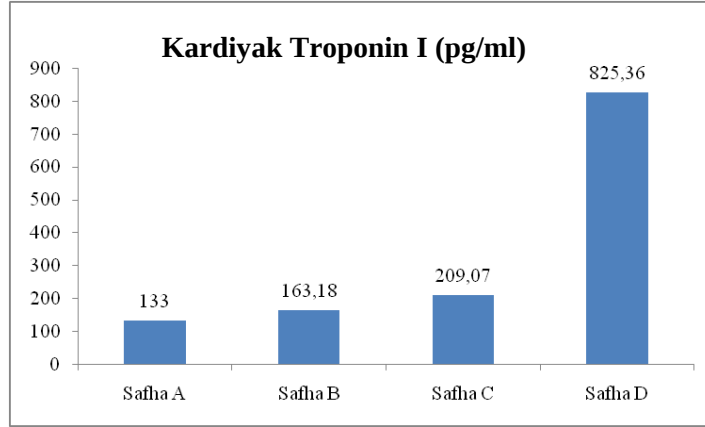


Şekil 4.22: Gruplara göre ortalama FT4 değerleri

Gruplara göre kardiyak troponin I (cTnI) değerlerinde farklılık olup olmadığını belirlemek için yapılan analiz neticesinde anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p<0.05$) (Tablo 4.14; Şekil 4.23). Farklılığın safha D'deki köpekler ile diğer gruplar arasında olduğu ve safha D'deki köpeklerde cTnI düzeyinin diğer gruplara kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi.

Tablo 4.14: Gruplara göre kardiyak troponin I değerlerinin karşılaştırılması

	N	Ort. (pg/ml)	S _x (±)	F	p
Safha A	10	133,00 ^b	10,89	5.593	.002
Safha B	30	163,18 ^b	18,66		
Safha C	30	209,07 ^b	64,59		
Safha D	10	825,36 ^a	378,44		
Toplam	80	259,39	57,02		



Şekil 4.23: Gruplara göre ortalama kardiyak troponin I değerleri

4.5. KORELASYON BULGULARI

Vitamin D ile PTH ($r=0.33$), CT ($r=0.48$), Vitamin E ($r=0.51$), IVSs ($r=0.24$), MV E/A ($r=0.23$) ve cTnI ($r=0.29$) arasında pozitif korelasyon saptanırken ($p<0.05$), Vitamin D ile Ca ($r=-0.29$) ve P ($r=-0.23$) arasında ise negatif korelasyon görülmüştür ($p<0.05$).

Vitamin E ile GSH-Px ve P arasında belirgin bir korelasyon görülmedi, fakat Vitamin E ile PTH ($r=0.54$), CT ($r=0.7$), cTnI ($r=0.46$), MV E/A ($r=0.27$) ve MV E Vel ($r=0.29$) arasında pozitif korelasyon ($p<0.05$) saptanmıştır. Diğer taraftan Vitamin E ile Se ($r=-0.28$), Ca ($r=-0.27$) ve LVPWd ($r=-0.24$) arasında ise negatif korelasyon tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Ca ile P ($r=-0.42$) ve PV Max Vel ($r=0.23$) arasında pozitif korelasyon görüldü ($p<0.05$). Ca ile CT ($r=-0.36$), cTn I ($r=-0.26$), MV E Vel ($r=-0.27$) ve VKS ($r=-0.35$) arasında ise negatif korelasyon saptandı ($p<0.05$). P ile CT ($r=-0.23$) arasında da negatif korelasyon saptandı. Ca ve P ile PTH arasında, P ve PTH arasında da belirgin bir korelasyon görülmedi. Se ve GSH-Px arasında da herhangi bir korelasyon görülmedi. Özelliklerin korelasyon analizleri Tablo 4.15'te verilmiştir.

Tablo 4.15: Parametreler arası ilişki düzeyleri

	EPSS (cm)	LA (cm)	Ao (cm)	LA/Ao	IVSd (cm)	LVIDd (cm)	LVPWd (cm)	IVSs (cm)	LVIDs (cm)	LVPWs (cm)	EF%	FS%	MV E Vel (cm/s)	MV A Vel (cm/s)	AV Max Vel (cm/s)	PV Max Vel (cm/s)	MV E/A	MR Max Vel (cm/s)	VKS	FT4 (pmol/L)	PTH (ng/L)	CT (ng/L)	cTnI (pg/ml)	Vitamin E (µg/L)	Vitamin D (ng/ml)	GSH-Px	Se (mg/L)	Ca (mg/L)	P (mg/L)
EPSS(cm)	1	0,387	0,350	0,088	0,273	0,404	0,175	0,285	0,483	0,219	-0,283	-0,272	0,172	0,203	0,002	-0,056	-0,044	0,071	0,162	0,107	-0,084	-0,146	0,010	-0,003	-0,042	-0,108	-0,187	-0,041	-0,169
LA(cm)		1,000	0,405	0,675	0,211	0,705	0,010	0,343	0,605	0,338	-0,139	-0,136	0,477	0,263	0,131	0,086	0,278	0,354	0,439	0,004	-0,034	0,100	0,157	0,030	0,030	-0,007	0,047	-0,138	-0,125
Ao(cm)			1,000	-0,373	0,384	0,430	0,080	0,336	0,495	0,228	-0,342	-0,297	-0,056	-0,014	0,158	0,024	-0,120	-0,036	0,011	0,113	-0,133	-0,154	-0,137	-0,102	0,020	0,041	0,050	0,030	0,201
LA/Ao				1,000	-0,111	0,350	-0,057	0,052	0,194	0,134	0,125	0,104	0,538	0,274	0,025	0,093	0,393	0,407	0,435	-0,053	0,099	0,253	0,273	0,143	0,058	-0,035	0,027	-0,183	-0,273
IVSd(cm)					1,000	0,135	0,371	0,379	0,275	0,183	-0,197	-0,245	-0,211	-0,162	-0,058	0,042	-0,108	-0,138	-0,221	0,026	-0,019	-0,178	-0,028	-0,049	0,148	-0,022	0,060	0,083	0,077
LVIDd(cm)						1,000	-0,056	0,495	0,827	0,273	-0,182	-0,207	0,494	0,401	0,300	0,186	0,128	0,316	0,321	-0,143	-0,036	0,124	0,105	0,091	0,076	-0,060	-0,125	-0,160	-0,110
LVPWd(cm)							1,000	0,123	0,021	0,473	-0,027	-0,061	-0,144	-0,050	-0,008	0,058	-0,103	-0,275	-0,221	-0,035	-0,185	-0,245	-0,145	-0,246	-0,104	0,036	0,258	0,146	0,164
IVSs(cm)								1,000	0,282	0,411	0,164	0,104	0,312	0,258	0,161	0,030	0,079	0,128	0,027	-0,125	-0,172	0,024	0,093	0,106	0,243	-0,007	0,026	-0,076	0,007
LVIDs(cm)									1,000	-0,018	-0,622	-0,667	0,214	0,189	0,188	0,060	-0,004	0,176	0,175	-0,039	0,001	0,092	-0,049	0,070	0,080	0,021	-0,178	-0,115	-0,101
LVPWs(cm)										1,000	0,367	0,370	0,311	0,205	0,088	0,196	0,151	0,082	0,060	-0,162	-0,190	-0,194	0,071	nI	-0,063	-0,025	0,301	0,033	0,082
EF%											1,000	0,944	0,225	0,182	0,037	0,277	0,138	0,122	0,089	-0,167	-0,119	-0,042	0,144	-0,052	-0,011	-0,128	0,138	-0,002	0,021
FS%												1,000	0,234	0,179	0,079	0,288	0,154	0,106	0,160	-0,130	-0,094	-0,024	0,138	-0,047	-0,034	-0,085	0,163	-0,003	-0,022
MV E Vel (cm/s)													1,000	0,652	0,319	0,077	0,538	0,638	0,512	-0,057	-0,055	0,375	0,442	0,292	0,154	-0,079	-0,069	-0,279	-0,121
MV A Vel (cm/s)														1,000	0,404	0,164	-0,262	0,435	0,356	-0,153	-0,185	0,149	0,078	0,034	-0,074	-0,057	-0,016	-0,147	0,085
AV Max Vel (cm/s)															1,000	0,398	-0,030	0,117	0,023	-0,080	-0,245	-0,139	-0,051	-0,095	-0,248	0,011	0,015	-0,039	0,049
PV Max Vel (cm/s)																1,000	-0,035	-0,051	-0,046	-0,213	-0,035	-0,191	-0,088	-0,200	-0,142	0,184	0,055	0,238	0,006
MV E/A																	1,000	0,310	0,249	0,099	0,109	0,277	0,433	0,273	0,233	-0,044	-0,053	-0,164	-0,224
MR Max Vel																		1,000	0,611	0,138	0,048	0,303	0,204	0,233	-0,015	0,043	-0,023	-0,291	-0,018
VKS																			1,000	0,142	0,052	0,215	0,272	0,079	0,114	0,000	-0,085	-0,352	-0,217
FT4 (pmol/L)																				1,000	0,249	0,153	0,225	0,181	0,035	0,145	-0,002	-0,108	0,000
PTH (ng/L)																					1,000	0,587	0,338	0,549	0,333	0,412	-0,199	-0,049	-0,193
CT (ng/L)																						1,000	0,480	0,704	0,489	0,246	-0,226	-0,366	-0,223
cTnI (pg/ml)																							1,000	0,469	0,290	-0,005	-0,190	-0,261	-0,249
Vitamin E (µg/L)																								1,000	0,519	0,015	-0,285	-0,276	-0,205
Vitamin D (ng/ml)																									1,000	0,077	-0,162	-0,291	-0,238
GSH-Px																										1,000	-0,109	0,201	0,070
Se (mg/L)																											1,000	0,098	0,406
Ca (mg/L)																												1,000	0,428
P (mg/L)																													1,000

Pearson korelasyon analizi sonucuna göre boyalı hücrelerde istatistiki olarak önemlilik vardır ($p<0.05$)

5. TARTIŞMA

Köpeklerde kalp hastalıkları, bu sistem üzerine spesifik çalışan kliniklerde giderek daha fazla teşhis edilmektedir. Tüm kalp hastalıkları kalp yetmezliğine yol açmaz. Kalp yetmezliği, miyokardiyal hasarla sonuçlanan kalp hastalığının bir sonucudur. Miyokardiyal hasarın meydana gelmesinde enfeksiyonlar, toksinler, hemodinamik değişiklikler ve beslenme anormallikleri gibi çeşitli faktörlerin rolü olduğu tespit edilmiştir (Undhad ve diğ. 2012). Kalp yetmezliği periferik dolaşım yetmezliği (ileri atım yetmezliği) ve CHF (geri atım yetmezliği) olarak sınıflandırılmıştır. Kalp yetmezliğini sınıflandırmanın diğer bir yolu da etkilenen kalp tarafına, yani sol veya sağ kalp yetmezliğine göre sınıflandırmaktır. Kalp yetmezliğinin her bir tarafının ayırt edilmesi gereken birkaç tipik semptomu vardır. Konjestif kalp yetmezliğinden sorumlu altta yatan hastalıklar, kalp yetmezliği ileri aşamaya gelene kadar tanımlanamaz (Varshney ve diğ. 2011).

Ciddi kronik kalp yetmezliğine sahip insanlarda yapılan gözlemsel bir çalışmada, hem D vitamini eksikliği hem de hiperparatiroidizm yaygın bulgular olarak tespit edilmiştir (Shane ve diğ. 1997). İlginç bir şekilde, D vitamini kardiyak fonksiyonda çok önemli bir rol oynamaktadır. Kalp kası hücreleri bir D vitamini reseptörüne ve kalsitriole bağlı bir Ca^{2+} bağlayıcı proteine sahiptir (Thomasset ve diğ. 1982; Simpson ve Weishaar, 1988). Ayrıca, kalp kası hücrelerinde voltaja bağlı Ca^{2+} kanallarının kalsitriol aracılı hızlı aktivasyonu mevcuttur (De Boland ve Boland, 1994). Sonuç olarak, deneysel olarak D vitamini eksikliği oluşturulan hayvanlarda kalsitriol uygulamaları miyokardiyal bozukluğa bağlı şekillenen kontraktilite sorunlarını normalleştirebilir (Weishaar ve Simpson, 1987; Hochhauser ve diğ. 1989). Kalsitriol ayrıca kalp kası hücrelerinde atriyal natriüretik peptidin (ANP) sentezini ve salgılanmasını baskılar (Wu ve diğ. 1995). N-terminal pro-ANP (NT-proANP) seviyesi konjestif kalp yetmezliği (KKY) hastalarında büyük ölçüde artar ve bu nedenle hastalık şiddetinin bir belirleyicisi olarak göz önünde bulundurulur (Lerman ve diğ. 1993). Serum proteomik analizlerin, proteinlerin farklı gruplarında azalan ya da artan değişimleri ile ACVIM'e göre kalp yetmezliği sınıflandırılmasına ve hastalığın ilerlemesinde rol alabilecek proteinlerin belirlenmesine katkı sağlayabileceği belirlenmiştir (Sarıl ve diğ. 2022).

D vitamininin kardiyovasküler sistemi birçok noktada etkilediğine ve insanlarda ve kemirgenlerde kalp fonksiyonlarında rol oynadığına dair kapsamlı kanıtlar bulunmaktadır (Bouillon ve diğ. 2008; Van de Luitgaarden ve diğ. 2012; Reid ve Bolland, 2012; Ameri ve diğ. 2013). Epidemiyolojik kanıtlar, D vitamini eksikliğinin insanlarda DCM, koroner kalp hastalığı ve hipertansiyonda KKY ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Zittermann ve diğ. 2003; Zittermann 2006; Dobnig ve diğ. 2008; Lee ve diğ. 2008; Pilz ve diğ. 2008; Zittermann ve diğ. 2009). Knockout fare verileri daha da ikna edicidir çünkü D vitamini reseptörü knockout farelerde kardiyak hipertrofi, hipertansiyon ve artmış atriyal natriüretik peptid konsantrasyonları gibi tipik KKY belirtileri gelişir (Xiang ve diğ. 2005).

İnsan hekimliğinde, köpeklerdekine benzer şekilde sonuçlar elde edilmiştir, hatta ultraviyole ışığa maruz kalan bölgelerde de KKY olan hastalarda 25(OH)D düşük seviyede tespit edilmiştir (Gotsman ve diğ. 2012). Wang ve diğ. (2008) beş seneden fazla takip ettikleri hastalarda 25(OH)D seviyesinin 15 ng/mL'den düşük olduğu bireylerin kardiyovasküler problem yaşadıklarını belirtmişlerdir, Liu ve diğ. (2011) daha kısa bir süre takibin ardından benzer sonuçları elde etmişlerdir. Welles ve diğ. (2014) benzeri sonuçların yanı sıra bu hastalarda inflamatuvar belirteçlerin daha yüksek seviyelerde olduğunu bildirmişlerdir. Daha geniş çaplı araştırmalar da aynı sonuçları ortaya koymaktadır, örneğin Gotsman ve diğ. (2012) KKY sahip hastalarda 25(OH)D serum seviyesi 36.9 nmol/L iken kontrol grubunda 40.7 nmol/L olduğunu saptamışlardır. Benzer sonuçlara Belen ve diğ. (2017) varmışlardır. Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda A, B, C ve D safhalarındaki serum vitamin D seviyesi sırasıyla 30 ng/ml, 25 ng/ml, 13.5 ng/ml ve 6 ng/ml olarak tespit edilmiş olup D seviyesinde en düşük seviyede olduğu tespit edilmiştir. Deneyisel olarak D vitamini takviyesi yapılan çalışmalarda kardiyovasküler problemlerin daha düşük olduğu kanıtlanmıştır (Thompson ve diğ. 2023). Dalbeni ve diğ. (2014) benzer şekilde, KY olan hastalara D vitamini takviyesi sonrasında FS'nin belirgin derecede daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir, ancak Wang ve diğ. (2019) sol ventrikül fonksiyonu üzerindeki etkisinin daha belirsiz olduğunu ortaya koymuşlardır.

Köpeklerde kalp yetmezliği ve D vitamini arasında ilişki olduğu rapor edilmiştir (Kraus ve diğ. 2014; Osuga ve diğ. 2015). Osuga ve diğ. (2015) kronik kalp kapak hastalığı olan köpeklerde serum 25(OH)D konsantrasyonunun erken safhada düşmeye başladığını belirtmişlerdir, B1 safhasında olan köpeklerde bu konsantrasyon 54.4 nmol/L (33.5–178 nmol/L) iken B2 ve C/D safhasındakilerde sırasıyla 35.8 nmol/L (4.9–172 nmol/L) ve 13.1 nmol/L (4.9–58.1 nmol/L) olarak tespit edilmiştir. Benzer şekilde Kraus ve diğ. (2014) KKY olan köpeklerde serum 25(OH)D seviyesinin 100 ± 44 nmol/L, sağlıklı köpeklerde ise

123 ± 42 nmol/L olduğunu fakat bu farkın istatistiki olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Kardiyomiyopatik kedilerde Ware ve diğ. (2020) 25(OH)D₃ seviyesini değerlendirmişlerdir fakat köpeklerde elde edilen benzer sonuçlara varamamışlardır. Yaşı ileri olan kedilerde (47.1 ng/ml), genç kedilere (58.65 ng/ml) göre 25(OH)D₃ seviyesinin daha düşük olduğunu açıklamışlardır. Çalışmamız sonucunda safha D'de yer alan konjestif kalp yetmezlikli köpeklerde Vitamin D düzeyinin en yüksek, sağlıklı köpeklerde ise en düşük olduğu saptanmış olmakla beraber gruplar arasında Vitamin D açısından anlamlı fark olmadığı (p>0.05) görülmüştür. Elde ettiğimiz sonuçların diğer çalışmalardan farklı çıkmasının, hasta sayısı ve kalp hastalığının çeşitliliğinin daha fazla olmasından kaynaklandığı görüşündeyiz.

Kalp hastalıklarıyla ilişkili olan bir diğer faktör de Vitamin E'dir. Yapılan pek çok çalışma sonucu vitamin E düşüklüğü ile kalp hastalığı riski arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Keith ve diğ. 1998; Freeman ve diğ. 1999; Polidori ve diğ. 2002; Meydani, 2004; Freeman ve diğ. 2005; Verk ve diğ. 2017).

Kalp yetmezliği bulunan köpeklerde hücre oksijenasyonu ve hücre metabolizması da düzgün çalışmamakta olup bu durum neticesinde yüksek düzeyde serbest radikal üretimi gerçekleşmektedir. Serbest radikaller canlılarda büyük hücresel hasarlara yol açmaktadır. Bunun yanı sıra uygun gıda alımı bu durumu sınırlama konusunda etkilidir. Bir taraftan zarların bileşimindeki esansiyel yağ asitlerinin varlığı serbest radikallere karşı hücresel duyarlılığı azaltmakta ve oksidatif strese karşı da ilk korumayı oluşturmakta iken diğer taraftan da koenzim Q10, E vitamini ve polifenoller de hücrelerin serbest radikalleri nötr hale getirmesine katkı sağlayan antioksidanlar olarak rol oynamaktadır (Sagols ve Priymenko, 2011). Kalp yetmezliği olan insanlarda Keith ve diğ. (1998), DCM'li köpeklerde Freeman ve diğ. (1998a), MVD'li köpeklerde ise Reimann ve diğ. (2017) E vitamininin rolünü araştıran çalışmalar yapmışlardır. Birkaç çalışma, kalp yetmezliği olan insanlarda (Keith ve diğ. 2001; Meydani, 2004) ve DCM, MMVD'den kaynaklanan CHF'li köpeklerde plazma E vitamini konsantrasyonlarının azaldığını göstermiştir (Freeman ve diğ. 1999; Freeman ve diğ. 2005). KKY olan köpeklerde vitamin E konsantrasyonu 2,215 µg/dL (916–3,499 µg/dL) iken kontrol grubu köpeklerde 2,820 µg/dL (1,738–3,775 µg/dL) olduğu belirtilmiştir (Freeman ve diğ. 2005). Fakat Verk ve diğ. (2017) DCM ve MMVD hastalığı olan köpeklerde yaptıkları çalışmada sağlıklı (56.8; 38.9–72.4 µmol/L) ve hasta (71.7; 35.8–113.1 µmol/L) grubun arasında E Vitamini düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmadığını belirtmişlerdir. Yaptığımız çalışmada Verk ve diğ. (2017) çalışmasına benzer sonuçlar elde edilmiş olup E vitamini seviyesinde gruplar arasında istatistiksel bir önemlilik saptanmamıştır (p>0.05).

D vitamini miyokardial hipertrofi ve fibrozda rol oynamakta olan paratiroid hormon üretimini baskılamak suretiyle miyokard üzerinde dolaylı bir koruyucu etkiye sahiptir (Osuga ve diğ., 2015). Kalp yetmezliği, aktive olmuş renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aracılık ettiği tuz ve su retansiyonundan kaynaklanan belirti ve semptomlarla birlikte kalp pompası yetmezliğini içeren klinik bir sendromdur. Bu kardiyorenal perspektife ek olarak KY, özellikle ileri aşamalarda çeşitli dokularda oksidatif stres ile karakterize, yumuşak doku ve kemikte hasara neden olan sistemik bir hastalıkla birlikte görülür. Bu sistemik hastalığa katkıda bulunduğu düşünülen sekonder hiperparatiroidizm (SHPT) bu nedenle ilerlemiş KY'de ön plana çıkmaktadır. KY'de SHPT, RAAS aktivasyonu, belirgin hiperaldosteronizm, loop diüretik kullanımı ve kalsitriol seviyesinin azalması sonucunda ortaya çıkar ve bunların tümü kalsiyum atılımı ile sonuçlanır. Yüksek PTH'nın ilerlemiş KY ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (Hruska ve diğ., 1975; Crass ve diğ., 1985; Altay ve Colkesen, 2013). Çalışmamız sonucunda da literatür ile uyumlu olarak sağlıklı köpeklerde (Safha A) PTH düzeyinin en düşük, semptomatik köpeklerde (Safha C) ise en yüksek olduğu saptanmış olmakla beraber PTH düzeyi açısından gruplar arasındaki farkın anlamlı düzeyde olmadığı ($p>0.05$) görülmüştür.

Kalsitonin (CT), plazma kalsiyumundaki küçük artışlar sonucunda tiroid parafoliküler hücreleri olan C hücrelerinden salınan polipeptid yapıdaki bir hormondur. CT hormonu PTH'nın fizyolojik antagonisti olup iyonize serum kalsiyum düzeyinin düşmesine yol açmaktadır (Kaymaz, 1997). Koroner kalp hastalığı (KKH) olan erkeklerde, kan serumundaki PTH ve CT bazal konsantrasyonlarının hem anjina pectoris atağı sırasında, hem de interparoksizmal dönemde arttığı gösterilmiştir. Anjina pectoris atağı sırasında, en yüksek CT konsantrasyonu anjina pectoris eforu olan KKH hastalarında anjina atağının olduğu gün tespit edilmiştir. Akut miyokard enfarktüsünde (AMI), hastaların kan serumundaki bazal PTH seviyesi, özellikle subakut hastalık aşamasında artmıştır. AMI sırasında kan serumu CT içeriği hastalığın başlangıcına bağlı olup ani hastalık başlangıcı olan hastalarda incelenen parametre artarken, anjina pectoris öyküsü olan AMI hastalarında CT konsantrasyonu normal sınırlar içinde kalmıştır (Kipshidze ve diğ. 1985). Çalışmamızdan elde edilen verilerin analizi sonucunda D safhasındaki köpeklerin CT düzeyinin A ve B safhasındaki köpeklerden anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Yapılan araştırmalar (Dove 2001; Mishra ve diğ. 2005; Yeh ve diğ. 2008), serum Ca düzeyi ile kalp hastalıkları arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Dove (2001) tarafından

yapılan çalışmada kalp hastalığı olan köpeklerde Ca açısından zengin besinler verilmesinin kalp hastalığına karşı koruma sağladığı bildirilmiştir. Mishra ve diğ. (2005) orta seviyede (C safhası) kalp yetmezliği olan köpeklerde sol ventrikül EF değerini % 34, Ca^{+2} değerini 22.5 acc/min/mg, ileri safhada (D safhası) EF değerini % 20.5, Ca^{+2} değerini ise 15.7 acc/min/mg olarak tespit etmişlerdir. Konjestif kalp yetmezliği olan köpeklerde kalsiyumla ilişkilendirilen anormalliklerin varlığının belirlenmesinin hedeflendiği çalışmada (Yeh ve diğ. (2008), kalp yetmezliği olan köpeklerde Ca seviyelerinin düşük olduğu saptanmıştır. Hobai ve diğ. (2004) kalp yetmezliği olan köpeklerde kardiyak hücrelerde Ca akışının artmasıyla kardiyak kontraktilitenin arttığını belirtmişlerdir. Ai ve diğ. (2005) tarafından tavşanlarda yapılan çalışmada, kalsiyum eksikliğinin sol ventrikül kontraktilite disfonksiyonuna katkıda bulunabileceğini belirtmişlerdir. Literatür ile uyumlu olarak çalışmamız sonucunda konjestif kalp yetmezliği olan safha D'deki köpeklerde Ca düzeyinin A safhasındaki asemptomatik köpeklerle göre anlamlı şekilde ($p<0.05$) daha düşük olduğu görülmüştür.

Fosfor (P) önemli elementlerden birisidir. Kalp yetmezliği ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda sistemik P bozukluklarının ölümle seyredebileceği açıklanmıştır (Gutiérrez, 2013). Schwartz ve diğ. (2002) erken evrede septisemi tanısı konulan insanlarda kardiyak aritmilerin hipofosfatemik ile ilişkisini araştırmışlardır, aritmi tespit edilen hastalarda P seviyesinin (0.57 ± 0.1 mmol/L) artımı gelişmeyen hastalara göre (0.8 ± 0.26 mmol/L) daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. İleri seviyede hipofosfatemik (0.93 ± 0.15 mg/dl) hastalarda sol ventrikülün (PEP/LVET 0.39 ± 0.008) performansının etkilendiği ve tedaviden sonra P seviyesinin normal düzeye gelmesi ile sol ventrikülün performansının (PEP/LVET 32 ± 0.06) düzeldiği belirlenmiştir (Davis ve diğ. 1988). Çalışmamızda A safhasından D safhasına doğru P seviyesinin düzenli olarak düşmesine rağmen gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Selenyum (Se), 1817 yılında Jöns Jacob Berzelius tarafından keşfedilen bir metaloiddir. İlk olarak 1930'larda, Güney Dakota ve Wyoming'de ortaya çıkan ve atların, domuzların ve sığırların toynaklarının dökülmesine ve tüylerinin dökülmesine neden olan kronik bir Se zehirlenmesi olan "alkali hastalığına" neden olduğu keşfedildiğinde odak noktası haline gelmiştir. Tavuklarda ise kuluçkada yüksek ölüm oranlarına ve deformitelere neden olmuştur. 1961 yılında Çin'de endemik bir hastalık keşfedilmiş ve nedeninin Se zehirlenmesi olduğu belirlenmiştir. Belirtiler saç ve tırnak kaybıydı ve etkilenen köylerde % 50'ye varan morbidite vardı (Yang ve diğ. 1983). Bu nedenle, Se'nin uzun süre sadece toksik bir element olarak

görülmesi şaşırtıcı değildir. Ancak Se'nin diğer yönleri de yavaş yavaş ortaya çıkmaya başlamıştır. Schwarz ve Foltz (1957) sıçanlar üzerinde yaptıkları araştırmada Se eksikliğinin karaciğer nekrozuna neden olduğunu tespit edip selenyum gerekliliğini kanıtlamışlardır. Sonraki araştırmalar, Se'den yoksun bırakılan sıçanların yavrularının neredeyse kılsız olduğunu, daha yavaş büyüdüğünü ve üreyemediğini gösterdi (McCoy ve Weswig, 1969). Se eksikliği bağışıklık sistemi üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir ve bakteriyel ve viral enfeksiyonların meydana gelmesinde yatkınlığa yol açabilir (Virtamo ve diğ. 1998; Lei ve diğ. 2011, Mehdi ve diğ. 2013) ve ölümcül kardiyomiyopati riskini artırabilir (Müller ve diğ. 2010; Chen, 2012). Salonen ve diğ. (1982) serum Se seviyesi ($<45 \mu\text{g/L}$) ile kronik kalp hastalığı (KKH) riski arasında ters bir korelasyon bulduklarından beri, çok sayıda çalışmada selenyumun KKH üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Hayvanlarda yapılan deneyler selenyum takviyesinin kalp hastalıklarının önlenmesi için faydalı olduğunu ortaya koymuştur (Beck ve diğ. 2003; Jun ve diğ. 2011). Çalışmamız sonucunda Se düzeyinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür.

Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), hidrojen peroksid ve diğer peroksitlerin oksijen ve suya indirgenmesini katalize eden bir enzimdir (Flohe ve Maiorino 2013). İleri kronik kalp yetmezliği ve MMVD sahip olan köpeklerde oksidatif stres ile ilgili çalışmalar mevcuttur (Freeman ve diğ. 2005; Rubio ve diğ. 2020; Nemec ve diğ. 2021). Verk ve diğ. (2017) kalp yetmezliği olan köpeklerde safhalar arasında istatistiki olarak önemli sonuç elde etmemişlerdir, fakat GSH-Px değerini MMVD'ye sahip köpeklerde 468 ± 57 U/g Hb, DCM'li köpeklerde 377 ± 52 U/g Hb olarak saptayarak önemli bir fark olduğunu belirtmişlerdir. Benzer olarak Nemec ve diğ. (2021) MMVD'li köpeklerde GSH-Px değerini DCM'li köpeklere göre daha yüksek olarak saptamışlardır. Ancak Tomsic ve diğ. (2023) MMVD hastaları (GSH-Px 455.2 U/g HGB) ve kontrol grubu (GSH-Px 483.9 U/g HGB) hastaları arasında önemli bir fark olmadığını ifade etmişlerdir. Diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda C safhasındaki köpeklerde GSH-Px değeri daha yüksek olarak saptanmıştır. C safhasındaki köpeklerde GSH-Px değeri, A safhasındaki kontrol grubu köpeklere göre anlamlı şekilde yüksek olarak ($p < 0.05$) tespit edilmiştir.

Tiroid fonksiyonlarındaki bozulmaların ve buna bağlı olarak FT4 düzeyindeki düşüşün kalp hastalıklarıyla ilişkili olduğu görülmektedir (Gaalova ve diğ. 2008). Fine ve diğ. (2010) iki köpek üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada FT4 düzeyinin kardiyovasküler hastalık belirtileriyle ilişkili olarak düşük çıktığını bildirmişlerdir. Gaalova ve diğ. (2008) primer

hipotiroidizimli bir köpekte kardiyovasküler sistem anormalliklerini araştırdıkları çalışmalarında köpekte FT4 düzeyinin düşük olduğunu bildirmişlerdir. Khaki ve diğ. (2018) yapmış oldukları çalışmada köpeklerde edinsel kalp hastalıklarının tiroid hormonları, serum biyokimyasal ve hematolojik parametreler üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda edinsel kalp hastalığı olan köpeklerde FT4 düzeyinin kalp hastalığı bulunmayanlardan anlamlı şekilde düşük olduğunu bildirmişlerdir. Tiroid fonksiyonları kalp hastalıkları açısından önemli olup yetersizlik halinde sol ventrikül fonksiyonları olumsuz etkilenmektedir (Stephan ve diğ. 2003; Karlapudi ve diğ. 2012). Panciera ve Refsal (1994) deneysel konjestif kalp yetmezlikli köpeklerde serum FT4 ve total tyroxine (TT4) düzeylerinin azaldığını bildirmişlerdir. DCM'li köpekler üzerinde gerçekleştirilen bir başka çalışmada (Karlapudi ve diğ. 2012) düşük serum FT4 ve TT4 temelinde hipotiroidizm varlığına vurgu yapılmış olmakla beraber, Beier ve diğ. (2015) tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise Doberman pincherlarda DCM'nin etioloji ve progresyonunda hipotiroidizmin rolü olmadığı ve tiroid destek tedavisinin klinik iyileşmeye katkı sağlamadığı bildirilmiştir. Bu çalışmalardan farklı olarak, bizim çalışmamızda semptomatik köpeklerin yer aldığı safha C'deki köpekler ile KKY bulunan köpeklerin yer aldığı safha D'deki köpeklerin FT4 ortalama değerlerinin sağlıklı ve asemptomatik köpeklere kıyasla kısmen daha yüksek olduğu saptansa da gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı ($p>0.05$) görüldü.

Akut dekompanse kalp yetmezliğine sahip bir hastada serum kardiyak troponin I (cTnI) ölçümünün değeri belirsizliğini korumaktadır. Birkaç sınırlı analiz, serum cTnI seviyelerindeki artışın olumsuz uzun vadeli sonuçlarla ilişkili olduğunu öne sürse de (Ishii ve diğ. 2002; Goto ve diğ. 2003; Horwich ve diğ. 2003; Löwbeer ve diğ. 2004) kısa vadeli sonuçlar daha az bir şekilde tanımlanmıştır. Kalp yetmezliği olan hastaları içeren bazı küçük çalışmalar, göğüs ağrısı veya akut koroner sendrom olmasa bile troponin seviyelerindeki artışların kötü prognozla ilişkili olduğunu ve herhangi bir seviyede tespit edilebilir cTnI'nin bozulmuş hemodinamik, sol ventrikül sistolik fonksiyonunda ilerleyici bir düşüş ve kısalmış sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Del Carlo ve O'Connor, 1999; Horwich ve diğ. 2003; Fonarow ve Horwich, 2003; Xue ve diğ. 2003). Oyama ve Sisson (2004) yaptıkları çalışmada mitral yetmezlikli ve kardiyomiyopatik köpeklerde cTnI seviyesinin sırasıyla 0.11 ng/ml ve 0.14 ng/ml olarak saptandığını, aort stenozlu ve kontrol grubu köpeklerde ise sırasıyla 0.08 ng/ml, 0.03 ng/ml olarak tespit etmişlerdir. Benzeri sonucu Spratt ve diğ. (2005) elde etmişlerdir, çalışmalarında, mitral kapak hastalığı, dilate kardiyomiyopati, perikardiyal effüzyonu olan köpeklerde cTnI seviyesinin konjenital ve kontrol grubundakilere göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır.

Fonfara ve diğ. (2010) kalp yemezliği olan köpekleri cTnI seviyesine göre üç gruba (Grup 1, cTnI 0.15 ng/mL; Grup 2, cTnI 0.151–1.0 ng/mL ve Grup 3, cTnI >1.01 ng/mL) ayırmışlardır. İkinci ve üçüncü grupta yapılan tedaviye rağmen cTnI seviyesi düşmeyen hastaları prognozu kötü olarak belirtmişlerdir. Çalışmamızda diğer çalışmalardaki sonuçlara benzer olarak ileri konjestif kalp yetmezliği olan D safhasındaki köpeklerde cTnI düzeyinin diğer gruplardaki seviyelere kıyasla anlamlı şekilde ($p<0.05$) yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Thorakal radyografi, köpeklerde kardiyomegalinin değerlendirilmesinde tanı yöntemlerinin önemli bir parçasıdır (Duler ve diğ. 2021). Buchanan ve Bücheler (1995) farklı ırklarda, sağlıklı köpeklerde VKS değerinin 10.5'in altında olduğunu bildirmişlerdir. Brittany Spaniels ırkı sağlıklı köpeklerde VKS değerinin 10.6 ± 0.2 vertebra olduğu, MMVD'li köpeklerde 11.9 ± 0.5 vertebra olduğu ortaya konulmuştur (Kallassy ve diğ. (2021). Spitz, Labrador retriever ve melez ırkı sağlıklı köpeklerde sağ lateral ve sol lateral pozisyonlardan VKS ölçümü kıyaslanmış, sağ lateral VKS değeri (10.39 ± 0.19) sol laterale (10.22 ± 0.20) göre daha yüksek olarak belirlenmiştir (Bodh ve diğ. 2016). Irklar arasında VKS değerinin farklı olabileceği Jepsen-Grant ve diğ. (2013) tarafından ortaya konulmuş olup Yorkshire terrierlerde 9.9 ± 0.6 vertebra, pomeranianlarda 10.5 ± 0.9 vertebra ve Puglarda 10.7 ± 0.9 vertebra olarak belirlenmiştir. Guglielmini ve diğ. (2009) köpeklerde VKS değerinin 11.4 vertebra ve daha küçük değerlerde olduğunda öksürüğün kalp kaynaklı olmayabileceğini belirtmişlerdir. Hansson ve diğ. (2005) sağlıklı köpeklerde VKS değerini ortalama 10.8 vertebra, ileri kalp yetmezliği köpeklerde ise ortalama 13.8 vertebra olarak saptamışlardır. Benzeri sonuç Guglielmini ve diğ. (2009) tarafından elde edilmiş olup, sağlıklı köpeklerde ortalama 11 ± 0.9 vertebra, kalp yetmezliği olan köpeklerde ise 12.9 ± 0.9 vertebra olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda VKS değeri istatistiki olarak anlamlı ($p<0.001$) olarak saptanmıştır. Kalp yetmezliğinin seviyesi ile orantılı olarak VKS değerinin arttığı, bu şekilde kalp yetmezliğinin şiddetinin belirlenmesinde önemli bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır.

Rubio ve diğ. (2020) tarafından MMVD ve DCM hastalığı olan köpeklerde hastalıkların farklı aşamalarında EPSS ölçümleri incelenmiştir. Çalışma sonucunda kronik kalp yetmezliğinin farklı evrelerinde EPSS değerlerinde anlamlı bir farklılık olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamız sonucunda araştırmacıların sonucuna benzer olarak EPSS değerleri açısından gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Kalp yetmezlikli köpekler üzerinde Hittinger ve diğ. (1989) tarafından gerçekleştirilen çalışmada kalp yetmezliği ilerledikçe LA değerinin arttığı bildirilmiştir. Çalışmamızda da C ve D safhasındaki köpeklerde LA değerinin diğer gruptaki köpeklere göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptandı.

Kalp yetmezliği ve kronik mitral kapak yetersizliği olan köpekler üzerinde gerçekleştirilen çalışmada aort değerinin hastalığın evrelerine göre istatistiki bir farklılık göstermediği bildirilmiştir (Han ve diğ. 2015). Çalışmamız sonucunda da aort değeri açısından gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Reynolds ve diğ. (2012) tarafından yapılan çalışmada kalp yetmezliğinin tanısı açısından LA/Ao değerinin önemli kriterler arasında yer aldığı bildirilmiştir. Kalp yetmezliği ilerledikçe LA/Ao değerinin de anlamlı şekilde arttığı araştırmacılar (Nakamura ve diğ. 2014; Han ve diğ. 2015) tarafından bildirilmiştir. Çalışmamız sonucunda araştırmacıların sonuçlarına benzer olarak LA/Ao değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülmüş olup hastalığın ilerlemesiyle C ve D safhasındaki köpeklerde bu oranın anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır.

IVSd değerinde kalp yetmezliğinin aşamalarına göre önemli bir farklılık olmadığı araştırmacılar (Vollmar 1999; Rush ve diğ. 2000) tarafından bildirilmiştir. Çalışmamız sonucunda da benzer olarak IVSd değeri açısından gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Kalp yetmezliğindeki ilerlemeye bağlı olarak LVIDd değerinin de anlamlı şekilde artış gösterdiği araştırmacılar (Reynolds ve diğ. 2012; Nakamura ve diğ. 2014; Han ve diğ. 2015) tarafından bildirilmiştir. Çalışmamız sonucunda da Safha C ve D'deki köpeklerde LVIDd değerinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Köpekler üzerinde kalp yetmezliğinin evrelerine göre yapılan çalışmalarda LVPWd değerinin hastalığın evresine göre anlamlı olarak değişmediği bildirilmiştir (Rao ve diğ. 2008; Yata, 2018). Çalışmamız sonucunda da LVPWd değeri açısından gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$).

IVSs değerinde kalp yetmezliğinin evrelerine göre anlamlı bir değişiklik olmadığı araştırmacılar tarafından belirlenmiştir (Vollmar 1999; Rush ve diğ. 2000). Çalışmamız sonucunda da IVSs değerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Köpekler üzerine yapılan çalışmalarda hastalığın farklı safhalarına göre LVIDs değerlerinde anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir (Nakamura ve diğ. 2014; Han ve diğ. 2015). Çalışmamız sonucunda da LVIDs değeri açısından gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Kalp yetmezliğinin farklı safhalarında LVPWs değerinde anlamlı bir fark olmadığı Singh ve diğ. (2012) tarafından bildirilmiştir. Buna karşın Kumar ve diğ. (2011, 2016) tarafından yapılan çalışmalarda hastalığın farklı safhalarında LVPWs değerlerinde anlamlı bir farklılık olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise LVPWs değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0.05$).

Rush ve diğ. (2000) yapmış oldukları çalışmada hastalığın safhalarına göre EF değerlerinde değişim olsa da bu değişimin anlamlı düzeyde olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamız sonucunda da EF değerleri açısından gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Kalp yetmezliklerinin ilerlemesiyle FS (%) değerinin anlamlı şekilde arttığı araştırmacılar (Shinagawa ve diğ. 2002; Falk ve diğ. 2010) tarafından bildirilmiştir. Çalışmamız sonucunda FS değeri açısından gruplar arasındaki farkın araştırmacıların bildirdiklerinin aksine anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Beri (2019) kronik kalp yetmezlikli köpeklerdeki çalışmasında MV E Velositesi ve MV E/A parametrelerinin belirgin olarak arttığını, MV A velositesinin ise azaldığını belirlemiştir. Borgarelli ve diğ. (2006) DCM'li köpeklerde restriktif transmitral akışı olan hastalarda nonrestriktiflere göre MV E ve MV A velositesi parametrelerini daha düşük olarak saptamışlardır. MV E/A parametresi restriktif hastalarda (1.9 ± 0.8), nonrestriktif hastalara (1.3 ± 0.2) göre daha yüksek olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda MV E ve MV A velositeleri ve MV E/A parametresi diğer çalışmalara benzer şekilde, hastalığın ilerlemesiyle beraber daha yüksek olarak olarak görülmüştür ($p<0.05$).

Mitral regurgitasyonun, DCM hastalarında hastalığın son safhasında gelişebileceğini belirten çalışmalar vardır (Borgarelli ve diğ. 2006). Mitral kapak regurgitasyonu maksimum velositesinin ortalama 5-6 m/sn değerine ulaşabileceği çeşitli araştırmacılar (Boon 1998; Bonagura ve Schober 2009) tarafından bildirilmiştir. Çalışmamızda kalp yetmezliğinin ilerlemesiyle MR Max Vel değeri artış göstermiştir.

DCM'li köpeklerin gidişatı genellikle ya ani ölüm ya da kronik kalp yetmezliği ile sonuçlanmaktadır (Calvert ve diğ. 1997). Klinik belirtilerin başlangıcına kadar geçen süreyi ve sağkalımı uzattığı için Doberman Pincher'larda DCM'de pimobendanın erken kullanımını destekleyen veriler bulunmaktadır (Summerfield ve diğ. 2012). Bu nedenle, hastalığın başlangıcını geciktirecek müdahaleler arzu edilir ve D vitamininin faydasının araştırılması faydalı olabilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar aşağıdaki gibidir:

- Miksomatöz mitral kapak hastalığı olan köpeklerde hastalığın ilerlemesiyle birlikte vitamin D seviyesinin düştüğünü ve bu düşüşün istatistiki olarak anlamlı olarak sonuçlandığını kanıtlayan çalışmalar bulunmaktadır. Köpeklerin DCM ve HCM hastalıklarında vitamin D üzerine yeterli araştırma bulunmamaktadır. Yaptığımız çalışmada gruplar arasında vitamin D açısından anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü. Dolayısıyla DCM ve HCM gibi kalp hastalığına sahip köpeklerde vitamin D metabolizması üzerine daha detaylı araştırmalar yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.
- Kalp yetmezliği olan hastalarda miyokard duvar stresi ve serbest radikallerin arttığı bilinmektedir, dolayısıyla kalp yetmezliğine sahip hastalarda vitamin E düzeyi düşük seyretmektedir. Kronik kalp yetmezliği olan köpeklerde vitamin E seviyesinin düşük olarak saptandığı çalışmalar bulunmakla birlikte, MMVD ve DCM hastalıkları olan köpeklerde anlamlı bir sonuca varılamadığını belirleyen çalışmalar da az sayıda da olsa bulunmaktadır. Yaptığımız çalışmada vitamin E düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Vitamin E ve diğer antioksidanlar ile birlikte kronik kalp yetmezliği, özellikle de MMVD ve DCM hastalığı olan köpeklerde daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiği görüşündeyiz.
- Safha A’da yer alan köpeklerde parathormon düzeyinin en düşük, safha C’deki köpeklerde ise en yüksek olduğu saptanmış olmakla beraber gruplar arasındaki farkın anlamlı düzeyde olmadığı görülmüştür.
- D safhasındaki köpeklerde serum kalsitonin düzeyinin A ve B safhasındaki köpeklere göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Serum kalsitonin seviyesinde yükselmenin serum Ca^{+2} seviyesinin düşmesine sebep olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda kronik kalp yetmezlikli köpeklerde serum

kalsitonin seviyesinin yükseldiği görüldü. Dolayısıyla yüksek serum kalsitonin seviyesinin, serum Ca^{+2} seviyesini düşürerek kalbin sistolik kontraksiyonlarını etkileyebileceği görüşündeyiz. Kalp yetmezlikli köpeklerde kalsitonin ve Ca^{+2} arasındaki ilişkilerin daha detaylı araştırılmasına ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

- Çalışmamız sonucunda B safhasındaki köpeklerde Ca düzeyinin D safhasındakilerden anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür. Literatüre göre kalp yetmezliği hastalarında kalsiyum seviyesinin düştüğü belirtilmiştir. Dolayısıyla kalp yetmezlikli köpeklerde kalsiyum takviyesi yaparak ve bu yönde klinik etkisini araştıran çalışmalar yapılması gerektiği görüşündeyiz.
- Araştırmalarda kalp yetmezliğinde düşük serum fosfor seviyesinin aritmi ile beraber seyredebileceği açıklanmıştır. Yaptığımız çalışmada ileri safhadaki hastalarda serum fosfor seviyesi diğer gruplara göre düşük olmasına rağmen referans aralığın altına düşmemesinin aritmi gelişmeme sebebi olduğunu düşünmekteyiz.
- Se düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür.
- Glutasyon peroksidaze seviyesinin B safhasında yüksek olduğu görülmüş, fakat en yüksek seviyeye semptomatik hastalarda yani C safhasındaki köpeklerde ulaştığı tespit edilmiştir. Son evre (D safhası) kalp yetmezliği olan köpeklerde miyokartta ciddi hasar oluştuğu için GSH-Px seviyesinin düşmeye başladığını düşünmekteyiz. Son evre kalp yetmezliği hastalarının tedavisinde antioksidan takviyelerinin dozunun artırılmasının gerekli olabileceği görüşündeyiz.
- Çalışmamız neticesinde C ve D safhasındaki köpeklerde FT4 ortalama değerinin A ve B safhasındakilere göre daha yüksek olduğu saptansa da gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü.
- D safhasındaki köpeklerde kardiyak troponin I düzeyinin diğer gruplara kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi.

Her ne kadar daha önce yapılan çalışmalarda kronik kalp hastalığı olan köpeklerde serum D ve E vitamininin rol oynadığına yönelik sonuçlar bildirilse de çalışmamız sonucunda kronik kalp hastalığı olan köpeklerde serum D ve E vitamini metabolizmasında anlamlı bir

farklılık olmadığı görülmüştür. Sonuç olarak, Vitamin D ve E metabolizmasının kalp hastalıklarıyla ilişkisinin belirlenmesine yönelik daha kapsamlı ve daha fazla sayıda çalışma yapılması ve yapılan çalışmalardan farklı olarak HCM ve DCM gibi farklı kalp hastalıklarında da Vitamin D ve E metabolizmaları üzerine çalışmaların yapılması gerekliliği görülmektedir.



KAYNAKLAR

- Abbott, J.A. (2004). Beta-blockade in the management of systolic dysfunction. *Veterinary clinics: Small animal practice*, 34(5), 1157-1170.
- Abbott, J.A., Broadstone, R.V., Ward, D.L., Pyle, R.L. (2005). Hemodynamic effects of orally administered carvedilol in healthy conscious dogs. *American journal of veterinary research*, 66(4), 637-641.
- Adin, D.B., Taylor, A.W., Hill, R.C., Scott, K.C., Martin, F.G. (2003a). Intermittent bolus injection versus continuous infusion of furosemide in normal adult greyhound dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 17(5), 632-636.
- Adin, D.B., Hill, R.C., Scott, K.C. (2003b). Short-Term Compatibility of Furosemide With Crystalloid Solutions. *Journal of veterinary internal medicine*, 17(5), 724-726.
- Adin, D., Kurtz, K., Atkins, C., Papich, M.G., Vaden, S. (2019). Role of electrolyte concentration and renin-angiotensin-aldosterone activation in the staging of canine heart diseases. *Journal of veterinary internal medicine*, 34(1), 53-64.
- Ai, X., Curran, W.J., Shannon, R. T., Bers, M.D., Pogwiz, M.S. (2005). Ca^{+2} /Calmodulin-dependent protein kinase modulates cardiac ryanodine receptor phosphorylation and sarcoplasmic reticulum Ca^{+2} leak in heart failure. *Circulation research*, 97(12), 1314-1322.
- Altay, H., Colkesen, Y. (2013). Parathyroid hormone and heart failure: novel biomarker strategy. *Endocrine, metabolic & immune disorders-drug targets (formerly current drug targets-immune, endocrine & metabolic disorders)*, 13(1), 100-104.
- Amberger, C., Chetboul, V., Bomassi, E., Rougier, S., Woehrlé, F., Thoulon, F., FIRST (First Imidapril Randomized Study) group. (2004). Comparison of the effects of imidapril and enalapril in a prospective, multicentric randomized trial in dogs with naturally acquired heart failure. *Journal of veterinary cardiology*, 6(2), 9-16.

- Ameri, P., Canepa, M., Milaneschi, Y., Spallarossa, P., Leoncini, G., Giallauria, F. ve ark. (2013). Relationship between vitamin D status and left ventricular geometry in a healthy population: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Journal of internal medicine*, 273(3), 253-262.
- Anderson, W.D., Anderson, B.G. (1994). Atlas of Canine Anatomy. Lea & Febiger, Philadelphia.
- Atkins, C.E., Brown, W.A., Coats, J.R., Crawford, M.A., DeFrancesco, T.C., Edwards, J. ve ark. (2002). Effects of long-term administration of enalapril on clinical indicators of renal function in dogs with compensated mitral regurgitation. *Journal of the american veterinary medical association*, 221(5), 654-658.
- Atkins, C.E., Keene, B.W., Brown, W.A., Coats, J.R., Crawford, M.A., DeFrancesco, T.C. ve ark. (2007). Results of the veterinary enalapril trial to prove reduction in onset of heart failure in dogs chronically treated with enalapril alone for compensated, naturally occurring mitral valve insufficiency. *Journal of the american veterinary medical association*, 231(7), 1061-1069.
- Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., Fox, P., Gordon, S., Haggstrom, J. ve ark. (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *Journal of veterinary internal medicine*, 23(6), 1142-1150.
- Beck, M.A., Levander, O.A., Handy, J. (2003). Selenium deficiency and viral infection. *The journal of nutrition*, 133(5), 1463S-1467S.
- Beier, P., Reese, S., Holler, P.J., Simak, J., Wess, G. (2015). The role of hyperthyroidism in the etiology and progression of dilated cardiomyopathy in doberman pinschers. *Journal of veterinary Internal medicine*, 29(1), 141-149.
- Belen, E., Tipi, F.F., Aykan, A.Ç., Finikçioğlu, U., Karakuş, G., Yeşil, A. ve ark. (2017). Clinical staging in chronic heart failure associated with low vitamin D and elevated parathormone levels. *Acta cardiologica*, 29(6), 665-661.

- BENCH (BENazepril in Canine Heart disease) Study Group. (1999). The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, long-term clinical trial. *Journal of veterinary cardiology*, 1(1), 7-18.
- Beri, S. (2019). Study on systolic and diastolic functions in dogs with congestive heart failure (Doctoral dissertation, Guru Angad Dev Veterinary and Animal Sciences University, Ludhiana).
- Bernay, F., Bland, J.M., Häggström, J., Baduel, L., Combes, B., Lopez, A. ve ark. (2010). Efficacy of spironolactone on survival in dogs with naturally occurring mitral regurgitation caused by myxomatous mitral valve disease. *Journal of veterinary internal medicine*, 24(2), 331-341.
- Berne, R.M., Levy, M.N. (1997). Cardiovascular Physiology, 7th edn. Mosby, St. Louis.
- Bilgiç, B. (2023). Kalp yetmezliği olan köpeklerde kullanılan farklı tedavilerin serum eser element düzeylerine etkisi. Thesis (PhD), Istanbul University-Cerrahpasa.
- Bodh D., Hoque M, Saxena A.C., Gugjoo M.B., Bist D., Chaudhary J.K. (2016). Vertebral scale system to measure heart size in thoracic radiographs of Indian Spitz, Labrador retriever and Mongrel dogs. *Vet world*. Apr;9(4):371-6.
- Bonagura, J.D., Schober, K.E. (2009). Can ventricular function be assessed by echocardiography in chronic canine mitral valve disease?. *Journal of small animal practice*, 50,12-24.
- Boon, J.A. (Ed) (1998). Acquired heart disease: mitral insufficiency. İçinde: *Manual of veterinary echocardiography*. Baltimore, Williams ve Wilkins, 261-286.
- Borgarelli, M., Santilli, R.A., Chiavegato, D., D'Agnolo, G., Zanatta, R., Mannelli, A., Tarducci, A. (2006). Prognostic indicators for dogs with dilated cardiomyopathy. *Journal of veterinary internal medicine*, 20(1),104-110.
- Boswood, A. (2009). Biomarkers in cardiovascular disease: beyond natriuretic peptides. *Journal of veterinary cardiology*, 11, S23-S32.

- Bouillon, R., Carmeliet, G., Verlinden, L., Van Etten, E., Verstuyf, A., Luderer, H. F. ve ark. (2008). Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine reviews*, 29(6), 726-776.
- Broschk, C., Distl, O. (2005). Dilated cardiomyopathy (DCM) in dogs--pathological, clinical, diagnosis and genetic aspects. *DTW. Deutsche tierärztliche wochenschrift*, 112(10), 380-385.
- Buchanan, J.W., Bücheler, J. (1995). Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. *Journal of the american veterinary medical association*, 206(2), 194-199.
- Calvert, C. A., Hall, G., Jacobs, G., Pickus, C. (1997). Clinical and pathologic findings in Doberman pinschers with occult cardiomyopathy that died suddenly or developed congestive heart failure: 54 cases (1984-1991). *Journal of the american veterinary medical association*, 210(4), 505-511.
- Chen, J. (2012). An original discovery: selenium deficiency and Keshan disease (an endemic heart disease). *Asia pacific journal of clinical nutrition*, 21(3), 320-326.
- Cobb, M., Michell, A.R. (1992). Plasma electrolyte concentrations in dogs receiving diuretic therapy for cardiac failure. *Journal of small animal practice*, 33(11), 526-529.
- Condoleo, V., Pelaia, C., Armentaro, G., Severini, G., Clausi, E., Cassano, V. ve ark. (2021). Role of vitamin D in cardiovascular diseases. *MDPI*, 2(4).
- COVE Study Group (1995). Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure: results of the cooperative veterinary enalapril study group the cove study group. *Journal of veterinary internal medicine*, 9(4), 243-252.
- Crass 3rd, M.F., Moore, P.L., Strickland, M.L., Pang, P.K., Citak, M.S. (1985). Cardiovascular responses to parathyroid hormone. *American journal of physiology-endocrinology and metabolism*, 249(2), E187-E194.
- Çolakoğlu, E. Ç., Sevim, K., Kalınbacak, A., Kaya, U. (2022). Retrospective evaluation of cardiopulmonary diseases in cats and dogs: 570 cases. *Kocatepe veterinary journal*, 15(2), 182-188.

- Dalbeni, A., Scaturro, G., Degan, M., Minuz, P., Delva, P. (2014). Effects of six months of vitamin D supplementation in patients with heart failure: A randomized double-blind controlled trial. *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases*, 24(8), 861-868.
- Dávila, D.F., Núñez, T.J., Odreman, R., de Dávila, C.A.M. (2005). Mechanisms of neurohormonal activation in chronic congestive heart failure: pathophysiology and therapeutic implications. *International Journal of cardiology*, 101(3), 343-346.
- Davis, S.V., Olichwier, K.K., Chakko, S.C. (1988). Reversible depression of myocardial performance in hypophosphatemia. *The American journal of the medical sciences*, 295(3), 183-187.
- De Boland, A.R., Boland, R.L. (1994). Non-genomic signal transduction pathway of vitamin D in muscle. *Cellular signalling*, 6(7), 717-724.
- Del Carlo, C.H., O'Connor, C.M. (1999). Cardiac troponins in congestive heart failure. *American heart journal*, 138(4), 646-653.
- Dell'italia, L.J., Balcells, E., Meng, Q.C., Su, X., Schultz, D., Bishop, S. P. ve ark. (1997). Volume-overload cardiac hypertrophy is unaffected by ACE inhibitor treatment in dogs. *American journal of physiology-heart and circulatory physiology*, 273(2), H961-H970.
- Dobnig, H., Pilz, S., Scharnagl, H., Renner, W., Seelhorst, U., Wellnitz, B. ve ark. (2008). Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1, 25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Archives of internal medicine*, 168(12), 1340-1349.
- Dove, R. S. (2001). Nutritional therapy in the treatment of heart disease in dogs.(Heart Disease in Dogs). *Alternative medicine review*, S-38.
- Duler, L., Visser, L.C., Jackson, K.N., Phillips, K., Pollard, R.E., Wanamaker, M.W. (2021). Evaluation of radiographic predictors of left heart enlargement in dogs with known or suspected cardiovascular disease. *Veterinary radiology & ultrasound*, 62(3), 271-281.
- Dyce, M., Sach, W.O., Wensing, C.J.G. (1997). Textbook of Veterinary Anatomy. WB Saunders, Philadelphia.

- Eriksson, A.S., Häggström, J., Pedersen, H.D., Hansson, K., Järvinen, A.K., Haukka, J. ve ark. (2014). Increased NT-proANP predicts risk of congestive heart failure in Cavalier King Charles spaniels with mitral regurgitation caused by myxomatous valve disease. *Journal of veterinary cardiology*, 16(3), 141-154.
- Ettinger, S.J., Benitz, A.M., Ericsson, G.F., Cifelli, S., Jernigan, A.D., Longhofer, S.L. ve ark. (1998). Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. The Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril (LIVE) Study Group. *Journal of the american veterinary medical association*, 213(11), 1573-1577.
- Evans, H.E. (1993). *Miller's Anatomy of the Dog*, 3rd edn. WB Saunders, Philadelphia.
- Falk, T., Jönsson, L., Olsen, L.H., Tarnow, I., Pedersen, H.D. (2010). Associations between cardiac pathology and clinical, echocardiographic and electrocardiographic findings in dogs with chronic congestive heart failure. *The veterinary journal*, 185(1), 68-74.
- Farrookh, H., Hashsaam, G., Omar, H.F., Khaidr, F., Mohamed, B.K.A.O., Cureus, P.A. (2023). Vitamin D and cardiovascular diseases: An update. *ProQuest*, 15(11).
- Fine, D.M., Tobias, A.H., Bonagura, J.D. (2010). Cardiovascular manifestations of iatrogenic hyperthyroidism in two dogs. *Journal of veterinary cardiology*, 12(2), 141-146.
- Flohe. R.B., Maiorino. M. (2013). Glutathione peroxidases. *Biochimica et biophysica acta* 1830(5), 3289-3303.
- Fonarow, G.C., Horwich, T.B. (2003). Combining natriuretic peptides and necrosis markers in determining prognosis in heart failure. *Reviews in cardiovascular medicine*, 4, S20-8.
- Fonfara, S., Loureiro, J., Swift, S., James, R., Cripps, P., Dukes-McEwan, J. (2010). Cardiac troponin I as a marker for severity and prognosis of cardiac disease in dogs. *The veterinary journal*, 184 (3), 334-339.
- Fox. Ph. R., Trautwein, E.A., Hayes, K.C., Bond, B.R., Sisson, D.D., Moise, N.S. (1993). Comparison of taurine, α -tocopherol, retinol, selenium, and total triglycerides and cholesterol concentrations in cats with cardiac disease and in healthy cats. *American Journal of veterinary research*, 54(4).
- Francis, G.S. (2005). Pathophysiology of chronic heart failure. *The American journal of medicine*, 110(7), 37-46.

- Freeman, L.M., Brown, D.J., Rush, J.E. (1998a). Antioxidant status in dogs with idiopathic dilated cardiomyopathy. *The journal of nutrition*, 128(12), 2768S-2770S.
- Freeman, L.M., Rush, J.E., Kehayias, J.J., Ross Jr, J.N., Meydani, S.N., Brown, D.J. ve ark. (1998b). Nutritional alterations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure. *Journal of veterinary internal medicine*, 12(6), 440-448.
- Freeman, L.M., Brown, D.J., Rush, J.E. (1999). Assessment of degree of oxidative stress and antioxidant concentrations in dogs with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Journal of the American veterinary medical association*, 215(5), 644-646.
- Freeman, L.M., Rush, J.E., Milbury, P.E., Blumberg, J.B. (2005). Antioxidant status and biomarkers of oxidative stress in dogs with congestive heart failure. *Journal of veterinary internal medicine*, 19(4), 537-541.
- Gaalova, M., Fialkovicova, M., Kozak, M., Mateova, S. (2008). Cardiovascular system abnormalities in a dog with primary hypothyroidism. *Medycyna weterynaryjna*, 64(2), 156-160.
- Goto, T., Takase, H., Toriyama, T., Sugiura, T., Sato, K., Ueda, R. ve ark. (2003). Circulating concentrations of cardiac proteins indicate the severity of congestive heart failure. *Heart*, 89(11), 1303-1307.
- Gotsman, I., Shauer, A., Zwas, D.R., Hellman, Y., Keren, A., Lotan, Ch. ve ark. (2012). Vitamin D deficiency is a predictor of reduced survival in patients with heart failure; vitamin D supplementation improves outcome. *European journal of heart failure*, 14(4), 357-366.
- Guglielmini, C., Diana, A., Pietra, M., Di Tommaso, M., Cipone, M. (2009). Use of the vertebral heart score in coughing dogs with chronic degenerative mitral valve disease. *Journal of veterinary medical science*, 71(1), 9-13.
- Gutiérrez, O. M. (2013). The connection between dietary phosphorus, cardiovascular disease, and mortality: where we stand and what we need to know. *Advances in nutrition*, 4(6), 723-729.
- Güllüoğlu, E. (2018). Köpeklerin mitral kapak hastalığında miyokardiyal fonksiyonların doku doppler tekniği ile incelenmesi. Thesis (PhD), Istanbul University-Cerrahpaşa.

- Häggström, J., Hansson, K., Karlberg, B.E., Kvart, C., Madej, A., Olsson, K. (1996). Effects of long-term treatment with enalapril or hydralazine on the renin-angiotensin-aldosterone system and fluid balance in dogs with naturally acquired mitral valve regurgitation. *American Journal of veterinary research*, 57(11), 1645-1652.
- Hagström, E., Ingelsson, E., Sundstrom, J., Hellman, P., Larsson, T.E., Berglund, L. ve ark. (2010). Plasma parathyroid hormone and risk of congestive heart failure in the community. *European journal of health failure*, 12, 1186-1192.
- Hamlin, R.L., Benitz, A.M., Ericsson, G.F., Cifelli, S., Daurio, C.P. (1996). Effects of enalapril on exercise tolerance and longevity in dogs with heart failure produced by iatrogenic mitral regurgitation. *Journal of veterinary internal medicine*, 10(2), 85-87.
- Hamlin, R.L., Nakayama, T. (1998). Comparison of some pharmacokinetic parameters of 5 angiotensin-converting enzyme inhibitors in normal beagles. *Journal of veterinary internal medicine*, 12(2), 93-95.
- Han, D., Choi, R., Hyun, C. (2015). Canine pancreatic-specific lipase concentrations in dogs with heart failure and chronic mitral valvular insufficiency. *Journal of veterinary internal medicine*, 29(1), 180-183.
- Hansson, K., Häggström, J., Kvart, C., Lord, P. (2005). Interobserver variability of vertebral heart size measurements in dogs with normal and enlarged hearts. *Veterinary radiology & ultrasound*, 46(2), 122-130.
- Hittinger, L., Shannon, R.P., Bishop, S.P., Gelpi, R.J., Vatner, S.F. (1989). Subendomyocardial exhaustion of blood flow reserve and increased fibrosis in conscious dogs with heart failure. *Circulation research*, 65(4), 971-980.
- Hobai, A.I., Maack, Ch., O'Rourke, B. (2004). Partial inhibition of sodium/calcium exchange restores cellular calcium handling in canine heart failure. *Circulation research*, 95(3), 292-299.
- Hochhauser, E., Barak, J., Kushnir, T., Navon, G., Meyer, M.S., Edelstein, S.ve ark. (1989). Mechanical, biochemical, and structural effects of vitamin D deficiency on the chick heart. *Angiology*, 40(4), 300-308.
- Hoque, M., Saxena, A.C., Gugjoo, M.B., Bodh, D. (2019). Cardiac diseases in dogs. *Indian journal of animal health*, 58(1), 1-20.

- Horwich, T.B., Patel, J., MacLellan, W.R., Fonarow, G.C. (2003). Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation*, 108(7), 833-838.
- Hruska, K.A., Kopelman, R., Rutherford, W.E., Klahr, S., Slatopolsky, E., Greenwalt, A. ve ark. (1975). Metabolism in immunoreactive parathyroid hormone in the dog. The role of the kidney and the effects of chronic renal disease. *The journal of clinical investigation*, 56(1), 39-48.
- IMPROVE Study Group. (1995). Acute and short-term hemodynamic, echocardiographic, and clinical effects of enalapril maleate in dogs with naturally acquired heart failure: results of the Invasive Multicenter PROspective Veterinary Evaluation of Enalapril study. *Journal of veterinary internal medicine*, 9, 234-242.
- Ishii, J., Nomura, M., Nakamura, Y., Naruse, H., Mori, Y., Ishikawa, T. ve ark. (2002). Risk stratification using a combination of cardiac troponin T and brain natriuretic peptide in patients hospitalized for worsening chronic heart failure. *The american journal of cardiology*, 89(6), 691-695.
- Jepsen-Grant, K., Pollard, R.E., Johnson, L.R. (2013). Vertebral heart scores in eight dog breeds. *Veterinary radiology & ultrasound*, 54(1), 3-8.
- Jordan, P., Brubacher, D., Moser, U., Stähelin, H.B., Gey, K.F. (1995). Vitamin E and vitamin A concentrations in plasma adjusted for cholesterol and triglycerides by multiple regression. *Clinical chemistry*, 41(6 Pt 1), 924-927.
- Jun, E.J., Ye, J.S., Hwang, I.S., Kim, Y.K., Lee, H. (2011). Selenium deficiency contributes to the chronic myocarditis in coxsackievirus-infected mice. *Acta virologica*, 55(1), 23-29.
- Juurlink, D.N., Mamdani, M.M., Lee, D.S., Kopp, A., Austin, P.C., Laupacis, A. ve ark. (2004). Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *New england journal of medicine*, 351(6), 543-551.
- Kallassy, A., Calendrier, E., Bouhsina, N., Fusellier, M. (2021). Vertebral heart scale for the Brittany Spaniel: Breed-specific tange and it's correlation with heart disease assessed by clinical and echocardiographic findings. *Veterinary sciences*. 8(12):300.

- Karlapudi, S.K., Srikala, D., Rao, D.S. (2012). Hypothyroidism-A cause for dilated cardiomyopathy in dogs; four year study (2008-2011). *Veterinary world*, 5(12). DOI: 10.5455/vetworld.2012.742-747
- Kaymaz, M. (1997). Gebe Ratlarda Vitamin D₃'ün tiroid parafoliküler (C) hücreleri, kalsiyum, inorganik fosfor ve alkalin fosfatase konsantrasyonları üzerine etkisi. *Ankara üniversitesi veteriner fakültesi dergisi*, 44(02.03).
- Keene, B.W., Atkins, C.E., Bonagura, J.D., Fox, P.R., Häggström, J., Fuentes, V.L. ve ark. (2019). ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 33(3), 1127-1140.
- Keith, M., Geranmayegan, A., Sole, M.J., Kurian, R., Robinson, A., Omran, A.S. ve ark. (1998). Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure. *Journal of the american college of cardiology*, 31(6), 1352-1356.
- Keith, M.E., Jeejeebhoy, K.N., Langer, A., Kurian, R., Barr, A., O'Kelly, B., Sole, M.J. (2001). A controlled clinical trial of vitamin E supplementation in patients with congestive heart failure. *The american journal of clinical nutrition*, 73(2), 219-224.
- Khaki, Z., Mohebi, P., Shirani, D., Jamshidi, S. (2018). A survey of the effects of acquired heart diseases on thyroid hormones, serum biochemical and hematological indices in dogs. *Journal of veterinary research*, 73(1).
- King, J.N., Mauron, C., Kaiser, G. (1995). Pharmacokinetics of the active metabolite of benazepril, benazeprilat, and inhibition of plasma angiotensin-converting enzyme activity after single and repeated administrations to dogs. *American journal of veterinary research*, 56(12), 1620-1628.
- King, J.N., Humbert-Droz, E., Maurer, M. (1996). Pharmacokinetics of benazepril and inhibition of plasma ACE activity in cats. In *Proceeding of 14th Am coll vet int med forum* (Vol. 745).
- Kipshidze, N.N., Tskhakaia, A.V., Ametov, A.S., Virsaladze, D.K., Chapidze, G.E. (1985). Parathormone and calcitonin in men suffering from ischemic heart disease. *Terapevticheskii arkhiv*, 57(9), 21-24.

- Kitagawa, H., Wakamiya, H., Kitoh, K., Kuwahara, Y., Ohba, Y., Isaji, M. ve ark. (1997). Efficacy of monotherapy with benazepril, an angiotensin converting enzyme inhibitor, in dogs with naturally acquired chronic mitral insufficiency. *Journal of veterinary medical science*, 59(7), 513-520.
- Knowlen, G.G., Kittleson, M.D., Nachreiner, R.F., Eyster, G.E. (1983). Comparison of plasma aldosterone concentration among clinical status groups of dogs with chronic heart failure. *Journal of the american veterinary medical association*, 183(9), 991-996.
- Kocatürk, M., Baykal, A.T., Türkseven, Ş., Acioğlu, Ç., Agudelo C.F., Yilmaz, Z. (2016). Evaluation of serum and ascitic fluid proteomes in dogs with dilated cardiomyopathy. *Kafkas üniversitesi veteriner fakültesi dergisi*, 22(2), 273-279.
- Kohen, R., Nyska, A. (2002): Invited Review: Oxidation of biological snamuraystems: Oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicologic pathology*. 30 (6): 620-650.
- Kraus, M.S., Rassnick, K.M., Wakshlag, J.J., Gelzer, A.R.M., Waxman, A.S., Struble, A.M. ve ark. (2014). Relation of vitamin D status to congestive heart failure and cardiovascular events in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 28(1), 109-115.
- Kumar, K. S., Rao, D.T., Nagaraj, P. (2011). Dilated Cardiomyopathy in dogs: A study for 3 years (2006 to 2009). *Vet Scan| Online veterinary medical journal*, 6(2), 93-93.
- Kumar, K.S., Srikala, D., Ayodhya, S., Kumar, V.V.V. (2016). Diagnosis and management of heart failure in ogs-A clinical study. *Intas polivet*, 17(1).
- Kvart, C., Häggström, J., Pedersen, H.D., Hansson, K., Eriksson, A., Järvinen, A.K. ve ark. (2002). Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation. *Journal of veterinary internal medicine*, 16(1), 80-88.
- Lee, S.C., Park, S.W., Kim, D.K., Lee, S.H., Hong, K.P. (2001). Iron supplementation inhibits cough associated with ACE inhibitors. *Hypertension*, 38(2), 166-170.
- Lee, J.H., O'Keefe, J.H., Bell, D., Hensrud, D.D., Holick, M.F. (2008). Vitamin D deficiency: an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *Journal of the american college of cardiology*, 52(24), 1949-1956.

- Lefebvre, H.P., Laroute, V., Concordet, D., Toutain, P.L. (1999). Effects of renal impairment on the disposition of orally administered enalapril, benazepril, and their active metabolites. *Journal of veterinary internal medicine*, 13(1), 21-27.
- Lefebvre, H.P., Jeunesse, E., Laroute, V., Toutain, P.L. (2006). Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of ramipril and ramiprilat in healthy dogs and dogs with reduced glomerular filtration rate. *Journal of veterinary internal medicine*, 20(3), 499-507.
- Lefebvre, H.P., Brown, S.A., Chetboul, V., King, J.N., Pouchelon, J.L., Toutain, P.L. (2007). Angiotensin-converting enzyme inhibitors in veterinary medicine. *Current pharmaceutical design*, 13(13), 1347-1361.
- Lei, C., Niu, X., Ma, X., Wei, J. (2011). Is selenium deficiency really the cause of Keshan disease?. *Environmental geochemistry and health*, 33, 183-188.
- Lerman, A., Gibbons, R.J., Rodeheffer, R.J., Bailey, K.R., McKinley, L.J., Heublein, D.M. ve ark. (1993). Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left-ventricular dysfunction. *The lancet*, 341(8853), 1105-1109.
- Levent, P., Kocaturk, M., Akgun, E., Saril, A., Cevik, O., Baykal, A.T. ve ark. (2020). Platelet proteome changes in dogs with congestive heart failure. *BMC veterinary research*, 16(1), 466.
- Liu, S.K. (1992). Histopathologic study of the conduction system. In: Essentials of Canine and Feline Electrocardiography, 3rd edn. LP Tilley (ed). WB Saunders, Philadelphia.
- Liu, L. C.Y., Voors, A.A., Veldhuisen, D.J., Veer, E.V.D., Belonje, A.M., Szymanski, M.K. ve ark. (2011). Vitamin D status and outcomes in heart failure patients. *European journal of health failure*, 13(6), 619-625.
- Löwbeer, C., Gustafsson, S. A., Seeberger, A., Bouvier, F., Hulting, J. (2004). Serum cardiac troponin T in patients hospitalized with heart failure is associated with left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 64(7), 667-676.
- MacPete, R. (2018). Dogs and Heart Disease: An Overview. IDEXX Laboratories Inc.

- McCoy, K.E.M., Weswig, P.H. (1969). Some selenium responses in the rat not related to vitamin E. *The journal of nutrition*, 98, 383–38
- McCurley, J.M., Hanlon, S.U., Wei, S.K., Wedam, E.F., Michalski, M., Haigney, M.C. (2004). Furosemide and the progression of left ventricular dysfunction in experimental heart failure. *Journal of the american college of cardiology*, 44(6), 1301-1307.
- Mehdi, Y., Hornick, J.L., Istasse, L., Dufrasne, I. (2013). Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules*, 18(3), 3292-3311.
- Meurs, K.M., Fox, P.R., Miller, M.W., Kapadia, S., Mann, D.L. (2002). Plasma concentrations of tumor necrosis factor- α in cats with congestive heart failure. *American journal of veterinary research*, 63(5), 640-642.
- Meydani M. (1995). Vitamin E. *Lancet (London, England)*, 345(8943), 170–175.
- Meydani, M. (2004). Vitamin E modulation of cardiovascular disease. *Annals of the new york academy of sciences*, 1031(1), 271-279.
- Mishra, S., Sabbah, H.N., Rastogi, Sh., Imai, M., Gupta, R.C. (2005). Reduced sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} uptake and increased Na^{+} - Ca^{2+} exchanger expression in left ventricle myocardium of dogs with progression of heart failure. *Heart vessels*, 20, 23-32.
- Müller, M., Banning, A., Brigelius-Flohé, R., Kipp, A. (2010). Nrf2 target genes are induced under marginal selenium-deficiency. *Genes & nutrition*, 5, 297-307.
- Nakamura, K., Osuga, T., Morishita, K., Suzuki, S., Morita, T., Yokoyama, N. ve ark. (2014). Prognostic value of left atrial function in dogs with chronic mitral valvular heart disease. *Journal of veterinary internal medicine*, 28(6), 1746-1752.
- Nasiboğlu, B. (2019). Köpeklerde mitral kapak hastalığı ile serum eser element düzeylerinin ilişkisi. Thesis (PhD), Istanbul university-cerrahpasa.
- Nelson, R.W., Couto, C.G. (2019). Small Animal Internal Medicine-E-Book. Elsevier health sciences.
- Nemec Svete, A., Verk, B., Čebulj-Kadunc, N., Salobir, J., Rezar, V., Domanjko Petrič, A. (2021). Inflammation and its association with oxidative stress in dogs with heart failure. *BMC Veterinary research*, 17, 1-10.

- O'grady, M.R., O'sullivan, M.L., Minors, S.L., Horne, R. (2009). Efficacy of benazepril hydrochloride to delay the progression of occult dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *Journal of veterinary internal medicine*, 23(5), 977-983.
- Osuga, T., Nakamura, K., Morita, T., Lim, S.Y., Nisa, K., Yokoyama, N. ve ark. (2015). Vitamin D status in different stages of disease severity in dogs with chronic valvular heart disease. *Journal of veterinary internal medicine*, 29(6), 1518-1523.
- Oyama, M.A., Sisson, D.D. (2004). Cardiac troponin-I concentration in dogs with cardiac disease. *Journal of veterinary internal medicine*, 18: 831-839.
- Packer, M. (2001). Current role of beta-adrenergic blockers in the management of chronic heart failure. *The american journal of medicine*, 110(7), 81-94.
- Panciera, D.L., Refsal, K.R. (1994). Thyroid function in dogs with spontaneous and induced congestive heart failure. *Canadian journal of veterinary research*, 58(3), 157.
- Pedersen, H. D. (1996). Effects of mild mitral valve insufficiency, sodium intake, and place of blood sampling on the renin-angiotensin system in dogs. *Acta veterinaria scandinavica*, 37(1), 109-118.
- Pickkers, P., Dormans, T.P., Russel, F.G., Hughes, A.D., Thien, T., Schaper, N. ve ark. (1997). Direct vascular effects of furosemide in humans. *Circulation*, 96(6), 1847-1852.
- Pilz, S., März, W., Wellnitz, B., Seelhorst, U., Fahrleitner-Pammer, A., Dimai, H.P. ve ark. (2008). Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*, 93(10), 3927-3935.
- Pion, P.D., Sanderson, S.L., Kittelson, M.D. (1998). The effectiveness of taurine and levocarnitine in dogs with heart disease. *Veterinary clinics of north america: small animal practice*, 28(6), 1495-1514.
- Pitt, B., Zannad, F., Remme, W. J., Cody, R., Castaigne, A., Perez, A. ve ark. (1999). The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *New england journal of medicine*, 341(10), 709-717.
- Polidori, M.C., Savino, K., Alunni, G., Freddio, M., Senin, U., Sies, H. ve ark. (2002). Plasma lipophilic antioxidants and malondialdehyde in congestive heart failure patients: relationship to disease severity. *Free radical biology and medicine*, 32(2), 148-152.

- Porto, C.M., Silva, V.D. L., Luz, J.S.B., Filho, B.M., Silveira, V.M. (2017). Association between vitamin D deficiency and heart failure risk in the elderly. *ESC heart failure* 5, 63-74.
- Pouchelon, J. L., King, J., Martignoni, L., Chetboul, V., Lugardon, B., Rousselot, J. F., BENCH (BENazepril in Canine Heart disease) Study Group. (2004). Long-term tolerability of benazepril in dogs with congestive heart failure. *Journal of veterinary cardiology*, 6(1), 7-13.
- Pouchelon, J.L., Jamet, N., Gouni, V., Tissier, R., Serres, F., Carlos Sampedrano, C. ve ark. (2008). Effect of benazepril on survival and cardiac events in dogs with asymptomatic mitral valve disease: a retrospective study of 141 cases. *Journal of veterinary internal medicine*, 22(4), 905-914.
- Prosek, R., Ettinger, S.J. (2010). Biomarkers of cardiovascular disease. In Textbook of Veterinary Internal Medicine, 7th edn. SJ Ettinger, EC Feldman (eds). Saunders–elsevier, philadelphia.
- Puotinen, C.J. (2002). Understanding Congestive Heart Failure in Dogs . <https://www.whole-dog-journal.com/health/heart-disease/understanding-congestive-heart-failure-in-dogs>
- Rai, V., Agrawal, D. (2017). Role of vitamine D in cardiovascular diseases. *Endocrinology and metabolism clinics of north america*, 46(4), 1039-1059.
- Rao, V.V., Nagaraju, P., Kumari, K.N. (2008). Echocardiographic evaluation of congestive heart failure in dogs. *Intas polivet*, 9(2), 199-201.
- Re, G., Bergamasco, L., Badino, P., Borgarelli, M., Odore, R., Tarducci, A. ve ark. (1999). Canine dilated cardiomyopathy: Lymphocyte and cardiac α 1- and β -adrenoceptor concentrations in normal and affected great danes. *The veterinary journal*, 158(2), 120-127.
- Reid, I.R., Bolland, M.J. (2012). Role of vitamin D deficiency in cardiovascular disease. *Heart*, 98(8), 609-614.
- Reimann, M.J., Haggstrom, J., Moller, J. E., Lykkesfeldt, J., Falk, T., Olsen, I. H. (2017). Markers of oxidative stress in dogs with myxomatous mitral valve diseases are influenced by sex, neuter status, and serum cholesterol concentration. *Journal of veterinary internal medicine*, 31(2), 295-302.

- Reynolds, C.A., Brown, D.C., Rush, J.E., Fox, P.R., Nguyenba, T.P., Lehmkuhl, L.B. ve ark. (2012). Prediction of first onset of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease: the PREDICT cohort study. *Journal of veterinary cardiology*, 14(1), 193-202.
- Richartz, B.M., Werner, G.S., Ferrari, M., Figulla, H.R. (2001). Reversibility of coronary endothelial vasomotor dysfunction in idiopathic dilated cardiomyopathy: acute effects of vitamin C. *The american journal of cardiology*, 88(9), 1001-1005.
- Robinson, R., Borgeat, K. (2016). Cardiovascular disease. In BSAVA manual of canine and feline anaesthesia and analgesia (pp. 283-313). BSAVA Library.
- Rubio, C.P., Saril, A., Kocaturk, M., Tanaka, R., Koch, J., Ceron, J.J. ve ark. (2020). Changes of inflammatory and oxidative stress biomarkers in dogs with different stages of heart failure. *BMC veterinary research*, 16, 433.
- Rush, J.E., Freeman, L.M., Brown, D.J., Brewer, B.P., Ross Jr, J.N., Markwell, P.J. (2000). Clinical, echocardiographic, and neurohormonal effects of a sodium-restricted diet in dogs with heart failure. *Journal of veterinary internal medicine*, 14(5), 513-520.
- Sagols, E., Priymenko, N. (2011). Oxidative stress in dog with heart failure: the role of dietary fatty acids and antioxidants. *Veterinary medicine international*, 2011.
- Salonen, J., Alfthan, G., Huttunen, J., Pikkarainen, J., Puska, P. (1982). Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study. *The lancet*, 320(8291), 175-179.
- Saril, A., Kocaturk, M., Shimada, K., Uemura, A., Akgün, E., Levent, P. ve ark. (2022). Serum proteomic changes in dogs with different stages of chronic heart failure. *Animals: an open access journal from MDPI*, 12(4),490.
- Schneider, C. (2005). Chemistry and biology of vitamin E. *Molecular nutrition & food research*, 49:7-30.
- Schuessler, R.B., Boineau, J.P., Saffitz, J.E. (2000). Cellular mechanisms of sinoatrial activity. In: Cardiac Electrophysiology from Cell to Bedside, 3rd edn. DP Zipes, J Jalife (eds). WB Saunders, Philadelphia.

- Schwarz, K., Foltz, C.M. (1957). Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *Journal of the american chemical society*, 79, 3292–3293.
- Schwartz, A., Gurman, G., Cohen, G., Gilutz, H., Brill, S., Schily, M. ve ark. (2002). Association between hypophosphatemia and cardiac arrhythmias in the early stages of sepsis. *European journal of internal medicine*, 13(7), 434-438.
- Shane, E., Mancini, D., Aaronson, K., Silverberg, S.J., Seibel, M. J., Addesso, V. ve ark. (1997). Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. *The American journal of medicine*, 103(3), 197-207.
- Shinagawa, K., Shi, Y.F., Tardif, J.C., Leung, T.K., Nattel, S. (2002). Dynamic nature of atrial fibrillation substrate during development and reversal of heart failure in dogs. *Circulation*, 105(22), 2672-2678
- Shite, J., Qin, F., Mao, W., Kawai, H., Stevens, S.Y., Liang, Ch. (2001). Antioxidant vitamins attenuate oxidativ stress and cardiac dysfunction in tachycardia-induced cardiomyopathy. *Journal of the american college of cardiology*, 88(6), 1734-1740.
- Shute, W., Shute, E., Vogelsang, A. (1947). Vitamin E in heart diseases. 1. The anginal syndrome. *Medical record, new york*, 160, 91-96.
- Silke, B. (1993). Central hemodynamic effects of diuretic therapy in chronic heart failure. *Cardiovascular drugs and therapy*, 7(1), 45-53.
- Silverstein, D., Hopper, K. (2014). Small animal critical care medicine-E-Book. Elsevier health sciences.
- Simpson, R.U., Weishaar, R.E. (1988). Involvement of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ in regulating myocardial calcium metabolism: physiological and pathological actions. *Cell calcium*, 9(5-6), 285-292.
- Singh, A.P., Singh, N., Mahajan, S.K. (2012). Echocardiography as a definitive diagnostic tool for dilated cardiomyopathy in dogs. *Indian journal of veterinary surgery*, 33(2), 94-98.
- Sisson, D.D. (2004). Neuroendocrine evaluation of cardiac disease. *Veterinary clinics: small animal practice*, 34(5), 1105-1126.
- Sisson, D.D. (2010). Pathophysiology of heart failure. In Textbook of Veterinary Internal Medicine, 7th edn. SJ Ettinger, EC Feldman (eds.) Saunders–elsevier, philadelphia.

- Spratt, D.P., Mellanby, R.J., Drury, N., Archer, J. (2005). Cardiac troponin I: evaluation of a biomarker for the diagnosis of heart disease in the dog. *Journal of small animal practice*, 46: 139-145.
- Stephan, I., Nolte, I., Hoppen, H.O. (2003). The effect of hypothyroidism on cardiac function in dogs. DTW. *Deutsche tierärztliche wochenschrift*, 110(6), 231-239
- Stephenson, R.B. (1997). The heart as a pump. In: Textbook of Veterinary Physiology, 2nd edn. JG Cunningham (ed). WB Saunders, Philadelphia.
- Summerfield, N.J., Boswood, A., O'Grady, M.R., Gordon, S.G., Dukes-McEwan, J., Oyama, M.A. ve ark. (2012). Efficacy of pimobendan in the prevention of congestive heart failure or sudden death in Doberman Pinschers with preclinical dilated cardiomyopathy (the PROTECT Study). *Journal of veterinary internal medicine*, 26(6), 1337-1349.
- Svensson, M., Gustafsson, F., Galatius, S., Hildebrandt, P.R., Atar, D. (2004). How prevalent is hyperkalemia and renal dysfunction during treatment with spironolactone in patients with congestive heart failure?. *Journal of cardiac failure*, 10(4), 297-303.
- Teo, K.K., Yusuf, S., Pfeffer, M., Kober, L., Hall, A., Pogue, J. ve ark. (2002). Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *The lancet*, 360(9339), 1037-1043.
- The International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC) (1994). Functional classes of heart failure. In: Recommendations for the Diagnosis and the Treatment of Heart Failure in Small Animals. ISACHC Publication, Woodbridge, NJ, USA.
- Thomasset, M., Parkes, C.O., Cuisinier-Gleizes, P. (1982). Rat calcium-binding proteins: distribution, development, and vitamin D dependence. *American journal of physiology-endocrinology and metabolism*, 243(6), E483-E488.
- Thompson, B., Waterhouse, M., English, D.R., McLeod, D.S., Armstrong, B. K., Baxter, C. ve ark. (2023). Vitamin D supplementation and major cardiovascular events: D-Health randomised controlled trial. *BMJ*. 28:381:e075230.
- Tidholm, A., Häggström, J., Hansson, K. (2001). Effects of dilated cardiomyopathy on the renin-angiotensin-aldosterone system, atrial natriuretic peptide activity, and thyroid

- hormone concentrations in dogs. *American journal of veterinary research*, 62(6), 961-967.
- Tidholm, A., Häggström, J., Hansson, K. (2005). Vasopressin, cortisol, and catecholamine concentrations in dogs with dilated cardiomyopathy. *American journal of veterinary research*, 66(10), 1709-1717.
- Tomsič, K., Domanjko Petrič, A., Nemec, A., Pirman, T., Rezar, V., Seliškar, A. ve ark. (2023). Evaluation of antioxidant status and lipid peroxidation in dogs with myxomatous mitral valve degeneration stage B1. *Frontiers in veterinary science*, 10, 1203480.
- Tran, M.T., Mitchell, T.M., Kennedy, D.T., Giles, J.T. (2001). Role of coenzyme Q10 in chronic heart failure, angina, and hypertension. *Pharmacotherapy: The journal of human pharmacology and drug therapy*, 21(7), 797-806.
- Undhad V.V., Fefar D.T., Jivani B.M., Gupta H, Ghodasara DJ, Joshi BP ve ark. (2012). Cardiac troponin: an emerging cardiac biomarker in animal health. *Vet. World*. 5(8):508-511. doi: 10.5455/vetworld.2012, 508-511.
- Van de Luijtgarden, K.M., Voûte, M.T., Hoeks, S.E., Bakker, E.J., Chonchol, M., Stolker, R. J. ve ark. (2012). Vitamin D deficiency may be an independent risk factor for arterial disease. *European journal of vascular and endovascular surgery*, 44(3), 301-306.
- Varshney, J.P., Deshmukh, V.V., Chaudhary, P.S. (2011). Congestive heart failure in dogs- A prospective study. *Intas Polivet*. 12:261-267.
- Verk, B., Svete, A.N., Salobir, J., Rezar, V., Petric, A.D. (2017). Markers of oxidative stress in dogs with heart failure. *Journal of veterinary diagnostic investigation*, 29(5), 636-644.
- Virtamo, J., Rapola, J. M., Ripatti, S., Heinonen, O. P., Taylor, P. R., Albanes, D. ve ark. (1998). Effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of primary nonfatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease. *Archives of internal medicine*, 158(6), 668-675.
- Vollmar, A.C. (1999). Use of echocardiography in the diagnosis of dilated cardiomyopathy in Irish wolfhounds. *Journal of the american animal hospital association*, 35(4), 279-283.
- Wang, Th. J., Pencina, M.J., Booth, S.L., Jacques, P.F., Ingelsson, E., Lanier, K. ve ark. (2008). Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*, 117(4), 503-511.

- Wang, Th. J. (2016). Vitamin D and cardiovascular diseases. *Annual reviews of medicine*, 67, 261-272.
- Wang, T., Liu, Z., Fu, J., Min, Z. (2019). Meta-analysis of vitamin D supplementation in the treatment of chronic heart failure. *Scandinavian cardiovascular journal*, 53(3), 110-116.
- Ware, W.A., Lund, D.D., Subieta, A.R., Schmid, P.G. (1990). Sympathetic activation in dogs with congestive heart failure caused by chronic mitral valve disease and dilated cardiomyopathy. *Journal of the american veterinary medical association*, 197(11), 1475-1481.
- Ware, W. A. (2007). Cardiovascular disease in small animal medicine. Manson the veterinary press.
- Ware, W. A., Freeman, L.M., Rush, J.E., Ward, J.L., Makowski, A.J., Zhang, M. (2020). Vitamin D status in cats with cardiomyopathy. *Journal of veterinary internal medicine*, 34: 1389-1398.
- Weber, K.T. (2001). Aldosterone in congestive heart failure. *New england journal of medicine*, 345(23), 1689-1697.
- Weishaar, R.E., Simpson, R.U. (1987). Involvement of vitamin D₃ with cardiovascular function. II. Direct and indirect effects. *American journal of physiology-endocrinology and metabolism*, 253(6), E675-E683.
- Welles, Ch.C., Whooley, M.A., Karumanchi, S.A., Hod, T., Thadhani, R., Berg, A.H. ve ark. (2014). Vitamin D deficiency and cardiovascular events in patients with coronary heart diseases: Data from the heart and soul study. *American journal of epidemiology*, 179(11), 1279-1287.
- Wu, J., Garami, M., Cao, L., Li, Q., Gardner, D.G. (1995). 1,25 (OH) 2D₃ suppresses expression and secretion of atrial natriuretic peptide from cardiac myocytes. *American journal of physiology-endocrinology and metabolism*, 268(6), E1108-E1113.
- Xiang, W., Kong, J., Chen, S., Cao, L.P., Qiao, G., Zheng, W. ve ark. (2005). Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *American journal of physiology-endocrinology and metabolism*, 288(1), E125-E132.

- Xue, C., Yu, H., Li, R., Wo, J., Cui, J., Cheng, H. ve ark. (2003). Clinical significance of serum cardiac troponin T in patients with congestive heart failure. *Chinese medical journal*, 116(03), 469-471.
- Yang, G.Q., Wang, S.Z., Zhou, R.H., Sun, S.Z. (1983). Endemic selenium intoxication of humans in China. *The american journal of clinical nutrition*, 37, 872–881.
- Yata, M. (2018). Novel approaches to management of congestive heart failure in dogs and cats. (Doctoral dissertation).
- Yeh, Y.H., Wakili, R., Qi, X.Y., Chartier, D., Boknik, P., Kääb, S. ve ark. (2008). Calcium-handling abnormalities underlying atrial arrhythmogenesis and contractile dysfunction in dogs with congestive heart failure. *Circulation: Arrhythmia and electrophysiology*, 1(2), 93-102.
- Zittermann, A., Schleithoff, S.S., Tenderich, G., Berthold, H.K., Körfer, R., Stehle, P. (2003). Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *Journal of the american college of cardiology*, 41(1), 105-112.
- Zittermann, A. (2006). Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Progress in biophysics and molecular biology*, 92(1), 39-48.
- Zittermann, A., Schleithoff, S.S., Frisch, S., Gotting, C., Kuhn, J., Koertke, H. ve ark. (2009). Circulating calcitriol concentrations and total mortality. *Clinical chemistry*, 55(6), 1163-1170.

EKLER



İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

KRONİK KALP YETMEZLİĞİNE SAHİP KÖPEKLERDE VİTAMİN D ve E METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 17	% 15	% 9	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%8
2	acikerisim.uludag.edu.tr İnternet Kaynağı	%2
3	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	%2
4	www.csb.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
5	dspace.biruni.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	epdf.pub İnternet Kaynağı	<%1
7	Güzel, Sevcan. "Covid-19 Pandemisinin Meme Kanseri Tanı Tarama Tedavi Süreçlerine Etkisi", Maltepe University (Turkey), 2024 Yayın	<%1
8	dehesa.unex.es:8080 İnternet Kaynağı	<%1

ETİK KURUL İZİN YAZISI

Uyarı: Canlı denekler üzerinde yapılan tüm araştırmalar için Etik Kurul Belgesi alınması zorunludur.

- ☒ Etik Kurul izni gerekmektedir.
- ☐ Etik Kurul izni gerekmemektedir.

Florim KOLLÇAKU





T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA REKTÖRLÜĞÜ
Veteriner Fakültesi Birim Etik Kurulu Başkanlığı



Sayın: Prof. Dr. Abdullah KAYAR
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi

Başvuru Tarihi : 09/06/2021
Toplantı Tarihi : 01.07.2021
Rapor Sayısı : 2021/25

Yürütücülüğünü Prof. Dr. Abdullah KAYAR'ın üstlendiği, aşağıda çalışma materyali belirtilen "Kronik Kalp Yetmezliğine Sahip Köpeklerde Vitamin D ve E Metabolizmasının Değerlendirilmesi" isimli proje Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul İlkelerine uygun bulunmuştur

Çalışılacak Hayvanın	Türü	Köpek
	Cinsiyeti	-
	Sayısı	100 örnek
Proje Başlangıç/Bitiş Tarihi		03.05.2021/15.05.2023

KURUM İZNİ YAZILARI

- ☐ Kurum izni gerekmektedir.
- ☒ Kurum izni gerekmemektedir.

Florim KOLLÇAKU

