

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**KÖPEKLERDE KALP YETERSİZLİĞİNİN
SINIFLANDIRILMASI, ATRİYO-VENTRİKÜLER KAPAK
YETERSİZLİĞİ SAĞALTIMINDA ENALAPRİL VE
PİMOBENDAN'IN ETKİNLİĞİ ÜZERİNE
KARŞILAŞTIRMALI ARAŞTIRMALAR**

ONUR İSKEFLİ

**DANIŞMAN
PROF. DR. TARIK BİLAL**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
İÇ HASTALIKLARI PROGRAMI**

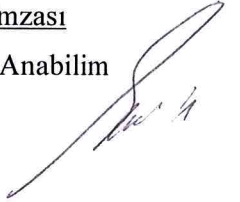
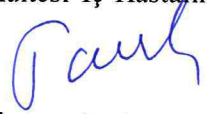
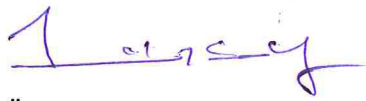
İSTANBUL-2013

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı Doktora Programında Onur İSKEFLİ tarafından hazırlanan Köpeklerde Kalp Yetersizliğinin Sınıflandırılması, Atriyo-Ventriküler Kapak Yetersizliği Sağaltımında Enalapril ve Pimobendan'ın Etkinliği Üzerine Karşılaştırmalı Araştırmalar başlıklı Doktora tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

08 / 02 / 2013

Tez Sınav Jürisi

- | <u>Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)</u> | <u>İmzası</u> |
|--|---|
| 1.Prof. Dr. M. Erman OR İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı |  |
| 2.Prof. Dr. Tarık BİLAL (Danışman) İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı |  |
| 3.Prof. Dr. Abdülkadir UYSAL (Tez İzleme Komitesi Üyesi) İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı |  |
| 4.Prof. Dr. Serhat ÖZSOY (Tez İzleme Komitesi Üyesi) İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı |  |
| 5.Prof. Dr. Zeki YILMAZ Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı |  |

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla 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 olmadığı beyan ederim.

Onur İSKEFLİ

(İmza)

İTHAF

Tüm doktora süreci boyunca benden desteklerini esirgemeyen Annem Güzin, Babam Osman, Kardeşim O.Burak İSKEFLİ ve yıllar önce yaşadığı kalp hastalığı nedeniyle hayatını kaybeden sevgili köpeğim Robin'inime ithaf ediyorum..

TEŞEKKÜR

30 yıl boyunca didinip, her türlü kahrımı çeken, beni bugünlere getirip, akli selim bir insan olarak yetiştiren, en zor anlarımda asla beni yalnız bırakmayan sevgili aileme sonsuz teşekkür ederim.

Doktora süresi boyunca bilgi ve tecrübesini esirgemeyen danışmanım Prof. Dr. Tarık BİLAL'e, çalışmalarımı sürdürebilmem için her türlü kolaylığı sağlayan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. M. Erman OR'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı eski Başkanı Prof. Dr. Abdülkadir UYSAL'a ve anabilim dalı öğretim üyelerine teşekkürü borç bilirim.

Gerek çalışmamın devamlılığında gerekse manevi destekleri ile her daim yanımda olan başta Araş. Gör. Dr. Sinem ÜLGEN ve anabilim dalı araştırma görevlileri, doktora ve yüksek lisans öğrencileri, anabilim dalı sekreteri ve teknisyenlerine tüm kalbimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR	V
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	X
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Köpeklerde Kalp Yetersizliğine Neden Olan Hastalıklar	2
2.1.1. Kalıtsal Hastalıklar.....	2
2.1.1.1. Patent Duktus Arteriosus (PDA).....	3
2.1.1.2. Subaortik ve Pulmoner Stenoz	3
2.1.1.3. Atriyal Septal Defekt (ASD).....	3
2.1.1.4. Ventriküler Septal Defekt (VSD).....	4
2.1.1.5. Atriyo-Ventriküler Kapak Displazisi	4
2.1.2. Edinsel Kalp Hastalıkları	4
2.1.2.1. Miyokardiyal Hastalıklar	4
2.1.2.2. Kapak Hastalıkları.....	5
2.2. Kalp Yetersizliğinin Sınıflandırılması	6
2.2.1. New York Heart Association (NYHA) Göre Kalp Yetersizliğinin Sınıflandırılması.....	6
2.2.2. Uluslararası Küçük Hayvan Kalp Sağlığı Komitesi'ne Göre Kalp Yetersizliğinin Sınıflandırılması.....	6
2.3. Kalp Yetersizliğinde Tanı	8
2.3.1. Radyografi.....	8
2.3.2. Ekokardiyografi.....	9
2.4. Kalp Yetersizliğinde Tedavi	11

2.4.1. Diüretik Tedavisi.....	11
2.4.2. Pozitif İnotrop Tedavisi	11
2.4.2.1. Pimobendan.....	11
2.4.3. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA	29
KAYNAKLAR	39
ETİK KURUL KARARI	47
ÖZGEÇMİŞ	48

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo. 2.1. Kalıtsal Hastalıklarda Irk Predispozisyonu	2
Tablo. 2.2. NYHA'ya göre kalp yetersizliğinin sınıflandırılması	6
Tablo. 2.3. Küçük Hayvan Kalp Sağlığı Komitesine göre kalp yetersizliği ISACHC (1994).....	7-8
Tablo. 2.4. Köpeklerde M-mode Ekokardiyografi Referans Değerleri	10
Tablo. 4.1. Grup A ve B'deki köpeklerin ırk, yaş ve cinsiyete dağılımı.....	18
Tablo. 4.2. Na düzeyinin istatistiksel analizi	22
Tablo. 4.3. LA/Ao istatistiksel analizi	24
Tablo. 4.4. % EF istatistiksel analizi.....	26
Tablo. 4.5. Olguların NYHA'ya göre dağılımları	28

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil. 2.1. LL radyografide VKS metodu	9
Şekil. 4.1. Bir hastada VKS metodunun uygulanması	27

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ACEİ:	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ACVIM:	American College of Veterinary Internal Medicine
Ao:	Aort
AV:	Atriyo-Ventriküler
BNZ:	Benazepril
Cl:	Klor
DKM:	Dilate Kardiyomiyopati
ENA:	Enalapril
EF:	Ejeksiyon Fraksiyon
EKG:	Elektrokardiyografi
EKO:	Ekokardiyografi
FDA:	Food and Drug Administration
FS:	Kısmi Kasılma Gücü
ISACHC:	Uluslararası Küçük Hayvan Kalp Sağlığı Komitesi (International Small Animal Cardiac Health Council)
IVSd:	İnterventriküler Septum Diastol Sonu Kalınlığı
IVSs:	İnterventriküler Septum Sistol Sonu Kalınlığı
K:	Potasyum
LL:	Latero-lateral
LVIDd:	Sol Ventriküler Boşluk Diastol Sonu İç Çap
LVIDs:	Sol Ventriküler Boşluk Sistol Sonu İç Çap
LVPWd:	Sol Ventrikül Arka Duvarı Diastol Sonu Kalınlığı
LVPWs:	Sol Ventrikül Arka Duvarı Sistol Sonu Kalınlığı
Na:	Sodyum
Ort:	Ortalama
NYHA:	New York Heart Association
PDA:	Patent Duktus Arteriosus
PİMO:	Pimobendan

PS:	Pulmoner Stenoz
RAAS:	Renin-Anjiyotensiyon-Aldosteron-Sistem
SAS:	Subaortik Stenoz
SAVÇY:	Sağ Ventrikül Çıkış Yolu
S.H.	Standart Hata
SVÇY:	Sol Ventrikül Çıkış Yolu
VKS:	Vertebral Kalp Skoru

ÖZET

İskefli, O. (2013). Köpeklerde Kalp Yetersizliğinin Sınıflandırılması, Atriyo-Ventriküler Kapak Yetersizliği Sağaltımında Enalapril ve Pimobendan'ın Etkinliği Üzerine Karşılaştırmalı Araştırmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Doktora Tezi. İstanbul.

Atriyo-ventriküler (AV) kapak yetersizliği, geriyatrik köpeklerde yüksek mortalite oranları ile seyreden ve ani ölümlerle karakterize en önemli kardiyak yetmezlik sebeplerindendir. Bu çalışmada, AV kapak yetersizliğine sahip olguların tedavisinde farklı iki etken maddenin etkinlikleri, tedavi öncesi ve sonrasında 7, 28 ve 56. günlerde klinik ve laboratuvar bulguları, elektrokardiyografi (EKG), radyografi ve ekokardiyografi (EKO) ile incelendi.

AV kapak yetersizliğine sahip farklı ırk, yaş ve cinsiyetten köpekler iki gruba ayrılarak, enalapril (Grup A-n:6) ve pimobendan (Grup B-n:6) toplam 12 köpek 56 gün süreyle sağaltım denemesine tabi tutuldu. Konjesyon sorunları nedeniyle bütün olgularda furosemid uygulandı. Her iki grupta klinik parameterler takip edildi. Kalp yetersizlikleri, NYHA I-IV arasında sınıflandırıldı. Her iki grupta da sağaltıma olumlu yanıt alındı. Gruplar arasında belirgin istatistiksel farklılıklar ortaya konamadı. Ölen hasta olmadı. Pimobendan (PİMO) grubunda laboratuvar parametrelerinden Na değerinde istatistiksel düşüş ortaya kondu. ($p \leq 0,05$). Sol atriyum/Aort (LA/Ao) ölçümünde enalapril (ENA) grubunda istatistiksel anlamlı sonuç alındı. ($p \leq 0,05$) % EF değerinde PİMO grubunda anlamlı artış saptandı. ($p \leq 0,05$). 7. günden sonra yapılan röntgen muayenelerinde akciğer sahası açısında yapılan değerlendirmede her iki grupta da belirgin iyileşme saptandı.

Sonuç olarak; ENA ve PİMO'nun AV kapak yetersizliklerinin sağaltımında etkili olduğu, NYHA II-III olgularında furosemid ile kullanılmasının uygun olduğu, sağaltım aralıklarında olguların elektrolit değişimlerinin takibinin gerekli olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler : AV kapak, pimobendan, enalapril, kalp yetersizliği, sınıflandırma

ABSTRACT

İskefli, O. (2013). Classification of Heart Failure in Dogs, Comparative Researches on Effectiveness of Enalapril and Pimobendan in Treatment of Atrioventricular Valve Insufficiency. İstanbul University, Institute of Health Science, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Internal Medicine. Doctorate Thesis. İstanbul.

Atrioventricular valve (AV) insufficiency is one of the major causes of cardiac failure in geriatric dogs, characterized with high mortality and sudden deaths. In this study the therapeutic effectiveness of two different active ingredients such as enalapril and pimobendan was investigated in the dogs with AV valve insufficiency on different time points (day 0, 7, 28 and 56) on the basis of clinical and laboratory findings as well as electrocardiography (ECG), radiography and echocardiography (ECHO).

A total of 12 dogs with AV valve insufficiency of different sex, age and breed were allocated into 2 groups, Group A (n:6) and Group B (n:6), subjected to treatment with enalapril and pimobendan for 56 days, respectively. All patients received furosemide due to congestion. Clinical findings were monitored in each group. The degree of cardiac failure was classified between I-IV according to the NYHA Schema. Both groups responded to the therapy yet no statistical significances were noted between the groups in terms of the laboratory findings except for a significant reduction in Na levels in pimobendan group (PIMO) ($p \leq 0.05$); and a difference in LA/Ao ratios in enalapril group (ENA) ($p \leq 0.05$) and also an increase with respect to EF% values in PIMO group ($p \leq 0.05$). None of the patients died during the trial. Radiographs revealed prominent resolution in pulmonary parenchyma beginning from day 7.

In conclusion, enalapril and pimobendan proved to be effective in the treatment of atrioventricular valve insufficiency. The combined use of furosemide with these agents was required in NYHA II-III cases and finally it was essential to monitor the electrolyte changes at different time points during the study.

Key Words: AV valve, pimobendan, enalapril, heart insufficiency, classification.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Erişkin köpeklerin atriyo-ventriküler (AV) kapaklarında kronik dejeneratif değişikliklere ve diğer kalp hastalıklarına rastlandığı bildirilmektedir. Bunlardan mitral kapak yetersizliği konjestif kalp yetersizlik nedenidir. Küçük ve orta boy köpekler konjestif kalp yetersizliğine predispozitedir. Erkek köpeklerde dişilerden daha sık görülür ve yaş ilerledikçe ölüm oranı artar. Mitral kapak endokarditi kronik ilerleyici nitelikte atrioventriküler kapak dejenerasyonu olup, mikzomatöz kapak dejenerasyonu ile tanımlanır. (Ettinger 1989 pp. 1035, COVE Study Group 1995, Oullet ve ark. 2009, Bessman 2002, Ripken 2002).

Günümüze değin kapak dejenerasyonlarının sağaltımı ile ilgili herhangi bir yöntem geliştirilememiştir. Bu nedenle kronik kapak dejenerasyonlarında klinik semptomları hafifletmek, yaşam süresini ve kalitesini artırmak için sağaltım önlemleri alınır. Standart sağaltımdan amaç konjesyonu sınırlandırmak ve kapak yetersizliğindeki ilerlemeyi durdurmaktır. Bu şekilde AV kapak yetersizliğinden kaynaklanan kan devinimsel (hemodinamik) değişiklikleri önlenmiş olur. ACE inhibitörlerinin tek başına veya kombine halde diüretikler ile beraber bu amaçla kullanıldığı değişik çalışmalarda bildirilmektedir. (IMPROVE Study Group, 1995, Morisse ve ark. 1995, Häggström ve ark. 1996, Pulsen-Nautrup ve ark. 1998, Lombard ve ark. 2000, Atkins ve ark. 2009).

Bu çalışmada amaç; kalp yetersizliğinin değişik aşamalarında olan köpeklerde 8 hafta süre ile sağaltım uygulanarak ACE inhibitörü (enalapril) ile fosfodiesteraz III inhibitörü (pimobendan) arasındaki sağaltım etkinliğini klinik, hematolojik, biyokimyasal, elektrokardiyografik, radyolojik ve ekokardiyografik olarak ortaya koymak ve sağaltım sonuçlarını izlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Köpeklerde Kalp Yetersizliğine Neden Olan Hastalıklar

2.1.1. Kalıtsal Hastalıklar

Uzun zamandır bilindiği üzere, bazı konjenital hastalıklar çeşitli ırklarda yüksek yaygınlık göstermektedir. Bussadori ve ark. (2001). Tablo. 2.1.

IRK	DEFEKT (LER)
Boxer	SAS, PS, ASD
Cocker Spaniel	PDA, PS
Doberman Pinscher	ASD
German Shepherd	SAS, PDA, TKD, MKD
Golden Retriever	SAS, TKD, MKD
Poodle	PDA
Rottweiler	SAS
Terrier Irkları	PS
West Highland White Terrier	PS, VSD

Tablo.2.1. Kalıtsal Hastalıklarda Irk Predispozisyonu. ASD= Atriyal Septal Defekt, MKD= Mitral Kapak Displazisi, PDA= Patent Duktus Arteriosus, PS= Pulmonik Stenosis, SAS= Subaortik Stenosis, TKD= Trikuspid Kapak Displazisi, VSD= Ventriküler Septal Defekt. Sisson ve ark (2000)'den değiştirilerek.

Köpeklerde cinsiyet predispozisyonu, PDA'nın dişilerde yüksek prevalansla görülmesinin dışında düşük oranda tespit edilmiştir. (Tidholm 1997, Cote ve ark. 2001, Buchanan ve Patterson 2003). Kalıtsal hatalar doğumdan kısa bir süre sonra ekokardiyografik ve anjiyografik olarak tespit edilir. Ancak kan devinimsel

değişikliklerinin şiddetinin yaşamın ilk 6 ila 12 ayı içinde önemli ölçüde değişebildiği bildirilmektedir (O'Grady 1989, Nelson 2003, Miller ve ark. 2004).

2.1.1.1. Patent Duktus Arteriosus (PDA)

PDA, köpeklerdeki tüm doğmasal kalp hastalıklarının %25-30'unu oluşturmaktadır. PDA'un köpeklerde en sık teşhis edilen doğmasal kalp defekti olduğu ileri sürülmektedir. (Tidholm 1997, Sisson ve ark. 2000 pp.745, Cote ve Ettinger 2001, Buchanan ve Patterson 2003). Bu olguda pulmoner hipertansiyon şekillenirken, sağdan sola şant oluşumu veya kan akışının ters olarak duktusa doğru olmasıyla sonuçlanır (Cote ve Ettinger, 2001).

2.1.1.2. Subaortik ve Pulmoner Stenoz

Subaortik stenoz (SAS), Sol Ventrikül Çıkış Yolu'nu (SVÇY) daraltan doğmasal bir kalp anomalisidir. SAS, SVÇY'nda sistolik basıncın varlığı, asendens aortada, post stenotik turbülans ve sol ventriküler hipertrofisi ile karakterizedir. Etkilenen köpeklerde ventriküler aritmiler tespit edilmiş, hafif ve orta şiddetli SAS olguları, gayet iyi tolere edilebilirken, şiddetli olgularda; egzersize bağlı senkop, ventriküler aritmi, sol ventriküler işlev yetersizliğinde, konjestif kalp yetmezliği ve endokarditisin belirgin morbidite ve mortaliteye neden olduğu bildirilmektedir. En çok etkilenen köpek ırkları Boxer ve Newfoundland'tır (O'Grady ve ark. 1989, Bonagura 2001, Bussadori ve ark. 2001).

Pulmoner stenoz (PS), Sağ Ventriküler Çıkış Yolu'nun (SAVÇY) doğmasal obstrüksiyonu olup, infundibulum, subvalvular alan ve pulmoner kapağın yukarısında şekillenebildiği, ancak köpeklerde pulmoner kapak displazisinin en sık karşılaşılan defekt olduğu ileri sürülmüştür. (Fingland ve ark. 1986, Bussadori ve ark. 2000, Sisson ve ark. 2000 pp. 759). Hastalığın köpeklerde rastlanan kalıtsal kalp defektleri arasında görülme sıklığı yönünden ikinci sırada yer aldığı ortaya konmuştur. Tidholm (1997).

2.1.1.3. Atriyal Septal Defekt (ASD)

Fötusta foramen ovale atriyumlar arasında kan geçişine izin verirken, yeni doğanlarda sol atriyal basınç arttığında foramen ovale doğum sonrası 9. haftaya kadar çok ender açık kalmasına rağmen genellikle anatomik olarak 15. günde kapanması gerekir. Bilal (2011 pp. 258). Embriyonik dönemde oluşan defektlerin, doğum sonrasında ASD ile sonuçlanabildiği bildirilmiştir. Sisson (2000 pp. 750-751). ASD,

atriyumlar arasında bağlantı olması ve her iki atriyumun bağlantılı olması ile nitelendirilmektedir. Bilal (2011 pp. 258-259).

2.1.1.4. Ventriküler Septal Defekt (VSD)

VSD, interventriküler septumun bir kısmının olmadığı ve arteriyovenöz şantla sonuçlanan intrakardiyak, kalıtsal bir kalp anomalisi olarak tarif edilmektedir. (Sisson 2000 pp. 750-751, Nelson 2003 pp. 111).

2.1.1.5. Atriyo-Ventriküler Kapak Displazisi

Köpeklerde, kalıtsal mitral ve triküspid kapak displazileri artan sıklıklarda tespit edilmiştir. Tidholm (1997). Nedenleri bilinmeyen bu hastalıklar; kapak stenozu, dinamik SVCY daralması, mitral ve trikuspid regürjitasyonu ve girişi obstrüksiyonlarından oluşmaktadır. Sisson (2000 pp. 774). Triküspid displazilerinde karşılaşılan anormallikler kapakların kalın, kısa veya uzamış olması, kısa veya olmayan chorda tendinei ve anormal musculus papillaris oluşumları şeklinde olduğu ortaya konmuştur (Adin 2009 pp. 762).

2.1.2. Edinsel Kalp Hastalıkları

2.1.2.1. Miyokardiyal Hastalıklar

2.1.2.1.1. Dilate Kardiyomiyopati (DKM)

Nelson ve Couto (2003 pp. 111) DKM'yi, miyokardiyal kasılma yeteneğinin düşüşü ve sol ventriküler dilatasyonla sonuçlanan çeşitli nedenlere sahip primer bir kalp kası hastalığı olarak tanımlamaktadır. Miyokardiyal kasılma yeteneğinde düşüş bu hastalığın işlevsel hasarıdır. Ventriküler dilatasyonun ilerlemesi ve miyokardın işlev yetersizliği (disfonksiyon) AV kapak yetersizliklerinin esas nedenlerinden biri olarak bildirilmektedir. (Detweiller 1960; Baloi 2003; Smith 2005).

2.1.2.1.2. Hipertrofik Kardiyomiyopati (HKM)

Hipertrofik kardiyomiyopati, genetik olarak aktarılan ve klinik olarak açıklanamayan sol ventrikül hipertrofisi ile tanımlanan bir hastalık olduğu (Elliot ve McKenna, 2004) ve sol ventriküler dolumda düşüş, anormal miyokardiyal gevşeme ve ventrikül duvarın esnekliğindeki azalmadan ileri geldiği bildirilmektedir. Bonagura (2012).

2.1.2.1.3. Miyokarditis

Primer ya da sekonder viral, bakteriyel, mikotik ve protozoal hastalıklar kalp kasını etkileyerek, yangısal reaksiyonlar, miyokardiyal dejenerasyon veya fibrosise dolayısıyla miyokarditise neden olduğu klinik tablo olarak tanımlanmaktadır. Liu (1985).

2.1.2.2. Kapak Hastalıkları

2.1.2.2.1. Dejeneratif Kapak Hastalıkları

Dejeneratif mitral kapak hastalığı, köpeklerde edinsel olarak en sık karşılaşılan ve mitral regürjitasyon ile birlikte kompleks nöro hormonal ve hemodinamik sonuçları olan bir hastalık olarak bildirilmektedir. (Buchanan 1977, Ettinger 1989 pp. 1038, Häggström ve ark. 1996, Atkins ve ark. 2009). Hastalık aynı zamanda kronik kapak hastalığı ve endokardiosis olarak da bilinmektedir. En yaygın olarak sol ventrikül ve mitral kapağı etkileyen olguların ancak %30'unda sağ ventrikül ve trikuspidal kapak ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Kvart ve Häggström 2000, Atkins ve ark. 2009, Borgarelli ve ark. 2012). Konjestif kalp yetmezliğinin en sık karşılaşılan sebeplerinden biridir. Hastalık yaşla ilişkilidir ve prevalansı yaşlı küçük ırk köpeklerde %100'e yakındır. Klinik olarak sol apikal holosistolik üfürümle tanımlanan dejeneratif mitral kapak hastalığı, mitral kapak yetmezlik nedeni olarak ifade edilmektedir (Bessman ve ark. 2002, Lombard ve ark. 2006, Oullet ve ark. 2009, Borgarelli ve ark. 2012).

2.1.2.2.2. Enfektif Endokarditis

Kalbin endokardiyal yüzeyinin mikrobiyal yangısıdır. Köpeklerde bakteriyel endokarditis en sık mitral ve aortik kapakları etkilemektedir. Valvular veya mural endokardiyumun enfeksiyonu kedi ve köpeklerde yaygın olmamasına rağmen yüksek morbidite ve mortaliteye neden olduğu bildirilmiştir. Miller ve ark. (2004). Enfektif endokarditisli kedi ve köpeklerde en sık identifiye edilen organizmaların; *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* veya *Escherichia coli* olduğu bildirilmektedir. (Nelson ve Couto 2003 pp. 146, Miller ve ark. 2004, Wall ve ark. 2012).

2.2. Kalp Yetersizliğinin Sınıflandırılması

2.2.1. New York Heart Association (NYHA) Göre Kalp Yetersizliğinin Sınıflandırılması

Değiştirilmiş New York Heart Association (Knight, 1989) tablosu hazırlanmıştır. I ve II evreleri kalp yetersizliği tablosu içinde yer almayan (asemptomatik), ancak yakın gelecekte kalp yetersizliğine aday olan olgular olarak gruplandırılmıştır. Tablo. 2.2.

NYHA-derecesi	Konjestif kalp yetersizliğinin klinik semptomları
I	Sadece bedensel çalışma, yorgunluk ve sportif aktivite sonucunda hareket kapasitesinin sınırlanması ile nitelendirilir.
II	Günlük bedensel aktivite esnasında yorgunluk, kısa süreli nefes alma veya öksürük.
III	İstirahat halinde normal. En düşük düzeyde bedensel aktivite sonucunda bile semptomlar ortaya çıkar.
IV	Kesinlikle bedensel aktivite göstermek istemez. Klinik semptomlar istirahat halinde bile mevcuttur.

Tablo. 2.2. NYHA'ya göre kalp yetersizliğinin sınıflandırılması.

2.2.2. Uluslararası Küçük Hayvan Kalp Sağlığı Komitesi'ne Göre Kalp Yetersizliğinin Sınıflandırılması

Uluslararası Küçük Hayvan Kalp Sağlığı Komitesi (International Small Animal Cardiac Health Council-ISACHC) kalp yetersizliğini klinik, oskultasyon, radyolojik ve ekokardiyografi bulgulara göre aşağıdaki gibi sınıflandırmıştır. 1 ve 2. derecede kalp yetersizlikleri asemptomatik olup, risklidir. 3 ve 4. derece kalp yetersizlikleri ise beraber değerlendirilir. Tablo. 2.3.

Tablo. 2.3. Uluslararası Küçük Hayvan Kalp Sağlığı Komitesine göre kalp yetersizliği ISACHC (1994).

Sınıflandırma	Radyolojik ve ekokardiyografik bulgular
1. Semptomsuz kalp yetersizliği (asemptomatik)	Klinik: Kalp hastalığı ile ilgili hiç bir klinik semptom mevcut değildir. Oskultasyon: Sistolik kalp üfürümleri ve aritmiler ortaya konabilir. Klinik semptom göstermeyen bu sınıf yetersizlik sistolik kalp seslerinde zayıflama ile nitelendirilir. Ekokardiyografik: Sol atrium ve sol ventrikül henüz dilate değildir. Radyolojik: Akciğer venlerinde dolgunluk mevcut değildir. a. Kalp hastalığı ortaya konabilir. Ventriküler hipertrofi, basınç ve volüm artışı mevcut değildir. b. Ventriküler hipertrofidan kaynaklanan basınç ve volüm artışı radyolojik veya ekokardiyografik olarak ortaya konur.
2. Orta derecede kalp yetersizliği (asemptomatik)	Egzersiz tolerans edememe, solunum sayısında artış, solunum güçlüğü (cyanosis), öksürük ve asit başlangıcı mevcuttur. Semptomlar hafif bir egzersizle ortaya çıkar ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz yönde etkir. İlk kompenzasyon belirtileri radyolojik ve sonografik olarak ortaya konur. Bunlar; Ekokardiyografik: Sol atrium ve sol ventrikül iç çapları hafif veya orta derecede artmıştır. Radyolojik: Sol atrium ve sol ventrikül hafif veya orta derecede genişlemiş, akciğer venleri kalınlaşmıştır (dolgunlaşmış).
3. İleri derecede kalp yetersizliği	Klinik: Solunum güçlüğü, ascites (çok belirgin), egzersiz tolerans edememe, hipoperfüzyon, can çekişme ve kardiyojenik şok gibi ileri derecede kalp hastalığı semptomları mevcuttur. Ekokardiyografik: Belirgin sol atrium dilatasyonu, sol ventrikül volüm artışı, sol ventrikül duvar gücünde değişiklik

	olmaksızın ekzentrik hipertrofi ve hiperdinamik sol ventrikül, sol atrium ve sol ventrikül iç çaplarında artış, end-sistolik çapta artış, % FS normal, EPSS artmıştır. Radyolojik: Belirgin kardiyomegali, VKS’de artış (>11), trakea’da dorsale yükselme (deviasyon), sol ana bronş üzerine kalp tarafından basınç artışı, perihilar (hilus çevresi) ve kaudodorsal akciğer kalınlaşması ve alveoler infiltrasyona bağlı akciğer oskultasyon değişiklikleri. Konjestif kalp yetersizliğinin belirgin semptomları.
4. Çok ileri derecede kalp yetersizliği	Klinik: Şiddetli, belirgin konjestif kalp yetersizliği klinik semptomları. Ekokardiyografik: Sol atriumda ve sol ventrikülde genişleme ve iç çaplarında artış. Miyokardial işlevde belirgin düşüş. Radyolojik: Aşırı kardiyomegali, alveoler infiltrasyon

Tablo 2.3. Küçük hayvan kalp sağlığı komitesine göre kalp yetersizliği ISACHC (1994). (devam).

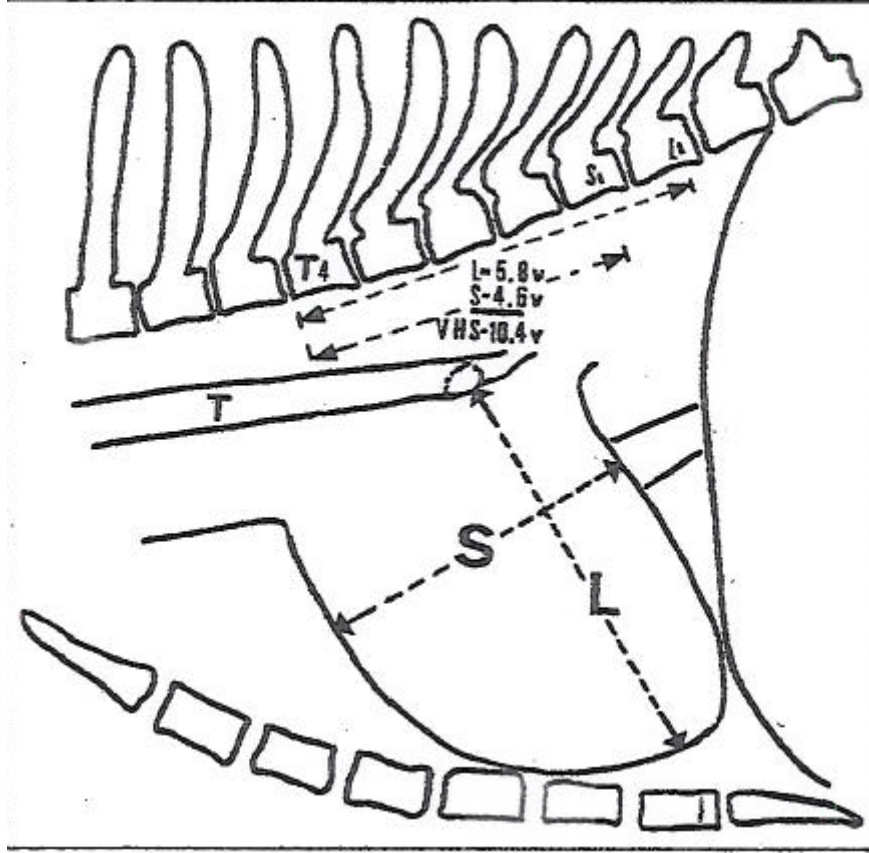
2.3. Kalp Yetersizliğinde Tanı

2.3.1. Radyografi

Torasik radyografinin değerlendirilmesinde farklı yöntemler kullanılsa da bunlar içinde Vertebral Kalp Skoru (VKS) objektif bir değerlendirme ölçütü olarak kabul edilmektedir. (Buchanan ve ark. 1995) 100 köpeğin LL radyografileri üzerinde yaptıkları çalışmada, kalbin uzun ve kısa eksen ölçümlerini, 4. torakal omur kraniyelinden başlayarak omur sayılarını baz alınarak (Şekil 2.1) elde ettikleri sonuçta, sağlıklı köpeklerin VKS ölçümlerinin $9,7 \pm 0,5$ olarak bulmuşlar ve bu sınır üzerindeki değerleri kardiyomegali olarak belirlemişlerdir. Sanchez ve ark.ları (2012), yaptıkları çalışmada Buchanan’ın VKS yöntemini hem Buchanan’ın yöntemiyle hem de metrik cetvel ile santimetrik olarak ölçerek karşılaştırmışlar ve iki yöntem arasında güçlü pozitif korelasyon elde etmişlerdir.

Torasik radyografide, özellikle hava bronkogramları akciğer ödeminin değerlendirilmesinde önem taşımakla beraber, akciğer ödemi kalp yetersizliği

şekillenmiş köpeklerde perihilar bölgeye lokalize olduğu bildirilmektedir (Mattu ve ark. 2005).



Şekil. 2.1. LL radyografide VKS metodu. Buchanan ve Bücheler (1995)'den.

2.3.2. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi konjenital ve edinsel kalp hastalıklarının tanısında yaygın olarak kullanılan bir tanı yöntemi olup, farklı ırklara sahip hayvanlarda ekokardiyografik verilere referans çalışmalarının yapılması ve kateterizasyon gibi invaziv uygulamalara karşı anestezi kullanılmadan uygulanması gibi avantajlara sahip olduğu bildirilmektedir. (Thomas ve ark. 1993, Bavegems ve ark. 2007).

Ekokardiyografide görüntüleme formatları 2-D (iki boyutlu) ve M-Mode olarak elde edilmektedir. 2-D ekokardiyografide, sağ ve sol parasternal uzun eksen, kısa eksen ve apikal akustik pencerelerinde kalp yapıları görüntülenebilmektedir. Sağ akustik pencere görüntüleri göğüs duvarının sağ tarafından 3. - 5. kostal aralıklardan alınır. M-

Mode ekokardiyografide sol ventrikül fonksiyonlarının ve iç boşluklarının ölçümleri, sol ventrikül papiller kasları seviyesi, chorda tendineae ve mitral kapak altı seviyelerinden objektif olarak yapılabilir. Thomas ve ark. (1993), Bonagura ve Fuentes (2000 pp. 834-835). Köpekler de M-mode EKO referans değerleri Tablo. 2.4'te verilmiştir.

kg	3	5	7	10	15	20	25	30	35	40	50
LVIDd(mm)	24,6 (6,2)	27,4 (5,2)	30,0 (4,5)	32,7 (3,5)	37,1 (2,4)	41,4 (2,2)	44,8 (2,9)	48,3 (3,9)	51,7 (5,0)	54,8 (6,1)	60,7 (8,3)
LVIDs(mm)	13,6 (5,5)	16,0 (4,7)	17,9 (4,0)	20,6 (3,1)	24,3 (2,1)	28,0 (2,0)	31,0 (2,5)	33,9 (3,4)	36,9 (4,5)	39,6 (5,4)	44,6 (7,4)
LVPWd(mm)	5,0 (2,1)	5,4 (1,7)	5,7 (1,5)	6,2 (1,2)	6,8 (0,8)	7,4 (0,7)	7,9 (1,0)	8,4 (1,3)	8,9 (1,7)	9,3 (2,0)	10,2 (2,8)
LVPWs(mm)	7,2 (1,7)	7,9 (1,6)	8,4 (1,4)	9,2 (1,3)	10,2 (1,1)	11,3 (1,1)	12,1 (1,2)	13,0 (1,3)	13,8 (1,5)	14,5 (1,7)	16,0 (2,2)
IVSd(mm)	5,8 (2,1)	6,2 (1,7)	6,5 (1,5)	7,0 (1,2)	7,6 (0,8)	8,2 (0,7)	8,7 (0,9)	9,2 (1,3)	9,7 (1,7)	10,2 (2,0)	11,0 (2,7)
IVSs(mm)	9,8 (2,6)	10,2 (2,2)	10,4 (2,0)	10,9 (1,7)	11,5 (1,2)	12,3 (1,1)	13,0 (1,5)	13,9 (2,3)	14,6 (2,6)	15,4 (3,5)	-
LA(mm)	12,7 (5,3)	14,0 (4,5)	15,0 (3,8)	16,3 (3,0)	18,3 (2,0)	20,2 (1,9)	21,8 (2,4)	23,3 (3,3)	24,8 (4,3)	26,2 (5,2)	28,8 (7,1)
AO(mm)	13,8 (3,6)	15,3 (3,0)	16,4 (2,6)	18,1 (2,0)	20,4 (1,4)	22,8 (1,3)	24,6 (1,6)	26,4 (2,2)	28,3 (2,9)	30,0 (3,5)	33,1 (4,8)

Tablo. 2.4. Köpeklerde M-mode Ekokardiyografi Referans Değerleri. Bonagura ve ark. (1985)'den.

2.4. Kalp Yetersizliğinde Tedavi

2.4.1. Diüretik Tedavisi

2.4.1.1 Furosemid

Kardiyojenik pulmoner ödemin konjestif kalp yetersizliği olgularında yaygın olarak meydan geldiği bilinmektedir (Mattu ve ark. 2005). Ödem olgularında kıvrım diüretiği olan furosemid, ön yükün azaltılması ve pulmoner ödemin ortadan kaldırılması amacıyla kullanılan başlıca ilaçlardan biri olarak önerilmektedir. Keene ve Bonagura (2009 pp. 734).

Etkisini, Henle kulbunun ascendens bölümünden elektrolitlerin geri emilimini (reabsorbsiyon) inhibe ederek, sodyum ve klorun distal tubulden geri emilimini azaltarak gösterir. White ve ark. (1989).

American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) önerisine göre furosemid, konjestif kalp yetmezliği olan köpeklerde klinik bulguların ciddiyetine göre düşük ve yüksek doz başlangıç uygulamaları (1 – 4 mg/kg) önerilmektedir. Atkins ve ark. (2009).

2.4.2. Pozitif İnotrop Tedavisi

2.4.2.1. Pimobendan

Pimobendan (PİMO), miyofilamentler üzerinde kalsiyum duyarlılığı özelliği ile c-AMP fosfodiesteraz III inhibisyon özelliklerini kombine eden oral olarak aktif bir ilaçtır. (Lee ve ark. 1989, Atkinson ve ark. 2009). Kalbin enerji tüketimi ile mekanik performansı arasındaki oranı değiştirmeksizin pozitif inotropik etki, vazodilatasyon özelliği ve hem ön yükü, hem de son yükü düşürme özelliğine sahip bu ilaç kimyasal olarak pyridazone-benzimidazol türevidir. (Kitzen ve ark. 1989, Smith ve ark. 2005, Lombard ve ark. 2006, Chetboul ve ark. 2007, Oullet ve ark. 2009).

Dilate kardiyomiyopati’de (DKM) pozitif inotropik ve vasodilatatör etkisi ve mitral kapak hastalıklarına bağlı konjestif kalp yetmezliklerinin (KKY) orta dereceli olgularında faydalı olabileceği görülmüştür. (Fuentes ve ark. 2004).

Chetboul ve ark. (2007)’nın köpeklerin konjestif kalp hastalıkları üzerinde yürüttükleri benazepril (BNZ) ile yapılan karşılaştırmalı araştırmada, 15 gün sonunda kısmi kasılma gücünde (% FS) artış, sol ventrikül sistolik iç çapının (LVIDs) azalmaya bağlı olarak başlangıç gününden belirgin olarak yüksek çıktığı ortaya konmuştur. Sol

atriyumun aort köküne (LA/Ao) oranında bir değişiklik saptanmamıştır. Ancak uzun dönem tedavisinde PİMO'nun sistolik fonksiyonu artırması ile birlikte mitral kapak hastalığını ilerleterek kötüleştirdiği ve mitral kapaklarda spesifik lezyonlar oluşturduğu tespit edilmiştir.

Pimobendan köpeklerde 0,2-0,3 mg/kg standart dozunda 12 saat ara ile oral olarak kullanılırken (Smith 2005, Lombard, 2006, Oullet ve ark. 2009, Atkinson ve ark. 2009 C. Atkins ve ark. 2009), Fuentes ve ark. (2002) 0,3-0,6 mg/kg dozunda günde bir kez kullanılmasını önermektedir.

2.4.3. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE), insan ve köpek kardiyolojisinde sol taraflı konjestif kalp yetmezliği ve mitral regürjitasyonda en sık kullanılan ilaçlardır. (Hamlin ve ark. 1998, Chetboul ve ark. 2007). Edinsel olarak ortaya çıkan NYHA'ya göre II-IV. sınıf kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan çok merkezli, çift kör, randomize çalışmalarda ACE'nin yaşam kalitesini ve egzersiz toleransını arttırdığı ve yaşam süresini uzattığı ortaya konmuştur. (COVE Study Group 1995 , BENCH Study Group, 1999, Amberger ve ark. 2004)

2.4.3.1 Enalapril

Enalapril (ENA), FDA (Food and Drug Administration) tarafından köpeklerde klinik olarak güvenli ve etkili olarak onaylanmış ACE inhibitörüdür (The IMPROVE Study Investigators, 1995, Nakayama ve ark. 2007). İlaç etkisini, anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüştürülmesini sağlayan enzimleri inhibe ederek gösterir. Bu nedenle ACE inhibitörü olarak isimlendirilir (Brown ve Vaughan 1997). Karaciğerde sentezlenen anjiyotensinojen, anjiyotensin I'e bölünmesinden sorumludur. Anjiyotensin I de anjiyotensini dönüştüren enzimler (ACE- angiotensin Converting enzyme) tarafından anjiyotensin II'ye dönüştürülür. Renin Anjiyotensiyon Aldosteron Sistem'de (RAAS) anjiyotensiyon dönüştürücü olarak görev yapan enzimler (ACE) kan plazmasında, damar endotel hücrelerinde, akciğer endotel hücrelerinde ve diğer hücre tiplerinde bulunarak decapeptit anjiyotensinojen I'i octapeptid anjiyotensin II'ye dönüştürülmesinden sorumludur. Anjiyotensin II periferik vazokonstriktör etkilidir. Susuzluğu ve aldosteron sekresyonunu artırır. Akut kalp yetersizliğinde kan basıncında ve devamla periferik damar direncinde artışa neden olarak yaşamsal dolaşımı olumsuz yönde etkiler (Bilal 2011 pp. 86).

İleri derecede mitral regurjitasyon görülen Cavalier King Charles Spaniel ırkı köpeklerde yapılan çalışmada 3 haftalık uygulama sonucunda plazma aldosteron seviyesinin de belirgin olarak düştüğü ve etken maddenin aldosteron üzerine de etkilerinin olduğu görülmüştür. (COVE Study Group, 1995). İlacın köpeklerde uygulanması önerilen dozu 0,25 – 0,5 mg/kg olarak 12 saat ya da 24 saat aralıklarla oral kullanımı şeklindedir. Kvart ve ark. (2002).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Materyalin Özellikleri ve Gruplandırılması

Hasta profilini İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine getirilen, çeşitli ırklarda, 8-18 arasındaki yaşlara sahip, 10 erkek (ENA 4/6 - %66,6) (PİMO 6/6 - % 100) ve 2 dişi (ENA 2/6 - %33,3) toplam 12 köpek oluşturdu. Tez materyalini teşkil eden köpekler ascites, öksürük (özellikle geceleri artan) ve efor kaybı olan hastalardan seçildi.

Çalışmada atriyo-ventriküler kapak yetersizliğine sahip 12 köpek değerlendirildi. Bunlardan 6 adedi ENA (Konveril ® Nobel İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.) (Grup A) ve 6 adedi PİMO (Vetmedin® Boehringer Ingelheim) (Grup B) ile sağaltıma alındı.

Grup A ve B'deki köpeklerin yaş, cinsiyet ve ırka bağlı dağılımı Tablo 4.1.'de verildi.

NYHA-II ve -III. derece olan hastalar seçildi. Tablo. 4.5.

3.1.2. Anamnez ve Klinik Muayene

Genel muayenede öncelikle mukozaların, lenf yumrularının, vücut sıcaklığının kontrolü yapıldı, ardından solunum sayısı ve kalp frekansı saptandı.

3.1.3. Kardiyolojik Muayene

Toraks oskültasyonunda hem akciğer hem de kalp sesleri detayları olarak muayene edildi. Sol taraftan 2.-4. interkostal aralıkta pulmonik, 4. interkostal alanın kostokondral geçiş kısmında aortik, 5. interkostal alanın kostokondral seviyesinde mitral kapak ve sağ tarafta 3.-5. interkostal alanda trikuspid kapak oskulte edildi. Pozitif hepatojuguler ven nabızı ve sağ kalp yetmezliği yönünden juguler damarların muayenesi dolgunluk, şişkinlik, kalınlık ve ondulasyon yönünden yapıldı. Burada juguler distensiyonun şekillenip şekillenmediği özellikle araştırıldı.

3.1.4. Özel Muayeneler

3.1.4.1. Elektrokardiyografik Muayene

Kalp izi yazdırılırken köpekler sağ tarafları üzerine yatırıldı ve ekstremiteleri C.vertebralis'e dik olarak (90°) tespit edildi. İyi bir izolasyon sağlanması amacıyla hayvanın altına plastik örtü serildi. Ön ekstremitelerde timsah ağızlı elektrotlar olecranon'un üst kısmına ve arka ekstremitelerde patella'nın distaline yerleştirildi. Uygulama sırasında daha iyi iletileti sağlamak amacıyla elektrotlar üzerine iletileti peltesi (transmisyon jeli) uygulandı.

Elektrokardiyografik muayeneler amacıyla tek kanallı CARDIOLINE VET 600 cihazı kullanıldı. Bipolar ekstremiteler derivasyonları Einthoven'e, unipolar ekstremiteler derivasyonları Goldberger'e göre yerleştirildi. Kağıt hızı 50 mm/sn ve her bir amplitüd 10 mm/mV olarak yazdırıldı. Aritmilerin saptanma metodu Tilley'e (1989) göre yapıldı.

3.1.4.2. Radyolojik Muayene

Toraks radyografisi sağ tarafı üzerine yatırılmış köpekler üzerinde yapıldı. Bronkovasküler yapı yanında akciğer dansite yoğunluğu, kalp gölgesinin, atriyum ve ventriküllerin şekli ve büyüklüğü değerlendirildi. Pleural ve perikardial boşluklarda sıvı toplanması, interstisyel ve alveoler ödem veya her ikisinin karışımı şeklinde akciğer ödemi, akciğer loplalarının büyüklüğü ve vena cava caudalis'in doluluk durumu incelendi. Değişik köpek ırklarında kalp büyüklüğünün nicelik (kantitatif) olarak saptanması vertebral kalp büyüklüğü ile yapıldı. (Buchanan ve Bücheler 1995, Bavegems ve ark. 2005). Bu yöntemde LL toraks radyografisinde kalbin uzun ve kısa eksen toplamları kullanıldı. Uzun eksen sol esas ana bronşun ventral sınırından başlar ve apeksin ventral konturunda sona erer. Kraniyal ve kaudal kalp sınırları arasındaki en geniş çap olan kısa eksen uzun eksene dik olmak zorundadır. VKS'nin ölçüm birimi vertebral uzunluktur. Dördüncü torakal vertebradan başlayıp uzun ve kısa eksen mesafelerinin kaç vertebraya denk geldiği ölçülerek kısa ve uzun eksen toplandı. Şekil.4.1.

3.1.4.3. Ekokardiyografik Muayene

Transtorakal ekokardiyografik muayene SAMSUNG X25 DIGITAL FREEDOM LAPTOP-TERASON ULTRASONOGRAPHY SYSTEM'a ait bilgisayar üzerinde ayarlanabilir 10 L5-Lineer geniş band 5-10 MHz transduser ile yapıldı. Kıllar tıraş edilip, deri %70'lik alkol ile yağdan uzaklaştırılıp, iletileti peltesi kullanıldı. Köpekler

sağ tarafı üzerinde delikli masaya (lochtisch) LL pozisyonunda yatırıldıktan sonra transducer alttan uygulandı. İki boyutlu Real Time (anında) ekokardiyografi (2-D) ile önce epikard, miyokard, endokard, atrioventriküler ve aort kapaklarının kısa ve uzun eksen ekojeniteleri incelendi. Uzun eksen dört oda görüntüde önce sağ ve sol atriumlar ve ventriküllerin enddiastolik çapları dondurulmuş görüntüde ölçüldü. M-Mode muayenede (Time Motion Mode-TM-Mode) sol ventrikül duvar kalınlıkları (IVSs, IVSd, LVPWs, LVPWd) ve sol ventrikül iç çapları (LVDs, LVDd) sistol ve diastolde mitral kapakların altından ölçüldü. Bunlara ek olarak sol atriyum (LA) ve aort (Ao) iç çapları ölçülerek LA/Ao oranları hesaplandı. Bütün ölçümler en az üç kez yapılarak ortalamaları alındı. Sonografik verilerin değerlendirilmesi ve yorumlanmasında Tablo. 2.4. kaynak değerlerinden yararlanıldı.

3.1.4.4. Kalp Yetersizliğinin Sınıflandırılması

Köpeklerde kalp yetersizliği Knight (1989) tarafından modifiye edilen New York Heart Association şemasına göre yürütüldü. Tablo. 2.2. Burada klinik manifeste parametreler oskultasyon, sonografik ve radyolojik veriler göz önüne alındı.

Kalp yetersizliğinin değerlendirilmesinde yararlanılan diğer bir tablo küçük hayvan kalp sağlığı komitesi (Small Animal Cardiac Health Council-Council 1992) tarafından yapılmıştır. Tablo. 2.3.

3.1.4.5. Laboratuvar Muayeneleri

3.1.4.5.1. Serum ve Antikoagulanlı Kan Elde Edilmesi

Kan örnekleri Vena cephalica antebrachii (veya Vena femoralis'ten) 0,9 x 40 mm kanül ile alındı. Örneklerden serum elde etmek ve fibrin oluşması için kan 30 dakika süre ile sehpa da tutulduktan sonra 5 dakika süre ile 3000 devir/dakika santrifüj edildi. Tam kan sayımı örnekleri için EDTA'lı tüplerden yararlanıldı.

3.1.4.5.2. Kan Hücrelerinin Sayımı ve % Hematokrit Değer

Kan hücrelerinin sayımı ve hematokrit değerinin saptanması amacıyla MEDONIC CA-620 model hemogram cihazından yararlanıldı.

3.1.4.5.3. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Biyokimyasal kan analizleri (üre, kreatinin, ALT, AST, LDH) TOMAS TOKYO MEDICAL SYSTEM TMS-1024 otomatik analizatörü ile yapıldı.

3.1.4.5.4. Sodyum, Potasyum, Klor

Serum örneklerinden sodyum (Na), potasyum (K) ve klor (Cl) düzeyleri IDEXX VetStat Electrolyte and Blood Gas Analyzer OPTI-4 VS4-6894 model cihaz ile ölçüldü.

3.2. Yöntem

Hastalar 8 hafta süreyle ENA (0,5 mg/kg SID) veya PİMO'a (0,5 mg/kg S.I.D.) ek olarak furosemid (2-4 mg/kg) ile sağaltıma alındı. Tedaviye başlanmasından önceki ilk muayene 0. gün olarak kabul edilerek, 7. , 28. ve 56. günlerde tüm muayene işlemleri tekrarlandı.

3.3. İstatistik

Sağaltım grupları ve sağaltım dönemleri arasındaki istatistik sonuçlar saptanarak önem kontrolleri yapıldı. Sağaltımın başlangıcı ile sonucu arasındaki sonuçlar yanında vertebral kalp skoru, radyografik ve ekokardiyografi gibi özelliklerin istatistik analizi için SPSS 10.0 istatistik programında tekrarlı ölçüm varyans analiz yöntemi uygulandı. Kullanılan istatistiksel metodta “within subject effect” olarak ölçüm şeması “between subject effect” olarak da grup yer aldı. Her bir ölçüm zamanı için grubun etkisini ortaya koymak amacıyla bağımsız örnekleme t-testi uygulandı. ($p \leq 0,05$ anlamlı, $p \geq 0,05$ anlamlı değil, $p \leq 0,01$ yüksek derecede anlamlı). (Evrin ve Güneş 1994; Ekiz ve ark. 2012).

4. BULGULAR

4.1. Olguların Dağılımı

Çalışmada atriyo-ventriküler kapak yetersizliğine sahip 12 adet köpek kullanıldı. Bunlardan 6 adedi ENA (Grup A) ve 6 adedi PİMO (Grup B) ile sağaltıma alındı. 6 olgu A grubunda ve 6 olgu B grubunda furosemid kullanıldı.

Grup A ve B’de genel dağılım erkek ağırlıklı idi. (Grup A: 4/6, %66 ve Grup B: 6/6, %100). Grup A’da erkek hayvan 4/6 (%66) geri kalanı dişi 2/6 (%33) şeklindeydi. Grup B’de köpeklerin dağılımı 6 adet erkek (%100.) köpek şeklindedir. Grup A ve B’deki köpeklerin ırk, yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo. 4.1.’de verildi.

Grup A	Cinsiyet	Yaş	İrk
1	Erkek	18	Pekingese
2	Erkek	12	Samoyed
3	Dişi	9	Terrier
4	Erkek	11	Terrier
5	Dişi	10	Terrier
6	Erkek	8	C. King Charles
Grup B	Cinsiyet	Yaş	İrk
1	Erkek	13	M. Pinscher
2	Erkek	10	Terrier
3	Erkek	14	Poodle
4	Erkek	12	Pekingese
5	Erkek	12	M.Pinscher
6	Erkek	8	Alman Çoban Köpeği

Tablo.4.1. Grup A ve B’deki köpeklerin ırk, yaş ve cinsiyete dağılımı.

Grup A’da Terrier ırkı köpeklerin dağılımı %50 ve Grup B’de aynı ırka göre dağılım %16 olarak saptandı.

Grup A’daki köpeklerin yaş ortalaması 11,3 yıl, Grup B’deki yaş ortalaması ise 9,8 yıl olarak hesaplandı.

Ortalama canlı ağırlık Grup A’da 8,35 kg ve Grup B’de 10,3 kg olarak saptandı. 0. günden itibaren Grup A’ya enalapril (ENA) ve Grup B’ye pimobendan (PİMO) verildi. Çalışma sonucunda 56. günde, çalışma her iki grupta 6 hasta olması şeklinde tamamlandı. Çalışma boyunca hastalardan ölen ya da ötenazi yapılan olmadı.

4.2. Çalışma Boyunca Klinik Bulguların Seyri

Genel durum, gıda alımı, efor ve solunum güçlüğüne özellikle dikkat edildi. İlaç uygulamaya başladıktan sonra genel durumda iyileşmeler görüldü. Öksürük, efor kaybı, solunum güçlüğü ve gıda alımı takip edildi.

Grup A'da ENA ile sağaltıma başladığında 1/6 olguda (%16) genel durum bozukluğu mevcuttur. Sağaltıma başladıktan 7 gün sonra 1/6 olgu (%16) genel durum bozukluğu devam etmekteydi. 28 gün sonra bu olguda genel durum iyileşmesi saptandı. 0-7 gün içinde belirgin bir iyileşme sağlanmadı.

PİMO (Grup B) ile sağaltıma alınan 6 köpekten 2'sinde (%33) genel durum bozuk olmakla beraber 7. günden itibaren her iki olguda da belirgin bir düzelme ortaya kondu.

PİMO sağaltımına alınan B grubunda 2 olguda genel durum belirgin olarak iyileşti. 0 ve 7, 7 ve 28. günler arasında istatistiksel yönden önemli farklılık ortaya konamadı ($p \geq 0.05$).

Grup A'da ilk uygulama gününde yem tüketiminde azalma 1/6 olguda (%16) saptandı. İkinci muayenede 1/6 (%16) yem tüketiminde azalma devam etmekle beraber sağaltıma başladıktan 28 gün sonra yem tüketiminde azalma görülmedi.

B grubunda yem tüketiminde azalma sağaltıma başladığında 2/6 (%33) olguda görüldü. 7-28 günler arasında yem tüketiminde azalma ortaya konmadı. 2/6 olguda yem tüketimi arttı. Bunlardan 1 tanesi sağaltıma başladıktan 7 gün sonra daha iyi yem tüketmeye başladı. Bu grupta yem tüketimi arasındaki istatistiksel farklılık 0-7, 0-28 ve 0-56 günler arasında ortaya konamadı.

Grup A'da efora ödün verememe sağaltıma başladığında bütün olgularda 6/6 (%100) mevcuttu. ENA ile sağaltıma başladıktan 7 gün sonra 3/6 olguda efora ödün arttı. 28 gün sonra belirgin bir eforu tolere etme artışı saptandı. Merdiven çıkma iyileşti, yürüyüşe çıkarıldığında bedensel etkinlik artışı belirgin olarak gözlemlendi.

Grup B'de sağaltıma başladığında 5/6 olguda (%83,3) efora dirençsizlik söz konusu idi. PİMO ile sağaltıma başladıktan 7 gün sonra 3/6 olguda eforu tolere edememe ortaya kondu. PİMO sağaltımındaki olgularda 0-56 günleri arasında belirgin bir düzelme saptandı.

ENA uygulanan grupta sağaltıma başladığında 6/6 olguda (%100) öksürük mevcuttu. Sağaltıma başladıktan 7 gün sonra 2/6 olguda (%33) öksürük devam etmekte

idi. 28 gün sonra 1/6 olguda (%16) öksürük devam etmekte idi. 7-28 günler arasında öksürükte belirgin bir iyileşme ortaya kondu. 56. günde öksürük ortadan kalktı.

PİMO sağaltımına başlanan B grubunda 6/6 olguda (%100) öksürük mevcuttu. Yedi gün sonra semptomlarda düzelme olmasına karşın olgulardan 4/6 (%65) öksürük saptandı. Yirmi sekiz gün sonra 5/6 olguda (%83,3) öksürük ortadan kalktı. Grup B’de öksürük semptomu 0-56 arasında belirgin iyileşme saptandı.

Grup A’da sağaltıma başlandığında 1/6 olguda (%16) solunum güçlüğü mevcuttu. ENA uygulandıktan 7 gün sonra dispne devam etmekteydi. Solunum güçlüğünde 0 - 7. , 7-28. , 28-56. günler arasında belirgin bir iyileşme ortaya konamadı.

Grup B’de 2/6 olguda (%33) dispne semptomu mevcuttu. İlk kontrolde 2/6 olguda (%33) dispnenin devam ettiği görüldü. İkinci kontrolde solunum güçlüğü ortadan kalktı. Bu grupta 0-7. ve 7-28. günler arasında belirgin iyileşme görüldü.

4.3. Laboratuar Parametreleri

0. , 7. , 28. ve 56. günlerde A ve B gruplarında AST, ALT, üre, kreatinin, Na, K, Cl, LDH ve hemogram ölçümleri yapıldı..

4.3.1. Üre

Grup A’da 2/6 (%33) olguda 0. günde üre konsantrasyonu yüksek (>50 mg/dl) ölçüldü. Bunlardan biri 67 mg/dl (no. 6) diğeri 76 mg/dl (no. 2) saptandı. İlk kontrolde her iki olguda da üre konsantrasyonunun normale döndüğü belirlendi. Sadece 1 olguda (no. 4) 28. günde çok yüksek (305 mg/dl) üre değeri saptandı, aynı olguda 56. Günde durum devam etmekteydi.

Grup B’de sağaltıma başlandığında 2/6 (%33) olguda yüksek üre konsantrasyonu saptandı. Bunlardan birinde 114 mg/dl (no.1) diğeri 128 mg/dl (no.2) olarak ölçüldü. Olgulardan birinde 7 gün sonra üre değeri 56 mg/dl ve 2. Olguda 31 mg/dl’ye düştüğü görüldü. 2. olguda 56. günde üre değerinin tekrar yükseldiği belirlendi. 3 no.lu olguda 28. günde üre değeri yükselirken, 56. günde yine benzer seyirde devam ettiği gözlemlendi. Grup A ve Grup B kıyası yapıldığında önemli bir fark elde edilemedi.

4.3.2. Kreatinin

Grup A’da muayeneye başlandığında hiçbir olguda yüksek kreatinin değeri saptanmadı. Tedavi süresince 1/6 olguda 28 (7,3 mg/dl) ve 56. (7,1 mg/dl) günlerde kreatinin değerinin yükseldiği tespit edildi.

Grup B’de 1/6 (%16) olguda başlangıçta yüksek kreatinin (2,4 mg/dl) ölçülürken 7 ve 28. günlerde de değer referans sınırlar içinde ölçüldü. İstatistiksel olarak

anlamlı farklılık ortaya konamazken 56. günde aynı parametre 6,8 mg/dl'ye yükseldiği görüldü. Bir başka olguda ise 28 ve 56. günlerde üre değerinin 4 mg/dl üzerine çıktığı saptandı.

4.3.3. Laktat dehidrogenaz

Grup A'da sağaltıma başlandığında 5/6 (% 83,3) LDH değeri referans sınırların üzerinde olduğu saptandı. Sağaltıma başladıktan 7 gün sonra ENA verilen köpeklerden 2/6 olguda (%34) LDH'nin referans değerlerin altına düştüğü gözlemlendi. Muayenenin sonunda 6 olgudan 3 adedinde LDH değeri 100 U/L altında ölçüldü. 3 olgu yüksek değere sahipti.

Grup B'de 6/6 (%100) LDH değeri referans değerin üzerinde ölçüldü. 7. günde 5/6 olguda (%83,3) LDH değeri ≥ 100 U/L olarak ölçüldü. Çalışma sonunda yüksek değerlere sahip olguların LDH değerlerinde düşüş saptanırken referans değerlerin üzerinde olduğu ölçüldü. 1/6 olguda çalışma sonunda normal LDH değerleri bulunurken istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

4.3.4. Sodyum, Potasyum ve Klor

Grup A'da yer alan 6 köpekte sağaltıma başlandığında sodyum 2/6 (%33) olguda referans değerlerin altında saptandı. Sağaltımın 7.gününde 1/6 (%16,6) olguda yüksek sodyum değeri ölçüldü. Diğer bütün köpeklerde hem 7 hem de 28. günde sodyum değeri referans sınırlar içinde bulundu.

Grup B'de muayene başlangıcında 2/6 olguda (%33) hipernatremi, 1/6 olguda hiponatremi saptandı. 7.günde yapılan ilk kontrolde 2/6 olguda hiponatremi saptanırken, 4/6 olguda normal düzeylerdeydi. Çalışmanın 56. gününde 4/6 olguda (%66) düşük sodyum değeri ölçüldü. İstatistiksel olarak önemli farklılık ortaya bu grupta zamanın etkisi yönünden anlamlı farklılık ortaya kondu. ($p \leq 0,05$). Tablo. 4.2.

Grup A'da ilk muayenede 2/6 olguda (%33) hiperkalemi saptandı. 7. günde 1/6 olguda (%16) yüksek potasyum düzeyi ölçüldü. 28. günde tüm olgularda normal potasyum değeri saptandı. Son muayenede sadece 1 olguda hipokalemi tespit edildi. Potasyum düzeyleri açısından anlamlı istatistiksel sonuç alınmadı.

Grup B'de 6 olgudan 2 adedinde hiperkalemi saptandı (%33). 7, 28 ve 56. günlerde yapılan muayenelerde normal potasyum değeri saptandı. Her iki grup arasında anlamlı bir fark ortaya konamadı.

Ölçüm Zamanı/Gün	Grup A		Grup B		t-testi	Ana Etkilerin Anlamlılığı		
	Ort.	SH	Ort.	SH		Grup (G)	Zaman (Z)	G x Z
0	150,84	4,09	151,33	4,09	A.D	A.D	A.D	A.D
7	148,84	4,67	144,66	4,67	A.D	A.D	A.D	A.D
28	150,67	4,67	139,66	4,67	A.D	A.D.	0,04	0,006
56	153	4,49	137,33	4,49	0,03	A.D	A.D	A.D
Anlamlılık	A.D.							

Tablo. 4.2. Na düzeyinin istatistiksel analizi. (A.D. Anlamlı değil)

Grup A’da sağaltma başlandığında tüm olgularda normal klor değeri saptandı. 7, 28 ve 56. günlerde yapılan ölçümlerde 3/6 olguda yüksek ve diğer 3 olguda normal klor değeri ölçüldü. Tüm muayeneler sonucunda hiçbir olguda istatistiksel farklılık ortaya konamadı.

PİMO sağaltımının uygulandığı B grubunda başlangıçta tüm olgularda normal klor değeri saptandı. 7. günde 1/6 olguda hiperkloremi saptanırken diğer olgularda değerler referans sınırlar içindeydi. 28. günde klor değeri referans değeri 4/6 olguda referans sınırları üstünde saptandı. 56. günde 5/6 olguda yüksek değerler saptanmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlılık saptanamadı.

4.3.5. AST ve ALT

AST ve ALT değerlerinde Grup A ve Grup B’de istatistiksel anlamlı sonuçlar ortaya konamadı.

4.3.6. Hemogram

Hemogram bulguları açısından her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar alınamadı.

4.4. Elektrokardiyografik Bulgular

Bütün olgularda 0, 7. , 28. ve 56. günlerde iz kaydı yapıldı ve sinus aritmi saptandı. Pimobendan ve enalapril uygulanan köpeklerde kalp sıklığında (frekans) artış ortaya kondu. Gruplar arası istatistiksel farklılık elektrokardiyografik parametrelerde ortaya konamadı.

Grup A’da muayenenin başlangıcında olguların hepsinde kalp sıklığında artış, 120 atım/dk üzerinde ortaya kondu. Sağaltımdan 7 gün sonra da 4/6 olguda (%65) kalp sıklığındaki artış devam etmekte olup, 2 olguda normal sınırlarda saptandı. ENA ile

sağaltıma başlandıktan 28 gün sonra tüm olgularda kalp sıklığının referans değerler üstünde olduğu görüldü. Hiçbir olguda 7 gün sonrasında kalp sıklığında artışı ortaya konamadı. 28 gün sonra hiçbir olguda kalp sıklığı artışı saptanmadı. Grup A'da 0 ile 28. gün arasında kalp sıklığında belirgin olarak düşüş ortaya konmuş olsa da, istatistiksel fark ortaya konamadı. 28. ve 56. günlerde yapılan muayenelerde kalp sıklığı açısından istatistiksel olarak farklılık ortaya konamadı.

Grup B'de muayeneye başlandığında kalp sıklığı 3/6 (%50) olguda başlangıçta normal değerlerde iken 56. günde 1/6 olguda normal değerlerin altına (≤ 120 atım /dk) düştüğü görüldü. 3/6 olguda normalin üzerindeyken, diğer olgularda yüksek olarak saptanmıştır. Grup B'de kalp sıklığı açısından hiçbir istatistiksel farklılık ortaya konamadı.

4.5. Ekokardiyografik Bulgular

Grup A ve B'de bütün olgularda sağaltımdan önce 0, 7, 28 ve 56. günlerde sonografik muayene yapıldı. Özellikle ilgili parametreler olan LVIDd, LVIDs, IVSs, IVSd, LA/Ao oranı, LA mutlak ölçümü, % EF ve % FS değerleri ölçüldü.

Grup A'da muayene başlangıcında sağaltıma alınan olguların hepsinde (%100) sol atriyal dilatasyon ortaya kondu. Sağaltıma başladıktan 7 ve 28. günlerde 6 olguda LA büyüklüğü ölçüldü ve 5 olguda büyümenin devam ettiği, 1 olguda sağaltımın başlangıcına göre normal değere sahip olduğu ortaya kondu. 56. günde 4/6 olguda büyük ve 2 olguda bir önceki muayeneye oranla sol atriyum çapında küçülme ortaya kondu. Hastaların LA ölçümlerinde ilk muayene gününden itibaren azalmalar görülse de anlamlı istatistiksel sonuç elde edilemedi.

Grup B'de muayene başlangıcında 4/6 olguda LA büyük olarak saptandı ve ilk kontrolde ve 28. günde aynı durum devam ederken olgulardan 3/6'sında istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşüş saptandı. Çalışma sonunda benzer tablo devam etti.

A ve B grupları arasında yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Aort çapı ölçümlerinde, her iki grup arasında ve grupların kendi içindeki kontrollerinde belirgin sonuçlar elde edilemedi.

Grup A'da 6/6 (%100) LA/Ao oranında artış ($LA/Ao \sim 1.2$) olduğu ortaya kondu. Sağaltıma başladıktan 7. 28. 56. günler sonunda 4/6 olguda (%66) LA/Ao oranında artış devam etmekteydi. Tablo. 4.3.

Grup B’de çalışmaya başlandığında 4/6 olguda (%66) LA/Ao oranında artış ortaya kondu. Pimobendan uygulandıktan sonraki ilk muayenede 4/6 olguda (%66) oran artışının devam ettiği görüldü. Çalışmanın 28. gününde 3/6 olguda LA/Ao oranında artış devam ederken, 3/6 olguda LA/Ao oranında düşüş saptandı. 56. günde aynı parameter üzerinde yapılan ölçümlerde 28. gündeki oranın devam ettiği ortaya kondu.

Grup A ve Grup B arasında grup, zaman, grup-zaman ilişkileri yönünden anlamlı fark olmaz iken, her iki grupta LA/Ao oranında düşüş saptanmış bunun Grup A’da LA/Ao oranında istatistiksel anlamlı düşüş olduğu ortaya kondu. Aynı zamanda Grup A’da 28 ve 56. günler arasında anlamlı istatistiksel fark belirlendi. Bu durumda gruplar arasında 28. günde ($p \leq 0,05$) anlamlı sonuç elde edildi.

Ölçüm Zamanı/Gün	ENA		PİMO		t-testi	Ana Etkilerin Anlamlılığı		
	Ort.	SH	Ort.	SH		Grup (G)	Zaman (Z)	G x Z
0	2,28	0,24	1,45	0,24	0,03	A.D.	A.D.	A.D.
7	1,79	0,26	1,52	0,26	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.
28	2,1	0,22	1,41	0,22	0,05	A.D.	A.D.	A.D.
56	1,93	0,22	1,35	0,22	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.
Anlamlılık	A.D.							

Tablo. 4.3. LA/Ao istatistiksel analizi. Anlamlılık $p \leq 0,05$.

Grup A’da sol ventrikül iç çapı (LVIDd) ölçümü sağaltıma başlamadan önce 6 olguda yapıldı. Bu parameter başlangıçta 3/6 olguda canlı ağırlığa göre düşük ve diğer 3 olguda yüksek saptandı. 7. günde yapılan ölçümlerde benzer tablonun devam ettiği 28. günde 3/6 olguda büyümenin devam ettiği ortaya kondu. 0-28 ve 28-56. günler arasında istatistiksel yöntem anlamlı farklılık ortaya konmadı.

Grup B’de çalışmaya başlandığında LVIDd 5/6 olguda canlı ağırlığa göre küçük 1/6 olguda büyük (genişleme) belirtisi saptandı. 7-28 ve 56. günlerde benzer tablo devam etmekteydi.

Grup A ve Grup B’de yapılan bütün muayeneler sonucunda LVIDd değişkeninde istatistiksel olarak anlamlılık ortaya konmadı.

Grup A’da sağaltıma başlandığında 5/6 olguda (%83,3) LVIDs düşük saptandı ve 1/6 olguda canlı ağırlığa göre normal olarak ölçüldü. İlk kontrolde 4/6 olguda küçük ve 2/6 olguda normalin üstünde ölçüldü. Sağaltıma başladıktan 28 gün sonra 2/6 olguda

(%33) küçük ve 4/6 (%66) olguda büyük LVIDs kaydı yapıldı. Çalışmanın sonunda 4/6 olguda büyüme saptandı. Yedinci gününde 3/6 olguda (%50) büyük görüldü. 28 ve 56. günlerde yapılan ölçümlerde LVIDs değişkeninde artış devam etmekte olduğu saptandı. Grup içinde LVIDs değişkeninde artış olmasına karşın istatistiksel yönden anlamlı farklılık ortaya konamadı. İlk muayene bulgularına göre 2 olguda artış saptanırken 2 olguda küçülme ortaya kondu.

Sağaltımın başlangıcında Grup B’de 5/6 olguda (%83,3) LVIDs küçük, 1/6 olguda normal saptandı. İlk kontrol 4/6 olguda küçük ve 2/6 olguda normalin üstünde ölçüldü. Sağaltıma başladıktan 28 gün sonra 2/6 olguda (%33) küçük ve 4/6 olguda büyük LVIDs kaydı yapıldı. Çalışmanın sonunda 4/6 olguda büyüme, ilk muayene bulgularına göre 3 olguda büyüme ve bir olguda normal değer saptandı. 7. ve 28. Günler ile 56. gün arasında istatistiksel yönden LVIDs değişkeninde anlamlı farklılık ortaya konamadı.

IVSs ve IVSd ölçümlerinde anlamlı istatistiksel farklılıklar ortaya konamadı.

Grup A’da çalışmanın başlangıcında %EF değeri 6/6 olguda normal değerlerden ($\leq$ %65-69) yüksek (%74-97) olarak saptandı. İlk kontrolde 4/6 olguda normal değere düşerken 2/6 olguda referans değer üstünde görüldü. 28. günde yapılan ölçümlerde 3/6 (%50) olguda referans değer sınırlarında seyrettiği ve 56. günde 5/6 olguda artış saptandı. %EF değeri çalışmanın başlangıcında yüksek iken, enalapril kullanımından 28 gün sonra normal değere düştüğü fakat 56. günde yapılan muayenede tekrar artış ortaya kondu.

Grup B’de çalışmanın başlangıcında 3/6 olguda normalden yüksek değer (%75,5-93,6), bir olguda normal sınırda ve 2 olguda normalin altında (%26,5-50,5) %EF değeri ölçüldü. İlk kontrolde 5/6 olguda normal değer üstünde diğer bir olguda düşük ancak başlangıç değerine göre yüksek olarak ölçüldü. 28. günde 4/6 olguda yüksek, 1 olguda normal ve 1 olguda düşük (%50,7) olarak saptandı. Son kontrolde 5/6 olguda yüksek olarak ölçüldü ve 1 olguda düşük olduğu görüldü. 28. günden itibaren %EF değerinde artış ortaya kondu.

Genel olarak bakıldığında grup-zaman ilişkisi açısından Grup B’de 28 günde belirgin bir istatistiksel artış ($p \leq 0,05$) saptanırken, Grup A’da artış olmasına karşın istatistiksel anlamlılık saptanamadı.

Ölçüm Zamanı/Gün	ENA		PİMO		t-testi	Ana Etkilerin Anlamlılığı		
	Ort.	SH	Ort.	SH		Grup (G)	Zaman (Z)	G x Z
0	86,5	7,85	67,32	7,85	A.D	A.D	A.D	A.D
7	64,2	8,5	75,23	8,5	A.D	A.D	A.D	A.D
28	74,8	5,97	77,86	5,97	A.D	A.D	A.D	0,04
56	83,9	4,8	78,16	4,8	A.D	A.D	A.D	A.D
Anlamlılık	A.D.							

Tablo. 4.4. %EF istatistiksel analizi. Anlamlılık. $p \leq 0,05$.

EDV ve ESV ölçümleri, bilgisayara entegre edilmiş formüle göre saptandı. Her iki grupta da çalışmanın başlangıcı ile ara ölçüm günleri arasında ortaya çıkan farklılıklar hem olgu bazında hem istatistiksel yönden anlamlı sonuçlar ortaya koymadı.

Grup A'da sağaltımın başlangıcında 5/6 olguda (%67) %FS normalin üzerinde (≥ 40) artış ortaya kondu, 1 olguda normal saptandı. 7. günde %FS değerinde azalma ortaya kondu (2/6). 28. günde 3/6 (%50) olguda yüksek saptandı. Sağaltımın başlangıcında %74,9 olan değer %46,8'e ve 1 olguda çalışmanın kontrol günleri boyunca %33-35 düzeyinde devam ettiği görüldü. Bu farklılıklara karşın Grup A'da 0-7 ile 7-28 ve 28-56. günler arasında %FS değerinde istatistiksel olarak belirgin bir farklılık ortaya konamadı.

PİMO ile sağaltıma başlanan Grup B'de 3/6 olguda (%50) normalden yüksek FS değeri ölçüldü. Sağaltımı 5 olguda 7.gününde %FS değerinde artış ortaya kondu. 28 günde 4/6 (%64) yüksek değer saptandı. 56. günde 4/6 hastada %FS değeri yüksek saptandı. Bu verilere dayanarak muayene günleri arasında %FS değerinde istatistiksel farklılık ortaya konamadı. Ancak 1 olguda muayene başlangıcında %12,2 olan %FS değerinin sağaltımın %29,5 olduğu görüldü. Diğer 1 olgu da %24,5'ten sağaltımın 56. gününde %51,7'ye yükseldiği gözlemlendi.

4.6. Radyolojik Veriler

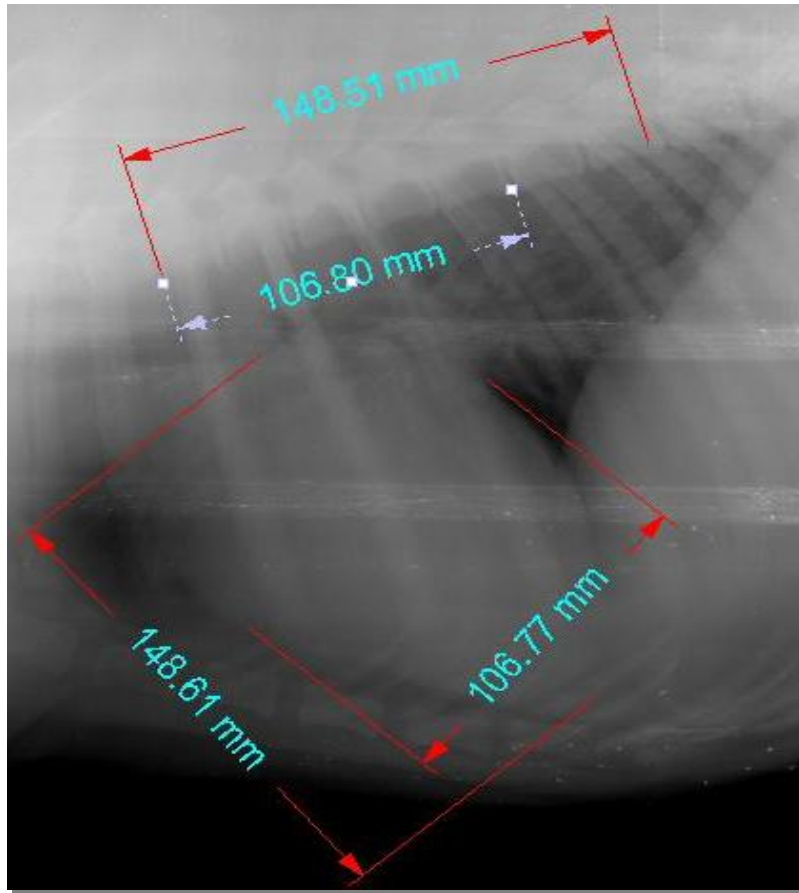
Her olguda radyolojik veriler sağaltımın başlangıcında, 7, 28 ve 56. günlerinde saptandı. Akciğer sahası ve kalp gölgesi VKS ve akciğer ödemi yönünden değerlendirildi. 56 gün devam eden sağaltım süresince kalp gölgesinde belirgin bir değişiklik ortaya konamadı.

Grup A’da çalışmanın başlangıcında 5/6 olguda VKS normal değerin ($9,7 \pm 0,5$) üzerinde ölçüldü. 7 ve 28. günlerde yine 5/6 olguda VKS değerinde farklılık ortaya konamazken, 56. Günde yapılan muayenede bu oran 4/6 şeklinde saptandı.

Grup B üzerinde yapılan VKS ölçümlerinde, muayenenin başlangıcında 5/6 olguda normalden yüksek olarak saptandı. 7. günde 3/6 olguda ortalama değer 10,8 iken, 28. günde ortalama 10,35 olarak devam ettiği görüldü. 56. günde 4/6 olguda VKS değerinin normal sınırlar içinde olduğu sonucu elde edildi.

A ve B grupları arasında son muayene gününde istatistiksel olarak anlamlı farklılık ortaya konamadı.

Çalışmaya alınan 12 adet köpeğin hepsinde akciğer ödeme belgeleri radyolojik değişiklikler ortaya kondu. ENA ve PİMO grupları arasında akciğer sahasında belirgin iyileşme her iki grupta da 7 günden itibaren ortaya kondu. Grup A’da bu değişiklik 7. günden itibaren belirgin olarak radyolojik muayenede izlenirken, Grup B’de de benzer değişiklikler saptandı.



Şekil. 4.1. Bir hastada VKS metodunun uygulanması.

4.7. NYHA- Katılım

Grup A ve grup B'de bulunan tüm köpekler NYHA I-IV aralığında sınıflandırıldı.

Grup A	0	7	28	56
NYHA I	0/6	0/6	0/6	0/6
NYHA II	4/6	5/6	5/6	5/6
NYHA III	2/6	1/6	1/6	1/6
NYHA IV	0/6	0/6	0/6	0/6
Grup B	0	7	28	56
NYHA I	0/6	0/6	0/6	0/6
NYHA II	3/6	3/6	4/6	6/6
NYHA III	3/6	3/6	2/6	0/6
NYHA IV	0/6	0/6	0/6	0/6

Tablo. 4.5. Olguların NYHA'ya göre dağılımları.

5. TARTIŞMA

AV kapak yetersizlikleri geriyatrik hastalarda en sık karşılaşılan ve kronik ilerleyici yapıdaki hastalıklardan biridir (Buchanan 1977, Atkins ve ark. 2009, Borgarelli ve ark. 2012). Günümüzde iyi yaşam ve bakım koşulları sayesinde köpeklerin de insanlardaki gibi ömürleri gün geçtikçe uzamakta ve kliniklerimizde bu tür geriyatrik hastalıklarla karşılaşma sıklığı artmaktadır. Buna karşın bu hastalıklarla mücadele etmek ve hastaların yaşam kalitelerini artırmak üzere geliştirilmiş olan birçok ilaç hali hazırda klinik uygulama güçlükleri ve keşfedilmemiş etkileriyle bilimsel çalışmalara açık halde beklemektedir. Veteriner kullanım sahasında henüz yeni olarak tanımlayabileceğimiz PİMO etken maddesine sahip Vetmedin® Boehringer Ingelheim üzerinde mevcut birçok çalışma yapılmış iken ENA ile karşılaştırmalı kısa dönem tedavisindeki etkinliğini ortaya koymak adına bu çalışma programımızı geliştirdik. Çalışma kapsamında, polikliniğimize getirilen ve atriyo-ventriküler kapak yetersizliğine sahip olgularda 8 hafta süreyle ENA ve PİMO etken maddelerini sağaltım amacıyla kullanarak, takiplerini klinik muayene, ekokardiyografi, radyografi, elektrokardiyografi, hematoloji ve biyokimyasal tetkikler yaparak bunların etkileri gözlemlendi.

Kersten ve Tobias (1992), köpeklerde kalp yetersizliği olgularının sağaltımında bulunmuşlardır. Kalp yetersizliğinin standart sağaltımı digoxin ve furosemid ile yapılmaktadır. Buna karşın günümüzde farklı farmakolojik etkiye sahip değişik ilaçlardan yararlanılmaktadır. Özellikle vazodilatatif etkili ilaçlar devreye girmiş bulunmaktadır. 1998 yılından beri köpeklerin kalp yetersizliği olgularında PİMO pozitif inotropik ve vazodilatatif etkisi nedeniyle tercih edilmektedir. (Bergler-Klein ve ark. 1992, Fitton ve ark. 1994, Smith 2005, Lombard ve ark. 2006, Atkinson ve ark. 2009).

Çalışmadan amaç; köpeklerin atriyo-ventriküler kapak yetersizliği olgularında pimobendanın etkinliğini enalapril ile kıyaslamaktır. Pimobendan etken maddesinin günlük dozu 0,3-0,6 mg/kg aralığında önerilmektedir. (Fuentes ve ark. 2002). Bu çalışmada, tek doz 0,5 mg/kg sabahları bir miktar gıda alımını takiben verilmesini önerdik. Cohn (1996), diüretikleri sadece durgunluk (ödem) olgularında önermektedir. Çalışmada diüretik olarak furosemid kullanıldı. Olguların ağırlıklı olarak NYHA II ve III sınıfında olması nedeniyle çalışmada tüm hastalarda furosemide 2-4 mg/kg olarak kullandık. Kalp yetersizliği olgularında plazebo yaklaşımı etik olmadığından rastgele

olgular seçildi. Pimobendan kullanan hastalara özellikle palatabl tablet formunun kullanılması önerildi, enalapril tablet formunda kullanıldı.

AV kapak yetersizliğine sahip 12 adet köpek çalışmaya katıldı. Grup A (6 adet köpekte enalapril) ve Grup B (6 adet köpekte pimobendan) olarak ayrıldı. Çalışmada Grup A'dan 6 adet ve grup B'den 6 adet değerlendirmeye alındı. Her iki grupta olguların büyük çoğunluğu erkek köpekti (%83,3). Bu sonuç köpeklerin AV kapak hastalıkları üzerinde yapılan diğer çalışmalarla paralellik arz etmektedir (Detweiller 1962; Kertsen 1994; Allworth ve ark. 1995; Ripken 2002; Zacherl; 2004). Grup A'da 4/6 köpek, Grup B'de 6/6 köpek olmak üzere toplam 10 adet erkek ve 2 adet dişi AV kapak yetersizlikli köpek çalışmaya katıldı.

Bizim çalışmamızda Grup A'da ortalama yaş 11,3 yıl Grup B'de 9,8 yıl olarak saptandı. Benzer çalışmada saptanan yaş aralığı ortalama 11 yıl ($11,6 \pm 2,1$) olarak saptanmış bulunmaktadır. Ripken (2002). Bu veri atriyo-ventriküler kapak hastalıkları yaşlı köpeklerde görüldüğünü doğrulamaktadır Bu sonuç aynı zamanda diğer çalışmalarda (Detweiler ve ark. 1960; 1962, Kertsen ve ark. 1969) ortaya konmuş bulunmaktadır. Oullet ve ark. (2009) köpeklerin asemptomatik mitral kapak hastalıklarında bu yaştan 5-16 yaş olduğunu bildirmektedir.

AV kapak yetersizliğinin küçük ve orta boy köpek ırklarında şekillendiği (Ör. Terrier, Miniature Pinscher) (Detweiler 1960; Deckinger 2003; Eichenlaub 2003) büyük köpek ırklarında çok ender meydana geldiği bildirilmektedir. Çalışmamızda biz de bu özelliği doğrulamış bulunmaktayız. Çünkü çalışmaya alınan 12 köpeğin %83'ünü küçük boy ırktaki köpekler, geri kalanını da orta boy köpekler oluşturdu. Bu sonuç diğer çalışmaların sonuçlarıyla benzerlik içermektedir. Fakat Detweiler (1962) mitral kapak endokarditini Cocker Spaniel'de sık şekillendiğini bildirmektedir. Bizim çalışmamızda bu ırka ait olgu yer almamaktadır. Kaynaklara genel olarak bakıldığında (Baloi 2003; Deckinger 2003; Leber 2003; Zacherl 2004) diğer köpek ırkları olan Boxer, Daschund, Jack Russel Terrier, Golden ve Labrador Retriever'larda kalp hastalıklarının çok şekillendiğini bildirmektedirler.

Bazı çalışmalarda ACE inhibitörlerinin yan etkileri vurgulanmaktadır. (Bench Study Group 1999; Lombard ve ark. 2000). Bu çalışmada ENA uygulanan Grup A'da ve PİMO uygulanan grup B'de hiçbir yan etki ile karşılaşılmadı. Ancak bu ilaç ile yapılan bazı çalışmalarda hiçbir yan etki saptanamazken (Fuentes, 1998) bazılarında da yan etkinin olduğu (Poulsen-Nautrup ve ark. 1998) bildirilmektedir. Genelde PİMO iyi

tolere edilen kalp ilacı olarak vurgulanmaktadır (Kitzen ve Winbury 1989; Fuentes ve ark. 1998; Lombard ve ark. 2006).

NYHA'ya göre çalışma I-IV aralığında sınıflandırıldı. Pitch-Study Group (Lombard ve ark. 2000) çalışmasında kalp hastalıklı köpekler NYHA III-IV ve Bench Study Group (1999) çalışmasında NYHA II-IV aralığında bulundu. Yapılan çalışmada hastaların NYHA'ya göre dağılımı II-III sınıflarındaydı. NYHA derecelendirilmesi subjektif kriterlerin (efor, öksürük, solunum güçlüğü ve iştah) değerlendirilmesine dayanmaktadır. (Tablo. 2.1.)

Muayene günleri olan 0, 7, 28, ve 56. günlerde genel durum, solunum güçlüğü, öksürük, bedensel etkinliğe ödün verememe ve yem tüketimi gibi genel semptomlar araştırıldı. Her iki grupta da sağaltım süresi boyunca (28 gün ve 56 gün) yukarıda sayılan semptomlarda belirgin iyileşme ve genel durumda düzelme ortaya kondu. İki grup arasında hiçbir klinik bulguda belirgin farklılık ortaya konamadı.

Sağaltıma yanıt, hasta sahiplerinden edinilen anamnez bilgilere göre Grup A'da 1/6 olguda 7 gün sonra genel durum bozukluğu devam etmesine karşın Grup B'de 7. günden itibaren düzelme ortaya çıkmaya başladı. Miksomatöz kapak dejenerasyonlarında ENA kullanılarak yapılan çalışmalarda, genel durumda 0 ile 28 gün arasında anlamlı ($p \leq 0,001$) iyileşme olduğu bildirilmektedir. (Bessmann 2002; Ripken 2002). Aynı çalışmalarda PİMO grubunda 7. gün sonunda belirgin iyileşme elde edilemediği bildirilmesine rağmen biz 7. günde 2/6 olguda 7-28 günlerde ve 56. gün sonunda Grup A ile karşılaştırıldığında benzer iyileşme tespit ettik. PİMO etken maddesinin uzun süreli tedavilerde daha etkin olduğunun bildirildiği çalışmalar (Fuentes ve ark. 2002; Chetboul ve ark. 2007) doğrultusunda bu sonucun ortaya konduğu düşüncesindeyiz.

Grup A ve B'de olguların hepsinde başlangıçta öksürük mevcuttu. ENA uygulanan köpeklerde 7. günden sonra 2 olguda öksürük devam ederken, 56. günde tamamen ortadan kalktı. PİMO uygulanan köpeklerde ilk kontrolde 4 olguda öksürük devam ederken, 28. günden sonra öksürük ortadan kalktı. Her iki grupta da son kontrolde öksürük saptanmadı. Öksürüğün, ENA ve PİMO gruplarında 0-7 ve 7-28 günler içinde anlamlı ($p \leq 0,05$) olarak azaldığı, enalpril grubunda 7. Günden itibaren çok anlamlı ($p \leq 0,01$) olarak ortaya konurken, PİMO grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan ($p \geq 0,05$) sonuçlar bildirilmektedir. (Assmann 1991; Asanoi 1994; Bessmann 2002; Ripken 2002). Lombard (2006) ise BNZ (ACE) ile yaptığı karşılaştırmalı

çalışmada PİMO 7. günde öksürük üzerine daha etkili olduğunu ortaya koyarak bizim çalışmamızdan farklı bir sonuç elde etmiştir. Çalışmaların çoğunda, NYHA III-IV olgularında furosemid kullanıldığından bu farklılığın ortaya çıktığı görüşündeyiz. Çünkü biz çalışmanın başlangıcından itibaren bütün olgularda furosemid kullandık, bu şekilde oluşan pulmoner ödemin rezolusyonunu erken sağladık. Diğer çalışmalarla aramızdaki gün farklılığının nedeni olarak baştan beri furosemid kullanılması görüşüne vardık. Furosemid uygulamanın öksürük semptomu üzerindeki pozitif etkisi iyileşme oranını ve genel durumda düzelmeyi hızlandırıcı olarak bulundu.

ENA ve PİMO sağaltımına alınan köpeklerde sağaltım süresi boyunca solunum güçlüğü önemli bir semptom teşkil etmediğini bildirilmektedir. (Chetboul 2007; Oullet 2009). Grup B’de 7. günden itibaren 28. sağaltım gününe kadar solunum güçlüğünde belirgin bir azalma ve istatistiksel olarak belirgin düzelme ortaya konarken ENA grubunda anlamlı değildir. Bu nedenle PİMO’nın 28 gün sonunda ve devamında solunum güçlüğüne, pozitif yönde daha etkili olduğu sonucuna vardık. Çalışmamızın Ripken (2002)’nin çalışmasıyla paralellik gösterdiği saptandı.

Yem tüketimi her iki grupta da arttı. Grup A’da 7. günde belirgin bir artış ortaya konamazken, 7 - 56 gün arasında yem tüketiminde belirgin artış ortaya kondu. Buna karşın PİMO grubunda sağaltıma alınan 2/6 olguda başlangıçta yem tüketimi az iken, 7. günden itibaren yem tüketiminde artış tespit edildi. Yem tüketimi genel durum düzelmesi ile doğrudan ilişkili olmakla beraber sorgulanması gereken bir değişken olarak bakmaktayız. Çünkü yaşam kalitesini artırmanın önemli değişkenidir. Diğer çalışmalarda bu hususu destekler niteliktedir. (Assmann ve ark. 1991; COVE Study Group 1995; IMPROVE Study Group 1995; Hamlin 1996; Poulsen-Nautrup ve ark. 1998).

Her iki grupta da efora ödün verememe, sağaltım uygulaması süresince, sağaltımın 7. gününden itibaren belirtileri olan merdiven çıkma, yürüyüş gibi bedensel etkinlik, pozitif yönde artış göstermiştir. Lombard, (2006) 56. günde benzer sonuçlar elde etmiştir.

Bütün olgulardan 0, 7, 28 ve 56. günlerde kan alınarak hemogram, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, LDH, AST ve ALT ölçümleri yapıldı. Laboratuvar parametrelerinden sodyum dışında hiçbirinde istatistiksel anlamlı farklılık ortaya konamadı.

Ripken, (2002) ENA grubunda üre konsantrasyonunda artış saptamıştır. Aynı çalışmada 0 ile 7 gün arası yüksek anlamlı iken, 7. gün sonra 60.1 mg/dl'ye çıktığını ve 28 günü sonunda 54.7 mg/dl'e indiğini ortaya kondu. Azotemili olgu sayısı başlangıçta 6/21 (%29) iken ilk kontrolde bu sayı 8/19 (%42) çıktığını bildirmektedir. Çalışmamızda sadece Grup A'da 1 olguda 28. günde çok yüksek (305 mg/dl) üre değeri saptandı, aynı olguda benzer değer 56. günde de devam etmekteydi.

Yine aynı araştırma, PİMO uygulanan köpeklerde 7 ve 28 günler arasında anlamlı olmayan düşme ($p \leq 0.05$) saptandığı, 28 gün sonra 4/17 (%24) olguda üre konsantrasyonun yüksek olduğunu bildirmektedir. Bu çalışma serumda düşük ortalama üre değeri 39,9 mg/dl ve ilk muayenede ölçülen ortalama üre değerini 45.4 mg/dl olarak bildirmekteyken, çalışmamızda 1 olguda 114 mg/dl, diğer bir olguda 128 mg/dl olarak ölçtük, iki olguda da 7. günde üre değerinin düştüğü ve 56. günde tekrar yükseldiği tespit edildi.

Serumda üre konsantrasyon artışı fizyolojik nedenlerden ileri gelebilir. Örneğin proteinden zengin gıda tükettikten birkaç saat sonra veya endojen protein katabolizmasına bağlı olarak (ateş, iç kanama, doku yıkımı) veya kortizon uygulamalarından kaynaklanır. Patolojik üre artış nedeni ise, prerenal, renal veya postrenal nedenlerden kaynaklanır. Serumda üre artış nedeni olan prerenal nedenler elektrolit denge bozukluğu ve kardiyak çıkışta düşüşe neden olan kalp yetersizliği hipovolemi olgularıdır. Bu çalışmada yem tüketimi devamlı izlendiği için üre konsantrasyonundaki azalma veya artış doğrudan atriyo-ventriküler kapak yetersizliklerinden kaynaklanan kalp yetersizliğine dolayısıyla kardiyak çıkışta düşüşe bağlanmaktadır. ENA grubunda üre konsantrasyonunda artış nedeni ortaya konamamış olup, dolaşım bozukluğu ile ilişkili olabileceği, araştırılması gerektiği sonucuna varıldı. Çalışmada her iki gruptaki üre değişikliklerinin ilaç kullanımına ilişkin olmadığı sonucuna varıldı. Buna rağmen ENA uygulanan olgularda böbrek işlevinde azalma olduğu bildirilmektedir. (McDonald ve ark. 1987; Häggström ve ark. 1996). Yine çalışmamızda PİMO ve ENA uygulamada biyokimyasal kan bulgularına göre böbrek üzerine olumsuz etki saptanmamıştır. Bergler-Klein ve ark. (1992) kronik kalp yetersizliği olgularında uzun süre PİMO kullanmış, 6 ay boyunca hiçbir belirgin böbrek değişikliği ortaya konmadığını bildirmektedir.

Ripken (2002), kreatinin değerinin ENA kullanılan grupta belirgin farklılıklar içermediğini, aynı çalışmada PİMO kullanılan muayene günleri arasında da kreatinin

değeri yönünden hiçbir istatistiksel farklılık ortaya konmadığı bildirilmektedir. Biz de çalışmamızda Grup A'da 28. ve 56. günlerde kreatinin değer artışı, Grup B'de tek bir olguda kreatinin artışı saptanmış bulunmaktadır. Bu verilerin diğer çalışmalarda belirtilenlere paralel olduğu sonucuna varıldı. Leddy ve ark. (1983), Pulsen Nautrup ve ark. (1998), Lombard, (2000).

Sodyum (Na) açısından her iki grup değerlendirildiğinde gruplar bazında fark bulunamazken zamanın etkisinin $p \leq 0,05$ düzeyinde anlamlı olduğu ve grup-zaman ilişkisinde $p \leq 0,001$ düzeyinde yüksek derecede anlamlılık ortaya kondu. Grup A'da zaman etkisi önemsizken, Grup B'de zamana bağlı önemli azalma saptandı. Bu düşüş 0-7. günlerde ve 7-28. günlerde önemliyken 28-56. günlerde önemsiz olarak saptandı. Bu durumda ilk üç kontrol Grup A ve Grup B'de arasında önemsiz, son ölçüm zamanında Grup B'de daha düşük Na düzeyi nedeniyle önemli bulundu. Fusellier ve ark. (2008) sağlıklı Beagle ırkı köpeklerde PİMO kullanarak 1 hafta sonunda sodyum düzeylerinde anlamlı düşüş ya da artış tespit etmediklerini bildirmektedir. Biz çalışmamızda bulunan sonuçlara göre, ilacın sodyum üzerindeki etkisinin, AV kapak yetersizliğine sahip olgularda furosemid ile birlikte kullanımına bağlı olabileceği düşüncesindeyiz.

Klor ölçümlerinde istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı sonuç edinilemedi.

Çalışmamızda her iki grupta da başlangıçta 2'şer olguda hiperkalemi saptadık. Grup B'de diğer kontrol günlerinde normal saptanırken, Fusellier ve ark. (2008) çalışmasında PİMO kullanan sağlıklı deneklerde 7. günde anlamlı düzeyde düşüş olduğu bildirilmiştir. Bu da bizim çalışmamızla hiperkalemili hastaların potasyum seviyelerinin düşüşü ile paralellik sağlarken, bizim olgularımız da furosemid de kullanıldığı için bu düşüş etkisinin doğrudan PİMO ile ilişkili olamayacağı sonucuna vardık. Grup A'da 1/6 olguda (%16) yüksek potasyum düzeyi ölçüldü. 28. günde tüm olgularda normal potasyum değeri saptandı. Son muayenede sadece 1 olguda hipokalemi tespit edildi. Potasyum düzeyleri açısından anlamlı istatistiksel sonuç alınamadı. ENA kullanılarak yapılan çalışmalarda yan etki olarak hiperkalemi saptanmıştır. (COVE Study Group 1995; IMPROVE Study Group 1995; Häggström ve ark., 1996). Artış nedeni glomeruler filtrasyon oranında azalma olarak ileri sürülmektedir. Biz çalışmada olguların hepsinde loop diüretik furosemid kullandık. Furosemid elektrolit dengeyi etkileyerek potasyumun böbrek tubullerinden geri emilimini kısmen engellemekte ve serum potasyum düzeyinde düşüşe neden olmaktadır.

Bu nedenle ENA gibi ACE inhibitörü kullanılan köpeklerde düzenli elektrolit ölçümlerinin yapılması ve uygun doz seçimi gerektiği sonucuna varıldı. Häggström ve ark. (1996) özellikle furosemid ile kombine edilen sağaltım elektrolitlerin kontrolünü önermektedir.

0, 7, 28 ve 56 günlerde iz kaydı yapıldı. ENA ve PİMO grubunda sinüs aritmi saptandı.

PİMO ve ENA uygulanan köpeklerde başlangıçta kalp frekansı yüksek olarak saptandı (≤ 120 atım/dk). Denemenin 2. Kontrolünde her iki grupta istatistiksel yönden anlamlı olmayan düşüş ortaya kondu. 28. ve 56. günler sonunda kalp sıklığı açısından Grup B’de sadece 2 olguda frekans artışı saptandı.

Bergler-Klein ve ark, (1992) PİMO proaritmojen etkisinin olmadığı bildirmektedir. ENA kullanılarak yapılan çalışmalarda (Levine ve Cohn 1982; Leddy ve ark. 1983; IMPROVE Study Group 1995; Häggström ve ark. 1996) kalp sıklığında düşüş vurgulanmaktadır. Her ne kadar 0 ile 7 gün arasında PİMO grubunda kalp sıklığında düşüş saptanmış olsa da anlamlı değildir. 28 gün boyunca PİMO verilen köpeklerde kalp sıklığında değişiklik ortaya konmamıştır (Asanoi ve ark. 1994).

Kalp frekansı sempatik ve parasempatik lifleri içeren vejetatif sinir sistemi tarafından düzenlenir. Vejetatif sinir sistemi üzerinde stres, bedensel etkinlik veya kalp yetersizliği gibi dış etkenler etkilidir. Bu nedenlere bağlı olarak kalp sıklığı artar. Tilley, (1989).

Taşikardi olgularında ilaçlarla kalp sıklığını düşürmek kan devinimsel yapının düzelmesini sağlar. Bu çalışmada ENA veya PİMO kullanılarak her iki ilacın hemodinami üzerindeki etkinliği saptanmış ve referans sınırlar içinde olması sağlanmıştır.

Taşikardili köpeklerde kalp sıklığını düşürmek için pimobendan önerilmektedir. (Bergler-Klein ve ark. 1992; Asanoi ve ark. 1994; Fuentes ve ark. 1998; Chetboul ve ark. 2007). Digoxin ile PİMO kıyasının yapıldığı çalışmada Poulsen-Nautrup ve ark. (1998), PİMO sağaltımına başlandığında kalp sıklığının düştüğünü bildirmektedir. Fitton ve Brogeden (1994) kalp yetersizliği olgularında yük artışından ileri gelen kalp sıklığını sınırlandırdığını ileri sürmektedir.

0, 7, 28. ve 56. günlerde sol ventriküler parametreler , sol atriyumun aort köküne oranı üçer kez ölçülmüştür. % FS ve % EF hesaplanmıştır.

Grup A'da sağaltıma başladıktan 28 gün sonra %FS değerinde istatistiksel yönden anlamlı olmayan düşüş ($p>0.05$) saptanmıştır. Bizim alışmamızda ACE inhibitörlerinin %FS üzerinde istatistiksel olarak değerikliğe neden olmadığı ortaya kondu. Benzer tablo (Allworth 1995; Morisse ve Kersten 1995) tarafından da vurgulanmaktadır. Bizim alışmamızda PİMO kullananlarda % FS değerı kontroller boyunca olgu sayısının az olması sebebiyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da artış göstermiştir. Lombard ve ark. (2006), PİMO kullanan olgularda 7. günde başlangıç gününe göre % FS artışında anlamlı farklılık ortaya koymuşlardır.

Hggstrm ve ark. (1996) tarafından kalp yetersizliği semptomları gösteren Cavalier King Charles ırkı köpeklerde enalapril+furosemid uygulanmasında LVIDd ve LIVDs'de çaplarında 5 ay sonunda anlamlı düzeyde büyüme ortaya koyarken biz alışmamızda Ripken, (2002)'de belirtildiği gibi 56 gün sonunda benzer bulguları ortaya koyamadık.

Grup A ve Grup B arasında grup, zaman, grup-zaman ilişkileri yönünden anlamlı fark olmaz iken, her iki grupta LA/Ao oranında düşüş saptandı ve bunun Grup A'da LA/Ao oranında istatistiksel anlamlı düşüş olduğu ortaya kondu. Aynı zamanda Grup A'da 28 ve 56. günler arasında anlamlı istatistiksel fark belirlendi. Bu durumda gruplar arasında LA/Ao düşüşünde enalapril kullananlarda pimobendan kullananlara göre 28. günde ($p\leq 0,05$) anlamlı sonuç elde edildi. Ripken, (2002) 28. günde yaptığı LA/Ao oranında $1,55\pm 0,4$ oranını elde etmiştir. Çalışmamızda Grup A'da $2,1\pm 0,22$ ve Grup B'de $1,41\pm 0,22$ olarak ölçtük. ENA grubunda ilk gündeki ölçüme göre anlamlı sonuç elde edilirken pimobendan grubunda fark ortaya konamadı. Lombard ve ark. (2006) BNZ ve PİMO ile yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada PİMO grubunda BNZ grubuna göre LA/Ao oranında 56. günde anlamlı farklılık ortaya koyduklarını bildirmişlerdir. Bu değerlerin hepsi bütün memelilerde LA/Ao 1,2 olması gerekirken artmış olduğu görülmektedir.

Sol ventrikül kas liflerinin kasılma endeksi olan %EF değerı $\leq 65-69$ olarak bildirilmektedir. (Thomas ve ark. 1993; Bilal 2011 pp. 258). Her iki grupta da sağaltıma alınan olgularda başlangıçla sonuç arasında istatistiksel önem saptanmamış olmakla beraber normal değerlerin üzerinde bulunmuştur. Grup-zaman açısından % EF değerlendirildiğinde PİMO grubunda 28. günde ($p\leq 0,05$) anlamlı artış belirlenmiştir. Oullet ve ark. (2009), asemptomatik mitral kapak hastalıklarında PİMO alan olguların

kontrol grubuna göre değerlendirildiğinde % EF ölçümlerinde 30. günde belirgin artış saptadıklarını bildirmektedir. Bu veriler çalışmamızla paralellik göstermektedir.

ENA ve PİMO grupları arasında akciğer sahasında belirgin iyileşme her iki sağaltım grubunda da 7. günden itibaren ortaya kondu. Grup A’da bu değişiklik 7. Günden itibaren belirgin olarak radyolojik muayenede izlenirken, Grup B’de de benzer değişiklikler saptandı. Hipo- veya hipervasküler oluşum şeklinde ortaya çıkan edinsel kalp hastalıklarının radyolojik belirtisi akciğer damarlarında dolgunluk (stasis), genişleme, geçiş (şant) ve odacık genişlemeleri şeklindedir. Bu tablo vasküler pattern olarak tanımlanır. Ödem sıvısı interstisyel boşluğa (intesitisyel pattern) ve alveolar boşluğa geçerek normal bronşiyal patternde artışa neden olur. Bronşiyal duvarlar kalınlaşır veya opazite artışı söz konusudur. (Bilal 2011 pp. 60-61).

Ripken, (2002) akciğer sahasında her iki grupta da 28. günden itibaren belirgin iyileşme sağladığını belirten çalışmasına karşın biz her iki grupta da furosemid kullandığımızdan daha erken dönemde (7. gün) sahadaki bu iyileşmeyi ortaya koyduk Her iki etken maddenin VKS yönünden gruplar arasında istatistiksel bir farklılık oluşturmadığını yine etken maddelerin VKS’nun azalmasında etkili olduğu görüşündeyiz. Oullet ve ark. (2009), VKS üzerinde PİMO kullanımında belirgin istatistiksel fark ortaya koymadıklarını bildirmektedir.

Her iki grupta da klinik semptomlarda iyileşme ortaya kondu. I-IV olguları içinde ENA grubu daha düşük başarı sağlarken, PİMO grubu daha etkili bulunmuştur. AV kapak yetersizliklerinden kaynaklanan kalp yetersizliği olgularında her ikisi de kullanılır. PİMO genel durum, egzersiz, solunum güçlüğünde belirgin bir iyileşme sağlarken, yaşam kalitesini artırır ve az miktarda yan etkiye sahiptir. Bu çalışmada biz PİMO yan etkisini saptayamadık.

Sonuç olarak,

Anlamlı bulunan, %EF değerinde artış; Na değerinde düşüş PİMO grubunda, LA/Ao anlamlı düşüş; ENA grubunda ortaya kondu. Üre konsantrasyonu PİMO grubunda 2 olguda yükseldi. ENA grubunda bu artış, çalışmanın başlangıcında 2 olgu şeklindeyken, sonuna doğru farklı tek bir olguda çok yüksek değer (305 mg/dl) ölçüldü. Furosemid’in etkisine bağlı akciğer ödeminde rezolusyon 2. kontrolden itibaren sağlandı. Furosemid uygulamanın öksürük semptomu üzerindeki pozitif etkisi iyileşme oranını ve genel durumda düzelmeyi hızlandırıcı olarak bulundu. VKS’de belirgin bir

değişiklik ortaya konamadı. Bu sonuçlar kapsamında ENA ve PİMO'nun atriyo-ventriküler kapak yetersizliklerinin tedavisinde etkili olduğu görüldü. Bu etken maddelerin NYHA I olgularında furosemid ile kombine edilmesinin zorunlu olmadığı, ancak II, III ve IV'de kombinasyonun iştahı artırması, öksürük, efor dispnesi ve taşikardinin ortadan kalkmasına katkı sağlayacağından bu olgularda kombine edilmesi gerektiği sonucuna varıldı. Bütün olgulardan 0, 7, 28 ve 56. günlerde kan alınarak hemogram, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, LDH, AST ve ALT ölçümleri yapıldı. Laboratuvar parametrelerinden sodyum dışında hiçbirinde istatistiksel anlamlı farklılık ortaya konamadı. Özellikle laboratuvar parametrelerinden elektrolitler (Na, K, Cl), üre, kreatinin parametrelerinin monitorize edilmesi sonucuna varıldı. ACE inhibitörü ENA ve PİMO sağaltım uygulamaları arasında, kullanılan köpeklerde düzenli elektrolit ölçümlerinin yapılması ve uygun doz seçimi gerektiği sonucuna varıldı. Çünkü ENA'in yan etki olarak hiperkalemiye neden olduğu bildirilmiştir.

Daha verimli sonuçlar elde edilebilmesi için daha çok hasta sayısının gerekliliği düşüncesindeyiz. Benzer hastalık gruplarında sağaltım denemelerinin daha uzun süreli yapılması gerektiği sonucuna vardık. Ancak bu tür hastalıklar en başta da belirtildiği gibi geriyatrik hastalar ağırlıklı olması nedeniyle kontrollü tedavi çalışmalarını kısıtlamaktadır. PİMO etken maddesine sahip Vetmedin®'in ülkemizde satışa sunulmasının ardından bu ilaçla yapılacak çalışmaların gelecek yıllarda önü açık bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

Acquired Valvular and Endocardial Diseases. (2003) Nelson, R.W. (Ed). ve Couto, C.G. *Small Animal Internal Medicine*. Missouri: Mosby; 139-150.

Adin, D. B. (2009). Tricuspid Valve Dysplasia. İçinde Bonagura, J. D. (Ed.), *Kirk's Current Veterinary Therapy*. Missouri: Saunders Elsevier; 762-765.

Allworth, M. S. , Church, D. B. , Maddison, J. E. (1995). Effect of Enalapril in Dogs with Pacing-Induced Heart Failure. *Am.J.Vet.Res. Cilt no.56*, Sayfa no. 85-94.

Amberger, C. , Chetboul, V. ve Bomassi, E. (2004). Comparison of the Effects of Imidapril and Enalapril in a Prospective Multicentric Randomized Trial in Dogs with Naturally Acquired Heart Failure. *J Vet Cardiol, Cilt no.6*, Sayfa no. 9–16.

Asanoi, H., Ishizaka, S. , Kameyama, T. , Inoue, H. , Sasayama, S. (1994). Inotropic and Lusitropic Responses to Pimobendan in Conscious Dogs with Tachycardia-Induced Heart Failure. *J.Cardiovascular Pharmacol. , Cilt no. 23*, Sayfa no. 268-264.

Assmann, I. , Kassel, P. , Duck, H. G. , Fiehring, H. , Morgan, P. , Schmidt, P. K. , Höfs, T. , Nehmiz, G. (1991). Akut- und Langzeiteffekte von Pimobendan (UD-CG 115) bei Herzinsuffizienz NYHA II und III. *Z.Kardiol. Cilt no. 80*, Sayfa no. 687-684.

Atkins, C. , Bonagura, J. D. , Ettinger, S. , Fox, P. , Gordon, S. , Haggstrom, J. , Hamlin, R. , Keene, B. , Luis-Fuentes, V. , and Stepien R. (2009). Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease. *J. Vet. Intern. Med. Cilt No. 23*, Sayfa no. 1142–1150.

Atkinson, K. J. , Fine, D. M. ve Thombs, L. A. (2009). Evaluation of Pimobendan and N-Terminal Probrain Natriuretic Peptide in the Treatment of Pulmonary Hypertension Secondary to Degenerative Mitral Valve Disease in Dogs. *J. Vet. Intern. Med. , Cilt no.23 (6)*, Sayfa no. 1190-1196.

Baloi, P.A. (2003). Konventionelle und moderne Methoden der Echokardiographie zur Erweiterung und Verbesserung der Frühdiagnostik der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann. *Inaugural Diss. , LMU*, 2003, Sayfa no. 52-63

Bavegems, V. , Caelenberg, A. V. , Duchateau, L. , Sys, S. U. , Bree, H. V. , De Rick, A. (2005). Vertebral Heart Size Ranges Specific for Whippets. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. **Cilt no. 46 (5)**, Sayfa no. 400-403.

Bench Study Group. (1999). The Effect of Benazepril on Survival Times and Clinical Signs of Dogs with Congestive Heart Failure. Result of a Multicenter, Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Long-Term Clinical Trial. *J. Vet. Cardiol.* , **Cilt no. 1**, Sayfa no. 7-8.

Bergler-Klein, J. , Globits, S. , Stefenelli, T. , Mayr, H. , Porenta, G. (1992). Pimobendan (UD-CG 115 BS) in Langzeittherapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z. Kardiol.* , **Cilt no. 81**, Sayfa no. 546-552.

Bessman, K. (2002). Vergleiche Untersuchung der Auswirkungen einer ACE-Hemmer-Behandlung mit Ramipril gegenüber Enalapril bei Hunden myxomatöser AV-Klappendegeneration. *Inaugural Diss.* , *LMU*, Sayfa no. 35-70.

Bilal, T. (2011). Köpek ve Kedilerde Kardiyoloji. Nobel Tıp Kitapevleri Yayını. 86-259.

Bonagura, J.D. , O'Grady, M. R. , Herring, D. S. (1985). Echocardiography: Principles of Interpretation. *Vet.Clin.North.Am.* , **Cilt no. 15**, Sayfa no. 1177.

Bonagura, J.D. ve Fuentes, V.L. (2000). Echocardiography. İçinde Ettinger, S. J. , Feldman, E. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Philadelphia: WB Saunders; 834-873.

Bonagura, J.D. (2001). Editorial: Problems in the Canine Left Ventricular Outflow Tract. *J. Vet. Intern. Med.* **Cilt no. 15**, Sayfa No. 427–429.

Bonagura, J.D. *Feline Cardiology*. Erişim: 10.12.12 http://www.catnmore.com/animals/pdfs/Bon_FelineCardiology.pdf.

Borgarelli, M. , Buchanan, J. W. (2012). Historical Review, Epidemiology and Natural History of Degenerative Mitral Valve Disease. *Med. Sci. Journal of Veterinary Cardiology* **Cilt no. 14**, Sayfa no. 93-101).

Brown, N. J. , Vaughan, D. E. (1997). Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *J Circulation Journal of American Heart Association.*, **Cilt no. 97**, Sayfa no. 1411-1420.

Buchanan J. W. (1977). Chronic Valvular Heart Disease (Endocardiosis) in Dogs. *Adv Vet. Sci. Comp. Med.* , **Cilt no 21**, Sayfa no. 75-106.

Buchanan, J. W. , Bücheler, J. (1995). Vertebral Scale System to Measure Canine Heart Size in Radiographs. *JAVMA*. **Cilt no. 206 (2)**, Sayfa no. 194-199.

Buchanan, J. W. , Patterson, D. F. (2003). Etiology of Patent Ductus Arteriosus in Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* , **Cilt no. 17**, Sayfa no. 167–171.

Bussadori, C. , Amberger, C. , Le Bobinnec, G. , Lombard, C. W. (2000). Guideliner for the Echocardiographic Studies of Suspected Subaortic and Pulmonic Stenosis. *J. Vet. Cardiol.* , **Cilt no. 2**, Sayfa no. 15-22.

Bussadori, C. , Quintavalla, C. , Capelli, A. (2001). Prevalance of Congenital Heart Disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, **Cilt no. 3** , Sayfa no. 2.

Chetboul, V. , Lefebvre, H. P. , Sampedrano, C. C. , Gouni, V. , Saponaro, F. S. , Concordet, D. , Nicolle, A. P. , Pouchelon, J. L. (2007). Comparative Adverse Effects of Pimobendan and Benazepril Monotherapy in Dogs with Mild Degenerative Mitral Valve Disease: A Propective, Controlled, Blinded and Randomized Study. *J. Vet. Intern. Med.* **Cilt no.21**, Sayfa no. 742-753.

Cohn, J.N. (1996). The management of chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* , **Cilt no. 335 (7)** , Sayfa no. 490-498.

Cote , E. ve Ettinger, S. J. (2001) Long-term Clinical Management of Right-to-Left (“Reversed”) Patent Ductus Arteriosus in 3 Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* , **Cilt no. 15**, Sayfa no. 39-42.

COVE Study Group. (1995). Controlled Clinical Evaluation of Enalapril in Dogs with Heart Failure: Result of the Cooperative Veterinary Enalapril Study Group. *J. Vet. Intern. Med.* , **Cilt no. 9**, Sayfa no. 243-245.

Deckinger, V. (2003). Konventionelle und neue echocardiographische Methoden zur Beurteilung der systolischen und diastolischen Herzfunktion sowie Dopplersonographie der Arteriae interlobares bei gesunden Dachshunden. *Inaugural Diss., LMU*, Sayfa no. 65-79.

Detweiler, D. K. , Hubben, K. , Patterson, D. F. (1960). Survey of Cardiovascular Disease in Dogs-Preliminary Report on First 1.000 Dogs Screened. *Am.J.Vet.Res.* , **Cilt no. 21 (82)** , Sayfa no. 329-359.

Detweiler, D. K. (1962). Wesen und Haufigkeit von Herzkrankheiten bei Hunden. *Zbl. Vet. Med.* **Cilt no. 9**, Sayfa no. 317.

Eichenlaub, G. E. (2003). Bedeutung der Herzfrequenz und des Psychischen Stresses für die Echocardiographie beim Herzgesunden, Adulten Jack-Russel Terrier. *Inaugural Diss., LMU*, Sayfa no. 41-47.

Ekiz, B. , Ekiz, E. ve E. , Yalçın, H. (2012). Morkaraman, İmroz, Sakız ve Karagöl Koçlarda Transport Stresinin Bazı Refah Parametreleri ve Davranışlar Üzerine Etkisi. *J Fac Vet Med Istanbul University.* **Cilt no. 38 (1)**, Sayfa no. 15-38.

Elliot, P. , McKenna, W. J. (2004). *The Lancet*, **Cilt no.363 (9424)**, Sayfa no. 1881-1891.

Ettinger, S. J. (1989). Valvular heart disease. İçinde Ettinger, S. J. , *Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of the Dog and Cat*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1031-1050.

Evrin, M. ve Güneş, H. (1994). Biyometri Ders Notları. İ. Ü. Veteriner Fakültesi Yayını. **Cilt no. 31**, Sayfa no. 13-24.

Fingland, R. B. , Bonagura, J. D. , Myer C. W. (1986). Pulmonic Stenosis in the Dog: 29 Cases (1975-1984). *JAVMA.* **Cilt no. 189 (2)**, Sayfa no. 218-226.

Fitton, A., Brogden, R.N. (1994). Pimobendan. A Review of its Pharmacology and Therapeutic Potential in Congestive Heart Failure. *Drugs and Aging*, Cilt no. 4 (5), Sayfa no. 417-441.

Fuentes, V.L., Kleemann, R., et al.: The effect of the novel Inodilator Pimobendan on Heart Failure Status in Cocker Spaniels and Dobermans with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. 41. British Small Anim.Congress, Birmingham, 2-5 April, 1998, Congress Synopses, Sayfa no. 284.

Fuentes, V.L. , Corcoran, B. ve French, A. (2002). A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Pimobendan in Dogs with Dilated Cardiomyopathy. *J. Vet. Intern. Med.* **Cilt no. 16**, Sayfa no. 255-261.

Fuentes, V.L. (2004). Use of Pimobendan in the Management of Heart Failure. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **Cilt no. 34**, Sayfa no. 1145-1155.

Fusellier, M. , Desfontis, J.C. ve Le Roux, A. (2008). Effect of short-term treatment with meloxicam and pimobendan on the renal function in healthy beagle dogs. *J. Vet. Pharmacol. Therap. , Cilt no. 31*, Sayfa no. 150-155.

Häggström, J., Hansson, K., Karlberg, B.E. (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. *Am. J. Vet. Res. Cilt no. 57*, Sayfa no. 1645-1652.

Hamlin, R .L., Benitz, A.M. ve Ericsson, G.F. (1996). Effects of Enalapril on Exercise Tolerance and Longevity in Dogs with Heart Failure Produced by Iatrogenic Mitral Regurgitation. *J.Vet.Intern.Med. Cilt no. 10*, Sayfa no. 85-87.

Hamlin, R. , Nakayama, T. (1998). Comparison of Some Pharmacokinetic of 5 Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Normal Beagles. *J. Vet. Intern. Med. Cilt no. 12*, Sayfa no. 93-95.

The 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. *J. Vet. Intern. Med. Cilt no. 9*, Sayfa no. 234-242.

Keene, W. B. , Bonagura, J.D. (2009). Management oft he Heart Failure in Dogs. İçinde Bonagura, J.D. (Ed) , Twedt, C.D. , *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*, Missouri: Saunders Elsevier; 769-780.

Kersten, U. ,Winterfeldt, K. ve Brass, W. (1969). Statistische Erhebung über Herzkrankheiten beim Hund. *Kleintierprax. Cilt no.14*, Sayfa no. 45-48.

Kersten, U. , Tobias, R. (1992). Die chronische kongestive Herzinsuffizienz des Hundes. *Der praktische Tierarzt, Cilt no. 7*, Sayfa no. 630-635.

Kersten, U. , Suter, P.F. (1994). Zirkulationapparat. İçinde Niemand, H.G. und Suter, P.F. *Praktikum der Hundeklinik*. Berlin: Blackwell Wissenschaftsverlag; 391-428.

Kitzen, J. M. , Winbury, M. M. (1989). Pimobendan. *Cardiovascular Drug Reviews. Cilt No. 6 (4)*, Sayfa No.265-291.

Knight, D. H. (1989). Pathophysiology of Heart Failure. İçinde Ettinger, S. J. (Ed) , *Textbook of Veterinary Internal Medicine. Vol. 3rd ed*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 917-935.

Kvart, C. ve Häggström, J. (2000). Acquired Valvular Heart Disease. İçinde Ettinger, S. J. (Ed) , *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 787-800.

Kvart, C. , Häggström, J. ve Pedersen, H. D. Efficacy of Enalapril for Prevention of Congestive Heart Failure in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease and Asymptomatic Mitral Regurgitation. *J Vet Intern Med*. **Cilt no. 16**, Sayfa no. 80-88.

Leber, B. (2003). Kardiale und Karotidale Ultraschalluntersuchungen zur Erweiterung der Diagnose der Subvalvularen Aortenstenose beim Boxer. *Inaugural Diss., LMU*, Sayfa no. 92-101.

Leddy, C. L., Wilen, M., Franciosa, J. A. (1983). Effects of a New Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, Enalapril, in Acute and Chronic Left Ventricular Failure in Dogs. *J. Clin.Pharmacol*. **Cilt no. 23**, Sayfa no.189-198.

Lee, J.A. , Ruegg, J.C. ve Allen, D.G. (1989) *Clin Sci*, **Cilt no. 76**, Sayfa no. 609-618.

Levine, T.B., Cohn, H.M. (1982). Determinants of Acute and Long-Term Response to Converting Enzyme Inhibitors in Congestive Heart Failure. *A. Heart. J. , Cilt no. 104*, Sayfa no. 1159-1164.

Liu, Si-Kwang. (1985). Myocarditis and Cardiomyopathy in the Dog and Cat. *Heart and Vessels*. **Cilt no.1**, Sayfa No.122-126.

Lombard, C.H., Albers, S. ve Bruyere, D. (2000). A Multicentre Investigation on the Clinical Efficacy of Pimobendan (Vetmedin) in Comparison to Benazepril (Fortecor) in Dogs Suffering from Heart Insufficiency (Pitch-Study). *Ingelheimer Dialog. , Sayfa no. 17-18*.

Lombard, C. W. , Jöns, O. , Bussadori, C. M. (2006). Clinical Efficacy of Pimobendan Versus Benazepril for the Treatment of Acquired Atrioventricular Valvular Disease in Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*. **Cilt no. 42**, Sayfa no. 249-261.

Mattu, A. , Martinez, J. P. , Kelly, B. S. (2005). Modern Management of Cardiogenic Pulmonary Edema. *Emerg. Med. Clin. N. Am*. **Cilt no. 23**, Sayfa no. 1105-1125.

McDonald, J.S., Bagdon, W.J. ve Peter, C.P. (1987). Renal Effects of Enalapril in Dogs. *Kidney International*, **Cilt no. 31 (20)**, Sayfa no. 148-153.

Miller, M. W. , Fox, P. R. , Saunders, B. A. (2004). Pathologic and Clinical Features of Infectious Endocarditis. *Journal of Veterinary Cardiology*, **Cilt No. 6 (2)**, Sayfa no. 35-43.

Morisse, B., Kersten, U. (1995). Die Behandlung der Herzinsuffizienz des Hundes mit ACE-Hemmern: Quinalapril und Captopril im Vergleich. *Tierärztliche Praxis*, **Cilt no. 63**, Sayfa no. 41-55.

Nakayama, T. , Nishijima, Y. , Miyamoto, M. , Hamlin, R.L. (2007) Effects of 4 Classes of Cardiovascular Drugs on Ventricular Function in Dogs with Mitral Regurgitation *J. Vet. Intern. Med.* **Cilt no. 21**, Sayfa no. 445–450.

Nelson, O.L. (2003). Nelson, O. L. Common Congenital Disease. İçinde *Small Animal Cardiology*. Missouri: Elsevier Science; 107-134.

O’Grady, M. R. , Holmberg, D. L. , Miller, C. W. , Cockshutt, J. R. (1989). Canine Congenital Aortic Stenosis: A Review of the Literature and Commentary. *Can. Vet. J.* **Cilt no. 30 (10)**, Sayfa no. 811-815.

Oullet, M. , Belanger, M. C. , DiFruscia, R. , Beauchamp, G. (2009). Effect of Pimobendan on Echocardiographic Values in Dogs with Asymptomatic Mitral Valve Disease. *J. Vet. Intern. Med.* **Cilt no. 23**, Sayfa no. 258-263.

Pulsen Nautrup, B., Justus, C. , Kleemann, R. (1998). Pimobendan- eine Neue Positiv Inotrop und Vasodilatatorische Wirkende Substanz zur Behandlung der Herzinsuffizienz des Hundes- in einer Vergleichuntersuchung zu Digoxin. *Kleintierpraxis*, **Cilt no.7**, Sayfa no. 509-526.

Ripken, A. (2002). Eine klinische Vergleichsstudie über die Wirksamkeit von Pimobendan im Vergleich zum Enalapril bei Hunden mit Mitralklappenendokardosen. *Inaugural Diss, LMU*, Sayfa no. 40-117.

Sanchez, X. , Prandi, D. ve Badiella, L. (2012). A New Method of Computing the Vertebral Heart Scale by Means of Direct Standardisation. *Journal of Small Animal Practice*. **Cilt no. 53 (11)**, Sayfa no. 641-645.

Sisson, D. , D. , Thomas, W. , P. , Bonagura, J. , D. (2000). İçinde Ettinger, S. J. , Feldman, E. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Philadelphia: WB Saunders; 737-786.

Smith, P. J. (2005). Efficacy and Safety of Pimobendan in Canine Heart Failure Caused by Myxomatous Mitral Valve Disease. *Journal of Small Animal Practice*. **Cilt no.46**. Sayfa no. 121-130.

Thomas, W.P. , Gaber, C.E. ve Jacobs, G.J. (1993). Recommendations for Standards in Transthoracic Two-Dimensional Echocardiography in the Dog and Cat. *J. Vet. Intern. Med.* ,**Cilt no. 7(4)**, Sayfa no. 247-252.

Tidholm, A. (1997). Retrospective Study of Congenital Heart Defects in 151 Dogs. *Journal of Small Animal Practice*, **Cilt no. 38**, Sayfa no. 94-98.

Tilley, L.P. (1989). Methoden zur Analyse und Behandlung von Arrhythmien. In. L.P. Tilley, *EKG bei Hund und Katze*. Hannover: Schlütersche Verlaganstalt; 317-353.

White, M. G. , van Gelder, J. , Eastes, G. (1989). The effect of loop diuretics on the excretion of Na⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, and Cl. İçinde Ettinger, S. J. (Ed) , *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 734.

Zacherl, I. (2004). Einfluss der Herzfrequenz und des Psychischen Stresses auf die Echocardiographie bei Herzgesunden, Adulten Golden- und Labrador Retrievern. *Inaugural Diss. LMU*, Sayfa no. 36-104.

ETİK KURUL KARARI



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



2010/11
12-1-010

Sayı: 167

24/12/2009

Sn. Prof. Dr. Tarık BİLAL
İ. Ü. Veteriner Fakültesi

Karar No: 156
Başvuru Tarihi: 18/12 /2009

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, Doktora Öğrencisi Onur İSKEFLİ'ye ait "Köpeklerde Kalp Yetersizliğinin Sınıflandırılması, Atriyo-ventriküler Kapak Yetersizliği Sağaltımında Enalapril ve Pimobendan'ın Etkinliği Üzerine Karşılaştırmalı Araştırmalar" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Alev A. KAYMAZ
İ. Ü. HADYЕК Başkanı

Prof. Dr. Müjdat UYSAL
Üye

Prof. Dr. Gülderen ŞAHİN
Üye

Prof. Dr. Nuriye AKEV
Üye

Prof. Dr. Alper YILMAZ
Üye

Prof. Dr. Mehmet YALTIRIK
Üye

Uzm. Vet. Hek. Fatma TEKELİ
Üye

Avukat Safiye ALTUN
Üye

Mak. Müh. Seyfettin AVCI
Üye

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Onur	Soyadı	İskefli
Doğ.Yeri	İstanbul	Doğ.Tar.	20.05.1982
Uyruğu	T. C.	TC Kim No	38890592206
Email	onur.iskefli@istanbul.edu.tr	Tel	538 440 9137

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	İ. Ü. Veteriner Fakültesi	2006
Lise	Pertevniyal Lisesi (Yabancı Dil ağırlıklı Lise)	2000

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Araştırma Görevlisi	İ. Ü. Vet. Fak. İç Hastalıkları AD	2012-
2.	Veteriner Hekim	Kayakardeşler Et ve Et Ürünleri	2009-2011
3.	Veteriner Hekim	Animate Veteriner Kliniği	2006-2007

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi	58	
İspanyolca	Zayıf	Zayıf	Zayıf		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	71	72	
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	Çok iyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Koenhems, L. , İskefli, O. ve Dokuzeylül, B. (2011). Bir Köpekte Yabancı Cisme Bağlı Akut Mide Dilatasyonu Teşhisinde Radyolojik ve Ultrasonografik İnceleme. *YYU Vet Fak Derg. Cilt no. 22 (3)*, Sayfa no. 185-187.

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Müzik, okçuluk, ağaç yetiştiriciliği ve oymacılığı.