

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

EVRE B2 VE ÜZERİ ACVİM KRİTERLERİNE SAHİP
MİKSÖMATÖZ MİTRAL KAPAK HASTALIĞI
BULUNAN KÖPEKLERDE TEDAVİ SÜRESİNCE
SERUM GALECTİN-3 SEVİYELERİNİN TAYİNİ

Doktora Tezi

Hazırlayan
Murat VURUCU

Danışman
Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ

Bu Tez Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TDK-2022-11645 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Aralık 2023
KAYSERİ

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

EVRE B2 VE ÜZERİ ACVİM KRİTERLERİNE SAHİP
MİKSÖMATÖZ MİTRAL KAPAK HASTALIĞI
BULUNAN KÖPEKLERDE TEDAVİ SÜRESİNCE
SERUM GALECTİN-3 SEVİYELERİNİN TAYİNİ

Doktora Tezi

Hazırlayan
Murat VURUCU

Danışman
Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ

Bu Tez Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TDK-2022-11645 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Aralık 2023
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akademik ve etik kuralların gerektirdiği gibi tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listesinde gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Murat VURUCU

İmza: İmza

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

"Evre B2 ve Üzeri ACVIM Kriterlerine Sahip Miksomatöz Mitral Kapak Hastalığı Bulunan Köpeklerde Tedavi Süresince Serum Galectin-3 Seviyelerinin Tayini" adlı Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi'ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan

Murat VURUCU

Danışman

Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Mehmet ÇİTİL

KABUL VE ONAY

Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ danışmanlığında **Murat VURUCU** tarafından hazırlanan “**Evre B2 ve Üzeri ACVIM Kriterlerine Sahip Miksomatöz Mitral Kapak Hastalığı Bulunan Köpeklerde Tedavi Süresince Serum Galectin-3 Seviyelerinin Tayini**” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

21/ 12/2023

JÜRİ

İmza

Danışman : **Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ**

Üye : **Prof. Dr. Mehmet ÇİTİL**

Üye : **Prof. Dr. Meryem EREN**

Üye : **Prof. Dr. Hidayet Metin ERDOĞAN**

Üye : **Prof. Dr. Onur BAŞBUĞ**

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih vesayılı kararı ile onaylanmıştır.

..... / /

Prof. Dr. Bilal AKYÜZ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bugünlere gelmemde en büyük katkıyı sağlayan ve beni yetiştiren anneme, babama ve ablama, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim eşim Nergiz VURUCU'ya, bu çalışmayı tamamlamamda bana yol gösteren, yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Prof.Dr. Vehbi GÜNEŞ'e, tez komitemde yer alan Prof.Dr. Mehmet ÇİTİL'e ve Prof. Dr. Meryem EREN'e istatistiki verilerimi düzenlememde yardımcı olan Dr. Gencay EKİNCİ'ye, doktora tez çalışma sürecimde vakaların toplanması ve düzenli kontrollerinin yapılmasında büyük katkıları olan meslektaşlarım, Abidin ATASOY'a, Eray EVREN'e, Tolga TÜZÜN'e, Sinem TÜZÜN'e Kerem GÜRDÜMAN'a, Fatih IŞIKLI'ya, Aykut ÇOKOĞULLU'na Serkan TÜRKÖZ'e, Ziya Bağcık'a, Cem URULBAY'a, Nilüfer CÜRÜNAY'a, İsmail Şahindokuyucu'ya, İbrahim SÜNER'e, Gülbahar AKTAŞ'a, Barbaros Metehan ÇAPAN'a, Şahika Bayrak'a, Ayşegül GÖÇER'e, Kamil Hakan YILDIRIM'a, Salih Turgut OKUTTURAN'a, Mustafa Türel GÜRCAN'a, Suat TÜKEL'e, Melda ERİNÇ'e, Emre AKDAĞ'a, Serkan NALBANT'a, Tayfun TOKLU'ya teşekkür ederim. Ayrıca Erciyes Üniversitesi BAP Kordinatörlüğü'ne doktora projeme desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Murat VURUCU

ARALIK 2023 KAYSERİ

**EVRE B2 VE ÜZERİ ACVIM KRİTERLERİNE SAHİP MİKSÖMATÖZ
MİTRAL KAPAK HASTALIĞI BULUNAN KÖPEKLERDE TEDAVİ
SÜRESİNCE SERUM GALECTİN-3 SEVİYELERİNİN TAYİNİ**

Murat VURUCU

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Doktora Tezi, Aralık 2023

Danışman: Prof.Dr. Vehbi GÜNEŞ

ÖZET

Galectin-3, kardiyak fibrojeneze katıldığı bilinen, ayrıca kalp yetmezliği ve kardiyovasküler mortalite insidansını tahmin etmek için kullanılan prognostik bir biyobelirteçdir. Köpeklerde dolaşımdaki Galectin-3 (GAL-3) konsantrasyonlarının araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu tez çalışmasında; ACVIM kriterlerine göre Evre B2 ve üzeri Miksomatöz mitral kapak hastalığı (MMKH) olan ve daha önce tedavi uygulanmayan köpeklerde dolaşımdaki GAL-3 seviyeleri tedavi öncesi ve tedavi süresince takip edilerek, GAL-3 konsantrasyonu ile NT proBNP ve kardiyak Troponin I (cTn I) konsantrasyonları arasındaki korelasyonlar araştırıldı. Çalışmada 10'u sağlıklı olmak üzere, 25'i Evre B2 ve üzeri MMKH olan toplamda 35 köpek incelendi (B2 grubu n=10, C1 grubu n=10 ve C2 grubu n=5). Hasta köpeklerden tedavi öncesi kan örnekleri alındı. Tedavi sonrası periyodik aralıklarla fiziksel ve ekokardiyografik muayeneleri gerçekleştirildi. Her bir kontrolde kan örnekleri toplanarak (1. hafta, 4. hafta, 8. hafta) elde edilen kan serumlarında ELISA yöntemi ile GAL-3, NT-ProBNP ve cTn I analizleri yapıldı. Hastalardan elde edilen veriler kontrol grubundan elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldı. Laboratuvar analizleri sonucunda, MMKH bulunan köpeklerin ortalama GAL-3 konsantrasyonları (Evre B2 1.95 ± 0.29 ng/ml, evre C1 2.59 ± 0.24 ng/ml ve evre C2 3.21 ± 0.71 ml) kontrol grubu köpeklerden (0.46 ± 0.03 ng/ml) istatistiksel açıdan daha yüksek olduğu bulundu ($P < 0.001$). Evre C1 grubu köpeklerde tedavi süresince GAL-3 konsantrasyonlarında düşüş görülürken, Evre C2 (şiddetli akut kalp yetmezliği bulguları gösteren) grubu köpeklerde GAL-3 konsantrasyonlarında yükselme görüldü. Hasta grupları arası ortalama GAL-3 konsantrasyonları farklılık göstermekle birlikte sadece evre B2 ve evre C2 grupları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($P < 0.05$). Çalışmamızda Miksomatöz mitral kapak hastalığı bulunan köpeklerde hastalık şiddetine paralel olarak yükselen GAL-3 seviyelerinin görülmesi, GAL-3'ün MMKH patofizyolojisindeki rolünün önemini ortaya koymuştur. Galectin-3 konsantrasyonu endokrin ve dermatolojik hastalıkları olan köpeklerde de yükseldiği bilinmektedir. Bu durum GAL-3'ün kalp hastalıkları teşhisinde tek başına kullanımını sınırlandırır. Ancak çalışmada tedavi öncesi ortalama Serum GAL-3 konsantrasyonunun Troponin I ($r=0.626$, $P < 0.001$) ve NT-proBNP ($r=0.737$, $P < 0.001$) konsantrasyonları arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyi bir korelasyon görüldü. Bu bulgularla birlikte NT-proBNP ve Troponin I'nın veteriner kardiyolojideki rolü ve prognostik etkileri göz önüne alındığında, GAL-3'ün NT-proBNP, Troponin I ve bazı ekokardiyografik ölçümler (LVIDd, LA/Ao, E vel., FS) ile birlikte kardiyak fonksiyonu değerlendirmek ve prognozu öngörmek için klinik olarak yararlı bir biyobelirteç olarak kullanılabilir olduğu kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Galectin 3, Biyomarker, MMKH, Köpek, NT-proBNP, Troponin I

**DETERMINATION OF SERUM GALECTIN-3 LEVELS DURING
TREATMENT IN DOGS WITH MYXOMATOUS MITRAL HEART
DISEASE WITH STAGE B2 AND ABOVE ACCORDING TO ACVIM
CRITERIA**

Murat VURUCU

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences

Master Thesis, December 2023

Supervisor: Prof. Prof.Dr. Vehbi GÜNEŞ

ABSTRACT

Galectin-3 (GAL-3), a prognostic biomarker implicated in cardiac fibrogenesis, serves as a valuable indicator for predicting heart failure incidence and cardiovascular mortality. Nevertheless, there is a limited body of research concerning the assessment of circulating GAL-3 concentrations in canines. In this study, we systematically monitored circulating GAL-3 levels before and during treatment in dogs diagnosed with Myxomatous Mitral Valve Disease (MMVD) at Stage B2 and above, as per the American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) criteria, who had not received prior treatment. Furthermore, we examined the correlations between GAL-3 concentration and the concentrations of NT-proBNP and cardiac Troponin I (cTnI). The study encompassed a total of 35 dogs, including 10 healthy dogs and 25 dogs at Stage B2 or above, categorized into B2 (n=10), C1 (n=10), and C2 (n=5) groups. Blood samples were collected from afflicted dogs before initiating treatment. Subsequent to treatment, physical and echocardiographic assessments were conducted at specific intervals (1st week, 4th week, 8th week), and GAL-3, NT-proBNP, and cTn I analyses were performed on the serum obtained via the ELISA method. Data derived from the patient group were compared to results obtained from the control group. Laboratory analyses revealed that mean GAL-3 concentrations in dogs with MMVD (Stage B2: 1.95 ± 0.29 ng/ml, Stage C1: 2.59 ± 0.24 ng/ml, and Stage C2: 3.21 ± 0.71 ml) were significantly higher than those in the control group (0.46 ± 0.03 ng/ml), indicating statistical significance ($P < 0.001$). Notably, while Stage C1 group dogs exhibited a decrease in GAL-3 concentrations during treatment, Stage C2 dogs, displaying severe acute heart failure symptoms, demonstrated an increase in GAL-3 concentrations. Among the patient groups, the average GAL-3 concentrations differed, with statistical significance found only between Stage B2 and Stage C2 groups ($P < 0.05$). The study observed an increase in GAL-3 levels in dogs with myxomatous mitral valve disease that correlated with the severity of the disease, underscoring the role of GAL-3 in MMVD pathophysiology. It is worth noting that GAL-3 concentrations are also known to increase in dogs with endocrine and dermatological diseases, limiting the utility of GAL-3 as a sole diagnostic indicator for heart diseases. This study established a statistically significant positive correlation between pre-treatment mean GAL-3 and Troponin I, Pro BNP concentrations ($r = 0.626$, $P < 0.001$; $r = 0.737$, $P < 0.001$; respectively). Given these findings, along with the recognized prognostic significance of NT-proBNP and Troponin I in veterinary cardiology, it can be concluded that GAL-3 is associated with NT-proBNP, Troponin I, and several echocardiographic measurements (LVIDd, LA/Ao, E vel., FS). Thus, GAL-3 may be a clinically valuable biomarker for assessing cardiac function and predicting prognosis.

Keywords: Galectin 3, Biomarkers, MMVD, Dog, NT-proBNP, Troponin I

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	ii
KABUL VE ONAY	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	x
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kalbin Anatomisi	4
2.2. Mitral Kapağın Anatomisi.....	5
2.3. Mitral Kapağın Histolojisi.....	7
2.4. Kalbin Uyarım ve İletim Sistemi	8
2.5. Miksomatöz Mitral Kapak Hastalığı.....	9
2.6. Miksomatöz Mitral Kapak Hastalığının Etiyolojisi	10
2.7. Miksomatöz Mitral Kapak Hastalığının Patofizyolojisi.....	11
2.8 Miksomatöz Mitral Kapak Hastalığında Sınıflandırma	16
2.9. Ekokardiyografik Verilere göre Miksomatöz Mitral Kapak Hastalığının Sınıflandırılması	17
2.6. Miksomatöz Mitral Kapak Hastalığı Bulunan Köpeklerde Muayene Yöntemleri	19
2.6.1. Anemnez ve Fiziksel Muayene	19
2.6.2. Mukoz Membranların Muayenesi	19
2.6.3. Arteriyel Nabızın ve Juguler Venin Muayenesi	19
2.6.4. Oskültasyon.....	20
2.6.5. Radyografik Muayeneler	22
2.6.6. Elektrokardiyografik Muayene	23
2.6.7. Ekokardiyografik Muayene Teknikleri	23
2.6.7.1. M-mode Tekniği.....	24

2.6.7.2. B Mod (2-D) Ekokardiyografi.....	25
2.6.7.3. Doppler Tekniği	26
2.6.7.4. Nabızlı Dalga (Pulsed Wave-PW) Doppler	28
2.6.7.5. Sürekli Dalga (Continuous Wave-CW) Doppler	28
2.6.7.6. Renkli (Color Flow) Doppler	28
2.6.7.7. İki Boyutlu Benek Takibi Ekokardiyografi (2D STE).....	29
2.7. Kardiyak Biyobelirteçler.....	29
2.7.1. Kardiyak Troponin	31
2.7.2. NT-proBNP	33
2.7.3. Galectin 3	35
2.7.3.1. Kardiyak Fibroziste ve Kalp Yetersizliğinde Galectin-3	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Hayvan Materyali ve Deneme Düzeni	40
3.2. Çalışmadan Çıkarma Kriterleri	40
3.2. Klinik Muayene Yöntemleri.....	41
3.3. Laboratuvar Analizleri	42
3.3.1. ELISA Testlerinin Uygulanması.....	42
3.3.1.1. Serum NT-proBNP analizi	42
3.3.1.2. Serum Troponin I Analizi	43
3.3.1.3 Serum Galectin-3 analizi	44
3.4. Radyolojik muayene.....	46
3.5. Elektrokardiyografik Muayene	46
3.6. Ekokardiyografik Muayene.....	46
3.7. Tansiyon Ölçümü	51
3.8. Medikal Tedavi	52
3.9. İstatistik Uygulamaları	53
4. BULGULAR.....	54
4.1. Anemnez ve Klinik Muayene Bulguları.....	54
4.2. Radyolojik Bulgular	58
4.3. Elektrokardiyografik Bulgular	60
4.4. Laboratuvar Bulguları	61
4.5. Ekokardiyografik Bulgular.....	73

5. TARTIŞMA	89
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	106
7. KAYNAKLAR	107
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	



KISALTMALAR

ACVIM	: Amerikan Veteriner Dahiliye Koleji'nin Konsensüs panelinde
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ANP	: Atriyal Natriüretik Peptit
Ao	: Aort
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BNP	: Brain Natriüretik Peptit
BUN	: Kan Üre Azotu
CKCS	: Cavalier King Charles Spaniel
CK-MB	: Kreatin Kinaz Miyokardiyal Band
cTnI	: Kardiyak Troponin I
cTnT	: Kardiyak Troponin T
Cu	: Bakır
CW	: Continious Wave
DAP	: Diyastolik Arter Basıncı
DV	: Dorsoventral
E des.	: E dalgası yavaşlama zamanı
E vel.	: E-dalgası Transmitral Pık Hızı
EDTA	: Etilendiamintetraasetikasit
EKG	: Elektrokardiyografi
FS	: Sol Ventrikül Fraksiyone Kısılma
GAL-3	: Galectin 3
GGT	: Gamma Glutamil Transferaz
HCT	: Hematokrit
HGB	: Hemogrlobin
ISACHC	: Uluslararası Küçük Hayvan Kalp Sağlığı Komitesi
IVS	: İnterventriküler Septum
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KY	: Kalp Yetmezliği
LA	: Sol Atriyum
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LL	: Laterolateral

LV	: Sol Ventrikül
LVIDDn	: Vücut Ağırlığına Göre Normalize Edilmiş Diyastolde Sol Ventrikül İç Çapı
LVPW	: Sol Ventrikül Arka Duvarı
MCHC	: Ortalama Alyuvar Hemoglobin Yüzde Konsantrasyonu
MCP	: Modifiye Citrus Pektin
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
Mg	: Magnezyum
MINE	: The Mitral Insufficiency Echocardiographic score
MKP	: Mitral Kapak Prolapsusu
MMKH	: Miksömatöz Mitral Kapak Hastalığı
NP	: Natriüretik Peptitler
NT-proBNP	: N terminal pro-B Tip Natriüretik Peptit
PLT	: Trombosit
PVC	: Prematür Ventriküler Kompleks
PW Doppler	: Pulsed Wave Doppler
RAAS	: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
RBC	: Eritrosit
S1	: Birinci Kalp Sesi
S2	: İkinci Kalp Sesi
SAP	: Sistolik Arter Basıncı
VKS	: Vertebral kalp skoru
WBC	: Akyuvar
Zn	: Çinko

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Ekokardiyografik verilere göre MMKH sınıflandırması.....	18
Tablo 4.1. Çalışma Dahil Edilen Hastaların Genel Bilgileri.....	54
Tablo 4.2. Çalışmaya Dahil Edilen Hasta ve Sağlıklı grupların Irklara Göre Dağılımı	56
Tablo 4.3. Fiziksel muayene bulguları.....	57
Tablo 4.4. Hasta köpeklerde klinik parametlerinin tedavi öncesi ve sonrası değişimi.....	58
Tablo 4.5 MMVH hastalıklı ve sağlıklı köpeklere ait tedavi öncesi Tam kan sayımı bulguları	62
Tablo 4.6 MMVH hastalıklı ve sağlıklı köpeklere ait tedavi öncesi Biyokimya bulguları	63
Tablo 4.7. Gruplar arası GAL3 düzeylerinin karşılaştırılması.....	65
Tablo 4.8. Gruplar arası NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması	68
Tablo 4.9. Gruplar arası Troponin I düzeylerinin karşılaştırılması.....	70
Tablo 4.10. Galactin-3, Pro-BNP ve Troponin I kesme noktaları için duyarlılık, özgüllük, olasılık oranı ve alıcı çalışma özellikleri (ROC) eğrisi altındaki alan değerleri.....	72
Tablo 4.11. Gruplar arası ve zamanlar arası LA/Ao oranının karşılaştırılması	77
Tablo 4.12. Gruplar arası ve zamanlar arası LVIDd ortalama değerinin karşılaştırılması	79
Tablo 4.14. Gruplar arası ve zamanlar arası FS'nin karşılaştırılması	80
Tablo 4.15. Gruplar arası ve zamanlar arası ortalama E dalgası pik hızının karşılaştırılması	81

Tablo 4.16. Gruplar arası ve zamanlar arası ortalama E dalgası yavaşlama zamanının karşılaştırılması	84
Tablo 4.17. 0. hafta GAL3, NT-ProBNP, Troponin I konsantrasyonlarının birbiri arasında ve ekokardiyografik veriler ile korelasyonu.....	86
Tablo 4.18. 1.hafta GAL3, NT-ProBNP, Troponin I konsantrasyonlarının birbiri arasında ve ekokardiyografik veriler ile korelasyonu.....	87
Tablo 4.19. 4.hafta GAL3, NT-ProBNP, Troponin I konsantrasyonlarının birbiri arasında ve ekokardiyografik veriler ile korelasyonu.....	87
Tablo 4.20. 8.hafta GAL3, NT-ProBNP, Troponin I konsantrasyonlarının birbiri arasında ve ekokardiyografik veriler ile korelasyonu.....	88
Şekil 2.2.1 İki yaşındaki melez bir köpekten alınan normal bir mitral kapak aparatının dorsolateral, trans-aydınlatmalı görünümü.....	5
Şekil 2.1.2 Normal mitral kapak ve subvalvüler aparat gösteren sekiz aylık bir köpeğin sol kulakçık ve sol karıncığından geçen sagittal kesit.	6
Şekil 2.3.1. Mitral kapağın dört katmanı.	8
Şekil 2.7.1 Miksomatoz Dejenerasyon.	13
Şekil 2.7.2. Whitney tip III patolojisine uygun şiddetli MMKH 12 yaşındaki erkek Malta köpeğinden diseke edilen mitral kapağı.	13
Şekil 2.7.3. Ciddi miksomatoz dejenerasyonu olan 8 yaşında, erkek, Cavalier King Charles spanielden diseke edilen mitral kapak aparatı.	14
Şekil 2.7.4. Şiddetli MMKH (Whitney evre IV) patolojisi olan 10 yaşında kısırlaştırılmış dişi poodle ırkı köpeğe ait, sol kulakçık ve sol ventrikülden alınan sagittal kesitten brüt ve histolojik görüntüler.....	15
Şekil 2.6.7.1. Sağ parasternal 4 odacık M mod görüntüsü.	25
Şekil 2.6.7.3.1. Düşük Frekanslı ses dalgası B) Yüksek frekanslı ses dalgası).	26
Şekil 2.6.7.3.2. Doppler Kayması.....	27
Şekil.2.6.7.6.1. Sağ parasternal 4 odacık görüntüsü renkli doppler muayenesi.	29

Şekil 2.7.1.1. Kardiyomiyositlerin kasılma aparatı.....	32
Şekil 2.7.3.1. MMKH olan köpeklerde sub-endokardiyal fibroz.	38
Şekil 3.6.1. 11 yaşlı dişi terier cinsi köpeğin Renkli Doppler muayenesinde sistolde sol atriyum içerisine uzanan mitral regüritasyon mozaik jet akımının görünümü.	47
Şekil 3.6.2. Miksomatöz mitral kapak hastalığında anterior ve posterior kapaklarda görülen morfolojik değişim.	48
Şekil 3.6.3. Kontrol grubunda bulunan 8 yaşında erkek King Charles ırkı köpeğin M mode ekokardiyografik muayenesi.	48
Şekil 3.6.4. 11 yaşlı dişi King Charles ırkı köpeğe ait sol atriyum ve aortun kalp tabanı seviyesindeki çaplarının ölçümü.....	50
Şekil 3.6.5. Sol apikal dört odacık görüntüsünde kalp siklusunun farklı aşamalarında mitral regüritasyonun renkli doppler ile görüntülenmesi.	50
Şekil 3.6.6. Sol apikal dört odacık görüntüsünde Mitral regüritasyonun CW doppler ile ölçümü.	51
Şekil 3.7.1. CONTEC08A-VET marka tansiyon cihazı ile ölçüm.	52
Şekil 4.1.1. 9 yaşlı King Charles ırkı erkek köpeğe ait LL röntgeni.	59
Şekil 4.1.2. Akut konjestif kalp yetmezliği bulgusuyla kliniğe başvuran 12 yaşlı Terier ırkı köpeğe ait röntgen görüntüleri.	59
Şekil 4.3.1. Yüksek ventriküler hızlı atriyal fibrilasyon tespit edilen hastanın EKG görüntüsü.	60
Şekil 4.3.2. Bigemine prematüre ventriküler kompleks (PVC) tespit edilen 11 yaşında erkek terier ırkı köpekte EKG ve ekokardiyografik muayene ile eş zamanlı ekg görüntüsü.	61
Şekil 4.4.1. Tedavi öncesi ve tedavi sürecinde gruplar arası ortalama GAL3 konsantrasyonları.....	65
Şekil 4.4.2. Hasta grupların ortalama GAL3 konsantrasyonlarının zamana göre değişimi.....	66

Şekil 4.4.3. Tedavi öncesi ve tedavi sürecinde gruplar arası ortalama NT-proBNP konsantrasyonları.....	69
Şekil 4.4.4. Hasta grupların ortalama NT-proBNP konsantrasyonlarının zamana göre değişimi.....	69
Şekil 4.4.5. Tedavi öncesi ve tedavi sürecinde gruplar arası ortalama Troponin I....	71
Şekil 4.4.6 Hasta grupların ortalama Troponin I konsantrasyonlarının zamana göre değişimi.....	72
Şekil 4.4.7. ROC eğrileri.....	73
Şekil 4.5.1. Mitral kapakta kalınlaşma. Solda kısa eksen sağda uzun eksen görüntüde mitral kapağın her iki yaprağındaki kalınlaşma sarı oklar ile gösterildi.	74
Şekil 4.5.2. Korda Tendinealarda kalınlaşma.	74
Şekil 4.5.3. Mitral prolapsus ve flail mitral yaprak.	75
Şekil 4.5.4. Korda rupturu ve flail mitral yaprağın Dual (ikili) ekokardiyografik görüntüsü.	75
Şekil 4.5.5. Evre C2 grubuna dahil bir köpeğin artmış E dalgası pik hızı PW doppler görüntüsü.	82

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Miksomatöz mitral kapak hastalığı (MMKH), mitral yetersizlik, kalp hacminin aşırı yüklenmesi ve kardiyak yapısal yeniden şekillenme ile sonuçlanan mitral kapağın ilerleyici bir dejenerasyonudur. Küçük cins köpeklerde MMKH prevalansı yaşla birlikte belirgin bir şekilde artmakta olup, 13 yaş itibarıyla kapak lezyonlarının belirtilerini gösterenlerin oranı %85'e kadar ulaşmaktadır (Keene ve ark., 2019). Kedi köpek gibi küçük evcil hayvanlarda kalp hastalığının değerlendirilmesi zor olabilir. Hasta öyküsü genellikle nonspesifiktir; fiziksel muayenede kalp üfürümünün varlığı veya yoğunluğu her zaman hastalık şiddetinin güvenilir bir ölçüsü değildir. Kalp hastalığı ile eşzamanlı görülebilen akciğer hastalığı göğüs radyografilerinin yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Ekokardiyografi gibi diğer teşhis yöntemleri nispeten pahalı olup, kolayca ulaşılamayabilir. Bu nedenlerden dolayı, kalp hastalıklarını saptayabilen ve evrelendirebilen kan bazlı biyobelirteçler, oldukça ilgi çeken bir konu olmaya devam etmektedir.

Kalp hastalıklarının patofizyolojisinde kalp kasında (miyokard) hücre dejenerasyonunu gösteren iki önemli test tipi vardır. Bunlar nörohormonal ya da yangısal markırlardır. Natriüretik peptitler (NAP), ventriküler ve atriyal miyokardın içinde üretilen ve salınan hormonlardır. Mekanik stres ve kalp kası gerilmesi, kalp kasından natriüretik peptitlerin salınmalarına neden olur (Chetboul ve ark., 2009; Oyama, 2015). Miyokard hücrelerinden sızan yangı markırlarından en önemlisi kardiyak Troponinlerdir. Kardiyak Troponin kompleksi Troponin I, T ve C olmak üzere bir grup proteinden meydana gelmiştir. Bunlar sarkomerde aktin ve miyozinin intraksiyonlarını düzenler. Kalp kası hücrelerindeki dejenerasyon sonucu kana salınan bu enzimlerin dolaşımdaki miktarı artar (O'Brien ve ark., 2006).

Miksomatöz mitral kapak hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğinde (KKY) dejenerasyonu hızlandıran toksik etkenlerin nedenleri araştırılmıştır. Son yıllarda

yapılan insan çalışmalarında GAL-3'ün kardiyak fibrozis, arteriyel sertlik, iltihaplanma ve oksidatif stres gibi değişiklikleri de içeren kardiyovasküler yeniden şekillenme ve hastalıklarda önemli bir patofizyolojik rol oynadığını göstermektedir (Gehlken ve ark., 2018; Suthahar ve ark., 2019).

Galectin-3 (GAL-3) yeni bir yangısal biyobelirteçtir. Galectin 3, β -galaktozid bağlayıcı lektin ailesinin bir parçasıdır. Birçok dokuda yaygın olarak dağılır ve sistemik inflamasyon ile ilişkilidir (Dumic ve ark., 2006).

Galectin-3, fibroz oluşumu ve iltihaplanma gibi önemli biyolojik fonksiyonlara sahip olan β -galaktosit bağlayıcı lektin ailesinin 14 üyesine ait 32 ila 35 kDa'lık bir proteindir (Gehlken ve ark., 2018), LGALS3 adlı tek bir gen tarafından kodlanır ve tomiyofibroblastları değiştirmek için fibroblastları teşvik eder. Ayrıca kollajen sentezini artırarak iltihaplanma, doku onarımı ve kalp ventriküler yeniden şekillenmesine neden olur (Sakarın ve ark., 2016; Suthahar ve ark., 2019). Sitoplazmada GAL-3, hücrenin hayatta kalmasını destekler. Çekirdekte gen ekspresyonunu düzenler ve hücre dışı alanda hücreden hücreye iletişimi modüle eder (Dong ve ark., 2018).

Galectin-3 salgılanması, makrofaj ve fibroblast aktivasyonu ve müteakip enflamasyon ve fibroz ile ilişkilidir (Dumic ve ark., 2006; de Boer ve ark., 2012). Galectin-3'ün makrofaj ve fibroblast üretimi, deneysel kardiyak (Sharma ve ark., 2004), renal (Henderson ve ark., 2008) ve hepatik fibroz (Henderson ve ark., 2006) modellerinde incelenmiştir.

Birçok insan çalışmasında GAL-3'ün kalp iltihabı ve fibrozisinde önemli bir role sahip olduğu bildirilmiştir (Dreshler ve ark., 2015; Gehlken ve ark., 2018). Galectin-3, kalp fonksiyon bozukluğunun patogeneğinde yer alan bir protein olarak kabul edilir (Hashmi ve ark., 2015; Dong ve ark., 2018). Galectin-3 çekirdekte, sitoplazmada ve hücre dışı bölgede saptanabilir. Ayrıca doku fibrogenesisine katıldığı ve kalp yetmezliğinde prognostik bir gösterge olduğu da gösterilmiştir (Vargas ve ark., 2019). Ayrıca, insanlarda kalp yetmezliği ve kardiyovasküler mortalite insidansını tahmin etmek için önde gelen bir prognostik biyobelirteç olarak bilinir (Ho ve ark., 2012).

Veteriner hekimlikte, köpeklerde MMKH'nin ölüm sonrası bulgularında miyokardiyal fibrozisin varlığı bildirilmiştir (Falk ve ark., 2013; Sakarın ve ark., 2016). Ayrıca,

fibrozisin şiddeti, KKY bulunan köpeklerde daha kısa hayatta kalma süreleri için bir risk faktörüdür (Falk ve ark., 2010). Son yıllarda köpeklerde dolaşımdaki GAL-3 seviyeleri ile çeşitli kalp hastalıkları arasındaki ilişkiye dair birkaç çalışma yapılmıştır. Miksomtöz mitral kapak hastalığı olan köpeklerin plazma ve kalp dokularında GAL-3 konsantrasyonlarının arttığını gösteren iki çalışma bulunmaktadır (Sakarın ve ark., 2016; Lee ve ark., 2021). Ancak MMKH olan köpeklerde tedavi süresince GAL-3 seviyelerinin ölçüldüğü tek bir çalışma bulunmaktadır (Klein ve ark., 2022). Bu çalışmada tedavi önce ve sonrası GAL-3 konsantrasyonlarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak bu çalışmada sonuçları olumsuz etkileyebilecek grupların heterojen olması ve analiz tekrar sıklığının az olması gibi önemli sınırlayıcıların bulunduğu da bildirilmiştir (Klein ve ark., 2022). Yapılan çalışmalar göz önüne alındığında miyokardiyal fibrozisin derecesi, köpeklerde MMKH'de evreleme ve prognozu belirlemede bir biyobelirteç olarak dikkatleri üzerine çekmiştir. Köpeklerde yeni kardiyak biyobelirteçleri incelemeye yönelik yaklaşımlar hala takip edilmeye değer bulunmaktadır.

Kardiyak fibrozis ile ilişkili olan GAL-3'ün MMKH bulunan köpeklerde tedavi sürecindeki takibi ve değerlendirilmesi, hastaların kardiyak fonksiyonu ve prognozu dolaylı olarak değerlendirmeyi mümkün kıldığını düşünmekteyiz. Bu nedenle, GAL-3'ün MMKH'li köpek hastalarının tanısını ve evrelemesini desteklemek için yararlılığını araştırmayı ve ekokardiyografik ölçümlerin yanı sıra yerleşik kardiyak biyobelirteçler N terminal pro-B Tip Natriüretik Peptit (NT-proBNP) ve cTnI ile olası korelasyonlarını tedavi süresince karşılaştırarak araştırmayı amaçladık. Diğer çalışmalardan farklı olarak daha önce MMKH ile ilgili hiç medikal tedavi yapılmamış hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca hastalar 2 aylık süreçte kısa kontrol periyotları belirlenerek (0. Gün, 1., 4. ve 8. hafta) fiziksel ve ekokardiyografik muayenelerinin yapılması hedeflenmiştir. Dolayısıyla bu araştırma MMKH olan köpeklerde GAL-3 hakkındaki çelişkileri ortadan kaldırmaya yönelik güncel bir araştırmadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalbin Anatomisi

Ekokardiyografik muayenede kalbin anatomisi büyük önem taşımaktadır. Kalbin toraks içindeki yerinin ve anatomik yapısının bilinmesi çok önemlidir. Kalbin anatomisinin ve yerinin iyi bilinmesi muayene kalitesini de etkiler. Kalbin toraks içerisindeki yeri, ekokardiyografik muayenenin yapılmasını etkileyecek olan hava ve kemik doku nedeniyle önem taşır. Akciğerler ve kostalar muayene kalitesini etkileyen önemli yapılardır (Kibar, 2017).

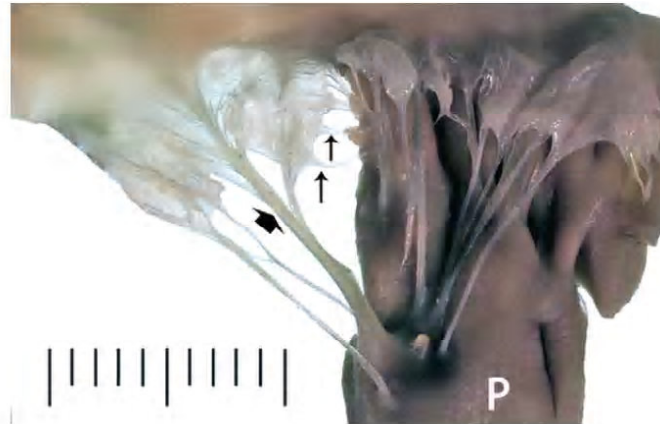
Kalp, kan dolaşımını sürekli olarak sağlayabilmek için basınç ve emme pompası işlemlerini belli bir uyum içerisinde bir arada yapar. Mediastinal boşlukta yer alan kalp longitudinal axis'i ile kaudal yönde 45-50 derecelik açı yapar. Apex cordis diyaframın ventral yapışma yerine kadar uzanır. Kalp duvarı ince bir endokardiyum, kuvvetli bir miyokardiyum ve çok ince epikardiyumdan oluşur (Budras, 2009). Miyokardın dış ve iç katmanları esnek telleri içeren katılgan dokudan yapılmış ince birer zar biçimindedir. Orta katman kastan yapılmıştır. Atriumların kası ventriküllerinkinden daha incedir. Sol ventrikül kası, sağ ventrikül kasından üç kat daha kalın ve güçlüdür. Bu anatomik yapı, kalbin fizyolojik işlevinin bir gereğidir (Dursun, 2005).

Kalbi üst ve alt yarım olarak ikiye bölen ve septum fibrosum atrioventrikülar olarak adlandırılan bir perde vardır. Üstte kalan boşluklar atriyum altta kalan boşluklar ise ventriküller olarak adlandırılır. Ventriküller septum interventrikülar denilen bir perdeyle ikiye ayrılır. Atriyumlar da septum interatriale denilen bir perdeyle ikiye ayrılır. Kalpte bu ayrımlardan dolayı 4 bölümden oluşur. Fibröz bir dokuyla çevrelenmiş olan ostium atrioventriculare sinistrum sol atrium ile sol ventrikül arasında yer alan bir deliktir. Bu deliğin genişliği köpeklerde yaklaşık 2 parmakdır. Anulus fibrozus denilen bu sert dokuya iki kuspisli bir kapak yapışır. Bu kapağa valva

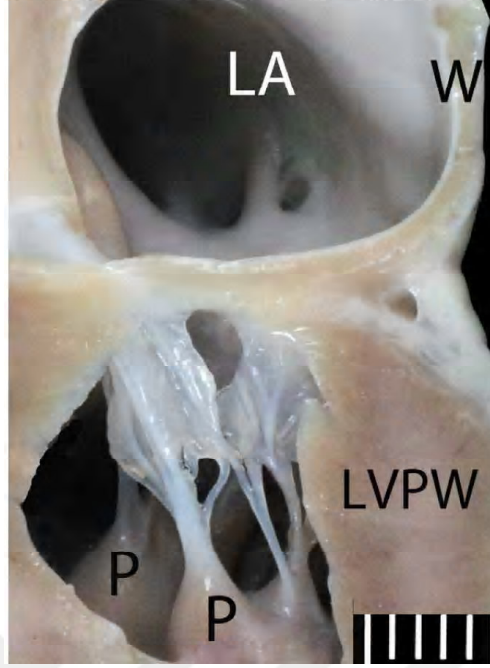
atrioventricularis sinistra, valva bicuspidalis veya valva mitralis denir. Sağ atriumun tabanında kanın sağ ventriküle geçmesini sağlayan bir delik, ostium atrioventricularis dextrum bulunur. Burada, valva atrioventricularis dextra veya valva tricuspidalis denilen bir kapak vardır (Budras, 2009).

2.2. Mitral Kapağın Anatomisi

Mitral kapaklar atriyum ve sol ventrikül arasında yer almaktadır. Kanat şeklinde olan mitral kapak yaprakçıkları sistol sırasında uç uca gelerek kanın geri atriya kaçmasını engeller. Mitral kapağın bu yeterliliği, mitral kapak aparatını oluşturan altı temel bileşenin yapısal ve işlevsel performansına dayanır. Arka sol atriyal duvar, mitral kapak annulusu, mitral kapakçıklar, korda tendinea, sol ventriküler papillar kaslar ve ilişkili sol ventrikül duvarı bu önemli altı bileşendir (Şekil 2.2.1, Şekil 2.2.2) (Perloff ve Roberts, 1972; Dasi ve ark., 1972). Bu aparat, kapak bütünlüğünü korumak için her bir elemanın hem bağımsız hem de sinerjik olarak hareket ettiği karmaşık etkileşim yoluyla çalışır. Sağlam mitral kapaklar ve korda tendinea, etkili ve güçlü ventriküler kasılmaya aracılık eder ve sol ventrikül sistolik performansını optimize eder. Kapakçıklar ve korda tendineaların gerilme ve sıkışma yüklerini belirleyen histolojik ve biyokimyasal bileşimler ile ilgilidir (Philip, 2012).



Şekil 2.2.1. İki yaşındaki melez bir köpekten alınan normal bir mitral kapak aparatının dorsolateral, trans-aydınlatmalı görünümü. Kapakçıklar çerçevenin üst kısmı boyunca miyokardiyal dokuya ve alttaki papiller kasa (P) korda tendinea yoluyla bağlıdır. Normal kapakçık yaprakçıkları, düz kenarlı ince, şeffaf, yarı saydam yapılar olarak görünür. Birinci dereceden (marjinal) korda tendinea broşürün serbest kenarlarına tutunur. Birkaç ince, birinci dereceden korda, küçük, dikey oklarla tanımlanır. Hemen sağlarında daha kalın birinci dereceden kordalar görülür. Kapağın alt yüzeyinde, yaprakçık kenarının hemen ötesinde ikinci dereceden (ventriküler) korda (geniş ok) eki. Ölçek, mm (Philip, 2012).



Şekil 2.1.2. Normal mitral kapak ve subvalvüler aparat gösteren sekiz aylık bir köpeğin sol kulakçık ve sol karıncığından geçen sagittal kesit. Atriyal ve ventriküler miyokard, mitral kapak yaprakçıklarını destekleyen ve mitral aparatı oluşturan yapıları göstermek için diseke edilmiştir. Broşürler, mitral halkayı gösteren atriyal ve ventriküler miyokardiyumun birleşim yerine yapışır. Bu normal kapakçık yaprakçıkları ince, berrak ve yarı saydamdır ve korda tendinealar düzgün ve simetrikler. LA: sol atriyum, W: sol atriyal arka duvar, LVPW: sol ventrikül arka duvar, P: papiller kas. Ölçek, mm (Philip 2012).

Mitral kapak ön (septal) ve arka (parietal) yaprakçıklardan oluşur. Yaprakçıkların herbiri iki ana bölümden oluşur. Bu bölümler sabit bir kısım ve serbest bir yaprakçıktır. Septal mitral yaprak, annulus çevresinin yaklaşık olarak üçte birini kaplar. Parietal yaprak ise daha uzun ve incedir (Muresian, 2009). Parietal yaprak yüzeysel iken septal yaprak ventrikülün içerisinde daha derine uzanır. Parietal yaprak az hareketli olmakla birlikte kapakların kapanması sırasında destekleyici bir rol oynamaktadır. Septal yaprak ise daha hareketlidir. Mitral kapak sol ventrikül içinde iki büyük grup kas demetine (Papiller Kaslar) ince iplikli bağlantılarla (korda tendinea) tutunur. Korda tendinealar mitral kapağın serbest yüzeyine yelpaze şeklinde yayılarak bağlanır. Annulus mitral kapağa fibröz destek sağlarken, korda tendinealar kapak ile ventrikül arasındaki bağlantıyı kurar. Bağ doku fibrilleriye mitral kapak annulusa bağlanır. Annulusda benzer şekilde ventriküler kaslara bağlanır (Loukas ve ark., 2007; Borgarelli ve ark., 2010).

Mitral annulus bir elastin ağından, yoğun kollajen liflerinden ve az miktarda kıkırdaktan oluşur. Bazı alanlarda diğerlerinden daha kalındır ve kalbin kardiyak veya fibröz iskeleti olarak adlandırılan yapının bir parçasıdır. Bu annuli fibrosi değişken bir şekilde gelişmiştir. Her atriyoventriküler kapak deliği ve her arteriyel halka için destek sağlar (aort halkası pulmonik halkadan daha gelişmiştir). Fibröz iskelet, miyokardiyumu içeriden güçlendirmek, kapak uçlarını tutturmak, kapak deliklerinin aşırı genişlemesini önlemek, atriyal ve ventriküler miyosit demetleri için bir giriş noktası ve kulakçıklar ve karıncıklar arasındaki elektriksel uyarıların tampon iletimi olarak pek çok işlev görür (Fenoglio ve ark., 1972; Philip, 2012).

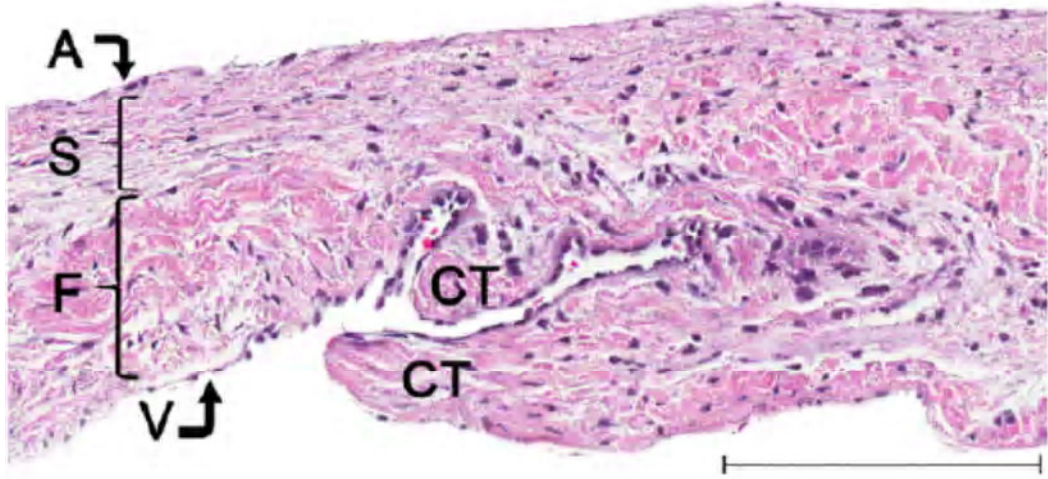
Kalbin fibröz tabanı, aort kökünün kaudal kenarı boyunca sol ve sağ atriyoventriküler ostium arasında yer alır. Burada, ön mitral kapak halkası, köpekte az kıkırdak içerebilen ve sol ve sağ fibröz trigonları içeren iki ana kollajen yapı ile çevrilidir. Ventralde, sol fibröz trigon, sol koroner aort yaprakçığının altında yer alan anterior mitral kapak-aort kapak birleşiminin birleştiği yerde fibröz dokudan oluşur. Sağ fibröz trigon (membranöz septum ile birleştiğinde merkezi fibröz gövdeyi içerir), atriyoventriküler membranöz septumun, mitral ve triküspit kapak anulusunun ve aort anulusunun kesişim noktasında yer alır ve genellikle sol trigondan daha büyüktür (Evans, 1993).

Anatomik olarak, ön mitral kapakçık yaprağı bu trigonlar arasında uzanır ve aort kökünde sol ve koroner olmayan aort kapakçıklarının dorsal yönü ile fibröz devamlılık içindedir; aynı zamanda sol ventrikül çıkış yolunun bir parçasını oluşturur. Mitral ve aort kapaklarını birbirine bağlayan bu geniş fibröz devamlılık alanı "aortik-mitral perde" olarak adlandırılmıştır (Kumar ve ark., 1995; Philip, 2012).

2.3. Mitral Kapağın Histolojisi

Mitral kapak histolojik olarak dört ayrı katmandan oluşur (Şekil 2.3.1). Bu katmanlar kapağın orta kısımlarında belirgindir (Aupperle ve ark., 2009). Atriyal tarafa "atrialis" ve ventriküler tarafa "ventriküler" denir. İlk olarak atriyalis tabakası ventriküler yöne doğru dağınık kollajen lifleri, elastik lifler, fibroblastlar ve düz kas hücreleri tarafından desteklenen ince bir endotelyal hücre tabakası içerir. Ventrikularis atriyalise benzeyen ince bir tabakadır. Ancak düz kas hücreleri bulunmaz. Proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar açısından zengin bir tabaka olan spongiosa, annulustan kapağın

serbest kenarına kadar uzanır. Fibroza, dağınık fibroblastlara sahip yoğun bir kompakt kollajen demetleri tabakasıdır. Proksimalde annulus ile devam eder ve distalde korda tendineaların ana maddesidir. Miksomatöz mitral kapak hastalığının ilerlemesi ile endotel çoğalır ve fibroblast sayısı artar; endotel tabakasının hasar gördüğü, bazal membranı veya kollajen matrisini açığa çıkaran alanlar vardır. Spongioza çoğalır ve hastalık sırasında fibroza dejenere olur. Kalınlaşmış spongioza mezenkimal doku görünümünde olduğundan miksomatöz adını alır. Spongiozada, miyofibroblastlar çoğalır ve küçük nodüller oluşturur. Fibroza tabakasında kollajen lifler şişer ve hyalinize olur, parçalanır ve yok olur. Ekokardiyografide yüksek hız bölgesinde sol atriyum jet lezyonlarında regürjitan jetler oluşur ve hemoperikardit ile sol atriyal yırtık ve akut tamponad ve/veya ani ölüme neden olabilir (Buchanan, 1977; Philip, 2012).



Şekil 2.3.1. Mitral kapağın dört katmanı. Atriyalden ventriküler yöne (bu çerçevenin üstünden altına), atriyum (A) mitral yaprağın içeri akış tarafında ince bir tabakadır ve elastin liflerini örten endotelial hücrelerle kaplıdır; spongiosa (S) glikozaminoglikanlar, proteoglikanlar ve gevşek, ince kolajen liflerinden oluşur ve halkadan yaprağın serbest kenarına kadar uzanır; fibrosa (F), proksimalde halka ile devam eden ve distalde korda tendineaların merkezi çekirdeği ile devam eden yoğun, çevresel olarak yönlendirilmiş bir kolajen lifleri tabakası içerir; ventriküler (V) sol ventrikül odasına bakar, endotel ile kaplı elastik ve kollajen lifleri içeren atriya benzer ince bir tabakadır. CT: korda tendinea (Philip, 2012).

2.4. Kalbin Uyarım ve İletim Sistemi

Uyarım ve iletim sistemi kalbin bağımsız işlev yapmasını sağlar. Bilincin kaybolmasında bile işlevine devam eder. Bu yapı miyokardın ileti sistemini oluşturan modifiye kalp hücrelerinden oluşur. Bir sinir dokusu değildir fakat otonom sinir sistemi tarafından düzenlenir. Uyarı sistemini hızlandıran (sempatik sinirler) veya

yavaşlatan (parasempatik sinirler) sinirlerdir. İmpuls iletim sistemini, nodus sinoatrialis (Keith-Flack), nodus atrioventricularis (Tawara-Aschow), fasciculus atrioventricularis (his demeti) ve purkinje liflerinden oluşur. Nodus sinoatrialis normal kalp ritmini düzenleyen uyarı üretim merkezinin denetim yeridir. Vena cava caudalis'in auricula dextra'ya açılma yeri arasındaki kısımda bulunur. Ritmik uyarılar önce burada şekillenir, sonra atrial miyokard hücrelerine ulaşır ve sonunda uyarının iletimi Nodus atrioventricularis'te sonlanır. His demetleri kalp iskeletinin girişine doğru uzanır ve septum interventriculare'de iki dala ayrılır. Bu iki dalda kalbin apex'ine doğru subendokardiyal olarak uzanır. Her iki dalda ince liflere (purkinje lifler) ayrılır. Bu lifler ventriculusun muscoli papillaris'ine ve kasılan miyokarda uyarıları iletir (Budras, 2009). Sinoatriyal düğümünden çıkan impuls tüm atriumlara yayılır ve ventriculuslara gönderilir. Sinoatriyal düğümün kasılma sıklığı atriyum ve ventriculusların kasılma sıklığını geçtiği için sinoatriyal düğüm, atriyum ve ventriculusların kasılması için impulsu daha hızlı başlatır. Böylece sinoatriyal düğümün kasılma sıklığı, atriyum ve ventriküllerin kasılma sıklığını oluşturur. Bundan dolayı sinoatriyal düğüm kalp için pacemaker fonksiyonu gösterir. Sinoatriyal düğüm kalbin pilidir. Çünkü burdaki özel kas hücreleri spontan diyastolik depolarizasyona sahiptir (Reece, 2012).

2.5. Miksomatöz Mitral Kapak Hastalığı

Son yıllarda mitral kapak hastalığı için miksomatöz mitral kapak hastalığı (MMKH) terimi kullanılmaktadır. Bu tanım dışında kronik mitral kapak hastalığı, dejeneratif mitral kapak hastalığı, mitral yetmezlik ve endokardiyoz terimleri de sıkça kullanılmaktadır. İlk olarak 2009 yılında yayınlanan Amerikan Veteriner Dahiliye Koleji'nin Konsensüs panelinde (ACVIM) köpeklerde endokardiyoz ve dejeneratif veya kronik kalp kapak hastalığı olarak da bilinen MMKH için 2019 yılında yayınlanan son raporda teşhis, medikal, cerrahi ve diyet tedavilerini kapsayan revizyonlar yapılmıştır. Kalp yetmezliğinin klinik belirtilerinin başlangıcından önce MMKH'nin yönetimi, 2009 kılavuzlarına kıyasla önemli ölçüde değiştirilmiş ve ilerlemiş kalp yetmezliği ile pulmoner hipertansiyonun teşhis ve tedavisinin yapılması için yeni stratejiler gözden geçirilmiştir (Keene ve ark., 2019; Atkins ve ark., 2009). Küçük cins köpeklerde MMKH prevalansı yaşla birlikte belirgin bir şekilde artmakta

olup, 13 yaş itibariyle kapak lezyonlarının belirtilerini gösterenler %85'e kadar ulaşmaktadır (Keene ve ark., 2019). Kedilerde nadiren görülen endokardiozis genellikle mitral kapak yetmezliğine neden olsa da bu bozukluk dilate veya hipertrofik kardiyomiyopati ve endokarditisle de ilgilidir. Hastalık kalp kapakçıklarının kalınlaşması ile karakterizedir. En sık mitral kapağı etkiler. Görülme sıklığı yaşla birlikte artar. Bir yaşından itibaren küçük köpeklerde %5; 16 yaşından büyüklerde %75 oranında görülür. Daha çok küçük yapılı köpekler etkilenir. Yaşa ve cinse bağlı olup, nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ancak Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) ve Dachshund'larda kalıtsal olduğu sanılmakla birlikte, daha yaşlı, küçük cins köpeklerde yaygın bir kalp hastalığıdır. Tipik olarak daha küçük cins köpekler (ağırlığı 20 kg'dan az olan köpekler) etkilenir. Daha büyük köpeklerde daha az sıklıkta görülür. En yüksek yaygınlık CKCS, Chihuahua, Minyatür Schnauzer, Malta, Pomeranian, Cocker Spaniel, Pekingese, Poodle'lardadır (Sykes ve ark., 2006). Miksomatöz mitral kapak hastalığı kalp hastalığı veya bir kalp yetmezliği ile sonuçlanır.

2.6. Miksomatöz Mitral Kapak Hastalığının Etiyolojisi

Köpeklerde MMKH etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bazı ırkların predispoze olması kalıtsal özelliklerin etkili olduğunu düşündürmektedir. MMKH tüm ırklarda görülür ancak en çok küçük ve orta boy köpek ırklarında, özellikle CKCS'de yaygındır. En yüksek yaygınlık CKCS, Chihuahua, Minyatür Schnauzer, Malta, Pomeranian, Cocker Spaniel, Pekingese, Poodle'lardadır (Sykes ve ark., 2006). Miksomatöz mitral kapak hastalığının başlangıcı, ırklar içinde ve arasında büyük ölçüde yaşla bağlıdır. Cavalier King Charles Spaniel'de köpeklerin %50'sinin 6-7 yaşlarında etkilendiği tahmin edilmektedir (Haggstrom ve ark., 1992). Dachshund, 10 yaşında yaklaşık %50 prevalansı ile hastalığa yatkın olan başka bir köpek ırkıdır (Pedersen ve ark., 1996). Erkeklerde dişilere kıyasla daha erken yaşta ve daha fazla MMKH görüldüğü bildirilmiştir (Olsen ve ark., 2003). İnsanlarda bildirilen hastalık insidansı, çalışma tasarımına ve tanı için kullanılan kriterlerin ne kadar sıkı belirlendiğine bağlı olarak bir çalışmadan diğerine farklılık gösterir (%1'den %5'e kadar) (Grau ve ark., 2007).

Bazı köpek ırklarının MMKH'nin erken başlangıcına yatkın olduğu gerçeğine dayanarak, hastalığın güçlü bir genetik arka plana sahip olduğu öne sürülmüştür

(Buchanan, 1977). Ayrıca, MMKH'nin varlığı ve ciddiyetinin yaş ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu, CKCS'de ve diğer ırklarda tanımlanmış olup, hastalığın poligenik bir eşik özelliği olarak kalıtıldığı öne sürülmüştür (Swenson ve ark., 1996; Olsen ve ark., 1999; Lewis ve ark., 2010). İnsan popülasyonunda yapılan birçok çalışmada ailesel bir mitral kapak prolapsusu (MKP) oluşumu gözlemlenmiştir. Bazı insan ailelerinde MKP'nin, otozomal dominant veya X'e bağlı kalıtım göstermiştir (Monteleone ve Fagan, 1969; Devereux ve ark., 1982). Bununla birlikte, insan popülasyonunda hastalığın yüksek derecede genetik heterojenliği var gibi görünmektedir ve MKP'nin kalıtımının artık poligenik olduğuna inanılmaktadır (Yosefy ve Barak, 2007). MMKH ve MKP için çeşitli nedenler öne sürülmüştür. Miksomatöz mitral kapak hastalığı ve MKP'nin genelleştirilmiş bağ doku anormalliğinin bir sonucu olarak geliştiği tahmin edilmektedir (Glesby ve Pyeritz, 1989). Köpeklerde hastalık sürecinde kolajen yapısında ve içeriğinde değişiklikler meydana gelse de (Hadian ve ark., 2009), MMKH ile farklı kolajen alt tiplerini kodlayan genlerin ifadesi arasında bir ilişki gösterilememiştir. MMKH gelişimi ile ilişkili yapılan 139 vakanın 138'inde hastalıkla ilişkili haplotiplerin (D13 veya D14) en az bir kopyası belirlenmiştir. CKCS ırkında 13 ve 14'üncü kromozomlarında tespit edilen bu iki lokusun hastalığın erken yaşta oluşmasıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (Madsen ve ark., 2011).

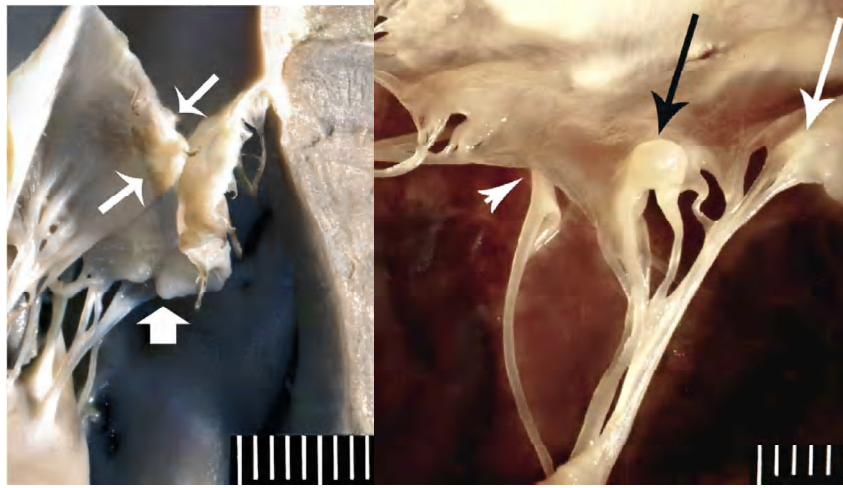
2.7. Miksomatöz Mitral Kapak Hastalığının Patofizyolojisi

Mitral kapak aparatının her bir bileşeni, kapak yeterliliğini koruyan karmaşık işlevlere katkıda bulunarak hem bağımsız hem de sinerjik roller oynar. Bu aparatı değiştiren patolojik değişiklikler kapak mekaniğini kısıtlar, sıvı dinamiklerini etkiler ve kapak yetmezliğini teşvik eder (Perlof ve Robert, 1972; Obadia ve ark., 1997; He ve ark., 1999; Nielsen ve ark., 2003). Bu faktörler arasında mitral kapak yaprakçıklarına etki eden bağlama ve kaplama kuvvetlerinin yanı sıra annuler boyutu, papiller kas pozisyonu ve trans-valvüler basıncı etkileyen kuvvetler de önemlidir. Annuler dilatasyon mitral yetersizliğin önemli bir belirleyicisidir. Fonksiyonel mitral yetersizliğinde papiller kas yer değiştirmesi arasındaki patofizyolojik etkileşimi araştırmak için tasarlanan in vitro modellerde apikal posterolateral papiller kas yer değiştirmesi (sol ventrikül genişlemesini simüle ederek) indüklenmiştir. Anulus

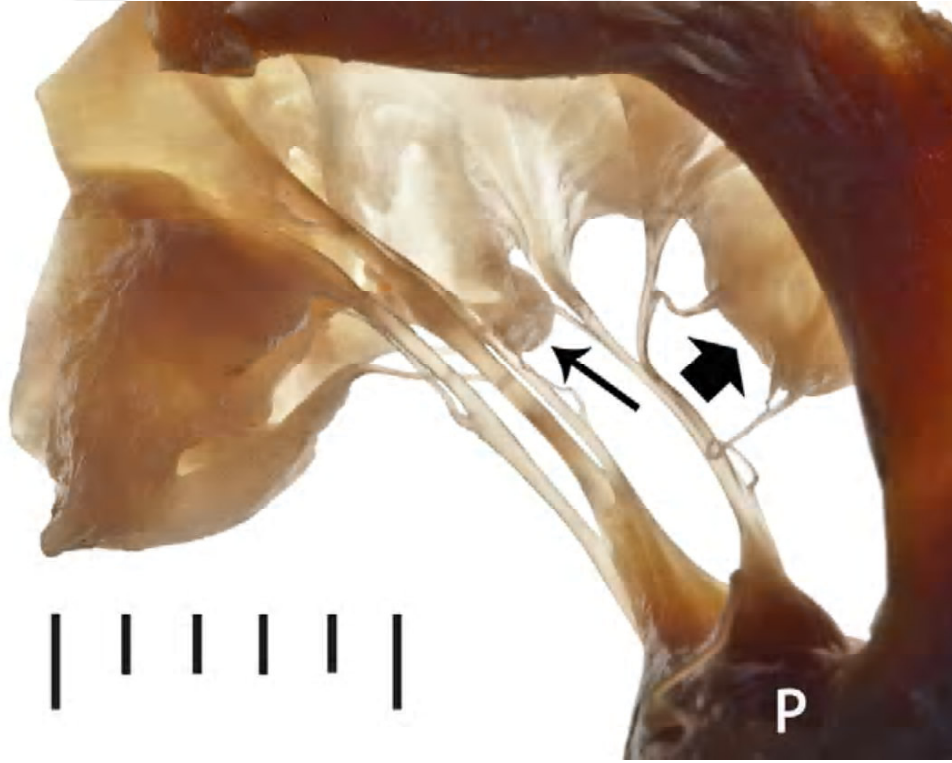
normal boyutunun 1.75 katı büyütüldüğünde mitral yetersizliği belirgin şekilde arttırdığı ortaya konmuştur (Obadia ve ark., 1997).

Miksomatöz mitral kapak hastalığı lezyonlarının şiddeti ve kapsamı yaşa bağlıdır ve büyük ölçüde değişkendir (Philip, 2012). Erken kapak değişiklikleri, özellikle birinci dereceden (marjinal) kordaların eklendiği yerlerde, yaprakçık apozisyonunun birleştiği yerde yaprakçık kenarları boyunca en belirgindir. Miksomatöz dejenerasyon, normal ince, yarı saydam yaprakçıkları (Şekil 2.7.1, Şekil 2.7.2) kalınlaşan opak yapılara dönüştürür, yaygın kapak kalınlaşması, nodülerite ve deformasyona ilerler. Hastalığın ilerlemesiyle, kapakçık kenarları kalınlaşabilir ve içe doğru yuvarlanarak yuvarlak bir kontur oluştururken atriyal yöne doğru çıkıntı yapabilir. Erken lezyonlar kalın kapak kenarları olarak görünür (Şekil 2.7.1), nodüler yoğunluklar oluşturmak üzere ilerleyebilir (Şekil 2.7.1), bunlar hastalık ilerledikçe daha büyük yaprakçık bölümlerini içerecek şekilde birleşir (Şekil 2.7.2). İlerlemiş vakalarda, miksomatöz transformasyon, yaprağın distal kısımlarının belirgin şekilde kalınlaşmasına (Şekil 2.7.3) ve sol atriya doğru çıkıntı yapmasına neden olur. Bu özellik, değişken bir şekilde "kaplama", "balonlaşma", "şişkinlik" veya "sarkma" olarak tanımlanmıştır, ancak bu terimlerin altında yatan ayrımlar ve ayrıca insan "mitral kapak prolapsusu" ile olan ilişki net değildir. Kronik volüm aşırı yüklenmesi anulusun genişlemesine neden olarak kapak yetmezliğini şiddetlendirebilir (Philip, 2012).

Miksomatöz lezyonların şiddetini derecelendirmek için basit bir sınıflandırma şeması bildirilmiştir. Bu sınıflandırma yaprakçık nodülerliği, kalınlaşma ve deformite derecesine dayanmaktadır. Tip I lezyonlar, bölgelerde birkaç küçük, ayrı nodül içeren kapakçık yaprakçıklarını temsil eder (Şekil 2.7.1). Tip 2 lezyonlar, kapak temasının kenarlarında birleşme eğiliminde olan daha büyük nodüllere sahip yaprakçıkları temsil eder ve yaygın opaklık alanları mevcut olabilir (Şekil 2.7.1). Tip 3 lezyonlar, düzensiz, plak benzeri deformitelerle birleşen ve kordanın proksimal kısımlarını kapsayacak şekilde uzanan daha büyük nodüllerden oluşur (Şekil 2.7.2) (Philip, 2012; Borgarelli ve Buchanan, 2012).



Şekil 2.7.1 Miksomatöz Dejenerasyon. Sol taraftaki resimde İnce oklar tip 1, Kalın ok tip 2 patolojiyi göstermektedir Sağdaki resimde beyaz ok tip 1, siyah ok tip 2 patolojiyi göstermektedir (Philip, 2012).



Şekil 2.7.2. Whitney tip III patolojisine uygun şiddetli MMKH 12 yaşındaki erkek Malta köpeğinden diseke edilen mitral kapağı. Çerçevenin sol tarafında kalınlaşmış ön mitral kapakçık yaprağının bir kısmı görülüyor. Değişen derecelerde nodüler birleşme vardır. Belirgin, yaygın yaprakçık kalınlaşması (kalın siyah ok) ve yaprakçık kenarlarında fokal, daha küçük nodüller (ince siyah ok) daha az ciddi şekilde etkilenen segmentleri çevreler. Subvalvüler aparatın bu kısmındaki korda tendinea normal morfolojiyi korumuştur. P: papiller kas. Ölçek, mm (Philip, 2012).

Tip 4 lezyonlar, kapakçık uçlarında büyük bozulma ve "balonlaşma" anlamına gelir ve korda tendinealar proksimalde kalınlaşır (Şekil 2.7.3). Bu "Whitney" sınıflandırma

şeması, büyük patolojik tanımlamayı teşvik etmek için hızlı ve uygun bir yöntem sağlarken, Köpeklerde MMKH'nın patolojik bir sürekliliği temsil ettiği not edilmelidir. Hastalık evreleri örtüşebilir, lezyonlar aynı hastada önemli ölçüde değişebilir ve tüm vakalar bu ayrı kategorilere uygun veya homojen olarak sığmaz (Philip, 2012; Borgarelli ve Buchanan, 2012).



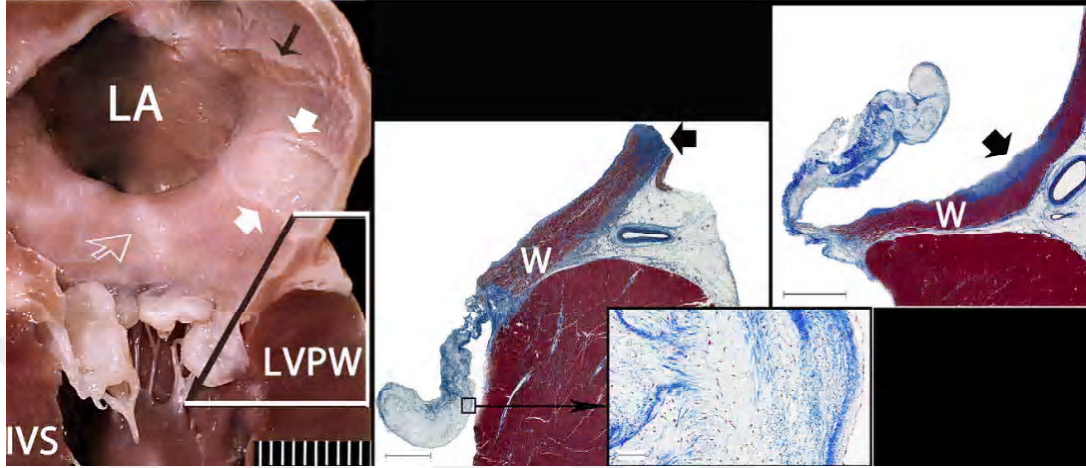
Şekil 2.7.3. Ciddi miksomatöz dejenerasyonu olan 8 yaşında, erkek CKCS'den diseke edilen mitral kapak aparatı. Lezyonlar Whitney tip IV patolojiye uygundur. Posterior mitral kapakçık, halka şeklindeki kavşakta (üst çerçeve, oklar arasında) atriyal ve ventriküler miyokardiyuma bağlanır. Solda görülen daha uzun ön mitral kapakçık yaprağı, kendisi ile aort kapağı arasındaki geniş fibröz devamlılık tarafından desteklenir. Valf uçlarında büyük bir bozulma ve "balonlaşma" vardır ve korda tendineaların bazıları proksimalde kalınlaşmıştır (alt çerçeve, ok). Üst çerçeve trans-aydınlatmalıdır. Ölçek, mm. (Philip, 2012).

Miksomatöz mitral kapak hastalığına bağlı kalpte iki önemli sekel şekillenmektedir. Bunlar sol atriyal endokardiyal ruptur ve yırtılmadır. Ayrıca korda tendinea rupturuna da neden olmaktadır.

Şiddetli MMKH, sol atriyal endokardiyuma çarpan ve onu yaralayan yüksek hızlı mitral yetersizliği jetleri üretebilir. Bu jetler genellikle eğik olarak atriyum içine yönlendirilir. Jet akım ön mitral kapakçık yaprağının karşısına, arka-dorsal veya arkayanan sol atriyal duvara doğru yönlendirilir. Bu tür jetler atriyal endokardiyumu travmatize edebilir ve fokal, kalınlaşmış, fibrotik, endokardiyal temas lezyonlarına (jet lezyonları olarak bilinir) neden olabilir. Daha ileri vakalar endokardiyal yırtıklara neden olabilir (Lui ve Fox, 1999).

Atriyal yırtıklar, akut kısmi kalınlıktaki yırtıklardan, replasman fibrozlu kronik kısmi kalınlıktaki yırtıklara, tipik olarak akut veya subakut olan tam kalınlıklı atriyal bölünmeye kadar değişir. Histopatolojik değişiklikler arasında sol atriyal

endomiyokardiyal dejenerasyon, kanamalı fibroz ve nekroz, fibrin ve akut veya kronik aktif inflamasyon yer alır (Buchanan ve Kelly, 1964). Etkilenen hayvanlarda küçük perforasyonlardan geniş lezyonlara kadar değişen kalınlıkta çok sayıda yırtık olabilir (Şekil 2.7.4).



Şekil 2.7.4. Şiddetli MMKH (Whitney evre IV) patolojisi olan 10 yaşında kısırlaştırılmış dişi poodle ırkı köpeğe ait, sol kulakçık ve sol ventrikülden alınan sagittal kesitten brüt ve histolojik görüntüler. Ön ve arka mitral kapakçıklar büyük ölçüde kalınlaşmış ve bozulmuştur ve sol atriya (LA) doğru çıkıntı yapar. LA'de ciddi dilatasyon var. Mitral anulusun üzerinde beyaz görünümlü jet lezyonları mevcuttur (bu lezyonun kabarık özelliği bu fotoğrafta görülmektedir). LA duvarının dorsal (siyah ok) ve kaudal (beyaz oklar) yönlerinde kısmi kalınlıkta atriyal yüzey pürüzlü yırtık alanlar görülebilir. Bu alanlar endokardiyal yüzeyin açık kenarları arasında açığa çıkmış atriyal miyokardı gösterir. Beyaz oklar arasında daha büyük ve daha kronik bir lezyon görülmektedir. Basıktır ve beyazımsı görünen fibröz bağ dokusu ile kaplıdır. Kutunun içine alınan bölge, ortadaki resimdeki fotomikrografiye temsil eder. IVS: interventriküler septum, LVPW: sol ventrikül arka duvarı; Ölçek, mm. Merkezdeki resim ciddi derecede miksomatöz posterior mitral kapağı gösteren fotomikrograftır. Kapağın distal yarısı, spongiozanın hücre dışı matris tarafından genişlemesiyle büyük ölçüde kalınlaşmış. Pürüzlü atriyal miyokardın (ok) transmural fibröz replasmanı belirgindir. Çubuk 1/4 2 mm. Kapağın ventriküler yönüne yerleştirilen kutu tarafından tanımlanan bölümün daha yüksek büyütülmesi, fibroza tabakasının kaybını ve parçalanmış, yönsüz kollajen liflerini (Bar 1/4 100 mm) gösterir. Sağ üst çerçevedeki resim, bitişik bir bölgeden başka bir sagittal kesiti gösterir. Atriyal yırtığın içinden geçen bu bölümde, atriyal miyokardın ortasında uzanan atriyal yırtığın içine fibröz bağ dokusu dolmuştur. W: sol atriyal arka duvar. Çubuk 1/4 2 mm (Philip, 2012).

Mitral kapağın miksomatöz dejenerasyonu kordo tendineaları içerebilir ve korda yırtılması bu hastalığın iyi bilinen bir komplikasyonudur (Whitney, 1974; Buchanan, 1999; Sisson ve ark., 1999). Ruptur genellikle birinci sıra (marjinal) kordaları içerir ve etkilenen rupture yapılar kalınlaşmış ve düzensizdir (özellikle kapakçık proksimalinde). Etkilenen kordalar orta kısımlarına doğru inceler ve bu birleşme noktasında yırtılma gözlemlenebilir. Diğer kordalar, miksomatöz dejenerasyondan kaynaklanan yaygın şişmeye sahiptir. Çoğu yırtılma, mitral kapak

yaprakçığına göre uzunluklarının proksimal üçte biri ile yarısı arasında meydana gelir. Etkilenen kollajen demetleri hyalinize olur, zayıflar ve düzensizleşir, ayrılır ve ileri vakalarda lipid birikimi ile parçalanır (Philip, 2012).

Klinik tanı ekokardiyografik tespiti dayanır, ancak mitral kapak prolapsusunu köpekte korda tendinea rupturunun neden olduğu yelken yaprakçıktan güvenilir bir şekilde ayırt etmek için otopsiye dayalı ekokardiyografik kriterler yoktur. Miksomatöz mitral kapak hastalıklı 114 köpeğin retrospektif bir çalışmasında yaklaşık yüzde 16'lık bir prevalans rapor edilmiştir. Etkilenen köpekler daha yaşlı, küçük cins olma eğilimindedir. Bilinen vakaların yaklaşık yüzde 96'sında ön mitral kapak broşüründe yırtılmış korda tendinealar tespit edilmiştir. Yaygınlık Uluslararası Küçük Hayvan Kalp Sağlığı Komitesi (International Small Animal Cardiac Health Council ISACHC) sınıf III kalp yetmezliği olan köpeklerde en yüksektir (Serres ve ark., 2007).

2.8 Miksomatöz Mitral Kapak Hastalığında Sınıflandırma

Miksomatöz hastalığının farklı evreleri için farklı kuruluşlar tarafından sınıflandırma metodları geliştirilmiştir. Uluslararası Küçük Hayvan Kalp Sağlığı Komitesi'ne göre kalp yetmezliğinin sınıflandırılması (ISACHC 1994), New York Heart Association (NYHA) göre kalp yetmezliğinin sınıflandırılması ve ACVIM sınıflandırması (Atkins ve ark, 2009) yayınlanan ve önceki yıllara kadar kabul gören sınıflandırma metodlarıdır. Ancak 2019 yılında yayınlanan ACVIM 2019 kriterleri bu sınıflandırmaların en günceli ve kabul görenidir. Bu sınıflandırma metodunda 4 evre bulunmaktadır.

Evre A, kalp hastalığı geliştirme riski yüksek olan ancak şu anda kalpte tanımlanabilir bir yapısal bozukluğu olmayan köpekleri tanımlar (örneğin, her CKCS veya kalp üfürümü olmayan diğer yatkın ırklar).

Evre B, bu evredeki köpekler yapısal kalp hastalığının bazı tipik kapak patolojilerinin eşlik ettiği tipik mitral kapak yetersizliği üfürümleri mevcut olmasına karşın kalp yetmezliğinin neden olduğu klinik bulguları göstermemektedirler. 2009 tavsiyelerinden bir değişiklikle; evre B, evre B1 ve evre B2 olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Evre B2 hastalarının klinik belirtilerinin başlamasını geciktirmek için tedavinin başlatılması önerilmiştir (Keene ve ark., 2019).

Evre B1, MMKH'lerine yanıt olarak kardiyak yeniden şekillenmenin radyografik veya ekokardiyografik kanıtı olmayan asemptomatik köpeklerin yanı sıra yeniden şekillenme değişikliklerinin mevcut olduğu, ancak belirlemek için kullanılan mevcut klinik araştırma kriterlerini karşılayacak kadar şiddetli olmayan köpekleri tanımlar.

Evre B2, klinik deney kriterlerini karşılayan sol atriyal ve ventriküler genişlemenin radyografik ve ekokardiyografik bulgularına neden olacak kadar hemodinamik olarak şiddetli ve yeterince uzun süredir devam eden daha ileri mitral kapak yetersizliğine sahip asemptomatik köpekleri ifade eder. Klinik belirtilerin geciktirilmesi için tedaviye başlanması önerilen bu evrenin belirlenmesi için bazı önemli kriterler belirlenmiştir. Üfürüm yoğunluğu $\geq 3/6$, erken diyastolde sağ kısa eksen ekokardiyografik görünümünde LA, Ao oranı ≥ 1.6 , diyastolde sol ventrikül iç çapı, vücut ağırlığına göre normalize edilmiş (LVIDDn) ≥ 1.7 , cinse göre ayarlanmış radyografik vertebral kalp skoru ise (VKS) >10.5 olması gerekmektedir (Keene ve ark., 2019).

Evre C, MMKH'nın neden olduğu kalp yetmezliğinin mevcut veya geçmişteki klinik belirtileri olan köpekleri ifade eder. Ancak bu evreye sahip hastanede bakım gerektiren akut kalp yetmezliği olan köpekler ile kalp yetmezliğinin ayaktan tedavi edilebildiği köpekler arasındaki önemli tedavi farklılıkları bulunmaktadır.

Evre D, kalp yetmezliğinin klinik belirtilerinin standart tedaviye dirençli olduğu son evre MMKH olan köpekleri ifade eder. Bu tür hastalar, hastalıklarıyla klinik olarak rahat kalabilmek için ileri veya özel tedavi stratejilerine ihtiyaç duyarlar ve bir noktada, kapağın cerrahi onarımı olmadan tedaviye cevap vermezler.

2.9. Ekokardiyografik Verilere göre Miksomatöz Mitral Kapak Hastalığının Sınıflandırılması

Beşeri tıbbı benzer şekilde (Lancellotti ve ark., 2013; Zoghbi ve ark., 2017) köpeklerde MMKH'nin ciddiyetinin ekokardiyografik değerlendirmesi, kardiyak yeniden şekillenmeye (sol taraf atriyoventriküler genişleme), mitral yetersizliğin nicelleştirilmesine (renkli Doppler ile yetersizlik jetinin boyutu, etkili yetersizlik orifis alanı, proksimal eş hız yüzey alanı, vena kontrakta ve yetersizlik fraksiyonu) ve sol ventrikül dolum basıncının tahmini (mitral akış, izovolümetrik gevşeme süresi, pulmoner venöz akış, yetersiz jet profili ve doku Doppler eko değişkenleri) gibi

metodlara dayanmaktadır (Schober ve ark., 2010; Chetboul ve Tissier, 2012; Sargent ve ark., 2015; Larouche ve ark.; 2019). Ancak, bu yöntemlerin çoğu zaman alıcıdır ve birden fazla ölçüm gerektirir. Ek olarak, değişkenlerin değerlendirilmesi hem yöntem hem de operatöre bağlı hatalara (gözlemci içi ve gözlemciler arası değişkenlik) tabidir ve iyi eğitilmiş bir operatörün becerilerini gerektirir. Veterinerlik tıbbında son yıllarda, düşük ölçüm değişkenliği ile rutin olarak edinilen ekokardiyografik değişkenlere dayanan MMKH için yaygın olarak paylaşılan, kullanımı kolay bir şiddet skoru eksikliği bulunmaktaydı. Ancak Vezzossi ve ark. (2021), tarafından 242 dişi 318 erkek miksomatöz mitral kapak hastalığına sahip 560 köpek üzerinde yapılan çalışmada Mitral yetersizlik ekokardiyografik skorlaması (The Mitral Insufficiency Echocardiographic score MINE) tanımlanmıştır (Tablo 2.1). Miksomatöz mitral kapak hastalığı şiddetinin kullanımı kolay bir ekokardiyografik sınıflandırması olan MINE skorunu, sağ kalım ile ilişkili olduğu için klinik olarak etkili olduğu kanıtlanmıştır. Bu sınıflandırma ayrıca prognostik bilgi sağlar ve MMKH'nin objektif bir ekokardiyografik değerlendirmesi için faydalı olduğu bildirilmiştir. MINE skoru, daha yüksek kardiyak ölüm riski olan asemptomatik köpeklerin belirlenmesinde de faydalı olduğu bildirilmiştir (Vezzossi ve ark., 2021).

Tablo 2.1. Ekokardiyografik verilere göre MMKH sınıflandırması (MINE).

	SKOR			
	1	2	3	4
LA/Ao	<1.70	1.70-1.90	1.91-2.50	>2.50
LVIDDn	<1.70	1.70-2.00	2.10-2.30	>2.30
FS (%)	<45	45-50	>50	
E vel. (m/s)	<1.20	1.20-1.50	>1.50	

E-vel: E-dalgası transmitral pik hızı, FS: sol ventrikül fraksiyone kısalma, LA/Ao: sol atriyum aort oranı-to, LVIDDn: vücut ağırlığına normalize edilmiş sol ventrikül diyastol sonu iç çapı (Vezzossi ve ark., 2021).

Skorlamada puanlama toplamı 4-5 hafif, 6-7 orta, 8-12 şiddetli ve 13-14 arası ise geç evre olarak tanımlanmıştır. 560 köpeğin median sağ kalım sürelerinin MINE sınıflandırmaları arasında önemli ölçüde farklı olduğu bulunmuştur. Hafif şiddetli hastalarda ortalama 2344 (1877-2810) gün, orta şiddetli hastalarda ortalama 1882 (1341-2434) gün, şiddetli hastalarda ortalama 623 (432-710), geç evre hastalarda ortalama 157 (53-257) gün olduğu bildirilmiştir.

2.6. Miksomatöz Mitral Kapak Hastalığı Bulunan Köpeklerde Muayene Yöntemleri

2.6.1. Anemnez ve Fiziksel Muayene

Kalp hastalığının teşhisi için kapsamlı bir fizik muayene değerlidir ve tüm vücut sistemlerinin kapsamlı muayenesini içermelidir. Miksomatöz mitral kapak hastalığının teşhisi için kesin ve ileri teknolojik yöntemler bulunmasına karşın anemnez ve fiziksel muayenenin önemi halen yerini korumaktadır. İyi bir anemnez ile hastalığın akut ya da kronik mi olduğu ve şiddeti hakkında bilgiler elde edilebilir. Bu hastalık klinik bulgu vermeden sinsi bir biçimde yıllarca ilerlemektedir. Erken klinik evrelerde hastaların kliniğe başvurma nedenleri genellikle ara ara görülen öksürük şikayetidir. İlerleyen evrelerde gece veya akşam saatlerinde nöbetler tarzı başlayan kuru öksürük dikkat çekmektedir. Daha ileri evrelerde gezdirme esnasında oturarak bekleme, merdiven çıkarken nefes nefese kalma gibi egzersiz intolerans belirtileri ve hızlı soluma görülmektedir. Tüm bu şikayetler pulmoner konjesyon ve ödem ile ilişkilidir. Mitral regürgitasyon hastalığının ilerleyen evrelerinde kardiyomegali ile sonuçlanır. Büyüyen kalp bronş köklerine bası yaparak öksürüğü tetiklemektedir (Ware, 2009; Turgut, 2017).

2.6.2. Mukoz Membranların Muayenesi

Mukoz membranların muayenesi hastanın periferik perfüzyonunu değerlendirebilmek için yapılan pratik bir muayene metodudur. En yaygın olarak ağız mukozası tercih edilmektedir. Vajina, prepusyum ve konjiktivalarda renk değişikliği yönünden incelenebilir. Ağız mukozasına parmak ile basınç uygulanarak kapillar dolum zamanı değerlendirilebilir. Dudak mukozasındaki kapillar dolum süresi 1-2 saniyedir. Bu süredeki uzama genellikle kardiyak çıkışta düşüş belirtisi olarak değerlendirilir. Kardiyak outputtaki düşme veya şokun neden olduğu periferik vazokonstriksiyon mukoz membranlarda solgunluğa neden olur (Ware, 2009).

2.6.3. Arteriyel Nabzın ve Juguler Venin Muayenesi

Elle hissedilebilen arteriyel damarlar nabzın sıklığı, dolgunluğu, ritmi ve kuvveti açısından muayene edilir. En sık kullanılan arter femoral arterdir. Ancak bu

değerlendirmeler oldukça subjektiftir ve deneyim gerektiren bir muayene metodudur. Sistolik ve diyastolik arteriyel basınç arasında fark arttıkça palpasyonda hissedilen kuvvet artmaktadır. Buna hiperkinetik nabız nedir. Hipokinetikte ise basıncı düşük hissedilir. Femoral arterler çift taraflı kontrol edilmeli tek taraflı nabzın olmaması tromboembolizm veya başka vasküler anormallikler açısından incelenmelidir. Arteriyel basınca kıyasla venöz basınç oldukça düşüktür ve genellikle hissedilmez. Miksomatöz mitral kapak hastalığında Juguler venöz distensiyonun şekillenebilmesi için sol kalp yetmezliğiyle birlikte sağ kalp yetmezliğinin şekillenmesi ve sağ ventrikül basıncının artması gerekmektedir (Ware, 2009; Turgut, 2017; Little, 2017).

2.6.4. Oskültasyon

Kalbin oskültasyonu, kardiyovasküler hastalıkların tespiti için önemli bir muayene olmaya devam etmektedir. Oskültasyon muayenesi düşük maliyetlidir. Deneyimli bir klinisyen tarafından yapılan oskültasyon muayenesi, hepsi olmasa da birçok ciddi kalp hastalığının tanımlanması için yüksek bir tahmin değeri taşır. Klasik patent duktus arteriozus üfürümleri veya mitral yetersizliği oskültasyon ile tespit etmek mümkün olabilir. Genellikle fiziksel muayene ve oskültasyonla birlikte geçici bir kardiyak tanı konulabilir. Bu varsayım daha sonra ekokardiyografi (kapak hastalığı, perikardiyal hastalık, kardiyomiyopati veya şantlar için) veya elektrokardiyografi (aritmler için) ile doğrulanabilir, geliştirilebilir veya reddedilebilir. Kardiyak oskültasyon ile belirlenen temel anormallikler şunları içerir: anormal kalp hızı (bradikardi, taşikardi), düzensiz kalp ritmi, kalp seslerinin anormal yoğunluğu, ekstra kalp sesleri, eksik sesler, bölünmüş sesler, kardiyak üfürümler ve perikardiyal sürtünme sesleridir. (Detweiler ve ark., 1965; Harpster, 1977).

Geçici sesler kısa süreli titreşimlerdir. Oluşumları kan akışındaki ve basınçtaki ani değişikliklere bağlıdır. Geçici sesler ve ayrıca kardiyak üfürümler, birinci (S1) ve ikinci (S2) kalp seslerine göre zamanlanır. Normal kalp sesleri, kalbin elektriksel aktivitesi ve kalp döngüsü tarafından belirlenir. Ventriküllerin ilk aktivasyonunu takiben, mekanik sistolün başladığını gösteren ilk ses duyulur. Ventrikül ejeksiyonunun sonunda ikinci ses üretilir. İkinci ve ardından gelen ilk ses arasındaki daha uzun süre, klinisyene diyastol anlamına gelir. Küçük hayvanlarda herhangi bir diyastolik geçici ses anormaldir. Hem S1 hem de S2 nispeten yüksek frekanslı

seslerdir. İlk ses, atrioventriküler kapakların kapanmasıyla ilişkilidir ve ikinci sese göre biraz daha uzun ve daha alçak perdelidir. İkinci ses, aort ve pulmonik kapakların neredeyse senkronize kapanmasından kaynaklanır. Bu sesler belirli koşullarda anormal olabilir. Örneğin, perikardiyal hastalık, plevral efüzyon veya dilate kardiyomiyopatiden kaynaklanan miyokardiyal yetmezlik, ilk kalp sesinin yoğunluğunu azaltabilir. Aritmiler, özellikle ventriküler dolum kardiyak döngüler arasında değişiklik gösterdiğinde, tipik olarak değişken yoğunlukta kalp seslerine yol açar. Bu nedenle, atriyal fibrilasyon ve genellikle ventriküler taşikardi ile kalp seslerinin yoğunluğu değişecektir (Borgarelli ve Häggström, 2015). Her iki kalp sesi de yüksek sempatik dürtüye sahip sağlıklı hayvanlarda veya ektomorfik konformasyona sahip hayvanlarda yüksek olma eğilimindedir. İkinci kalp sesi, sağlıklı köpeklerde istirahat kalp atış hızı olarak yakından ayrılabilir, ancak bu yaygın olarak saptanmaz. Seslerin patolojik bölünmesi atriyal septal defekt veya asenkron ventriküler aktivasyon ile saptanabilir. İkincisi ventriküler ektopi veya dal bloğu için tipiktir. Düzenli bir taşikardi sırasında ayrı seslerin bulunması, supraventriküler orijinli olmaktan çok ventriküler aritmiyi gösterir. Şiddetli pulmoner hipertansiyon, S2'nin yoğunluğunu artırır veya bırakıldığında bu sesin duyulabilir bölünmesine yol açar ve sağ ventrikül ejeksiyon süreleri çok farklı hale gelir. Üçüncü ve dördüncü sesler, sırasıyla hızlı ventriküler dolumun sonlandırılması ve atriyal kontraksiyon ile ilişkili düşük frekanslı titreşimlerdir. Bu sesler, köpeklerde veya kedilerde tespit edildiğinde genellikle kardiyak patolojiyi düşündürür. S3, yüksek venöz basınçlar altında dolan zayıf kompliyansa sahip bir ventrikül için tipiktir. Sol taraflı KKY olan bir hastada mitral yetersizliği veya kardiyomiyopatide duyulabilir. S4 S1'in hemen önünde duyulur. Atriyal kontraksiyon sonucu ventriküllere kanın hızla aktığını gösterir (Ware, 2009) Köpeklerde oskültasyonla ile tespit edilen üfürüm şiddeti 1'den 6 ya kadar derecelendirilmektedir. En hafif ve zor duyulabilen sesler 1. derece, 1'e kıyasla daha rahat duyulabilen üfürümler 2. derece, kalp sesleriyle aynı yoğunlukta olan üfürümler 3. derece, kalp seslerinden daha yoğun üfürümler 4. derece, 4'e kıyasla daha şiddetli ve elle hissedilebilir tril bulunan üfürümler 5. derece, steteskopa ihtiyaç duymadan anlaşılabilen üfürümler ise 6. derece üfürümlerdir (Ware, 2007).

2.6.5. Radyografik Muayeneler

Toraksın rutin lateral ve dorsoventral (veya ventrodorsal) görüntüleri, kalbin ve büyük damarların durumu hakkında çok fazla bilgi verir. Çekim için dorsoventral ve ventrodorsal pozisyon tercih edilir. Hayvan bu pozisyondayken kardiyak apeksin toraksın bir tarafına veya diğer tarafına hareket edebilme yeteneğinin bir sonucu olarak, hayvan sırt üstü yatar durumdayken radyografi yapıldığında kardiyak anahatta bir miktar bozulma olabilir. Tüm göğüs kafesi film üzerinde olmalıdır ve simetrik konumlandırma esastır. Sıralı çalışmalara sıklıkla ihtiyaç duyulduğundan ve karşılaştırılabilir olmaları gerektiğinden, doğru konumlandırma birinci derecede önemlidir. Her iki görüntüde de röntgen ışını skapulanın kaudal kenarı seviyesinde, genellikle yaklaşık olarak beşinci interkostal boşlukta ortalanmalıdır. Rotasyon, kalbin ve ilgili yapıların görünümünde önemli değişikliklere neden olabilir. Dorsoventral ve ventrodorsal görünümde, omurlar sternum üzerine bindirilmelidir. Yandan görünümde, kaburgaların kemeri omur seviyesinin üzerine çıkmamalıdır. Kardiyak silüetin görünümündeki değişiklikler, solunum aşaması, cins varyasyonu, konformasyon, kalbin kasılma aşaması, röntgen ışınının merkezi ve hayvanın konumu gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanabilir. Radyografi inspirasyonun sonunda çekilmelidir. Tekniğin standardizasyonu oldukça önemlidir (Muhlbauer ve Kneller, 2013; Schwarz ve Johnson, 2008).

Petlerde kalp boyutunu omur gövdelerinin uzunluğuyla ilişkilendiren bir vertebral kalp skoru (VKS) sistemi geliştirilmiştir. Birbirine dik açılarda ölçülen apikobasiler uzunluk ve kraniyokaudal maksimum genişliğin toplamı, T4'ün kraniyal yönünden başlayan vertebra gövdelerinin uzunluğu ile karşılaştırılır. Buchanan ve ark. (2000), yüz adet farklı köpek ırkı üzerinde yapılan bir çalışmada köpeklerde VKS değerinin normal aralığı 8.5 ila 10.6 omur gövdesi olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte farklı köpek ırklarında yapılan çalışmalarda 10.6 üzerinde VKS değerlerinin de olduğu gösterilmiştir (Lamb ve ark., 2001; Jepsen ve ark., 2013). Labrador, Golden Retriever, CKCS, Boxer ve Bulldogların normal aralığın üzerinde bir VKS'na sahiptir. Vertebral kalp skoru ile ölçülen kardiyak silüetin Bulldoglarda (Fransız Bulldogları, İngiliz Bulldogları ve diğer Bulldoglar) diğer bazı ırklara (Pug, Pomeranian, Yorkshire Terrier, Dachshund, Shih Tzu, Lhasa Apso ve BostonTerrier) kıyasla daha yüksek

olduğu bildirilmiştir. Torasik kolondaki anormal omurların bulldoğun VKS'unda önemli bir artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Jepsen ve ark., 2013). Buna ek olarak yapılan başka bir çalışmada Fransız Bulldogların ağırlığa göre standardize edilmiş diyastol sonu sol ventrikül iç çaplarının diğer ırklara kıyasla daha büyük değere sahip olduğu da tespit edilmiştir. LVIDd değerindeki ırklar arası farklılıkların VKS değerine neden olan faktörlerden biri olabileceği bildirilmiştir (Vurucu ve ark., 2021). Sonuçta VKS değerlendirilirken ırklar arası farklılıklar dikkate alınmalıdır.

2.6.6. Elektrokardiyografik Muayene

Elektrokardiyografi (EKG), kalbin kulakçık ve karıncıklarının kasılma ve gevşeme evrelerini, kalbin uyarılması ve uyarının iletilmesi sırasında ortaya çıkan elektriksel aktiviteyi milimetrik kağıt üzerine yazdırma temeline dayanan bir muayene yöntemidir. İşlemi yapan cihaza elektrokardiyograf, elde edilen traseyede elektrokardiyogram denir. EKG de her kalp atımının karşılığı olan P, Q, R, S, T, U dalgalarından oluşmuş bir kompleks görülür. Bu dalgalardaki değişiklikler, düzenli dalgalardan farklı formlarda dalgaların görülmesi, dalgalar arasındaki sürelerdeki değişimler hekimlere kalp hastalığı hakkında ipuçları verir. EKG veteriner kardiyolojide kardiyak aritmilerin teşhis etmede önemlidir. Ayrıca kalp atım ve sayısının kalıcı kaydını sağlar. Kalp bölümlerinde meydana gelen hipertrofi veya dilatasyon hakkında da bilgi sağlar. EKG ile elektrolit ve metabolik bozukluklar da ortaya konabilir. EKG işlemi izole olan bir zemin üzerinde hastanın sağ laterale yatırılmasıyla uygulanır. Hasta aşırı stresli ve zor solunum var ise ayakta veya oturarakta uygulanabilir (Yılmaz ve Kocatürk, 2010).

Miksomatöz mitral kapak hastalığı bulunan köpeklerde EKG muayenesinde sol atriyal genişlemeye bağlı P dalgalarında genişleme ve sol ventriküler genişleme nedeniyle uzun R dalgaları oluşabilir. Supraventriküler taşikardi ve atrial fibrilasyon şiddetli atrial gerilmeden dolayı görülebilir. Ventriküler aritmiler de meydana gelebilir ancak yaygın değildir (Schaer, 2006)

2.6.7. Ekokardiyografik Muayene Teknikleri

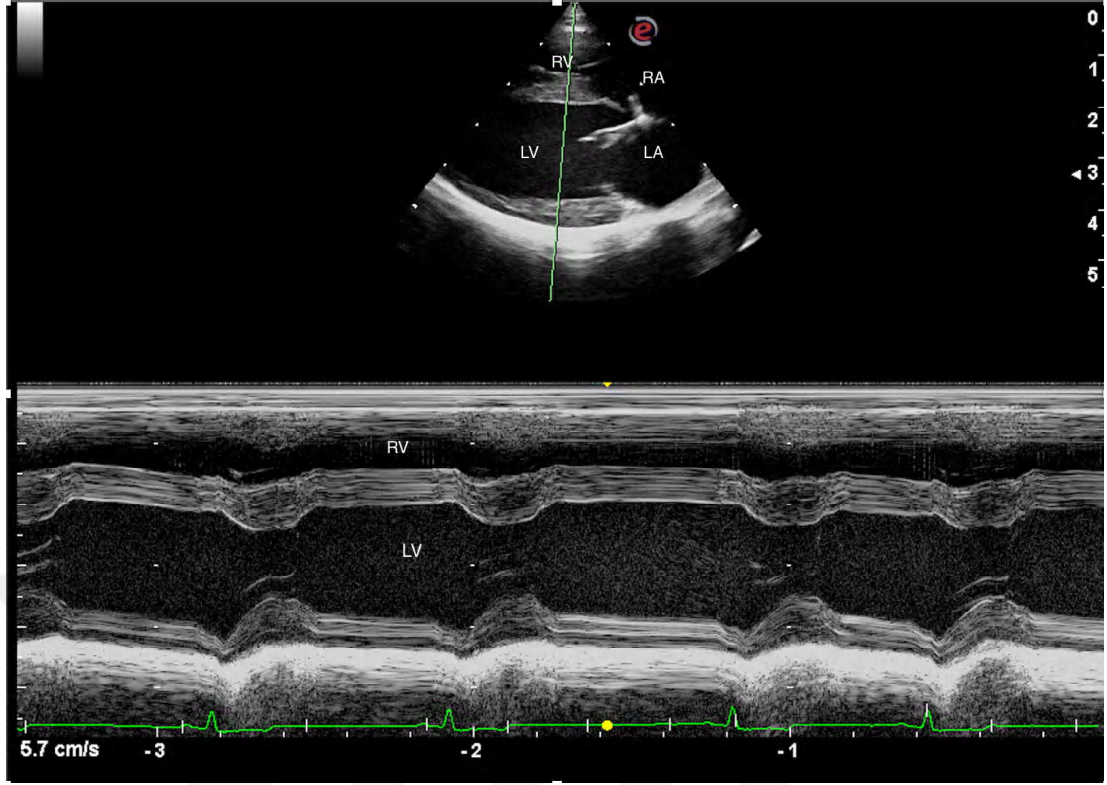
M-mod, 2-D (iki boyutlu, B- mod veya real time), Doppler ekokardiyografi olmak üzere toplam 3 çeşit klinik ekokardiyografik muayene yöntemi sıklıkla

kullanılmaktadır (Lisciandro, 2014). Son yıllarda bunlara ek olarak iki boyutlu benek takip ekokardiyografi veteriner kardiyolojide kullanılmaya başlanmıştır (Culwell ve ark., 2011).

2.6.7.1. M-mode Tekniği

M-mod ekokardiyografi başlıca kalp bölümlerinin ölçümünü ve duvar kalınlıklarını hesaplar. EKG'ye bağımlı hareketin zamanlamasını ve özelliklerini gösterir. M-mod ekokardiyografi tam çözünürlüklü yüksek kalitede görüntü almayı ve çabuk hareket eden yapıları tanımlamayı kolaylaştıran örnekleme hızına sahiptir. Sol Ventrikül, mitral kapak ve sistolik zaman aralıklarının ölçümünde kullanılır. M-mod ekokardiyografinin temel uygulamalarından biri kalbin zamana bağlı kısa eksen boyutlarının kaydedilmesidir. M-mod ölçümlerinin çoğu sağ parasternal prob yerleşim pozisyonundan yapılmaktadır. M-mod görüntülemeye dokulara tek bir ses dalgası gönderilmekte ve yansiyarak geri dönen ses dalgaları noktalar halinde hareketli bir şekilde ekranda belirmektedir. Kalp içindeki hareketli yapılar, horizontal eğriler; hareketsiz yapılar ise, horizontal düz çizgiler olarak gösterilir. Bu teknikte derinliğin dikey eksen üzerinde, zamanın ise yatay eksen üzerinde gösterildiği belirtilmiştir (Nayland ve ark., 1995).

Bu yöntem, sol ventrikül duvarının kalınlığının, bir atımda pompalanan kan miktarının (stroke volüme) ejeksiyon fraksiyonunun ($EF = \text{kalp kası kasılma yüzdesi}$) hesaplanmasını ve analizini mümkün kılar. M-mod ekokardiyogram yüksek güvenilirlik ve yararlılık özelliklerinden dolayı kalp hastalıklarının tanısında kullanılmaktadır. M-mod teknik; aort kapakçık hastalıkları, mitral ve triküspidal valvul yetersizliği ile prolapsusu ve stenozu, endokarditis, aort anevrizmaları, perikardiyal sıvı toplanmaları, chordae tendineae rupturu, hipertrofik kardiyomiyopati ve birçok konjenital anomali (Vita cordis) gibi hastalıkların tanısında yardımcı olarak kullanılmaktadır. Özellikle ventrikül büyüklükleri ve myokardiyal kalınlığın saptanması klinik tanıyı tamamlayan noktalar olup, konjestif kardiyomiyopati gibi hastalıkların teşhisinde güvenilir olarak belirlenir (Boon, 2006).



Şekil 2.6.7.1. Sağ parasternal 4 odacık M mod görüntüsü. RA: Sağ atriyum, RV: Sağ ventrikül, LA: Sol atriyum, LV: Sol ventrikül.

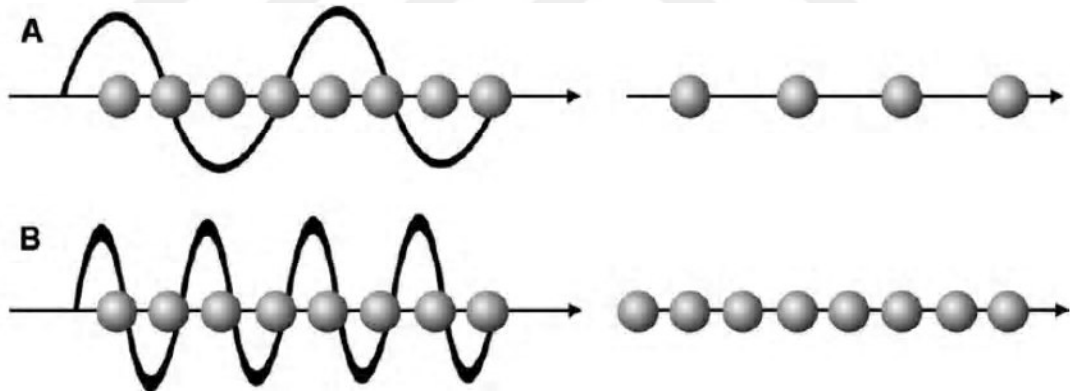
2.6.7.2. B Mod (2-D) Ekokardiyografi

2-D ekokardiyografi sağladığı özel ve hareketli görüntüleme ile kalbin gerçek kesitsel görünümünün izlenmesini sağlayan bir yöntemdir. Kalbin görüntülenmesiyle ilgili büyük avantaj sağlar. Bu yöntemle bir boyut yerine 2 boyutlu bir düzlem içinde kalbin değişik yapıları incelenir (Barr 1990). Ekokardiyografi cihazında her bir görüntünün oluşması belirli bir zaman alır. Saniyede 15'in üzerinde görüntü çerçevesi oluşturabilecek kapasitedeki cihazlardan 15 ayrı görüntü hareketli olarak algılanır. Buna gerçek zamanlı (real time) görüntüleme denir (Kibar, 2017).

Bu yöntem ile aorta, pulmoner kapaklar, atrioventriküler kapaklar, kalbin boşlukları ve duvarları muayene edilebilir. Sol ventrikül fonksiyonu da bu yöntemle incelenebilmektedir (Oyama, 2004). Atrioventriküler kapak defektleri, konjenital kalp hastalıkları, kitleler ve dirofilariosis vakalarının saptanmasında M-mod'a göre daha üstündür (Soderberg 1983).

2.6.7.3. Doppler Tekniği

Doppler ekokardiyografi kardiyak döngü sırasında kan hızının sürekli güncellenen bir gösterimi ile karakterize edilen özel bir kardiyak tekniktir (Bonagura, 1998). Doppler ekokardiyografide, hareket halindeki kan veya dokunun hızını belirlemek için Doppler prensibi kullanılır (Darke, 1992). Genel olarak Doppler etkisi olarak adlandırılan fiziksel prensibin ilk bilimsel tanımı, on dokuzuncu yüzyılın ilk yarısında yaşayan Avusturalya'lı bir matematikçi ve fizikçi olan Johann Christian Doppler'e aittir. Tüm doppler çalışmaları bu prensibe dayanılarak yapılmaktadır. İlk defa 1843 yılında tanımlanan Doppler etki, hareketli bir kaynaktan oluşan sesin algılanan frekansındaki değişikliktir. Kaynak yaklaşıyorsa frekans artar, dalga boyu kısalır. Kaynak Uzaklaşıyorsa frekans azalır, dalga boyu uzar. Doppler ekokardiyografi, ses dalgalarının kalbin içinden geçen eritrositlere gidip çarpması ve sonra geri gelmesi ile oluşan frekans farkından (Doppler kayması) yararlanılarak elde edilir (Bonagura, 1985; Oyoma, 2004; Kibar, 2017).

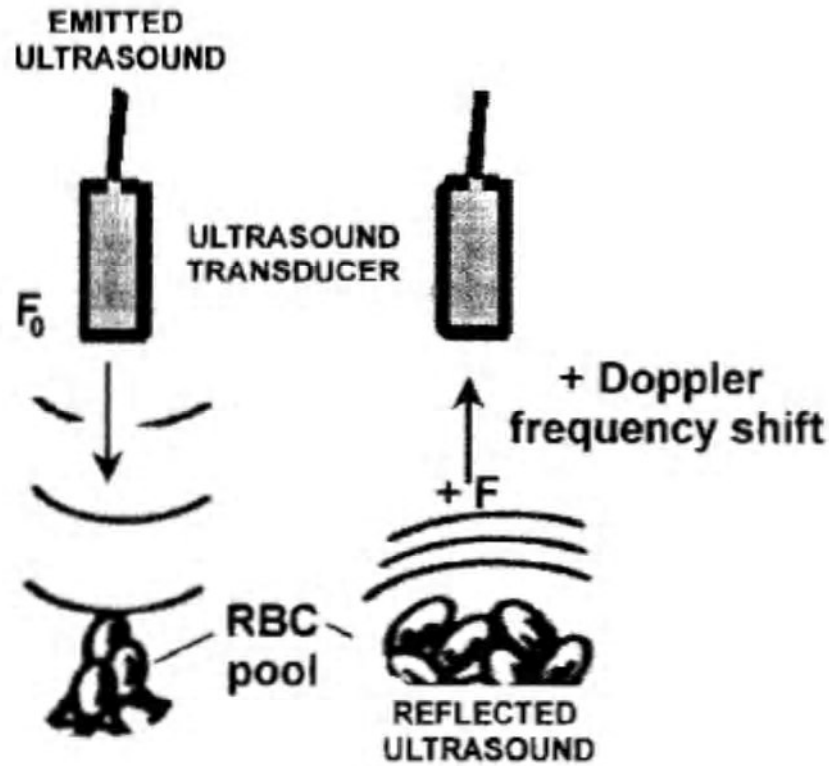


Şekil 2.6.7.3.1. Düşük Frekanslı ses dalgası B) Yüksek frekanslı ses dalgası (Oyoma, 2004).

Doppler ultrason sistemleri standart ultrason görüntüleme sistemlerinden farklı şekilde çalışır. Standart ekokardiyografik görüntülemeye, verilen bir ultrason darbesi vücuda iletilir ve daha sonra çeşitli dokulardan geri yansıtılır. Sesin hızı bilindiğinden (saniyede 1540 metre) standart bir ultrason sistemi, iletilen bir darbenin bir hedefe gitmesi ve sonra geri dönmesi için gereken zamanı ölçebilir. Bu bilgiyi hedefin bir görüntüsünü oluşturmak için kullanabilir. Modern iki boyutlu görüntüleme sistemlerinde, bu değişen işlem saniyede binlerce kez değişen yönlerde tekrarlanır. En iyi ultrason görüntüleri mümkün olduğu kadar ses hüzmesine dik olduğunda yapılır.

Standart bir M mod veya B mod ekokardiyografik sistem iletilen veya dönen sinyalin frekansını ölçmez. Doppler ekokardiyografi ise geri dönen ultrason frekansındaki iletilen frekans ile karşılaştırıldığında nispi değişimin ölçülmesine bağlıdır (Paterson, 1990).

Şekil 6’da görüldüğü üzere yayılan (F_0) ve alınan sinyaller bir doppler kaymasına ($+F$) yol açar. Doppler kayması olarakta adlandırılan bu fark kırmızı kan hücreleri hedeflerinin hızıyla doğru orantılıdır. Diğer faktörler önceden bellidir. Doppler kayması F_d , probun frekansı F , kan akımının hızı V , ses demetinin geliş açısı θ , sesin dokudaki hızı C ile ifade edilir. Doppler Kayması $F_d = 2F.V.\cos \theta / C$ formülüyle hesaplanır. Dönüştürücüye doğru hareket eden akış Şekil 8. olduğu gibi daha yüksek bir dönüş frekansında (ultrasonun daha kısa dalga boyunda) veya pozitif doppler kaymasında yeniden başlar. Anlık doppler kaymaları hız taban çizgisinin üzerinde gösterilecektir. Dönüştürücüden uzağa hareket eden akış, taban çizgisinin altında görüntülenen hız spektrumları ile daha düşük bir geri dönüş frekansı verir (Bonagura, 1985).



Şekil 2.6.7.3.2. Doppler Kayması

2.6.7.4. Nabızlı Dalga (Pulsed Wave-PW) Doppler

Pw Doppler muayeneleri küçük bir anatomik segmentten veya örnek hacminden yapılır. Her ultrason dalgası gönderildikten sonra ekonun proba geri dönmesine kadar belirli bir süre durur. Bu durum akımın kesin anatomik lokalizasyonunun saptanmasının temelini teşkil eder. Doppler grafik spektrumlarında; frekans ve hız Khz veya Mhz olarak vertikal çizgi üzerinde gösterilir. Zaman ise horizontal (x eksen) eksen üzerinde saniyelere bölünmüş şekilde gösterilir. Proba doğru olan akım üstte, uzaklaşan akım ise aşağıda yer alır (Bonagura, 1998).

2.6.7.5. Sürekli Dalga (Continuous Wave-CW) Doppler

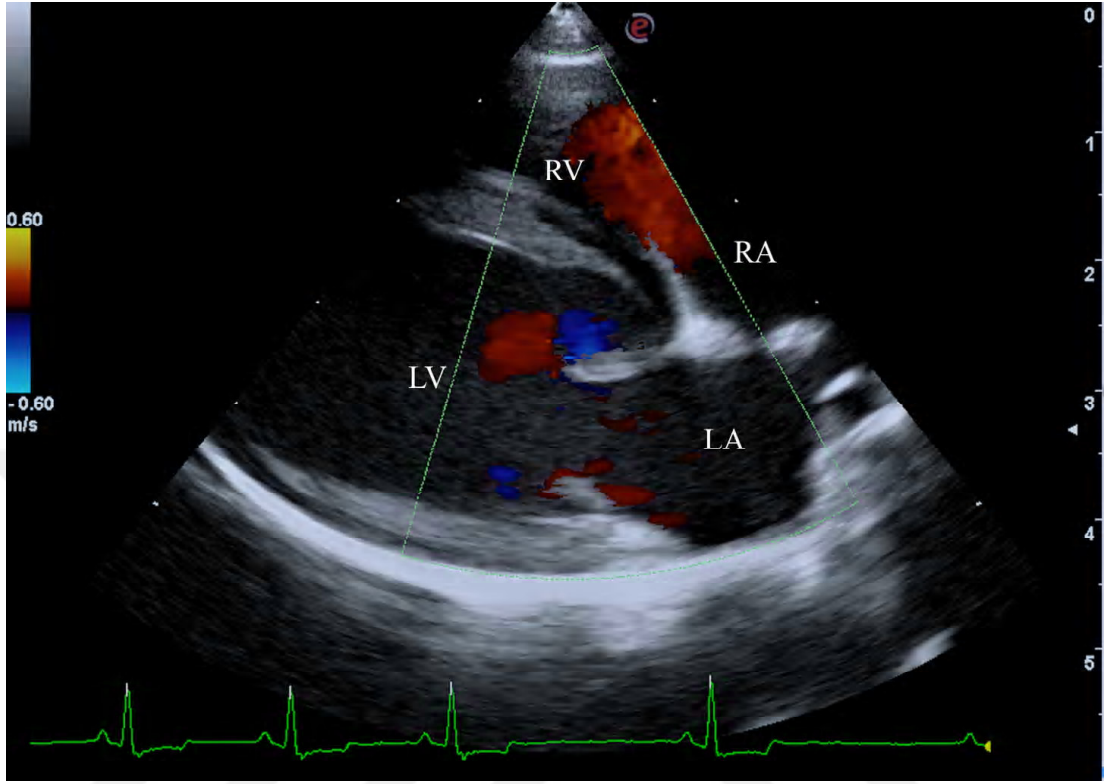
Pw dopplerin aksine ultrason devamlı ve kesintisiz yayılmaktadır. Cw doppler ile ölçülebilen hız miktarında belirli bir hız yoktur. Fakat bunun yanında hızın ölçüldüğü doku derinliğini saptamak mümkün değildir. Bu yüzden ölçülen hızın anatomik yerinin saptanmasında diğer teknikler kullanılmalıdır (Bonagura, 1998).

2.6.7.6. Renkli (Color Flow) Doppler

2D ve M-mod anatomik görüntülerin üstüne kan akım hızının renkle kodlanan görüntüsünü yerleştirildiği ve Pulsed Wave Doppler (PW doppler) teknolojisinin kullanıldığı bir tekniktir. Proba doğru olan kan akımı kırmızı renk, uzaklaşan kan akımı ise mavi renk kullanılarak temsil edilir. Proba yaklaşan ve uzaklaşan kan akımları birbirleriyle karıştığında ise mavi-kırmızı karışımı mozaik bir görünüm ortaya çıkar. Kan akım hızı arttıkça renk parlaklaşır. Hızı azaldıkça renk soluklaşır. Mozaikleşme olayı kapak yetmezlikleri ve kapak darlıklarının belirlenmesinde faydalıdır (Bonagura, 1998).

Bu yöntemin grafiksel Doppler tekniklerine göre bazı avantajları vardır. Diğer yöntemlere göre normal ve anormal akım bölgelerini daha hızlı bir şekilde tespit eder. Daha büyük bir alanın taranmasına ve daha hızlı muayene yapılmasını sağlar. PW Doppler muayenesinin ayarlanmasını sağlar. Sağladığı avantajlara rağmen bir PW Doppler tekniği olduğu için bazı dezavantajlara sahiptir. Yüksek sıklıkta gönderilen atım oranlarıyla uygun bir PW Doppler muayenesi yapılamadığından, düşük atım

tekrarlama süresi değerine sahiptir. Bu nedenle düşük hızlarda bile “aliasing artefaktı” oluşturur (Kibar, 2017).



Şekil.2.6.7.6.1. Sağ parasternal 4 odacık görüntüsü renkli doppler muayenesi. RA: Sağ atriyum, RV: Sağ ventrikül, LA: Sol atriyum, LV: Sol ventrikül.

2.6.7.7. İki Boyutlu Benek Takibi Ekokardiyografi (2D STE)

İki boyutlu benek takibi tekniği, iki boyutlu ekokardiyogramda miyokarddan ultrason yansımalarının spesifik dağılımlarını temsil eden beneklerin izlenmesine dayanır. Beneklerin yer değiştirmesi kardiyak döngü sırasında izlenir ve yeterli görüntü elde edildikten sonra gerilim ve gerilim hızı ölçülebilir (Culwell, 2011).

2.7. Kardiyak Biyobelirteçler

Biyobelirteç terimi, bir hastalığın ilerlemesini veya tedavinin sonuçlarını değerlendirmek için ölçülebilen biyokimyasal bir unsuru tanımlar. Birçok uzmanlık alanında rutin olarak kullanılan biyobelirteçler onkoloji, nöroloji, kardiyoloji, pnömoloji, sistemik inflamatuvar hastalıklar ve metabolik durumlarda uygun diyagnoz ve prognozu belirleyebilen araçlardır (Mobasheri ve Cassidy, 2010).

Kalp hastalıklarının ACVIM evrelemesi; anamnez, klinik muayene, ekokardiyografi ve radyografinin birleşik bulgularına dayanır. Ekokardiyogramları ve göğüs radyografilerini ölçmek ve yorumlamak için rapor edilen sınırlamalar sadece köpek ırklarının çeşitli boyutları ve biçimleriyle ilgili değildir, aynı zamanda farklı teknikler, ekipman, hasta konumlandırma ve muayene ve ölçümlerin bireysel performansına da duyarlıdır (Schober ve ark., 2000; Rishniw ve ark., 2019). Miksomatöz mitral kapak hastalığının tanı ve takibinde olduğu kadar terapötik karar verme ve terapi ayarlaması için de büyük önem taşıyan ekokardiyografi, özel eğitim ve donanım gerektirir. Veteriner kardiyologların yeri çoğunlukla daha büyük kliniklerle bağlantılı olduğundan, bu durum bazı köpek sahiplerinin erişimini sınırlar. Bu nedenle kan bazlı biyobelirteçlerin araştırılması yoluyla kalp hastalıklarının tanımlanması ve izlenmesinin kolaylaştırılması umut verici bir yaklaşımdır. İyi işleyen biyobelirteçler, kullanım kolaylığı nedeniyle objektiftir ve geniş çapta uygulanabilir. Ayrıca ekokardiyografi gibi diğer tanı yöntemleri nispeten pahalıdır ve ulaşılabilirliği her zaman mümkün değildir. Bu nedenlerden dolayı, kalp hastalığını tespit etme ve evreleme yeteneğine sahip kan bazlı biyobelirteçler oldukça ilgi çeken bir konudur (Klein ve ark., 2022).

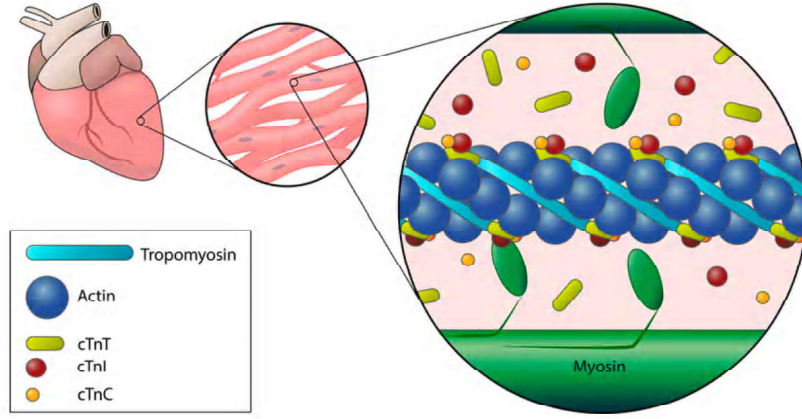
Günümüze kadar insan ve hayvanlarda bazı enzimler [Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT), Laktat Dehidrogenaz (LDH), Kreatin Kinaz Miyokardiyal Band (CK-MB)], hormonlar (katekolaminler, natriüretik peptidler), izminareller (Bakır (Cu), Çinko (Zn) ve Magnezyum (Mg) ve proteinler (myoglobin, endotelin-1 vb.) kardiyak biyobelirteç olarak kullanılmış olsa da güncel olarak tercih edilmemektedirler. N-terminal-prohormon-B-tipi natriüretik peptit (NT-proBNP) ve kardiyak Troponin I (cTnI) gibi kardiyak biyobelirteçler, küçük hayvan kardiyolojisinde önem kazanmıştır (Häggström ve ark., 2000; Oyama ve Sisson, 2004). NT-proBNP'nin salgılanması için ana uyaran, aşırı hacim yüklenmesine bağlı miyokardiyal gerilmedir (MacDonald ve ark., 2003; Ogawa ve ark., 1991). Kardiyak Troponin I ise, miyokardiyal hücre hasarının bir sonucu olarak dolaşıma salınır. Bununla birlikte, rapor edilen prediktif değerlerine rağmen, esas olarak köpek MMKH'na ek tanı teknikleri olarak her iki parametre de kullanılırlar (Oyama ve ark., 2013; O'Brien ve ark., 2006). Bununla birlikte bu parametrelerin bildirilen sınırlamaları arasında; böbrek hastalığının NT-proBNP ölçümleri üzerindeki etkisinin

olduğu ve yaş ile cTnI korelasyonunun olduğu yer almaktadır (Ljungvall ve ark., 2010; Schmidt ve ark., 2009). Konjestif Kalp yetmezliğinin multisistemik karakteri göz önüne alındığında, birçok farklı kardiyak biyobelirteçlerin mevcut olduğu insan kardiyolojisinde çok belirteçli bir strateji daha fazla dikkat çekmiştir (Zethelius ve ark., 2008; Bayes ve ark., 2015). İnsan kalp hastalarında çoklu biyobelirteçlerin ölçümünün tanı, prognoz ve risk sınıflandırmasında üstün olduğu kanıtlanmıştır (Sabatine ve ark., 2002; Topf ve ark., 2020). Buna karşılık, köpeklerde, bir multimarker panelinin geliştirilmesi için yararlı olabilecek, Miksomatöz mitral kapak hastalığı progresyonunun ve olumsuz kardiyak sonuçların güvenilir öngörücülerinin tanımlanmasına hala ihtiyaç duyulmaktadır (Klein ve ark., 2022).

2.7.1. Kardiyak Troponin

Kardiyak Troponinler, köpeklerde ve kedilerde güvenilir bir şekilde ölçülebilen ve klinik görünümünden (akut veya kronik), şüpheli miyokard hasarı tipinden (geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz) ve altta yatan hastalıktan bağımsız olarak prognostik bilgi sağlayan miyokard hasarının kantitatif belirteçleridir (Langhorn ve Willesen, 2016).

Kardiyak Troponin-T (cTnT) ve Troponin-C ile birlikte kardiyak biyobelirteç cTnI, miyokardiyositlerdeki aktin omurgasına bağlı 3 miyokardiyal proteinden oluşan bir küme oluşturur (Şekil 2.7.1.1.) Troponin kompleksi, kalsiyum bağlanmasını ve ardından aktin ve miyozin filamentleri arasındaki etkileşimi düzenler. Miyokardiyosit ve sarkolemmal membrandaki hasar, Troponini aktin'den ayırır ve Troponinin hücre dışı boşluğa sızmasına ve daha sonra dolaşıma girmesine izin verir. cTnI ve cTnT'nin kardiyak izoformları, kalp dokusuna özgüdür ve miyokardiyal hücre hasarı veya nekrozunun spesifik belirteçleridir. Kalp dokusu için yüksek özgüllüğü nedeniyle, dolaşımdaki cTnI veya cTnT'nin saptanması, acil servis klinisyenleri tarafından insan hastalarda akut miyokard enfarktüsünü teşhis etmek için kullanılan birincil tanı araçlarından biridir. Akut miyokard enfarktüsünde görülen ölçüde olmasa da kronik kalp hastalığı olan hastalarda da kardiyak Troponin yükselir; cTnI'nin dolaşımdaki konsantrasyonları da akut miyokard enfarktüsünde görülenlerin çok küçük bir kısmıdır (Oyama, 2013)



Şekil 2.7.1.1. Kardiyomiyositlerin kasılma aparatı. İnce (aktin) ve kalın (miyosin) filamentlerin etkileşimine, kalsiyum varlığında Troponin kompleksi (Troponin I, T ve C) aracılık eder. Troponinin çoğunluğu yapısal olarak aktin filamentine ve bununla ilişkili protein tropomyosine bağlıdır. Sitozolde küçük bir yüzdesi serbest halde bulunur.

Troponinler tamamen hücre içi proteinler olduğundan, dolaşımdaki varlıkları kardiyomiyositlerden hücre içi içerik salınımını yansıtır (Barison ve ark., 2011). Hücredeki Troponinin çoğunluğu yapısal olarak kasılma aparatına bağlıdır ve bazen yapısal havuz olarak adlandırılırken, az miktarda serbest sitozolik Troponin sitozolik havuzu oluşturur (Şekil 2.7.1.1.). İnsanlarda sitozolik havuz cTnT yaklaşık % 6-8'ini ve cTnI'nin % 3-4'ünü oluştururken, insanlarla köpekleri karşılaştıran bir çalışmada insanlarda %8 sitozolik cTnT bulmuştur, ancak köpeklerde sadece bu oran %2'dir (Adams ve ark., 1994; Voss ve ark., 1995). Bir kardiyomiyosit yıkımı meydana geldiğinde, sitozolik havuz hızla salınır ve bunun sonucunda dolaşımdaki Troponin erken yükselir. Bunu, kontraktıl aparat bozuldukça yapısal havuzun daha yavaş salınması izler, bu da dolaşımdaki Troponinde günler ile haftalar boyunca sürekli bir artışa neden olur (Katus ve ark., 1991; Adams ve ark., 1994; Hickman ve ark., 2010). Tek başına sitozolik havuzun da bağımsız olarak salınabileceğine inanılmaktadır. Sadece sitozolik ya da hem sitozolik hem de yapısal Troponin salınımını ayırt etmek için bir kan örneği kullanılamaz. Salınım kinetiği, doruk konsantrasyonlara kadar geçen süre karmaşıktır ve bu artışın boyutu, Troponin salınımının neden ve mekanizmasına bağlıdır (Hickman ve ark., 2010). Bununla birlikte, bir kardiyak hasardan sonra, 2-3 saat içinde bir artış görülebilir ve pik konsantrasyona sıklıkla 18-24 saatte ulaşılır (Babu ve Jaffe, 2005). Altı patobiyolojik mekanizmanın ya tek tek ya da kombinasyon halinde kardiyak Troponin salınımından sorumlu olduğuna inanılmaktadır (Kociol ve ark., 2010; White, 2011). Üç mekanizma hem sitozoik hem

de yapısal Troponin salınımı ile sonuçlanan hücre ölümüyle ilgilidir. Troponin salınımı iyi tanımlanmış olmasına ve her zaman hücre nekrozu ile meydana gelmesine rağmen, Troponin salınımının aslında hücre apoptozisi ile mi yoksa normal kardiyomiyosit döngüsü ile mi meydana geldiği şu anda bilinmemektedir (Sobel ve ark., 2000; Bergmann ve ark., 2009; Shih ve ark., 2011;). Diğer üç mekanizma, hücre ölümü olmaksızın sadece sitozolik Troponin salınımından sorumludur. Troponin molekülleri, hücre zarından geçebilecek kadar küçük olan bozunma ürünlerinin daha sonra salınmasıyla hücre içi proteolize tabi tutulabilir. Artan zar geçirgenliği de bazı hastalık durumlarında belgelenmiştir, bu da bozulmamış proteinin salınmasına izin verecek kadar büyük zar boşluklarına neden olur. Son olarak, canlı hücrelerden sitozolik Troponin içeren membranöz veziküllerin oluşumu ve salınımı mümkündür (Hickman ve ark., 2010; Hessel ve ark., 2008; Wu, 2001; Piper ve ark., 1984).

Hipertrofik kardiyomiyopatili kedilerde ve MMKH bulunan köpeklerde Troponinin prognostik önemi olduğu bildirilmiştir (Langhorn ve ark., 2014; Borgeat ve ark., 2014; Linklater ve ark., 2007; Hezzell ve ark., 2012). Ayrıca cTnI kardiyomiyopatili köpeklerde daha güvenilir bir biyobelirteç olduğu ortaya konulmuştur (Güneş ve ark., 2014). Kronik kalp hastalığı olan insanlarda yapılan araştırmalar, bireysel hasta için zamana yayılan ölçümler içindeki artışın daha yüksek ölüm riski ile ilişkili olabileceğini ve tersine, konsantrasyonu azalan hastalarda bu sonucun iyileşme eğiliminde olduğunu göstermiştir (Miller ve ark., 2007; Miller ve ark., 2009). İnsan çalışmalarındaki bulgulara benzer şekilde MMKH bulunan köpeklerde yapılan bir çalışmada tedavinin başlamasından sonraki ilk iki hafta boyunca cTnI'de bir düşüş görülmüştür (Polizopoulou ve ark., 2014).

2.7.2. NT-proBNP

Natriüretik Peptitler (NP), bir halka şeklinde kümelenmiş ve biri karboksil radikali ve diğeri kardiyovasküler sistemde karşılaştırılabilir roller oynayan bir N-terminal amin grubu olan iki terminal bölümü olan bir sistein köprüsü ile stabilize edilmiş 17 amino asit dizisine sahip bir hormon ailesidir. NP'lerin ana rolleri, intravasküler hacmin homeostazının düzenlenmesi ve sistemik basıncın kontrolü ile ilişkilidir (Woodard ve Rosado, 2007; Kosic ve ark., 2012). Kural olarak, NP'ler, miyokardiyal aşırı yüklenmeye ve kardiyomiyosit gerilimine yanıt olarak belirli kardiyak bölgelerde

üretir ve salgılanır. Ancak diğer dokular tarafından da salınırlar (Boswood, 2009; Baisan ve ark., 2016). BNP bir öncü molekül olarak salgılanır ve aynı miktarlarda aktif C-terminal fragmanları (C-BNP) ve bir aktif olmayan NT-proBNP oluşturmak için serum proteazları tarafından bölünür. Bununla birlikte, C-BNP'nin çok kısa bir yarı ömrü vardır (yaklaşık 90 sn), bu da dolaşımdaki konsantrasyonların belirlenmesinde bir engel teşkil edebilir. Öte yandan, NT-proBNP seviyeleri, nispeten uzun bir yarı ömre (yaklaşık 120 dakika) sahip oldukları ve numune toplama ve işleme sırasında daha stabil oldukları için daha kolay belirlenir (Reyolds ve Oyama, 2008; Solter ve ark., 2015). Sağlıklı hayvanlarda dolaşan brain natriüretik peptit (BNP) formu ventriküller tarafından üretilebilmesine rağmen, bu hormon orijinal olarak domuz beyninden izole edilmiştir. Patolojik bir senaryoda, ventriküllerde BNP üretimi önemli ölçüde yüksektir ve ventriküler kardiyomiyositlerin içinde parçalanır. BNP, Renin Anjiotensin Aldesteron Sistemi (RAAS) etkilerini dengeleme çabasıyla vasküler ve renal dokulardaki spesifik reseptörlere bağlanarak vazodilatasyon ve diürezi destekleyen C-BNP'yi üretir. Artan hacim nedeniyle miyokardın stres veya gerilmesine yanıt olarak vücut sıvılarının ve kan basıncının homeostazının düzenlenmesinde rol oynar. BNP salınımı hacme bağlı gibi görünmektedir ve natriüretik, diüretik ve hipotansif etkiye sahiptir. Ancak dolaşımdaki BNP konsantrasyonu atriyal natriüretik peptitten (ANP) daha düşüktür, çünkü BNP seviyeleri sadece kalp anatomisinde bir değişiklik varlığında saptanabilir (Baerts ve ark., 2012; Jaffe, 2007). Yüksek NT-proBNP değerlerinin belirli bir hastalığın doğru teşhisini sağlayıp sağlamadığını belirlemek için çeşitli yaklaşımlar kullanılarak çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bununla birlikte, üst eşik değerinin üzerindeki NT-proBNP seviyeleri asla tek parametre olarak kullanılmamalıdır. Bunun yerine NT-proBNP kantifikasyonu; ekokardiyografi, radyografi, elektrokardiyografi, tıbbi kayıt ve klinik bulguların değerlendirilmesi gibi diğer tanı yöntemleriyle birlikte endikedir (Miller ve Jaffe, 2016).

NT-proBNP'nin uygunluğu, numune stabilitesi, laboratuvarında kolay belirleme, hassasiyet, doğruluk ve miyokard fonksiyonunu analiz etme olasılığı ile ilişkilidir. Bu avantajlar, çoğunlukla Troponinler ve CK-MB gibi miyokard hücrelerinin bütünlüğünü gösteren parametreler olmak üzere diğer kardiyak biyobelirteçlerle karşılaştırıldığında özellikle önemlidir. Hızlı NT-proBNP testleri bugün pazarlanmaktadır ve tamamlayıcı

testlerle birlikte kullanılabilir. Bu yöntemler birlikte, kalp ve akciğer hastalıklarının ayırıcı tanısında ve köpeklerde ve kedilerde kardiyopatinin erken teşhisinde önemli bir bilgi kaynağı olup, tedavi ve prognozda değerli araçlar olduğunu kanıtlamaktadır (Lima ve Ferreira, 2017). Birçok yazar NT-proBNP'nin nekroz veya ventriküler disfonksiyonun ortaya çıkmasından önce ve terapötik prosedürlerin takibi sırasında da yaralanmanın ciddiyetini değerlendirmek için yararlı bir biyomarkır olduğunu bildirmiştir (Anjos ve ark., 2015; Yonezwa ve ark., 2010; Silva ve ark., 2003; Smith ve ark., 2015; Misbach ve ark., 2013; Ruaux ve ark., 2015).

2.7.3. Galectin-3

Galectin-3, fibroz oluşumu ve iltihaplanma gibi önemli biyolojik fonksiyonlara sahip olan b-galaktosit bağlayıcı lektin ailesinin 14 üyesine ait 32 ila 35 kDa'lık bir proteindir. LGALS3 adlı tek bir gen tarafından kodlanır. Çoğunlukla GAL-3 monositlerin makrofajlara farklılaşması esnasında salgınır. Akut yangısal yanıt esnasında nötrofil aktivasyonu ve yapışması, monositlerin kemoatraksiyonu, apoptik nötrofillerin opsonizasyonu ve mast hücrelerinin aktivasyonu gibi birçok süreçte yer alır (Liu ve ark., 1995; Dumić ve ark., 2006; Henderson ve ark., 2009). Galectin-3 ekseriyetle sitoplazmada bulunur. Daha sonra önce çekirdeğe doğru hareket eder. Ardından hücre yüzeyine salgılanır. Serum ve idrar dahil olmak üzere fizyolojik sıvılara sentezlenir. Bulunduğu bölgeye göre (sitoplazma, nükleus ve ekstraselüler alan) farklı görevleri mevcuttur. Sitoplazmada büyüme ve apoptozisten korunma işlevi vardır. Nükleusta pre-mRNA transkripsiyon düzenlenmesinde görev alır. Ekstraselüler bölgede ise hücreler arası ve hücre-matrix arası iletişimde çeşitli görevleri vardır. Galectin-3 ün intrasitoplazmik işlevlerinde oligomerler oluşturabilen prolin ve glisin açısından zengin N terminal ucu; ekstrasitoplazmik işlevlerde ise genellikle C-terminal CRD ucu daha aktif görev alır. Hücre büyümesi, makrofaj aktivasyonu, enflamasyon, fibrozis, angiogenez ve tümör gelişimi gibi süreçlerde rol almaktadır (Krześlak ve ark., 2004; Dong ve ark., 2018). Nörodejeneratif hastalıklar, arteroskleroz, otoimmün hastalıklar, yara iyileşmesi, diabetes mellitus gibi hastalıklarda inflamasyon ile ilişkisi mevcuttur. Kalp, karaciğer ve böbrekte ise daha çok fibroziste rol oynar (Drechsler ve ark., 2015). Birçok hastalıkla ilişkili olmasıyla birlikte GAL-3 yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ile ilişkisiz olması ve sirkadiyen değişiklik göstermemesi özelliklerinden dolayı stabil bir biyobelirteç olarak görülebilir (Schindler ve ark., 2016). Birçok insan

çalışmasında GAL-3'ün kalp iltihabı ve fibrozisinde önemli bir role sahip olduğu bildirilmiştir. Galectin-3, kalp fonksiyon bozukluğunun patogeneğinde yer alan bir protein olarak kabul edilir. Galectin-3 doku fibrogenezine katıldığı ve kalp yetmezliğinde prognostik bir gösterge olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, insanlarda kalp yetmezliği ve kardiyovasküler mortalite insidansını tahmin etmek için önde gelen bir prognostik biyobelirteç olarak bilinir (Gehlken ve ark., 2018; Tuthahar ve ark., 2018; Dong ve ark., 2018).

2.7.3.1. Kardiyak Fibroziste ve Kalp Yetersizliğinde Galectin-3

Kardiyak fibroz, yaralanma, iltihaplanma veya strese yanıt olarak hücre dışı matrisin ilerleyici birikiminin neden olduğu bir doku onarım mekanizmasıdır. Süreç, doku ve organ skarlaşmasına, yaralanmaya ve fonksiyon azalmasına veya kaybına neden olarak doku onarımının bozulmasına yol açar (Li ve ark., 2014; Insel ve ark., 2012; Specia, 2012).

Galectin-3 ekspresyonu, bol makrofajlar, artmış fibroblast aktivitesi, hücre dışı matris birikimi ve miyokardda kollajen üretimi ile ilişkilidir. Protein ayrıca stresli olayları takiben fibroblastlar ve makrofajlar tarafından da eksprese edilir (Sato ve ark., 1994; Sharma ve ark., 2004; Yu ve ark., 2013;).

Galectin-3 artışı, miyokard enfarktüsünden sonra sıçan modellerinde kanıtlanmıştır, bu da kalp yeniden şekillenmesinde rol oynayan enfarktüslü olmayan miyokardda daha sonraki bir zirveyi gösterir (Sanchez ve ark., 2014). GAL-3 ile intraperikardiyal olarak sıçanlara infüze edildiği bir çalışmada, gelişmiş bir makrofaj ve mast hücre infiltrasyonu, artmış kardiyak interstisyel ve perivasküler fibroz ve kardiyak hipertrofi görüldüğü bildirildi (Liu ve ark., 2009). Aktivasyonundan sonra GAL-3, hücre yüzeyinde dönüştürücü büyüme faktörü β 'yi (TGF β) yakalayan ve uzun süreli bir fibrotik gelişme sinyali veren bir kafes kompleksi oluşturur (Garner ve ark., 2008; Nabi ve ark., 2015). Bu sinyal faktörleri, mekanik stresle birlikte, hareketsiz fibroblastları aktif kollajen üreten miyofibroblastlara dönüştürür (Suthahar ve ark., 2017).

Modifiye Citrus Pektin (MCP) tarafından GAL-3 inhibisyonu, bir sıçan iskemi/reperfüzyon modelinde hem iskemik alanı hem de fibrotik yeniden

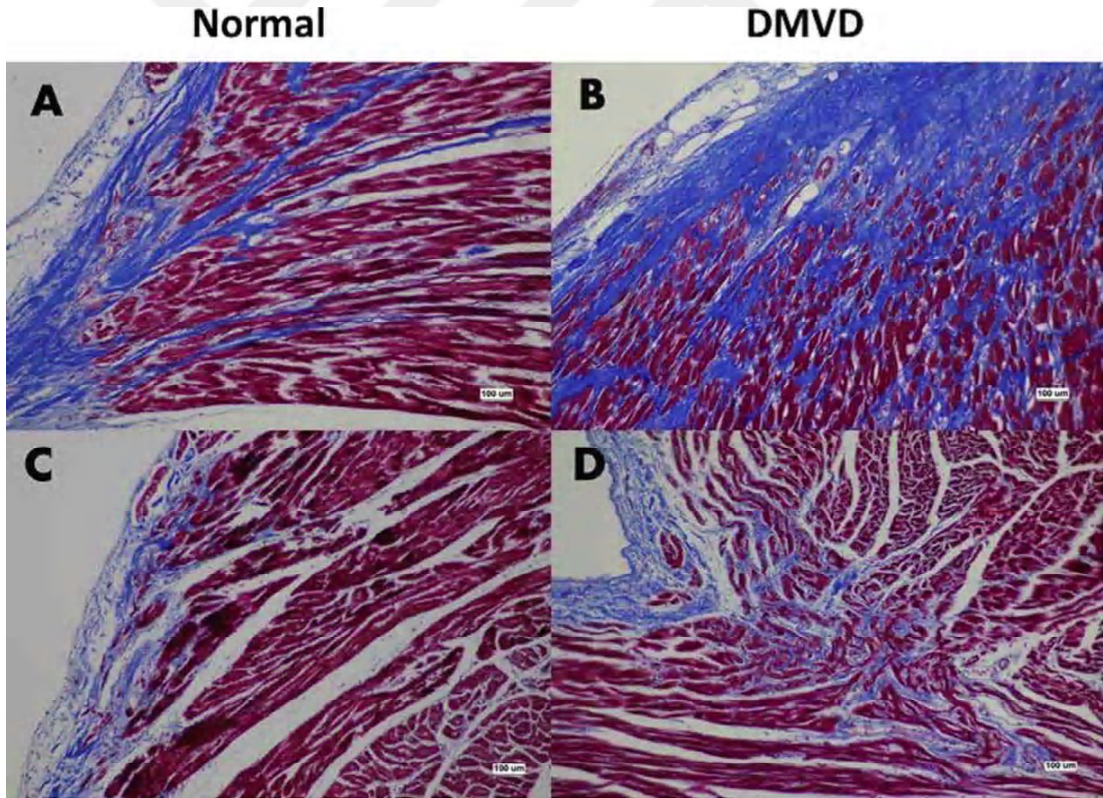
şekillenmeyi azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir (Ibarrola ve ark., 2019). Benzer şekilde, sıçanlardan izole edilen ve iskemi/reperfüzyonu simüle etmek üzere tedavi edilen kardiyomiyositlerde Gal-3'ün susturulması, bcl-2 ile etkileşimi sayesinde azalmış apoptoz ile sonuçlanmıştır (Zhang ve ark., 2020).

Kalp yetmezliği (KY) gelişimine katkıda bulunan iki ana patofizyolojik süreç, doku mimarisini, elektrik iletimini, mekanik-elektriksel eşleşmeyi ve kardiyomiyositlerin kuvvet oluşumunu etkileyen inflamasyon ve fibrozdur (Kong ve ark., 2020). GAL-3, esas olarak kardiyak ventriküler yeniden şekillenmedeki rolü nedeniyle (Suthahar ve ark., 2017; Gelhken ve ark., 2018) KY'nin patofizyolojisinde yer alır. Normalde kalpte GAL-3 ekspresyonu düşüktür, KY'de sentezi ve sekresyonu artar. GAL-3, başlangıçta anti-apoptotik ve anti-nekrotik işlevleriyle kalpte koruyucu bir rol oynar, bu proteinin uzun süreli ekspresyonu ise fibroze ve hasarlı dokunun olumsuz yeniden şekillenmesine yol açar (De Boer ve ark., 2009). Hipertansif kalp yetmezliği sıçan modelinde, 4 hafta boyunca perikardiyal keseye rekombinant GAL-3 infüzyonu, aşırı kollajen birikimine ve KY'ye dönüşmesi muhtemel olan kardiyak disfonksiyona neden olduğu bildirilmiştir (Sharma ve ark., 2004).

Köpeklerde yapılan bir çalışmada MMKH'li köpeklerin papiller kaslarında ve sol ventrikül (LV) duvarında, MMKH olmayan köpeklere kıyasla artmış kardiyak fibrozusu belgelenmiştir. Ayrıca MMKH olan köpeklerde MMKH olmayan köpeklere kıyasla kardiyak kası GAL-3 ekspresyonunun kardiyak kası fibrozunun derecesi ve artan plazma Gal-3 konsantrasyonu ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Kardiyak fibrozis, MMKH dahil olmak üzere birçok kardiyak hastalıkla ilişkili beklenen bir patolojik değişiktir. Yapılan bu çalışma özellikle MMKH olan köpeklerde, kalp kasının sub-endokardiyum (Şekil 2.7.3.1.) bölgelerinde artmış bir kardiyak fibroz alanı gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada GAL-3 ekspresyonunun kardiyomiyositlerin sitoplazmasında ve Purkinje hücreleri olduğundan şüphelenilen endokardiyumun altındaki daha büyük hücrelerde lokalize olduğunu Fibrotik Purkinje hücreleri elektriksel iletim özelliklerini kaybedebileceği ve bu da kalbin elektriksel ve mekanik fonksiyonlarını etkileyebileceği bildirilmiştir (Sakarın ve ark., 2016).

Kardiyak ve nonkardiyak hastalıklarda GAL-3 konsantrasyonlarının sağlıklı köpeklerle karşılaştırıldığı bir çalışmada kalp hastalıkları, endokrin hastalıkları ve

dermatolojik hastalıkları olan köpeklerde serum GAL-3 konsantrasyonu daha yüksek bulunmuştur (Lee ve ark., 2021). Galectin-3 seviyeleri ile çeşitli köpek hastalıkları arasındaki ilişki üzerine araştırmalar az olmasına rağmen, birkaç çalışma köpeklerde Galectin-3'ün MMKH, oral melanom ve meme bezi tümörü gibi çeşitli hastalıklarla ilişkisini bildirmiştir (Sakarın ve ark., 2016; Riberio ve ark., 2016; Vargas ve ark., 2019). Endokrin veya enflamatuvar deri hastalığı olan köpeklerde GAL-3'ü değerlendiren daha önce bir rapor bulunmamakla birlikte, GAL-3'ün insanlarda spesifik endokrin veya deri hastalığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Vora ve ark., 2019; Larsen ve ark., 2011). Klein ve ark. (2022), yaptıkları çalışmada MMKH'na sahip evre B1 köpeklerin, evre B2 ve evre C1 hastalardan daha yüksek serum GAL-3 konsantrasyonuna sahip olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca sağlıklı köpek grubu ve hasta köpek grupları arasında serum GAL-3 konsantrasyonları bakımından anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir.



Şekil 2.7.3.1. MMKH olan köpeklerde sub-endokardiyal fibroz. Sırasıyla normal ve dejeneratif mitral kapak hastalığı olan köpeklerin papiller kaslarında (A, B) ve sol ventrikül duvar kaslarında (C, D) sub-endokardiyal fibroz (mavi renk). Kollajen birikimi (mavi renk) esas olarak sub-endokardiyumda. Miyokard kırmızı renkte boyandı (Masson trikrom boyası, 100 büyütme) (Sakarın ve ark., 2016).

Bu çalışmanın hedefi mevcut çalışmalardan farklı olarak MMKH'lı köpeklerde tedavi süresince daha kısa süreli kontroller yaparak serum GAL-3, serum NT-proBNP ve serum troponin I değerlerini ölçmek ve bulunan değerlerin birbirleriyle ve ekokardiyografik veriler ile kolerasyonlarını belirlemektir. Diğer çalışmalardan farklı olarak daha önce MMKH ile ilgili hiç medikal tedavi yapılmamış hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. MMKH'lı köpeklerde GAL-3, serum NT-proBNP ve serum troponin I değerleri tedavi öncesi (0. Saat) ve tedavi sonrası iki aylık süreçte periyodik olarak ölçülerek (1., 4. ve 8. hafta) tedavi öncesi ve sonrası değişimlerinin tespit edilmesi ve tedavi süresince hastalığın farklı evrelerinde hastalığın patofizyolojisinin detaylandırılması amaçlanmıştır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali ve Deneme Düzeni

Bu çalışmada 2021 ve 2022 yıllarında İzmir ve civarında çeşitli özel kliniklere ve Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı Küçük Hayvan Kliniğine rutin kontrol için getirilen/sevk edilen veya kalp hastalığı klinik şikayetleri (öksürük, egzersiz intolerans, nokturnal öksürük, ortopne, dispne, taşipne, taşikardi veya bayılma semptomlarından bir veya birkaçı) ile başvuran veya sevk edilen 5 yaş üstü 15 kg altı küçük veya orta ırk her iki cinsten köpekler incelendi.

İncelemeye alınan köpekler gruplandırılırken ACVIM derecelendirme sistemi temel alınmıştır. Ancak ACVIM konsensusunda yaşamı tehdit eden akut yezmezlik bulguları gösteren evre C köpekler için farklı tedavi protokolü önerilmiştir (Knee ve ark., 2019). Bu çalışmada daha homojen hasta grubu oluşturabilmek için yaşamı tehdit eden şiddetli akut kalp yetmezliği ile acil olarak kliniğe başvuran ve daha kapsamlı akut tedavi uygulanan evre C grubuna dahil hastalar farklı bir gruba ayrılmıştır. Bu kapsamda grup 1 asemptomatik MMKH olan (evre B2 N=10) köpeklerden, grup 2 semptomatik MMKH olan ancak yaşamı tehdit edici klinik belirtileri bulunmayan (evre C1 n=10) köpeklerden, grup 3 ise semptomatik MMKH olan ve yaşamı tehdit edici akut klinik belirtileri bulunan (evre C2 n=5) köpeklerden oluşmaktadır. Sağlıklı kontrol grubu ise sağlık geçmişi bilinen herhangi bir hastalığa sahip olmayan, sağlık kontrolleri ve rutin aşılama ve paraziter profilaksi amacıyla kliniklere getirilen 5 küçük ve 5 orta ırk toplamda 10 sahipli köpek çalışmaya dahil edildi.

3.2. Çalışmadan Çıkarma Kriterleri

Bu çalışmada, çalışma gruplarına dahil olma potansiyeli bulunan hastalar incelemeye alındı. Bu kapsamda kontrol grubuna hariç teşhis ve tedavi amacıyla kliniğe getirilen

48 adet köpek incelendi. Toplamda 23 köpek çalışmaya kabul kriterlerini sağlamadığı için çalışmaya dahil edilmedi. İncelenen köpekler arasında daha önce kapak yetmezliği teşhisi almış ve ilaç kullanan 14 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca çalışmaya dahil olma kriterlerine sahip ancak yapılan fiziksel, laboratuvar, radyografik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik muayeneler neticesinde başka bir hastalığı saptanan köpekler inceleme dışı bırakıldı. Bu kapsamda KKY şikayetleri bulunan ancak fiziksel muayenede abdominal ağrı tespit edilen 9 yaşında Terier ırkı dişi bir köpeğin abdominal ultrason muayenesi yapıldı. Hastanın dalağında kitle tespit edildiği için çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca tedaviye dirençli ve özellikle diüretik kullanımında doz artışına ihtiyaç duyan evre D grubuna ait 2 köpek çalışmaya dahil edilmedi. Elektrokardiyografi muayenesinde tedavi değişikliğine neden olabilecek önemli kardiyak aritmiler tespit edilen 2 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 2 hasta ise rutin kontrolleri aksatması nedeniyle çalışma grubundan çıkarıldı. Ayrıca kriterleri sağlayan ve takibe alınan 2 hasta düzenli ilaç kullanmadığından dolayı çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Klinik Muayene Yöntemleri

Ön kayıt ile ırkı, yaş, cinsiyet, reproduktif durumu, bakım, barınma ve beslenme tarzları ve anemnez bilgileri alınan 5 yaş üstü, 15 kg altı sahipli köpeklerin ilk olarak oskültasyon muayeneleri yapıldı. Oskültasyon muayenesinde üfürüm tespit edilen hastaların üfürüm şiddeti Haggstrom ve ark. (1995), tarafından belirlenen sınıflandırmaya göre 1'den 6'ya kadar derecelendirildi. Daha sonra köpeklerin vücut sıcaklığı, mukoz membranların rengi, kapillar dolum süresi, nabız ve solunum frekansı, trakea hassasiyeti testi, pozitif ven nabzının kontrolü, akciğer oskültasyon muayeneleri yapıldı. Fiziksel muayeneleri tamamlanan hastalar üfürümün nedeninin kesin tanısı için ekokardiyografik muayeneleri yapıldı. Ekokardiyografik muayenede evre B2 ve üzeri (evre B2, evre C1 ve evre C2) miksomatöz mitral yetmezliği bulunan hastaların laboratuvar, elektrokardiyografik ve radyografik muayeneleri gerçekleştirildi.

3.3. Laboratuvar Analizleri

Laboratuvar analizlerinde kullanılacak kan örnekleri hasta ve kontrol grubu köpeklerinin vena cephalica antebrachii'den steril bir enjektör kullanılarak alındı. Alınan kan örnekleri 2 ml EDTA antikoagulanlı ve 5 ml antikoagulansız tüpe aktarıldı. Antikoagulanlı kandan tam kan sayımını yansıtan; eritrosit (RBC), hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobin yüzde konsantrasyonu (MCHC), Trombosit (PLT), akyuvar (WBC) değerlerini saptamak için Mindray marka BC-2800 Vet model hemogram cihazı kullanıldı. Antikoagulansız tüpler 15 dk 2000 devirde santrifüj edilip serum örnekleri ependorf tüplere aktarıldı. Glikoz, kan üre azotu (BUN), kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalin fosfataz (ALP), gamma glutamil transpeptidaz (GGT) ve bilirubin değerlerini kapsayan biyokimyasal parametreleri incelemek için, serumlar FUJI FİLM NX500 marka kuru sistem biyokimya cihazı ile analiz edildi. Galectin-3, NT proBNP ve Troponin I analizleri için ayrılan serum örnekleri analiz sürecine kadar -80 °C saklandı. Sağlıklı köpeklerden tek sefer kan alındı. Hasta köpeklerin tedavi süreçlerinde 1., 4. ve 8.haftalarda periyodik alınan kan örnekleri vena cephalica antebrachi'den aynı yöntem kullanılarak alındı ve 15 dk. 2000 devirde santrifüj edilip alınan serumlar analiz yapılana kadar -80 °C saklandı.

3.3.1. ELISA Testlerinin Uygulanması

3.3.1.1. Serum NT-proBNP analizi

Serum NT-proBNP analizi BT Lab Canine NT proBNP ELISA kiti (ÇİN) kullanılarak Sandwich ELISA tekniği ile yapıldı. Test kitindeki kuyucuklar Canine NT-proBNP antikoru ile önceden kaplanmıştır. Numunede bulunan Canine NT-proBNP antikoru kuyucuklar üzerine kaplanmış antikorlara bağlanır. Daha sonra biyotinlenmiş Canine NT-proBNP antikoru eklenir ve numunedeki Canine NT-proBNP bağlanır. Daha sonra streptavidin HRP solüsyonu eklenir ve biyotinlenmiş Canine NT-proBNP antikoruna bağlanır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış streptavidin HRP yıkama işlemi sırasında uzaklaştırılır. Daha sonra substrat solüsyonu eklenir ve renk Canine NT-proBNP miktarıyla orantılı olarak gelişir.

Teste başlamadan önce tüm reaktifler, standartlar ve numuneler oda sıcaklığında bekletildi. Kitten çıkan 120 µl standart numune (4800 ng/L) 120 µl standart seyreltici ile bire bir oranında sulandırıldı. Nazikçe 15 dakika karıştırılarak stok standart olan standart no.5 (2400 ng/L) hazırlandı. Sulandırma solüsyonu ile aynı işlem 4 defa daha tekrarlanarak standart no.4 (1200 ng/L), standart no.3 (600ng/L), standart no.2 (300 ng/L) ve standart no.1 (150 ng/L) hazırlandı.

Yıkama solüsyonu (20 ml Wash Buffer) 500 ml distile su ile içerisindeki kristaller eriyinceye kadar karıştırıldı. Yıkamada kullanılmak üzere hazır hale getirildi.

Kuyucuklara 50 µl standart ve 40 µl numunelerden konuldu. Numuneler üzerine 10 µl biotinlenmiş antikor eklendi. Standartların içerisinde biotinlenmiş antikor bulunduğu için standartların konulduğu kuyucukları biotinlenmiş antikor eklenmedi. Daha sonra tüm kucukcalara 50 µl streptavidin HRP solüsyonu eklendi. Kuyucuklar çalkalandıktan sonra 60 dakika 37 °C’de inkübasyona bırakıldı. Kuyucuk içerikleri uzaklaştırıldı. Kuyucuklar 300 µl yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkandı. Yıkama işlemi sonrası içerik dikkatlice ters çevrilerek boşaltıldı. Tüm kuyucuklara 50 µl substrat A solüsyonu eklendi. Daha sonra tüm kuyucuklara 50 µl substrat B solüsyonu eklendi. Karanlıkta 37 °C’de 10 dakika inkübasyona bırakıldı. Tüm kuyucuklara 50 µl durdurucu solüsyon eklendi. Tüm mavi renklerin hızla sarıya dönmesi beklenildi. Zaman kaybedilmeden ELISA okuyucu cihaza absorbans değerleri spektrofotometrik olarak 450 nm dalga boyunda değerlendirilmek üzere konuldu.

3.3.1.2. Serum Troponin I Analizi

Serum Troponin I analizi BT Lab Canine Troponin I ELISA kiti (ÇİN) kullanılarak yapıldı. Test kitindeki kuyucuklar Canine TNNI3 antikoruna ile önceden kaplanmıştır. Numunede bulunan Canine TNNI3 antikoruna kuyucuklar üzerine kaplanmış antikorlara bağlanır. Daha sonra biyotinlenmiş Canine TNNI3 antikoruna eklenir ve numunedeki Canine TNNI3 bağlanır. Daha sonra streptavidin HRP solüsyonu eklenir ve biyotinlenmiş Canine TNNI3 antikoruna bağlanır. Inkübasyondan sonra bağlanmamış streptavidin HRP yıkama işlemi sırasında uzaklaştırılır. Daha sonra substrat solüsyonu eklenir ve renk Canine TNNI3 miktarıyla orantılı olarak gelişir.

Teste başlamadan önce tüm reaktifler, standartlar ve numuneler oda sıcaklığında bekletildi. Kitten çıkan 120 µl standart numune (1600 ng/L) 120 µl standart seyreltici ile bire bir oranında sulandırıldı. Nazikçe 15 dakika karıştırılarak stok standart olan standart no 5 (800 ng/L) hazırlandı. Sulandırma solüsyonu ile aynı işlem 4 defa daha tekrarlanarak standart no.4 (400 ng/L), standart no.3 (200ng/L), standart no.2 (100 ng/L) ve standart no.1 (50 ng/L) hazırlandı.

Yıkama solüsyonu (20 ml Wash Buffer) 500 ml distile su ile içerisindeki kristaller eriyinceye kadar karıştırıldı. Yıkamada kullanılmak üzere hazır hale getirildi.

Kuyucuklara 50 µl standart ve 40 µl numunelerden konuldu. Numuneler üzerine 10 µl biotinlenmiş antikor eklendi. Standartların içerisinde biotinlenmiş antikor bulunduğu için standartların konulduğu kuyucukları biotinlenmiş antikor eklenmedi. Daha sonra tüm kucukcalara 50 µl streptavidin HRP solüsyonu eklendi. Kuyucuklar çalkalandıktan sonra 60 dakika 37 °C’de inkübasyona bırakıldı. Kuyucuk içerikleri uzaklaştırıldı. Kuyucuklar 300 µl yıkama solusyonu ile 5 defa yıkandı. Yıkama işlemi sonrası içerik dikkatlice ters çevrilerek boşaltıldı. Tüm kuyucuklara 50 µl substrat A solüsyonu eklendi. Daha sonra tüm kuyucuklara 50 µl substrat B solüsyonu eklendi. Karanlıkta 37 °C’de 10 dakika inkübasyona bırakıldı. Tüm kuyucuklara 50 µl durdurucu solüsyon eklendi. Tüm mavi renklerin hızla sarıya dönmesi beklenildi. Zaman kaybedilmeden ELISA okuyucu cihaza absorbans değerleri spektrofotometrik olarak 450 nm dalga boyunda değerlendirilmek üzere konuldu.

3.3.1.3 Serum Galectin-3 analizi

Serum GAL-3 analizi Mybiosource Canine GAL-3 ELISA kiti (USA) kullanılarak yapıldı. Test kitindeki kuyucuklar pronp antikorlu ile önceden kaplanmıştır. Bu kit, çift antikorlu sandviç ELISA tekniğini kullanır. Önceden kaplanmış antikor, bir anti-canine GAL-3 monoklonal antikordur, tespit antikorlu ise biyotinlenmiş bir poliklonal antikordur. Örnekler ve biyotinlenmiş antikorlar, ELISA plaka oyuklarına eklenir ve oyuklara ilgili eklemelerden sonra PBS ile yıkanır. Daha sonra kuyucuklara avidin-peroksidaz konjugatları eklenir. TMP substratı, enzim konjugatı kuyucuklar için pbs ile iyice yıkandıktan sonra renklendirme için kullanılır. TMB, perosidaz aktivitesi ile mavi bir ürün oluşturmak üzere reaksiyona girer ve son olarak durdurma solüsyonunun eklenmesinden sonra sarıya döner.

Teste başlamadan önce tüm reaktifler, standartlar ve numuneler oda sıcaklığında bekletildi. Kitten çıkan lyofilize standart 1ml standart seyreltici eklendi ve 30 dakika beklenildi. Nazıkçe karıştırılarak stok standart hazırlandı. 7 tane boş eppendorf tüpüne 300 µl standart seyreltici eklendi. İlk tüpe 300 µl stok standarttan eklendi. Nazıkçe karıştırıldı. 5ng/ml standart solüsyon elde edildi. Bu işlem 0.156 ng/ml standart solüsyon elde edilene kadar devam edildi. İçerisinde sadece 300 µl standart sulandırıcı bulunan tüp negatif kontrol olarak kabul edildi. Biotinlenmiş antikor solüsyonu ve enzim konjugat solüsyonu ilgili aşamadan 30 dakika önce kendi sulandırıcıları ile 1:100 oranında sulandırıldı. Renk reaktifi eklenmeden 30 dakika önce Reaktif A ve reaktif B 9:1 oranında karıştırılarak hazırlandı.

Yıkama solüsyonu (20 ml Wash Buffer) 500 ml distile su ile içerisindeki kristaller eriyinceye kadar karıştırıldı. Yıkamada kullanılmak üzere hazır hale getirildi.

Kuyucuklara standart ve numunelerden 100 µl eklendi. Kuyucukların üzeri yapışkan bant şerit ile kapatılarak 37 °C’de 90 dakika inkübasyona bırakıldı. Kuyucuk içerikleri uzaklaştırıldı. Kuyucuklar 300 µl yıkama solusyonu ile 2 defa yıkandı. Yıkama işlemi sonrası içerik dikkatlice ters çevrilerek boşaltıldı. Tüm kuyucuklara 30 dakika önceden hazırlanmış biotinlenmiş antikor solüsyonundan 100 µl eklendi. Kuyucukların üzeri yapışkan bant şerit ile kapatılarak 37 °C’de 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Kuyucuk içerikleri uzaklaştırıldı. Kuyucuklar 300 µl yıkama solusyonu ile 3 defa yıkandı. Tüm kuyucuklara 30 dakika önceden hazırlanmış enzim konjugat solüsyonundan 100 µl eklendi. Kuyucukların üzeri yapışkan bant şerit ile kapatılarak 37 °C’de 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Kuyucuklar 300 µl yıkama solusyonu ile 5 defa yıkandı. Tüm kuyucuklara 30 dakika önceden hazırlanmış renk reaktifinden 100 µl eklendi. Kuyucukların üzeri yapışkan bant şerit ile kapatılarak 37 °C’de inkübasyona bırakıldı. 30 dakika içinde renk değişimi kontrol edildi ve tüm kuyucuklara renk reaktifi C’den 100 µl eklendi. Kuyucuklar nazıkçe çalkalandı. Zaman kaybedilmeden ELISA okuyucu cihaza absorbans değerleri spektrofotometrik olarak 450 nm dalga boyunda değerlendirilmek üzere konuldu.

3.4. Radyolojik muayene

Ekokardiyografik muayene ile evre B2 ve üzeri mitral yetmezliği bulunan hastalara sağ laterolateral (LL) ve dorsoventral (DV) yönde iki poz röntgen çekildi. Radyografide Buchanan ve Bücheler (1995) tarafından belirlenen Vertebral Kalp Skoru (VKS) skalasına göre kalp boyutları ölçüldü. Atriyal ve ventriküler büyümenin varlığı radyografik olarak incelendi. Trakeanın pozisyonu ve stenoz varlığı kontrol edildi, ayrıca pulmoner ödem varlığı da değerlendirildi. Kardiyak dışı öksürüğe neden olabilcek bronşit, trakeit, trakeobronkomalazi ve neoplazik oluşumların varlığı radyografik olarak incelendi. Kalp dışı nedenlere bağlı hastalık bulgusu tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

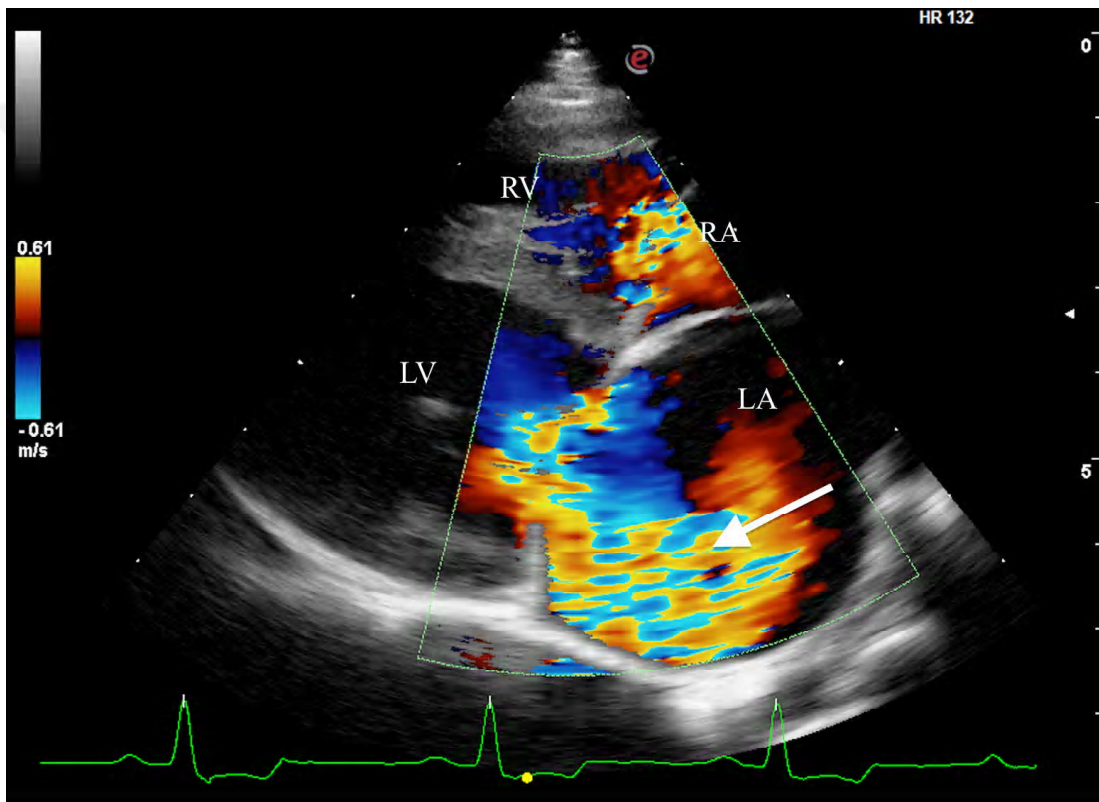
3.5. Elektrokardiyografik Muayene

Elektrokardiyografik muayene için üç derivasyon sistemi ile çalışan (I, II, III, aVL, aVR, aVF), 25-50 milivolt ayarlı “Biocare ECG300G Elektrokardiyograf” cihazı kullanıldı. Hastalar plastik altlık bulunan masa üzerine sağ lateral pozisyonda yatırıldı. Elektrotların takılacağı bölgeler tıraşlandı. İletkenliği artırmak için traşlanan bölgeler önce alkol ile ıslatıldıktan sonra bölgeye jel sürüldü. Kırmızı elektrot sağ ön, sarı ise sol ön ayakta; tuber olecraninin hemen üzerine deriyi tutacak şekilde siyah elektrot sağ arka, yeşil elektrot ise sol arka ayakta diz eklemine hemen üzerine deriye temas edecek şekilde yerleştirildi. Uygulama sırasında hastalara herhangi bir sedatif madde uygulanmadı. 50 mm/s kâğıt hızında ve 10 mm/mV kalibrasyonunda, standart bipolar ekstremita derivasyonları (I, II, III) ve artırılmış unipolar ekstremita derivasyonları (aVR, aVL, aVF) otomatik olarak kaydedildi ve her hastada aritmi varlığı değerlendirildi.

3.6. Ekokardiyografik Muayene

Çalışmaya dahil edilen tüm hayvanlar ekokardiyografik muayeneye alındı. Ekokardiyografik muayeneler multifrekans (1-4 MHz, 3-11 MHz) dönüştürücülü, taşınabilir Doppler ultrason cihazı (Esaote, MyLabTMGamma, Genova, İtalya) kullanılarak yapıldı. Tüm muayeneler hastalar sedasyon altına alınmadan gerçekleştirilmiştir. Hastanın boyutuna göre 1-4 MHz, 3-11 MHz multifrekans probalar

kullanıldı. Ekokardiyografik muayenede standart muayene yöntemleri olan iki boyutlu, M-mod, renkli doppler, CW ve PW doppler muayene teknikleri kullanıldı. Hastaların sağ 4-6 ve sol 5-6 interkostal aralıklar traş edildi. Bölge alkolle temizlendikten sonra ultrason jeli sürülüp daha iyi iletkenlik sağlanması için 1 dakika beklenildi. Sağ parasternal pencereden muayeneye başlandı. Muayene sırasında tespit edilen hafif triküspit ve pulmoner kapak yetersizlikleri tolere edilirken, diğer yapısal kardiyak anormallikler köpeklerin dışlanmasına yol açmıştır. Mitral yetersizliğin şiddeti ve yönü renkli Doppler ile görüntülendi (Şekil.3.6.1).

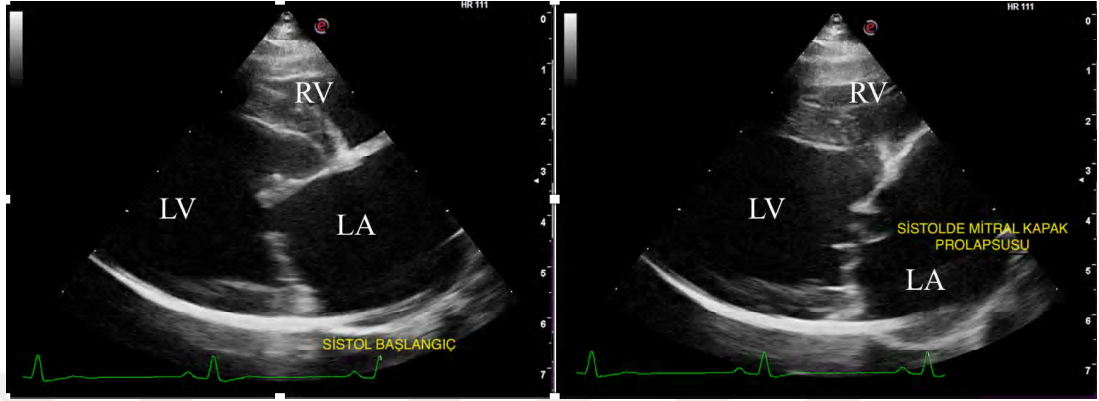


Şekil 3.6.1. 11 yaşlı dişi terier cinsi köpeğin renkli Doppler muayenesinde sistolde sol atriyum içerisine uzanan mitral regürjitasyon mozaik jet akımının görünümü (beyaz ok). RA: Sağ atriyum, RV: Sağ ventrikül, LA: Sol atriyum, LV: Sol ventrikül.

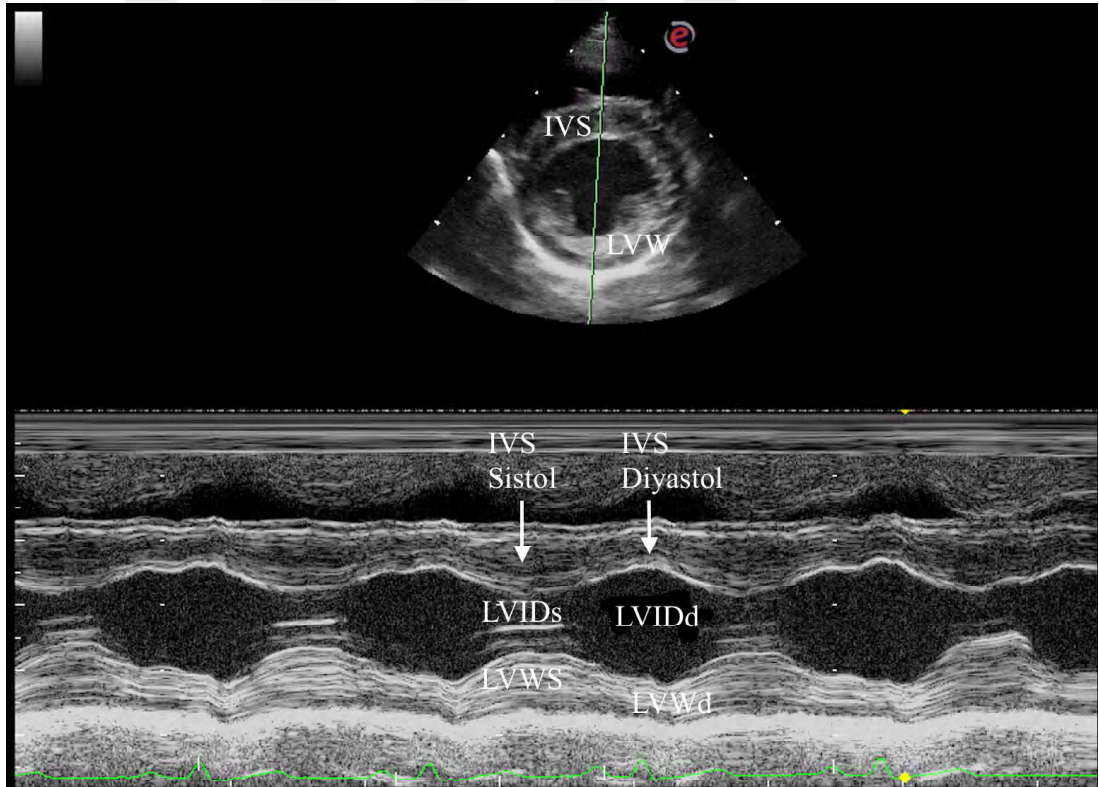
Sağ parasternal pencereden mitral kapaktaki morfolojik değişiklikler incelendi. Anterior ve posterior kapakların birinde veya her ikisinde bulunan patolojiler tespit edilip kayıt altına alındı (3.6.2.)

Yetersizlik jetinin boyutu, maksimum genişlemesi tahmin edilerek ve sol atriyum alanına göre ayarlanarak belirlendi (Muzzi ve ark., 2003) Regürjitasyonlar, jet alanının sol atriyauma oranı %15-30 arasındaysa hafif, %30-50 arasında orta düzeyde ve

%50'den fazla olduğunda şiddetli olarak sınıflandırıldı (Giraut ve ark., 2019). Kalp büyümesini belirlemek için M-mod ölçümleri uzun eksen (ventrikül) ve kısa eksen (papillar kas hizası) görüntülerinden elde edildi (Şekil 3.6.3.).



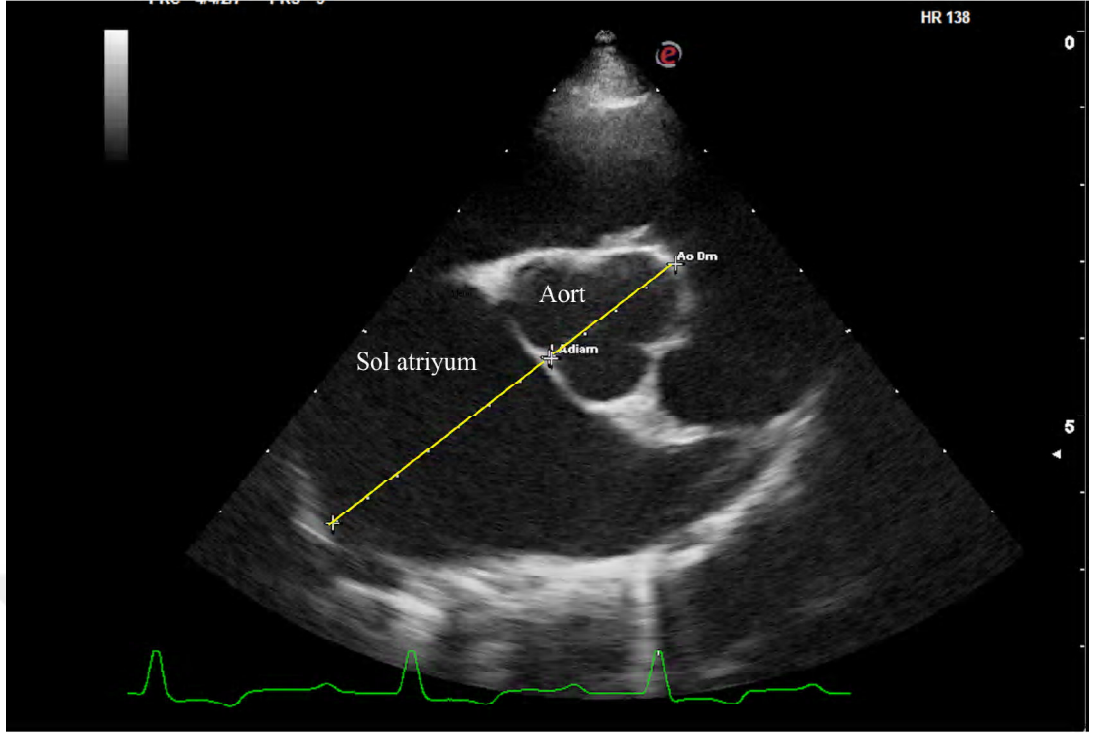
Şekil 3.6.2. Miksomatöz mitral kapak hastalığında anterior ve posterior kapaklarda görülen morfolojik değişim. RV: Sağ ventrikül, LA: Sol atriyum, LV: Sol ventrikül.



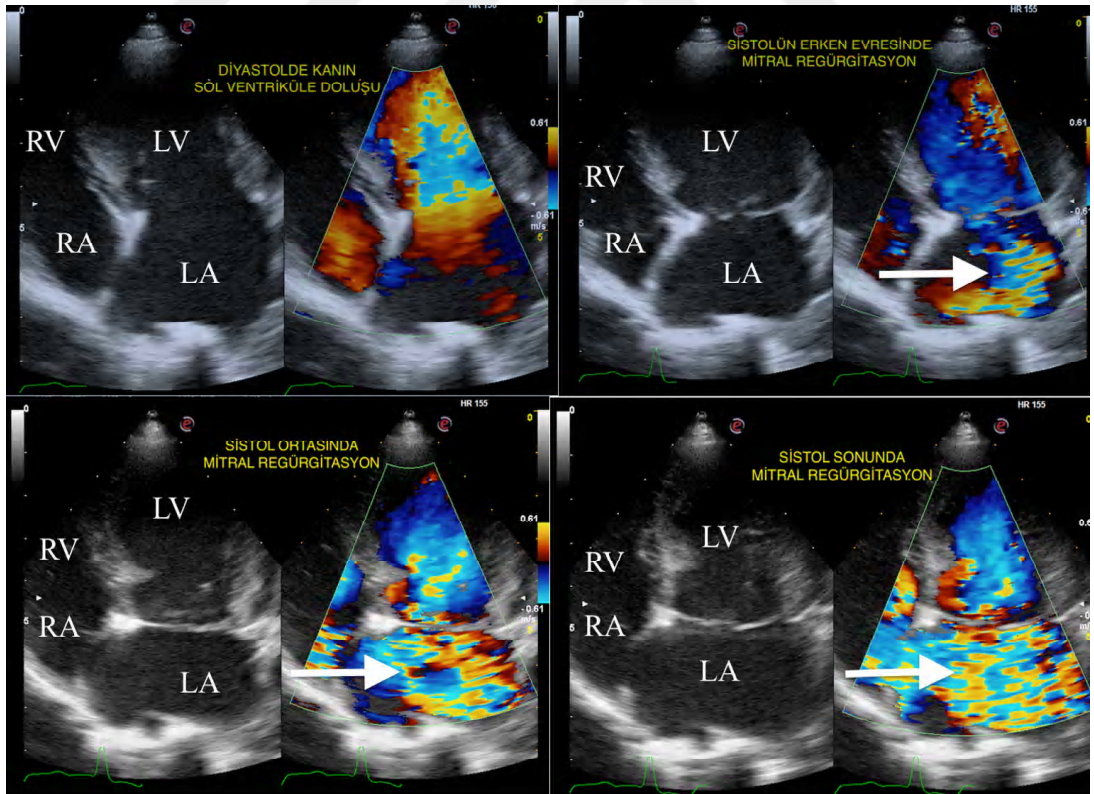
Şekil 3.6.3. Kontrol grubunda bulunan 8 yaşında erkek CKCS ırkı köpeğin M mode ekokardiyografik muayenesi. IVS: İnterventriküler septum, LVW: Sol ventrikül duvarı, LVIDs: Sistolde sol ventrikül iç çapı, LVIDd: Diyastolde sol ventrikül iç çapı, LVWS: Sistolde sol ventrikül duvarı, LVWd: Diyastolde sol ventrikül duvarı.

M- mode ölçümü ile sol ventrikülün sistolik ve diyastolik iç çapı, interventriküler septum ve sol ventrikül serbest duvarının sistolik ve diyastolik duvar kalınlıkları belirlendi. Belirlenen değerlerden yararlanılarak Ejeksiyon Fraksiyonu ve Fraksiyonel Kısılması cihaz tarafından otomatik hesaplandı ve her köpek için ayrı ayrı kaydedildi. Sol ventrikülün boyutu köpeklerin vücut ağırlığı (LVIDDn) için normalize edilmiş sol ventrikül iç diyastol sonu çapı ile belirlendi (Cornell ve ark., 2004). Sol atriyumun boyutu, sol atriyum ve aortun kalp tabanı seviyesindeki çapları ölçülerek ve oranları (LA/Ao) Hansson ve ark. (2002), tarafından belirlenen yöntemle 2D modu kullanılarak hesaplandı (Şekil 3.6.4.). Hesaplamalar için, üç kalp döngüsünün kısa eksenindeki her iki parametrenin ortalama ölçümleri kullanıldı. Sol apikal dört boşluk görüntüsünden mitral kapak ve triküspid kapak regürjitasyonlarının varlığı renkli akım doppler modu ile belirlendi (Şekil 3.6.5.) ve varsa regürjitasyonun şiddetinin belirlenmesi amacı ile CW Doppler modu kullanıldı (Şekil 3.6.6.) Aynı görüntüden mitral kapak hizasından E dalgası pik hızlar PW Doppler modu ile ölçüldü. Sol apikal beş boşluk görüntüsünden aortik kapak akımlarının maksimum velositesi PW-Doppler modu ile ölçüldü (Boon, 1998).

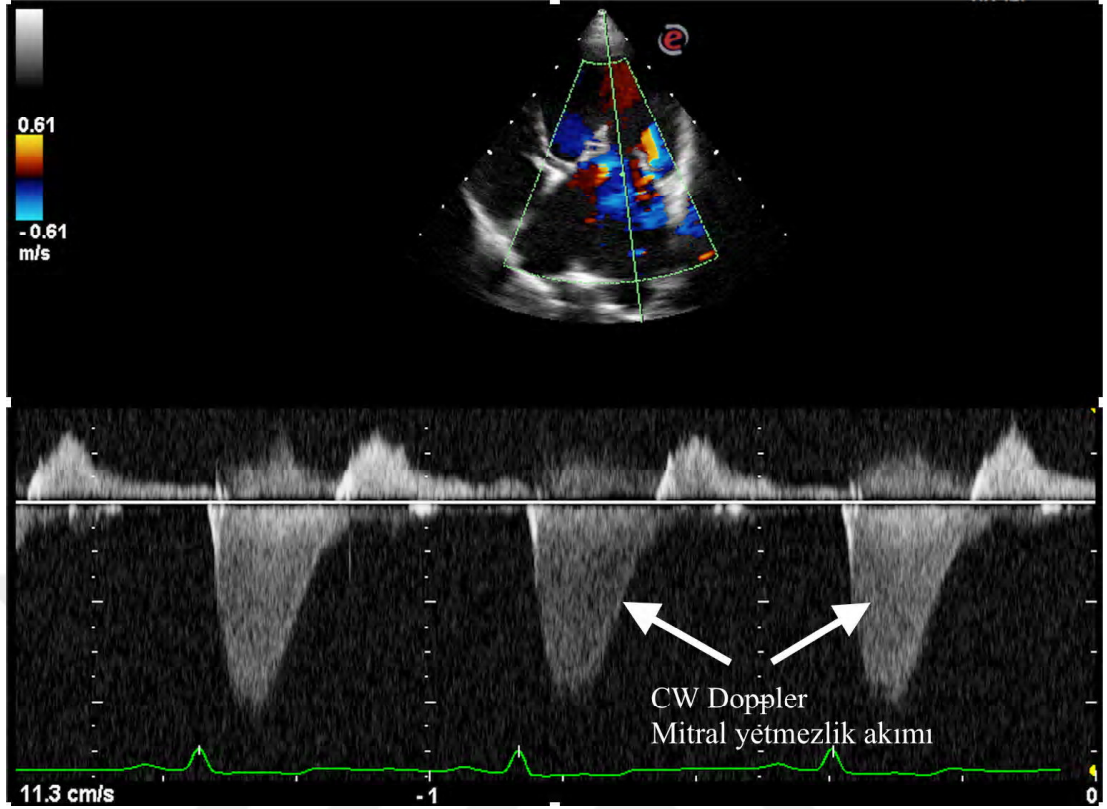
Klinik ve ekokardiyografik incelemeden sonra hastalar, MMKH için ACVIM kriterlerine bildirimindeki kriterlere göre evre B1, B2 veya C olarak kategorize edildi (Keene ve ark., 2019). Evre C grubundaki hastalar ise gruplandırma bölümünde belirtilen sebeplerden dolayı evre C1 ve evre C2 olarak 2 gruba ayrıldı.



Şekil 3.6.4. 11 yaşlı dişi King Charles ırkı köpeğe ait sol atriyum ve aortun kalp tabanı seviyesindeki çaplarının ölçümü.



Şekil 3.6.5. Sol apikal dört odacık görüntüsünde kalp siklusunun farklı aşamalarında mitral regürjitasyonun renkli doppler ile görüntülenmesi (beyaz ok). RA: Sağ atriyum, RV: Sağ ventrikül, LA: Sol atriyum, LV: Sol ventrikül.



Şekil 3.6.6. Sol apikal dört odacık görüntüsünde Mitral regüritasyonun CW doppler ile ölçümü.

3.7. Tansiyon Ölçümü

Tansiyon ölçüm sonuçlarının etkilenmemesi için ölçüm öncesi köpeklerde herhangi bir anestezi veya sedatif madde kullanılmadı. Kan basıncı ölçümleri CONTEC08A-VET is an Electronic Sphygmomanometer cihazı kullanılarak çalışma süresince aynı kişi tarafından yapıldı. Ölçümler sessiz bir muayene odasında gerçekleştirildi. Hastalarda aletin manşonu dirsek ekleminin distaline uygulanarak 2 kez olmak üzere toplam dört ölçüm yapıldı. Dört ölçümün airtmetik ortalaması her olgu için sistolik arter basınçları (SAP) ve diyastolik arter basınçları kaydedildi (Şekil 3.7.1.).



Şekil 3.7.1. CONTEC08A-VET marka tansiyon cihazı ile ölçüm.

3.8. Medikal Tedavi

Yapılan fiziksel, laboratuvar, radyografik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik muayeneler neticesinde çalışmaya katılma kriterleri sağlayan hastalar bulundukları gruba uygun medikal tedavi başlandı. ACVIM konsensusunda belirtilen medikal tedavi tavsiyeleri dikkate alındı. Grup 1’de yer alan evre B2 MMKH bulunan köpeklerin 0. saat kanları alındıktan sonra Pimobendan 0.25 mg/kg PO 12 saatte bir (Vetmedin, Boehringer Almanya) başlandı. Grup 2’de yer alan evre C MMKH bulunan köpeklerin 0. saat kanları alındıktan sonra Pimobendan 0.25 mg/kg PO 12 saatte bir (Vetmedin, Boehringer) ve Furosemid 2mg/kg 24 saatte bir (Lasix, Sanofi Aventis, Türkiye) başlandı. Grup 3 yer alan evre C MMKH bulunan hastalar şiddetli klinik bulgular görüldüğünden daha kapsamlı akut tedavi uygulanmıştır. Şiddetli akciğer ödemi ve solunum güçlüğü ile kliniğe başvuran bu hastalara ilk olarak 0. saat kanları alındıktan sonra 0.2 mg/kg IM buthorphanol uygulandı. Solunum hızı azalana kadar saatte bir 2 mg/kg furosemid IM uygulandı (toplam doz 8 mg/kg geçmeyecek şekilde). Bu süreçte hastalar yoğun bakım kafesinde oksijen terapisi uygulandı. Pimobendan 0.25 mg/kg PO 12 saatte bir (Vetmedin, Boehringer), Enalapril 0.25 mg/kg PO 12 saatte bir (Enapril, Sandoz İlaç sanayi, Türkiye) uygulandı. Grup 3’te yer alan ve taburcu edilen hastalara pimobendan 0.25 mg/kg PO 12 saatte bir

(Vetmedin, Boehringer), Enalapril 0.25 mg/kg PO 12 saatte bir (Enapril, SANDOZ İLAÇ SANAYİ) ve furosemid 2mg/kg 24 saatte bir (Lasix, Sanofi Aventis) devam tedavisi olarak başlandı.

3.9. İstatistik Uygulamaları

İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi, histogram ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. Veriler ortalama ve standart hata olarak ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmada One Way ANOVA testi (alternatifi; Kruskal Wallis) kullanıldı. Zamanlar arası karşılaştırmalarda ise tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson ve Spearman's rho korelasyon testi ile değerlendirildi. Galectin-3, Nt-ProBNP ve Troponin I için Receiver operating characteristics (ROC), duyarlılık, özgüllük ve cut-off değerleri MedCalc versiyon 20.014 istatistik yazılımı (MedCalc Software, Ostend, Belçika) kullanılarak belirlendi. Grafik çizimler, Graph Pad Prism 9.0 yazılımı (Graph Pad Software Inc., San Diego, CA, ABD) ile yapıldı. İstatistiksel olarak $P < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Anemnez ve Klinik Muayene Bulguları

Bu çalışmada 10'u sağlıklı 25'i MMKH olan toplamda 35 köpek çalışma kabul kriterlerini sağlayarak çalışma gruplarına dahil edilmiştir. Grup 1 asemptomatik MMKH olan (evre B2 n=10) köpeklerden, grup 2 semptomatik MMKH olan ancak yaşamı tehdit edici klinik belirtileri bulunmayan (evre C1 n=10) köpeklerden, grup 3 ise semptomatik MMKH olan ve yaşamı tehdit edici akut klinik belirtileri bulunan (evre C2 n=5) köpeklerden oluşmaktadır. Ayrıca 10 adet sağlıklı köpek çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen evre B2 grup hastalar klinik olarak asemptomatiktir. Semptomatik fazda olan evre C1 ve evre C2 grubu köpeklerin anemnez bulgularında hastalar arasında şiddeti değişen öksürük, egzersiz intolerans ve hızlı solunum şikayetleri not edilmiştir. Tüm hasta gruplarının oskültasyon muayenesinde mitral kapak punkta maksimasında sistolik üfürümler (3-6/6) tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı, ırkı, canlı ağırlığı, hastalığın grubu ve oskültasyon bulguları ilgili bilgiler tablo 4.1'de verildi. Yaş ortalamaları kontrol grubu için 7 ± 0.94 yıl, evre B2 grubu için 8.6 ± 1.64 yıl, evre C1 grubu için 10.33 ± 2 yıl, evre C2 grubu için de 9.83 ± 2.31 yıl olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilen hasta ve sağlıklı köpeklerin tümü sahipli ev köpeği olup, kuru mamayla beslendiği bilgisi alındı.

Tablo 4.1. Hastaların Genel Bilgileri

No	İrk	Yaş	Cinsiyet	Üfürüm Şiddeti (3-6)	Canlı Ağırlık	Gruplar
1	Terrier	10	Dişi	4	6.2	B2
2	Cocker Spaniel	10	Erkek	4	14.8	B2
3	CKCS	6	Erkek	4	9	B2
4	Pomeranian	8	Erkek	4	2.1	B2
5	Terrier	8	Dişi	5	5.9	B2
6	CKCS	6	Dişi	4	9	B2
7	Terrier	10	Erkek	4	7	B2
8	Pomeranian	8	Dişi	4	3.2	B2
9	CKCS	10	Dişi	3	11.1	B2
10	CKCS	10	Dişi	4	7.3	B2
11	CKCS	9	Erkek	5	13	C1
12	Pincher	10	Erkek	5	5	C1
13	Terrier	9	Dişi	5	2.2	C1
14	CKCS	11	Erkek	6	7	C1
15	Pincher	7	Dişi	5	3.1	C1
16	Terrier	14	Dişi	5	3	C1
17	Terrier	12	Erkek	5	7	C1
18	Yorkshire Terrier	10	Dişi	6	2.8	C1
19	CKCS	11	Dişi	4	7.1	C1
20	Pomeranian	7	Erkek	5	2.5	C1
21	Terrier	12	Erkek	6	3	C2
22	CKCS	7	Erkek	6	9	C2
23	Terrier	10	Erkek	6	7.3	C2
24	Terrier	11	Erkek	6	6.6	C2
25	Terrier	12	Dişi	6	5.2	C2
26	Terrier	7	Erkek	0	5.2	Sağlıklı
27	Pomeranian	6	Erkek	0	3.1	Sağlıklı
28	CKCS	8	Dişi	0	8.2	Sağlıklı
29	CKCS	6	Erkek	0	10.4	Sağlıklı
30	CKCS	6	Dişi	0	12	Sağlıklı
31	Terrier	8	Dişi	0	6.7	Sağlıklı
32	CKCS	7	Erkek	0	7.2	Sağlıklı
33	Terrier	6	Dişi	0	6.1	Sağlıklı
34	Yorkshire Terrier	8	Erkek	0	4	Sağlıklı
35	Terrier	8	Dişi	0	5.3	Sağlıklı

Miksomatöz mitral kapak hastalığı tespit edilen ve çalışmaya dahil edilen hastaların ırklara göre dağılımı Tablo 4.2.'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Hasta Grupların Irklara Göre Dağılımı

İrk	n	B2	C1	C2
Terrier	10	3	3	4
Yorkshire Terrier	1	0	1	0
Cavalier King Charles	8	4	3	1
Pomeranian	3	2	1	0
Pincher	2	0	2	0
Cocker Spaniel	1	1	0	0

Çalışmaya katılan köpeklerin canlı ağırlıklarının 2.2–14.8 kg arasında ve yaşlarının 6-12 yıl arasında olduğu belirlendi. Canlı ağırlık ve yaş bakımından gruplar arası istatistiki veriler ile klinik muayene bulgularına ait diğer veriler tablo 4.3'te verildi.

Evre C2 grubuna ait hastaların ortalama kalp atım sayısı (dk) evre B2, evre C1 ve kontrol guruplarına kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla: $P<0.001$, $P=0.022$ ve $P<0.001$). Evre C1 grubuna ait hastaların ortalama kalp atım sayısı (dk) kontrol grubu köpeklere göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulundu ($P=0.029$).

Evre B2 ve üzeri tüm grupların ortalama solunum sayısı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P<0.001$). Miksomatöz mitral kapak hastalığının şiddeti arttıkça ortalama solunum sayısının arttığı görüldü. Evre C2 ve evre C1 grubuna ait köpekleri ortalama SAP'leri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla: $P<0.001$, $P=0.014$).

Tablo 4.3. Fiziksel Muayene Bulguları

	B2 Sınıfı	C1 Sınıfı	C2 Sınıfı	Sağlıklı	P Değeri
Yaş (yıl)	8.6 ±0.52 ^{a,b}	10.33 ±0.66 ^b	9.83 ±0.94 ^b	7.00 ±0.29 ^a	<0.001
Kilo (kg)	7.56 ±1.16	5.57 ±1.14	5.60 ±1.03	6.82 ±0.87	0.5
VKS	10.96 ±0.11 ^a	11.60 ±0.22 ^b	12.35 ±0.13 ^c	9.74 ±0.12 ^d	<0.001
Vücut Isısı(C⁰)	38.58 ±0.08	38.56 ±0.06	38.56 ±0.09	38.65 ±0.06	>0.05
Nabız (atım/dk)	133.10 ±2.97 ^{a,b}	146.77 ±2.06 ^b	173.83 ±14.73 ^c	124.00 ±2.65 ^a	<0.001
Solunum sayısı	20.50 ±0.54 ^a	24.77 ±0.54 ^b	32.83 ±2.25 ^c	23.51 ±0.91 ^a	<0.001
SAP mmHG	121.80 ^{a,b} ±3.07	130.44 ^{b,c} ±2.4	139.50 ±3.26 ^c	117.89 ±2.3 ^a	<0.001
DAP mmHG	70.00 ±1.65	69.11 ±1.5 ^A	69.66 ±2.4	66.90 ±1.38	>0.05

Veriler ortalama ± standart hata olarak ifade edildi. Aynı satırda farklı harfler taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir. P: Gruplar arası farkın istatistiksel önemi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi öncesi ve 8. hafta klinik parametlerine ait değişimler tablo 4.4’de verildi. Evre C1 ve evre C2 grubu köpeklerde tedavi sonrası 8. hafta SAP ölçümünün istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşüş gösterdiği bulundu (sırasıyla: P=0.000, P=0.002). Evre C2 köpeklerin kalp atım sayısı ve solunum sayıları tedavi sonrası istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşüş göstermiştir (sırasıyla: P=0.005, P=0.020). Evre C1 grubu köpeklerin tedavi sonrası DAP’da anlamlı düşüş görüldü (P=0.010).

Tablo 4.4. Hasta Köpeklerde Klinik Parametlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Değişimi

	B1 Sınıfı		C1 Sınıfı		C2 Sınıfı	
	0.Hafta	8.Hafta	0.Hafta	8.Hafta	0.Hafta	8.Hafta
Vücut Sıcaklığı (C°)	38.56 ±0.05	38.64 ±0.25	38.56 ±0.05	38.64 ±0.07	38.56 ± 0.09	38.52 ±0.04
P değeri	0.804		0.335		0.757	
Kalp atım sayısı (atım/dk)	133.10 ±2.97	129.4 ±5.79	156.80 ±10.19	144.80 ±2.08	159.2 ±2.08	149.2 ±2.24
P değeri	0.085		0.211		0.005	
Solunum sayısı (dk)	20.5 ±0.54 ^a	22.00 ±0.76 ^b	24.70 ±0.49 ^a	24.8 ±0.48 ^b	34.6 ±1.72 ^a	31.40 ±1.32 ^b
P değeri	0.038		0.897		0.020	
SAP mmHG	121.80 ±3.07	121.40 ± 2.53	129.80 ^a ±2.32	120.60 ^b ±2.06	142.60 ^a ± 1.24	131.40 ^b ± 1.16
P değeri	0.913		0.000		0.002	
DAP mmHG	70.00 ±1.65	69.5 ±1.85	68.80 ^a ±1.38	67.40 ^b ±1.42	70.40 ±2.80	66.20 ±1.35
P Değeri	0.835		0.010		0.120	

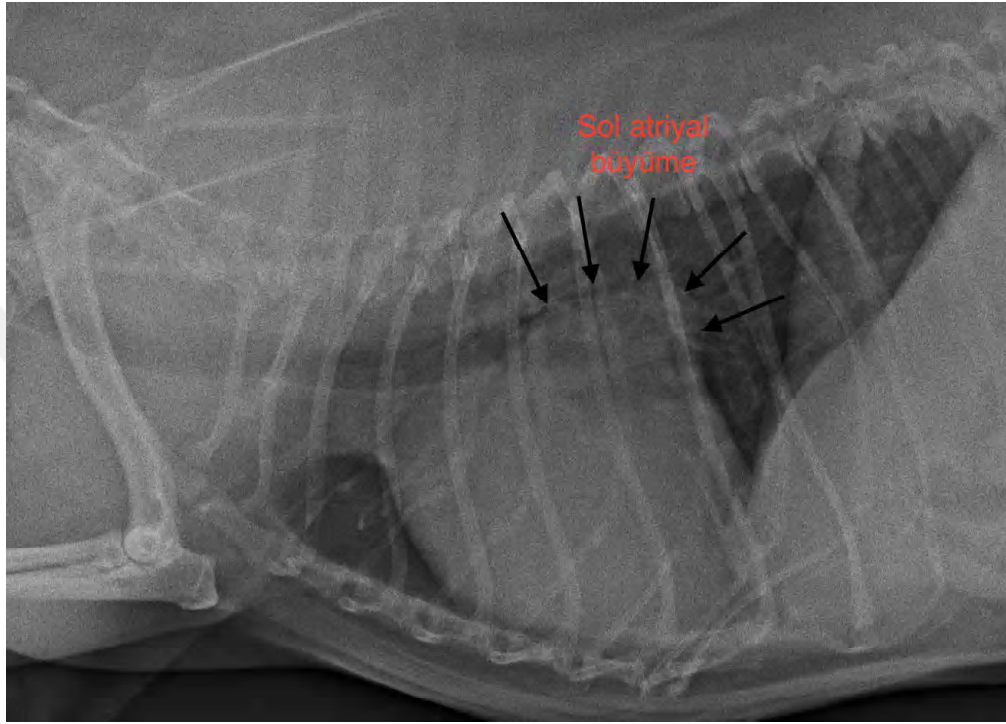
Veriler ortalama ± standart hata olarak ifade edildi. Aynı satırda farklı harfler taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir. P: Gruplar arası farkın istatistiksel önemi.

4.2. Radyolojik Bulgular

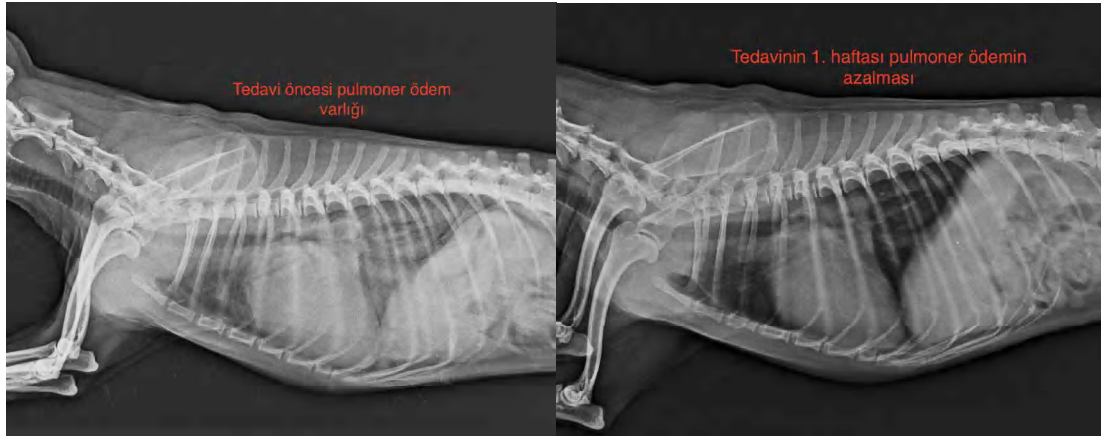
Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların radyografileri incelendi. Vertebral kalp skoru üzerine yapılan değerlendirmede sağlıklı köpeklerde VKS değerinin ortalaması 9.74 ± 0.12 olarak belirlenirken hasta köpeklerin ortalaması sırasıyla evre B2 10.96 ± 0.11 , evre C1 11.60 ± 0.22 ve evre C2 12.35 ± 0.13 olarak belirlendi. VKS değeri bakımından gruplar arasındaki artışın istatistiksel açıdan önemli olduğu görüldü ($P < 0,001$). Vertebral kalp skoruna ilişkin istatistiki veriler Tablo 4-9’da verildi.

Yapılan radyografik incelemeler sonucunda sağlıklı köpeklerde radyografik değişikliğe görülmedi. Evre B2’ye dahil köpekler hafif sol atriyal büyüme

gözlenirken; evre C1 ve C2 safhası köpeklerin tamamında ise belirgin düzeyde sol atriyal büyüme tespit edildi (Şekil 4.2.1). Ayrıca evre C1 ve evre C2 köpeklerde pulmoner ödem bulguları görüldü. Evre C1 grubu köpeklerin 3'ünde hafif şiddetli ödem görülürken, evre C2 grubu köpeklerin tümünde şiddetli pulmoner ödem varlığı tespit edildi. (Şekil 4.2.2). Hastalarda pleural efüzyon görülmedi.



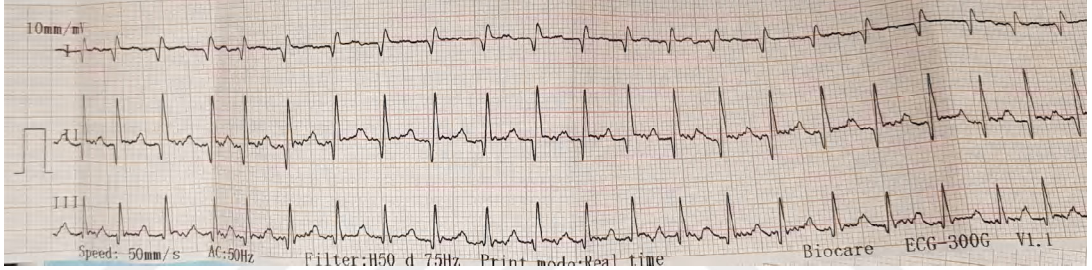
Şekil 4.1.1. 9 yaşlı CKCS ırkı erkek köpeğe ait LL röntgeni. MMKH nedeniyle belirgin sol atriyal dilatasyonu siyah oklar ile işaretlenmiştir.



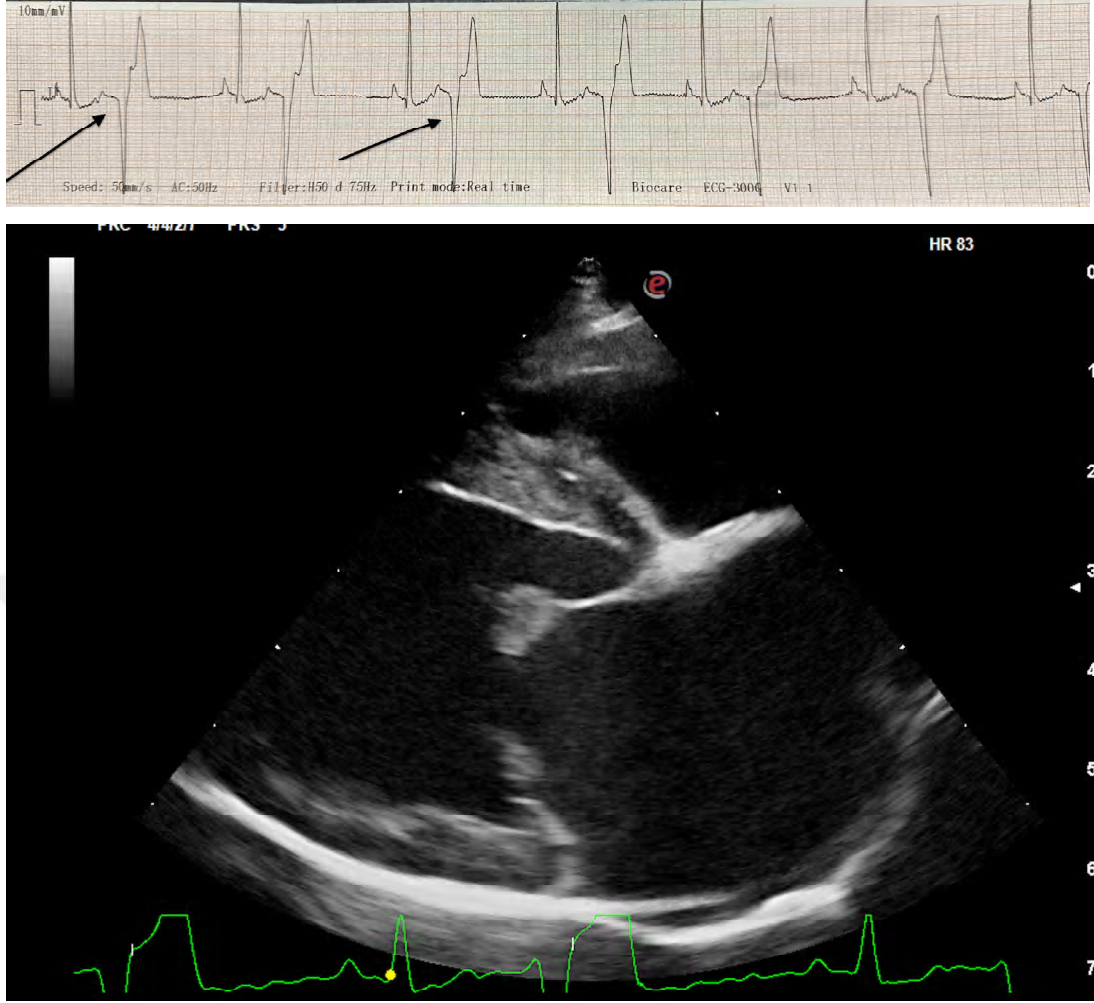
Şekil 4.1.2. Akut konjestif kalp yetmezliği bulgusuyla kliniğe başvuran 12 yaşlı Terier ırkı köpeğe ait röntgen görüntüleri. Soldaki röntgende tüm akciğer lobar bölgelerde akciğer ödeme bağlı opazite artışı görünmektedir. Sağdaki röntgen tedavi sonrası 1. hafta kontrolünde çekilmiştir.

4.3. Elektrokardiyografik Bulgular

Yapılan elektrokardiyografik incelemelerde sağlıklı köpeklerde dalga anormallikleri ve aritmilere rastlanmadı. Hasta grubunun özellikle evre C safhasındaki köpeklerde sol ventriküler büyümeye bağlı R dalgası amplitidünde artış, geniş QRS kompleksleri tespit edildi. Ayrıca sol atriyal büyümeye bağlı P mitraleler tespit edildi. Tedavi değişikliğine neden olacak önemli kardiyak aritmiler tespit edilen hastalar çalışma gruplarına dahil edilmedi. Yüksek ventriküler hızlı atriyal fibrilasyon tespit edilen 12 yaşında dişi CKCS ırkı köpek çalışmadan çıkarılmıştır. (Şekil 4.3.1). 11 yaşında erkek terrier ırkı köpekte bigemine prematür ventriküler kompleks (PVC) tespit edildi. Bu hasta da çalışmadan çıkarılmıştır (Şekil 4.3.2.).



Şekil 4.3.1. Yüksek ventriküler hızlı atriyal fibrilasyon tespit edilen hastanın EKG görüntüsü. Düzensiz RR dalgaları ve P dalgalarının bulunmaması 2. Derivasyonda net bir şekilde görülmektedir.



Şekil 4.3.2. Bigemine premature ventriküler kompleks (siyah ok) tespit edilen 11 yaşında erkek Terier ırkı köpekte EKG ve ekokardiyografik muayene ile eş zamanlı ekg görüntüsü.

4.4. Laboratuvar Bulguları

Tam kan sayımı ile ilgili gruplar arası istatistiksel veriler tablo 4.5’de verildi. Evre C2 grubu hasta köpeklerin ortalama RBC değerinin evre B2’deki hasta köpeklere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu bulundu.

Tablo 4.5. MMVH Hastalıklı ve Sağlıklı Köpeklere Ait Tedavi Öncesi Tam Kan Sayımı Bulguları

	B2 Sınıfı	C1 Sınıfı	C2 Sınıfı	Kontrol	P Değeri
WBC ($10^9/L$)	10.36 $\pm$ 0.68	10.81 $\pm$ 0.86	9.02 $\pm$ 0.86	10.01 $\pm$ 0.72	0.571
Lenfosit (%)	2.16 $\pm$ 0.25	2.27 $\pm$ 0.15	2.34 $\pm$ 0.60	2.5 $\pm$ 0.18	0.800
Monosit (%)	0.49 $\pm$ 0.04	0.48 $\pm$ 0.05	0.46 $\pm$ 0.09	0.47 $\pm$ 0.03	0.983
Granülosit (%)	7.71 $\pm$ 0.57	8.06 $\pm$ 0.75	6.22 $\pm$ 0.36	6.84 $\pm$ 0.53	0.248
RBC ($10^{12}/L$)	7.67 $\pm$ 0.17 ^b	7.58 $\pm$ 0.19 ^{a,b}	6.48 $\pm$ 0.23 ^a	7.56 $\pm$ 0.30 ^{a,b}	<0.05
HGB (g/dL)	15.10 $\pm$ 0.44	14.56 $\pm$ 0.51	13.26 $\pm$ 0.38	15.25 $\pm$ 0.44	0.074
HCT (%)	44.96 $\pm$ 1.08	44.07 $\pm$ 1.52	40.38 $\pm$ 1.24	46.04 $\pm$ 0.91	0.060
MCV (fL)	58.65 $\pm$ 1.31	58.17 $\pm$ 1.73	62.50 $\pm$ 2.79	61.50 $\pm$ 2.07	0.357
MCHC (g/dL)	33.52 $\pm$ 0.39	32.98 $\pm$ 0.09	32.78 $\pm$ 0.23	33.02 $\pm$ 0.50	0.578
PLT ($10^9/L$)	323 $\pm$ 21	287 $\pm$ 18	299 $\pm$ 33	286 $\pm$ 25	0.606

Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edildi. Aynı satırda farklı harfler taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir. *: $P < 0.05$

Kontrol ve hasta köpeklerin biyokimyasal parametrelerine ait istatistiksel veriler tablo 4.6’da verildi. Evre C2 grubu hasta köpeklerin ortalama BUN değerinin, evre B2 ve kontrol grubu köpeklere kıyasla istatistiki önemde yüksek olduğu görüldü ($P < 0.01$). Evre C2 grubu hasta köpeklerin ortalama bilirubin değerinin evre B2 ve kontrol grubu köpeklere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($P < 0.05$).

Gruplararası ve zamanlar arası ortalama GAL-3 konsantrasyonlarına ait istatistiksel veriler tablo 4.7’da verildi. Tedavi öncesi ve tedavi süresince gruplar arası ortalama GAL-3 konsantrasyonlarına ait istatistiksel grafik Şekil 4.4.1’de verildi. Hasta grupların zamanlar arası ortalama GAL-3 konsantrasyonlarına ait istatistiksel grafik Şekil 4.4.2’de verildi. Hasta grupların ortalama GAL-3 konsantrasyonlarının zamana göre değişim grafiği Şekil 4.4.2’de verildi.

Tablo 4.6 MMVH Hastalıklı ve Sağlıklı Köpeklere Ait Tedavi Öncesi Biyokimya Bulguları

	B2 Sınıfı	C1 Sınıfı	C2 Sınıfı	Sağlıklı	P Değeri
ALT (U/L)	38.50±2.53	35.40±2.97	40.40±4.83	30.60±1.95	>0.05
AST (U/L)	33.00±2.52	34.10±3.29	35.40±3.96	35.00±3.29	>0.05
ALP (U/L)	92.10±5.33	85.80±7.34	65.20±10.9	80.70±8.47	>0.05
GGT (U/L)	2.60±0.26	2.70±0.30	3.00±0.44	2.30±0.26	>0.05
Glikoz (mg/dl)	97.50±4.27	102.50±4.69	96.20±5.08	95.60±3.94	>0.05
BUN (mg/dl)	14.90±0.9 ^a	19.40±1 ^{bc}	23.60±0.6 ^c	17.90±1.3 ^{a, b}	<0.01
Kreatinin (mg/dl)	0.90±0.03	0.99±0.03	1.04±0.09	0.91±0.05	>0.05
Bilirubin (mg/dl)	0.21±0.02 ^a	0.23±0.01 ^{a, b}	0.28±0.02 ^b	0.18± 0.01 ^a	<0.01

Veriler ortalama ± standart hata olarak ifade edildi. Aynı satırda farklı harfler taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir. *: P<0.05, **: P<0.01

Çalışmada yer alan hasta gruplarının tedavi öncesi ortalama GAL-3 konsantrasyonları sağlıklı gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu (P<0.001). Tedavi süresince de hasta grupların ortalama GAL-3 konsantrasyonunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı derece yüksek seyrettiği görüldü (P<0.05). Hasta grupları arasında ise evre C2 grubunun evre B2 grubuna kıyasla ortalama GAL-3 konsantrasyonunun istatistiksel olarak yüksek olduğu bulundu. (P<0.05).

Evre C2 grubu köpeklerin hem evre B2 hem de evre C1 grubu köpeklere kıyasla tedavi süresince GAL-3 konsantrasyonlarının istatistiki önemde yüksek olduğu bulundu (P<0.001).

Evre C1 grubu köpeklerin tedavi sürecinde yapılan ölçümlerde ortalama GAL-3 konsantrasyonunun anlamlı düzeyde düştüğü tespit edildi ($P<0.05$).

Evre C2 grubu köpeklerin tedavi sürecinde yapılan ölçümlerde ortalama GAL-3 konsantrasyonunun anlamlı düzeyde yükseldiği tespit edildi ($P<0.05$).

Evre B2 1. hafta ortalama GAL-3 konsantrasyonu (1.82 ± 0.27 ng/ml) 4. hafta konsantrasyonundan (2.11 ± 0.29 ng/ml) anlamlı düzeyde düşük bulundu ($P=0.041$). Evre B2 4. hafta ortalama GAL-3 konsantrasyonu (2.11 ± 0.29 ng/ml), 8. hafta ortalama GAL-3 konsantrasyonundan (1.92 ± 0.27 ng/ml) istatistiksel olarak yüksek bulundu ($P<0.05$).

Evre B2 (1.82 ± 0.27 ng/ml), evre C1 (2.11 ± 0.17 ng/ml) ve evre C2 (3.80 ± 0.84 ng/ml) 1. hafta ortalama GAL-3 konsantrasyonları kontrol grubu köpeklerden elde edilen ortalama değerden (0.46 ± 0.03 ng/ml) anlamlı derecede yüksek (sırasıyla: $P<0.01$, $P<0.001$, $P<0.001$) bulundu.

Evre B2 (2.11 ± 0.29 ng/ml), evre C1 (1.99 ± 0.19 ng/ml) ve evre C2 (4.27 ± 0.89 ml) 4. hafta ortalama GAL-3 konsantrasyonları kontrol grubu köpeklerden (0.46 ± 0.03 ng/ml) istatistiksel olarak yüksek (sırasıyla: $P<0.01$, $P<0.001$, $P<0.001$) bulundu. Evre B2 (1.92 ± 0.27 ng/ml), evre C1 (1.65 ± 0.11 ng/ml) ve evre C2 (4.19 ± 0.85 ml) 8. hafta ortalama GAL-3 konsantrasyonları kontrol grubu köpeklerinden elde edilen ortalama değerden (0.46 ± 0.03 ng/ml) anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla: $P<0.01$, $P<0.001$, $P<0.001$).

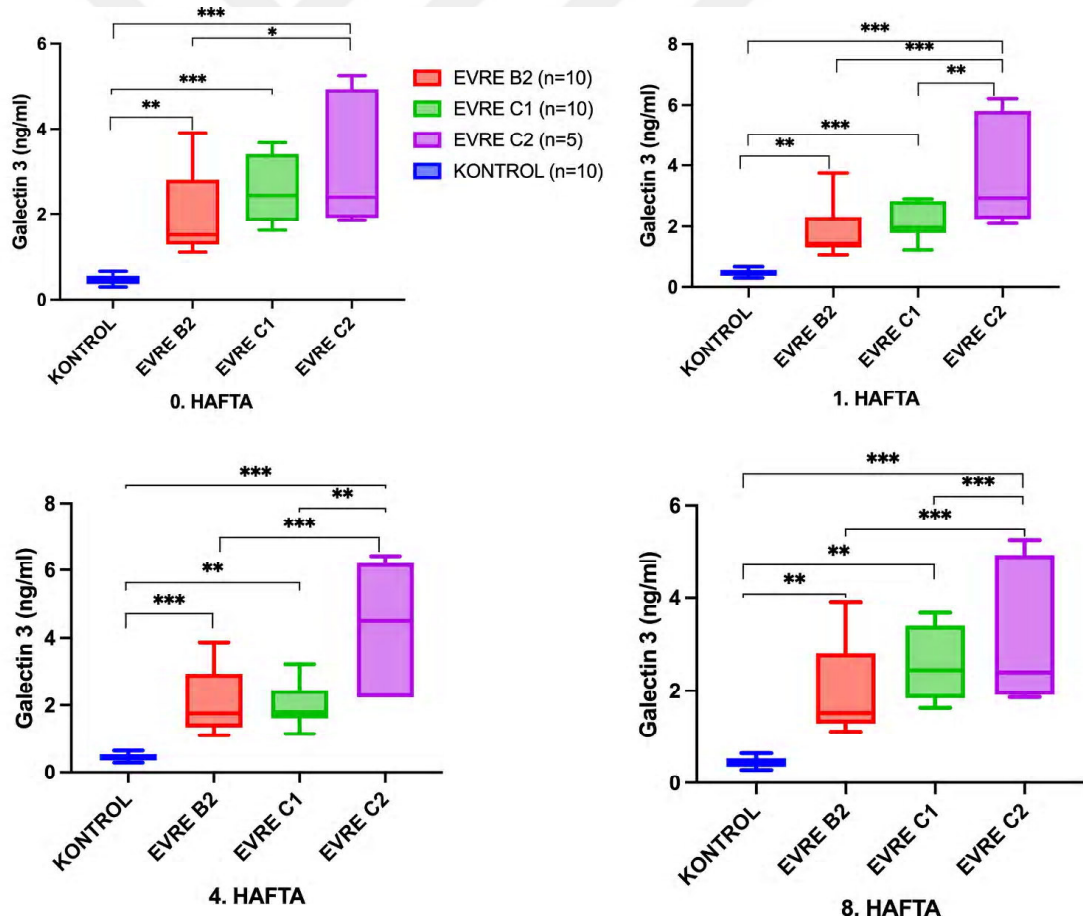
Evre C1 0. saat (2.59 ± 0.24 ng/ml) ortalama GAL-3 konsantrasyonu 1. hafta (2.11 ± 0.17 ng/ml), 4. hafta (1.99 ± 0.19 ng/ml) ve 8. hafta (1.65 ± 0.11 ng/ml) ortalama GAL-3 konsantrasyonundan istatistiksel açıdan yüksek bulundu (sırasıyla: $P<0.01$, $P<0.01$, $P<0.001$). Evre C1 1. hafta ortalama GAL-3 konsantrasyonu 8. hafta (1.65 ± 0.11 ng/ml) ortalama GAL-3 konsantrasyonundan anlamlı derecede yüksek bulundu ($P<0.01$). Evre C1 4. hafta (1.99 ± 0.19 ng/ml) ortalama GAL-3 konsantrasyonu 8. hafta (1.65 ± 0.11 ng/ml) ortalama GAL-3 konsantrasyonundan istatistiksel açıdan yüksek bulundu ($P<0.05$).

Evre C2 0. saat (3.21 ± 0.71 ng/ml) ortalama GAL-3 konsantrasyonu 1. hafta (3.80 ± 0.84 ng/ml) ve 4. hafta (4.27 ± 0.89 ng/ml) ortalama GAL-3 konsantrasyonundan anlamlı derecede düşük bulundu ($P<0.05$).

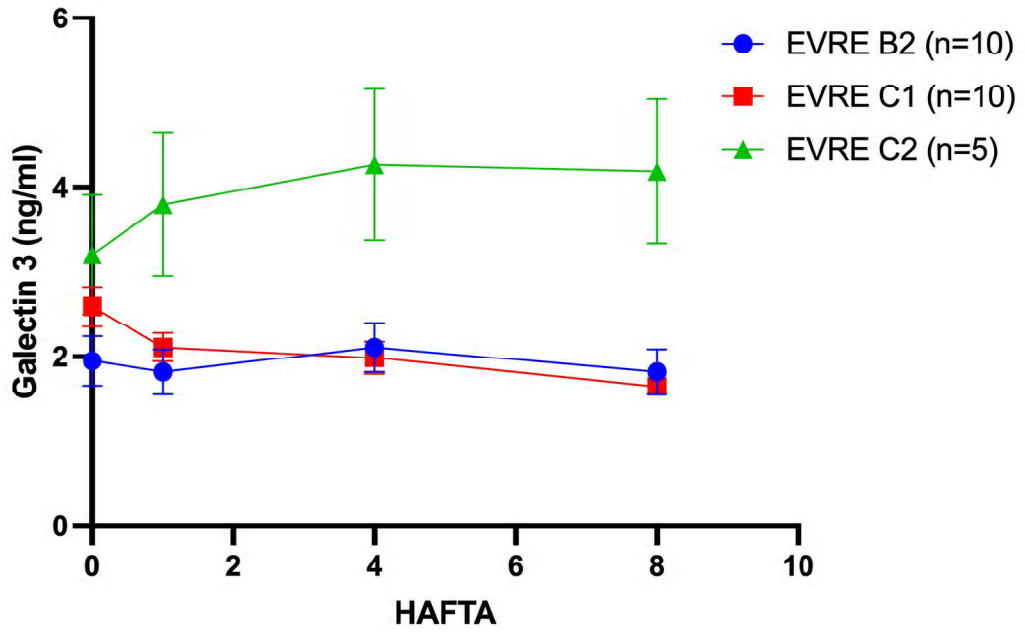
Tablo 4.7. Gruplararası GAL-3 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Galectin-3 (ng/ml)	Evre B2	Evre C1	Evre C2	Kontrol	P Değeri
0.Hafta	1.95±0.29 ^{A,a,b}	2.59±0.24 ^{A,B,a}	3.21 ^{B,a,c} ±0.71	0.46±0.03 ^C	<0.001
1.Hafta	1.82±0.27 ^{A,a}	2.11±0.17	3.80±0.84 ^{B,b}	0.46±0.03 ^C	<0.001
4.Hafta	2.11±0.29 ^{A,b}	1.99±0.19 ^{A,c}	4.27±0.89 ^{B,b}	0.46±0.03 ^C	<0.001
8.Hafta	1.92±0.27 ^{A,a,c}	1.65±0.11 ^{A,d}	4.19±0.85 ^{B,c}	0.46±0.03 ^C	<0.001
P* Değeri	0.037	<0.001	0.016		

Veriler ortalama ± standart hata olarak ifade edildi. Aynı satırdaki farklı büyük harf taşıyan değerler arasında fark önemlidir. Aynı sütunda farklı küçük harf taşıyan değerler arasında fark önemlidir. P: Gruplararası farkın istatistiksel önem düzeyi, P*: Zaman arası farkın istatistiksel önemi.



Şekil 4.4.1. Tedavi öncesi ve tedavi sürecinde gruplar arası ortalama GAL-3 konsantrasyonları. Şekillerdeki * simgesi gruplar arası istatistiksel farkın önemini ifade etmektedir. *: P<0.05, **: P<0.01, ***: P<0.001.



Şekil 4.4.2. Hasta grupların ortalama GAL-3 konsantrasyonlarının zamana göre değişimi. Gruplararası ve zamanlar arası ortalama NT-proBNP konsantrasyonlarına ait istatistiksel veriler tablo 4.8’de gösterildi. Tedavi öncesi ve tedavi süresince gruplar arası ortalama NT-proBNP konsantrasyonlarına ait istatistiksel grafik Şekil 4.4.3’te verildi. Hasta grupların ortalama NT-proBNP konsantrasyonlarının zamana göre değişim grafiği Şekil 4.4.4’te verildi.

Çalışmada yer alan hasta gruplarının tedavi öncesi ortalama NT-proBNP konsantrasyonları sağlıklı gruba kıyasla istatistiksel olarak yüksek bulundu ($P<0.001$). Tedavi süresince de hasta gruplarının ortalama NT-proBNP konsantrasyonunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek seyrettiği görüldü ($P<0.05$). Hastalık şiddetiyle paralel olarak ortalama NT-proBNP konsantrasyonunun gruplar arası artış gösterdiği bulundu ($P<0.05$). Bu farkın tedavi süresince değişmediği ve hastalığın şiddetiyle paralel olarak gruplar arası istatistiksel olarak farklılık gösterdiği görüldü ($P<0.05$).

Evre C1 grubunda tedaviyle birlikte ortalama NT-proBNP konsantrasyonunda istatistiksel açıdan düşüş olduğu bulundu ($P<0.05$).

Evre B2 ve evre C2 gruplarında tedavi süresinceki yapılan ölçümlerde ortalama NT-proBNP konsantrasyonlarında istatistiksel olarak düşüş görülmedi.

Evre B2 (1402.90 ± 53.64 pmol/L), evre C1 (2327.90 ± 196.38 pmol/L) ve evre C2 (2810.40 ± 227.46 pmol/L) MMKH olan köpeklerin 0. saat ortalama NT-proBNP konsantrasyonları kontrol grubu köpeklerden (466.70 ± 43.78 pmol/L) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($P < 0.001$) bulundu. Evre B2 (1402.90 ± 53.64 pmol/L) MMKH olan köpeklerin 0. saat ortalama NT-proBNP konsantrasyonu evre C1 (2327.90 ± 196.38 pmol/L) ($P < 0.001$) ve evre C2'den (2810.40 ± 227.46) ($P < 0.001$) istatistiksel olarak düşük bulundu. Evre C1 (2327.90 ± 196.38 pmol/L) MMKH olan köpeklerin 0. saat ortalama NT-proBNP konsantrasyonu evre C2'den (2810.40 ± 227.46) ($P < 0.05$) anlamlı düzeyde düşük bulundu.

Evre B2 (1311.70 ± 85.11 pmol/L), evre C1 (1870.10 ± 165.41 pmol/L) ve evre C2 (3143.00 ± 336.33 pmol/L) MMKH olan köpeklerin medikal tedavinin 1. haftası ortalama NT-proBNP (pmol/L) konsantrasyonları kontrol grubu köpeklerden (466.70 ± 43.78 pmol/L) istatistiksel açıdan yüksek ($P < 0.001$) bulundu. Evre B2 (1274.00 ± 131.31 pmol/L), evre C1 (1898.80 ± 138.76 pmol/L) ve evre C2 (3195.20 ± 312.84 pmol/L) MMKH olan köpeklerin medikal tedavinin 4. haftası ortalama NT-proBNP (pmol/L) konsantrasyonları kontrol grubu köpeklerden (466.70 ± 43.78 pmol/L) anlamlı düzeyde yüksek ($P < 0.001$) bulundu. Evre B2 (1295.00 ± 73.45 pmol/L), evre C1 (1663.70 ± 97.22 pmol/L) ve evre C2 (2850.80 ± 317.04 pmol/L) MMKH olan köpeklerin medikal tedavinin 8. haftası ortalama NT-proBNP (pmol/L) konsantrasyonları kontrol grubu köpeklerden (466.70 ± 43.78 pmol/L) istatistiksel olarak yüksekti ($P < 0.001$).

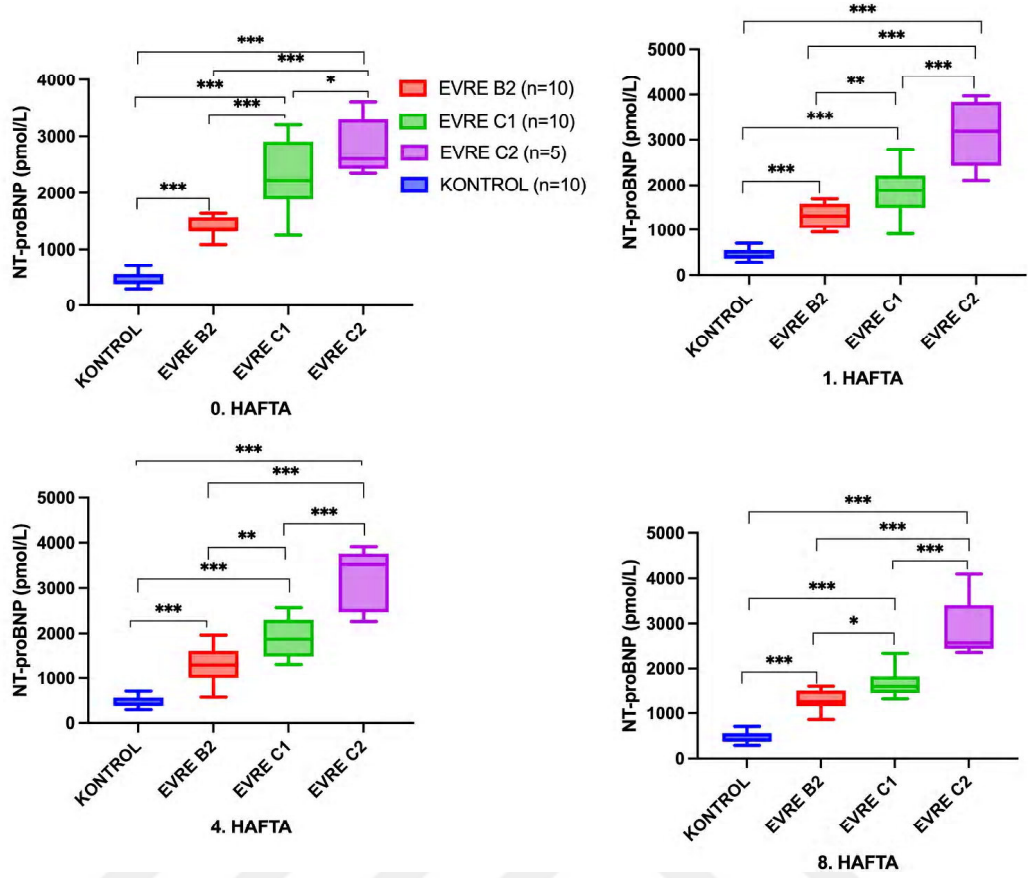
Evre B2 (1311.70 ± 85.11 pmol/L) MMKH olan köpeklerin medikal tedavinin 1. haftası ortalama NT-proBNP konsantrasyonu evre C1 (1870.10 ± 165.41 pmol/L) ve evre C2'den (3143.00 ± 336.33) anlamlı düzeyde düşük bulundu ($P < 0.001$). Evre C1 (2327.90 ± 196.38 pmol/L) MMKH olan köpeklerin medikal tedavinin 1. haftası ortalama NT-proBNP konsantrasyonu evre C2'den (3143.00 ± 336.33) ($P < 0.05$) anlamlı düzeyde düşük bulundu. Evre B2 (1311.70 ± 85.11 pmol/L) MMKH olan köpeklerin medikal tedavinin 1. haftası ortalama NT-proBNP konsantrasyonu evre C1 (1870.10 ± 165.41 pmol/L) ve evre C2'den (3143.00 ± 336.33) istatistiksel açıdan düşük bulundu (sırasıyla: $P < 0.01$, $P < 0.001$). Evre C1 (2327.90 ± 196.38 pmol/L) MMKH olan köpeklerin medikal tedavinin 1. haftası ortalama NT-proBNP konsantrasyonu evre C2'den (3143.00 ± 336.33) ($P < 0.001$) istatistiksel açıdan düşük bulundu.

Evre B2 (1274.00±131.31 pmol/L) MMKH olan köpeklerin medikal tedavinin 4. haftası ortalama NT-proBNP konsantrasyonu evre C1 (1898.80±138.76 pmol/L) ve evre C2'den (3195.20±312.84 pmol/L) istatistiksel açıdan düşük bulundu (P<0.01; P<0.001). Evre C1 (2327.90±196.38 pmol/L) MMKH olan köpeklerin medikal tedavinin 4. haftası ortalama NT-proBNP konsantrasyonu evre C2'den (3195.20±312.84 pmol/L) anlamlı düzeyde düşük bulundu (P<0.001). Evre B2 (1295.00±73.45 pmol/L) MMKH olan köpeklerin medikal tedavinin 8. haftası ortalama NT-proBNP konsantrasyonu evre C1 (1663.70±97.22 pmol/L) ve evre C2'den (2850.80±317.04 pmol/L) istatistiksel açıdan düşük bulundu (sırasıyla: P<0.05, P<0.001). Evre C1 (1663.70±97.22 pmol/L) MMKH olan köpeklerin medikal tedavinin 8. haftası ortalama NT-proBNP konsantrasyonu evre C2'den (2850.80±317.04 pmol/L) anlamlı düzeyde düşük bulundu (P<0.001). Evre C1 0. saat ortalama NT-proBNP konsantrasyonu 1. hafta (1870.10±165.41 pmol/L), 4.hafta (1898.80±138.76 pmol/L) ve 8. hafta (1663.70±97.22 pmol/L) ortalama NT-proBNP konsantrasyonundan istatistiksel olarak yüksek bulundu (sırasıyla: P<0,05, P<0.05, P<0.01). Evre C1 4. hafta (1898.80±138.76 pmol/L) ortalama NT-proBNP konsantrasyonu 8.hafta (1663.70±97.22 pmol/L) ortalama NT-proBNP konsantrasyonundan anlamlı düzeyde yüksek bulundu (P<0.05).

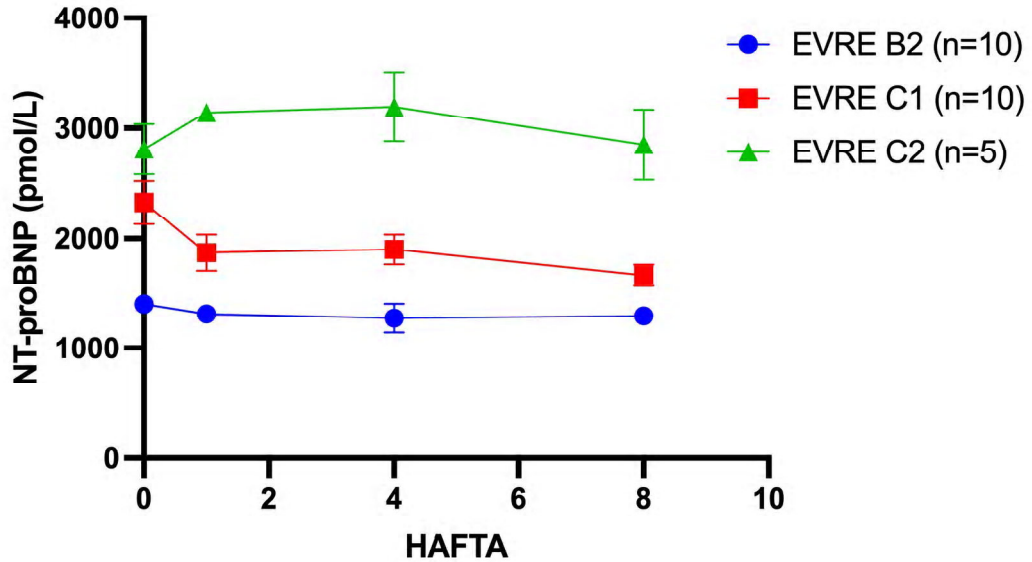
Tablo 4.8. Gruplararası NT-proBNP Düzeylerinin Karşılaştırılması

Pro BNP (pmol/L)	Evre B2	Evre C1	Evre C2	Kontrol	P Değeri
0.Hafta	1402.90 ±53.64 ^A	2327.90 ±196.38 ^{B,a}	2810.40 ±227.46 ^C	466.70 ±43.78 ^D	<0.001
1.Hafta	1311.70 ±85.11 ^A	1870.10 ±165.41 ^{B,b,c}	3143.00 ±336.33 ^C	466.70 ±43.78 ^D	<0.001
4.Hafta	1274.00 ±131.3 ^A	1898.80 ±138.76 ^{B,b}	3195.20 ±312.84 ^C	466.70 ±43.78 ^D	<0.001
8.Hafta	1295.00 ±73.45 ^A	1663.70 ±97.22 ^{Bc}	2850.80 ±317.04 ^C	466.70 ±43.78 ^D	<0.001
P* Değeri	0.558	0.002	0.552		

Veriler ortalama ± standart hata olarak ifade edildi. Aynı satırda farklı büyük harf taşıyan değerler arasında fark önemlidir. Aynı sütunda farklı küçük harf taşıyan değerler arasında fark önemlidir. P: Gruplar arası farkın istatistiksel önemi, P*: Zaman arası farkın istatistiksel önemi.



Şekil 4.4.3. Tedavi öncesi ve tedavi sürecinde gruplar arası ortalama NT-proBNP konsantrasyonları. Şekillerdeki * simgesi gruplar arası istatistiksel farkın önemini ifade etmektedir. * = $P < 0.05$, ** = $P < 0.01$, *** = $P < 0.001$.



Şekil 4.4.4. Hasta gruplarının ortalama NT-proBNP konsantrasyonlarının zamana göre değişimi. Gruplararası ve zamanlar arası ortalama cTn I konsantrasyonlarına ait istatistiksel veriler tablo 4.9’da verildi. Tedavi öncesi ve tedavi süresince gruplar arası ortalama

Troponin I konsantrasyonlarına ait istatistiksel grafik Şekil 4.4.5’de verildi. Hasta grupların ortalama Troponin I konsantrasyonlarının zamana göre değişim grafiği Şekil 4.4.6’da verildi.

Tablo 4.9 Gruplararası Troponin I Düzeylerinin Karşılaştırılması

Troponin (ng/L)	Evre B2	Evre C1	Evre C2	Kontrol	P Değeri
0.Hafta	177.40 ±16.59 ^A	177.40 ±16.59 ^A	255.60 ±17.72 ^B	49.30 ±6.36 ^C	<0.001
1.Hafta	168.70 ±20.20 ^A	166.00 ±11.86 ^A	248.60 ±29.92 ^B	49.30 ±6.36 ^C	0.042
4.Hafta	169.20 ±17.96 ^A	193.40 ±20.01 ^A	286.00 ±15.24 ^B	49.30 ±6.36 ^C	<0.001
8.Hafta	172.90 ±18.38 ^A	170.60 ±10.20 ^A	239.20 ±22.32 ^B	49.30 ±6.36 ^C	<0.001
P* Değeri	0.878	0.321	0.379		

Veriler ortalama ± standart hata olarak ifade edildi. Aynı satırdaki farklı büyük harf taşıyan değerler arasında fark önemlidir. Aynı sütunda farklı küçük harf taşıyan değerler arasında fark önemlidir. P: Gruplar arası farkın istatistiksel önemi, P*: Zaman arası farkın istatistiksel önemi.

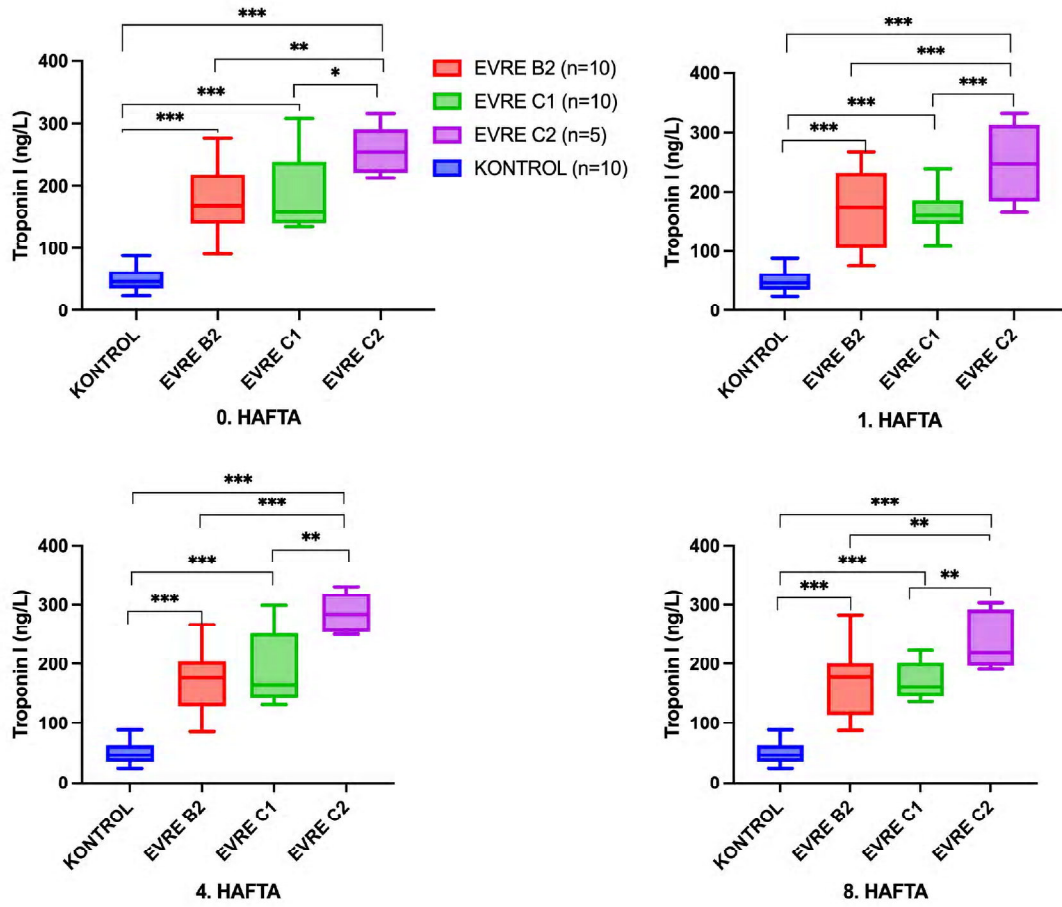
Çalışmada yer alan hasta gruplarının tedavi öncesi ortalama Troponin I konsantrasyonları sağlıklı gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu ($P<0.001$). Tedavi süresince de hasta grupların ortalama Troponin I konsantrasyonları kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek seyrettiği görüldü ($P<0.001$). Evre C2 grubu köpeklerin ortalama Troponin I konsantrasyonu evre B2 ve evre C1 köpeklere kıyasla tedavi öncesi ve tedavi süresince istatistiksel açıdan yüksek seyretilmektedir ($P<0.05$).

Evre C2 (255.60 ± 17.72 ng/L) MMKH olan köpeklerin 0. saat ortalama Troponin I konsantrasyonu evre B2 (177.40 ± 16.59 ng/L) ve evre C1’den (187.20 ± 18.66 ng/L) istatistiksel olarak yüksek bulundu ($P<0.01$).

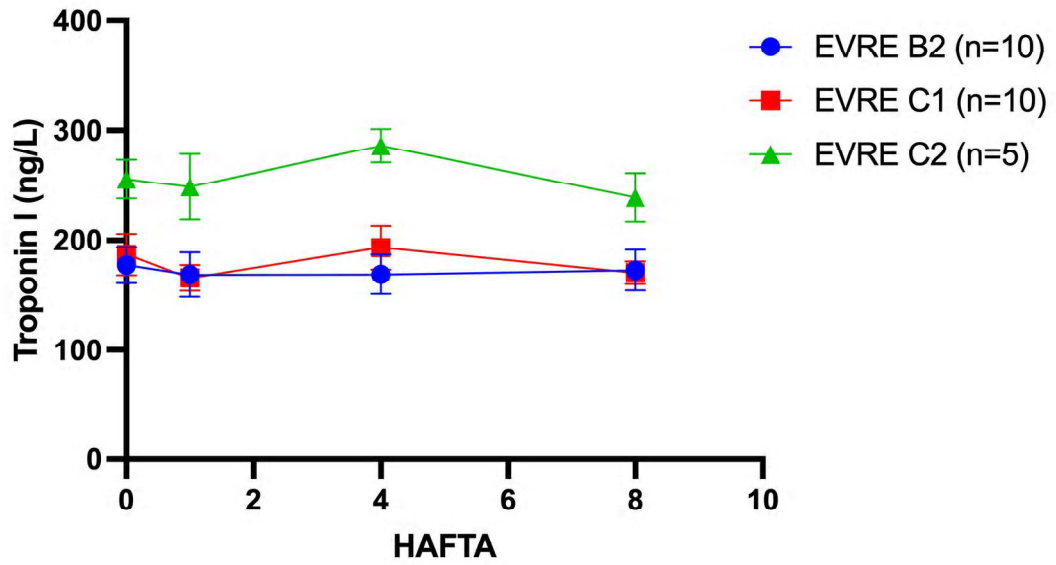
Evre C2 (248.60 ± 29.92 ng/L) MMKH olan köpeklerin medikal tedavinin 1. haftası ortalama Troponin I konsantrasyonları kontrol grubu (49.30 ± 6.36 ng/L), evre B2 (168.70 ± 20.20 ng/L) ve evre C1 (166.00 ± 11.86) ng/L) Troponin konsantrasyonlarından anlamlı düzeyde yüksek (sırasıyla: $P<0.01$, $P<0.05$, $P<0.05$) bulundu.

Evre C2 (286.00 ± 15.24 ng/L) MMKH olan köpeklerin tedavinin 4. haftası ortalama Troponin I konsantrasyonu evre B2 (169.20 ± 17.96 ng/L) ($P < 0.01$) ve evre C1'den (193.40 ± 20.01 ng/L) ($P < 0.001$) istatistiksel açıdan yüksek bulundu.

Evre C2 (239.20 ± 22.32 ng/L) MMKH olan köpeklerin tedavinin 8. haftası ortalama Troponin I konsantrasyonu evre B2 (169.20 ± 17.96 ng/L) ($P < 0.01$) ve evre C1'den (170.60 ± 10.20 ng/L) ($P < 0.005$) anlamlı düzeyde yüksek bulundu.



Şekil 4.4.5. Tedavi öncesi ve tedavi sürecinde gruplar arası ortalama Troponin I konsantrasyonları. Şekillerdeki * simgesi gruplar arası istatistiksel farkın önemini ifade etmektedir. $*=P < 0.05$, $**=P < 0.01$, $***=P < 0.001$.



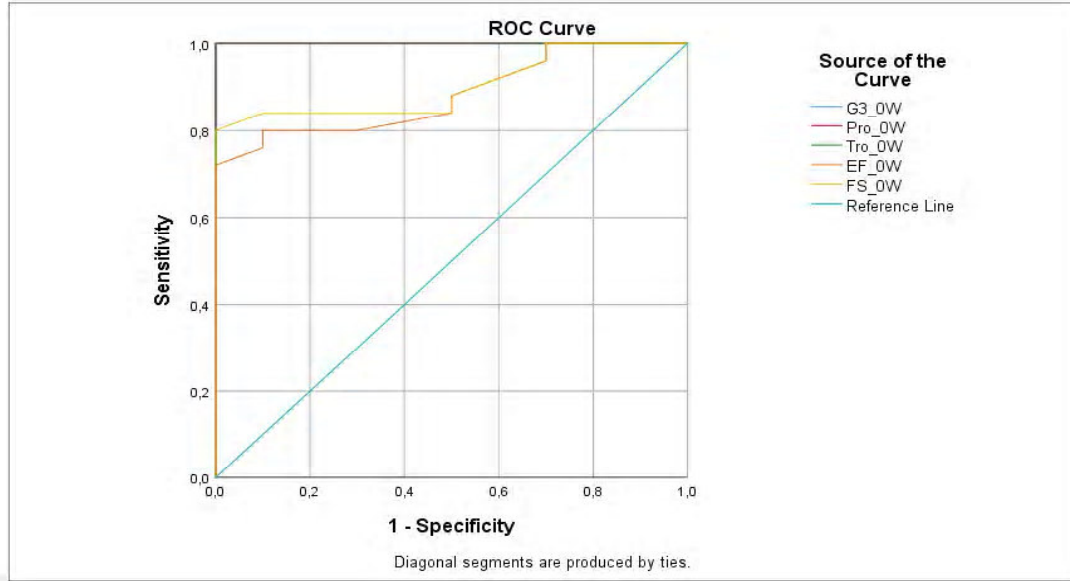
Şekil 4.4.6 Hasta gruplarının ortalama Troponin I konsantrasyonlarının zamana göre değişimi. Ayrıca, Galactin-3, Pro-BNP, Troponin, FS, EF ve diğer değişkenlerine ait duyarlılık, özgüllük, likelihood ratio ve AUC değerleri Tablo 4.10 ve Şekil 4.4.7’de ifade edildi.

Galectin-3, Pro-BNP, Troponin, FS, EF ve diğer değişkenlerine ait duyarlılık, özgüllük, likelihood ratio ve AUC değerlerine ait ROC analiz eğrisi ve tablosu Galactin-3 için kesme noktası 0.63 alındığında duyarlılık:%100, özgüllük:%90, ROC eğrisi altındaki alan (AUC):1.000 ve LR:10 olarak hesaplandı. NT-ProBNP için kesme noktası 701 alındığında duyarlılık:%100, özgüllük: %90, ROC eğrisi altındaki alan (AUC):1.000 ve LR:10 olarak hesaplandı. Troponin için kesme noktası 80 alındığında duyarlılık:%100, özgüllük:%90, ROC eğrisi altındaki alan (AUC):1.000 ve LR:10 olarak hesaplandı.

Tablo 4.10. Galactin-3, Pro-BNP ve Troponin I kesme noktaları için duyarlılık, özgüllük, olasılık oranı ve alıcı çalışma özellikleri (ROC) eğrisi altındaki alan değerleri

Değişkenler	Kriter	Duyarlılık	Özgüllük	LR	AUC
Galactin-3 (ng/L)	0.63	100	90	10	1
Pro-BNP (pmol/L)	701	100	90	10	1
Troponin (ng/L)	80	100	90	10	1

AUC: ROC eğrisi altındaki alan

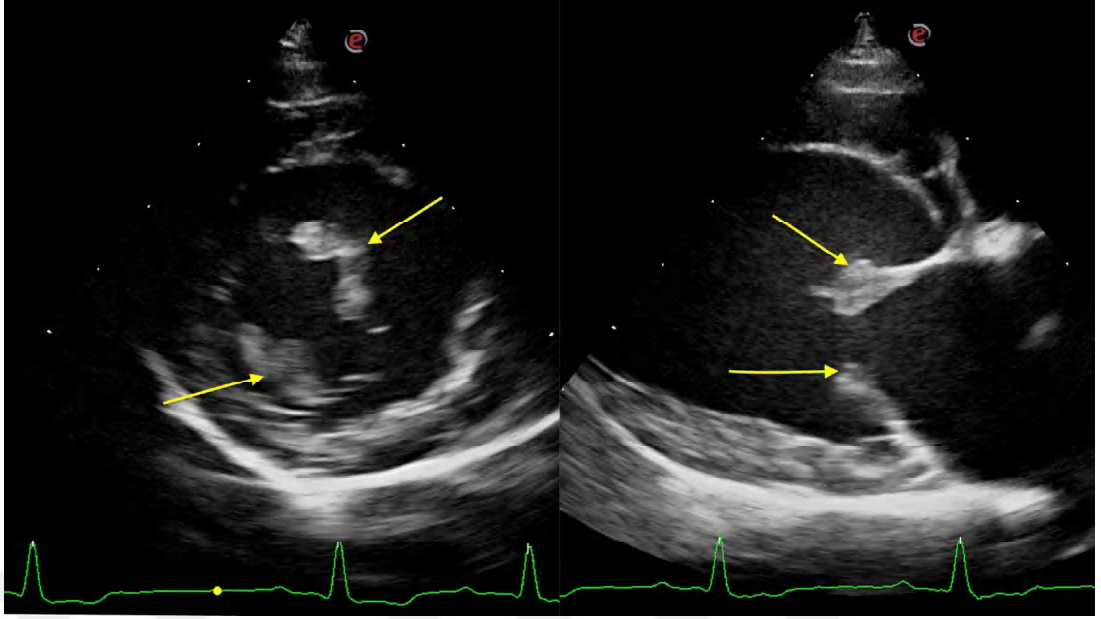


Şekil 4.4.7. ROC eğrileri. GAL-3, NT-proBNP, Troponin I, EF ve FS'ye ait ROC eğrileri

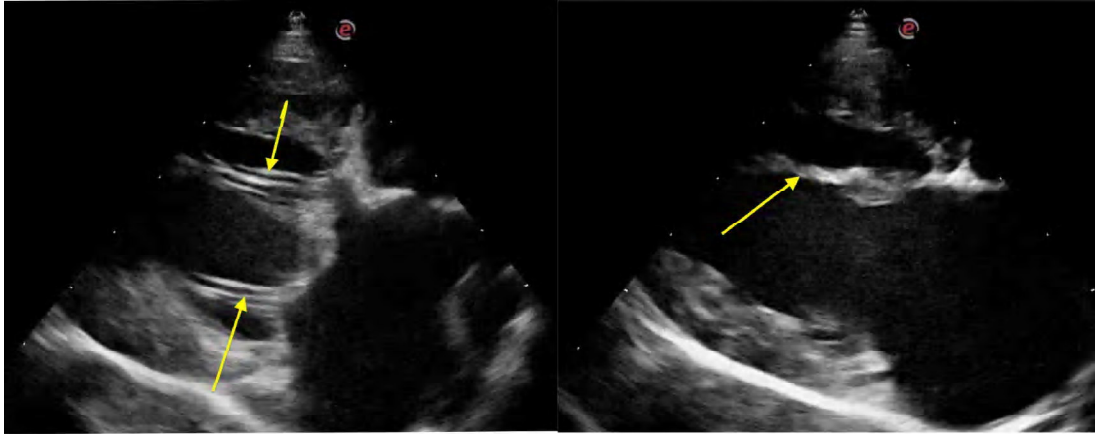
4.5. Ekokardiyografik Bulgular

Ekokardiyografik muayene çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda metoda uygun olarak tek bir operatör tarafından eksiksiz gerçekleştirilmiştir. Ayrıca tüm doppler M-mod ve 2D ölçümlere 2. derivasyonlu EKG kaydı eşlik etmiştir. Yapılan tüm ölçümler kayıt altına alınmıştır. Veteriner kardiyolojide güncel kullanılan ve tartışılan ölçüm parametrelerine öncelik verilmesine özen gösterilmiştir.

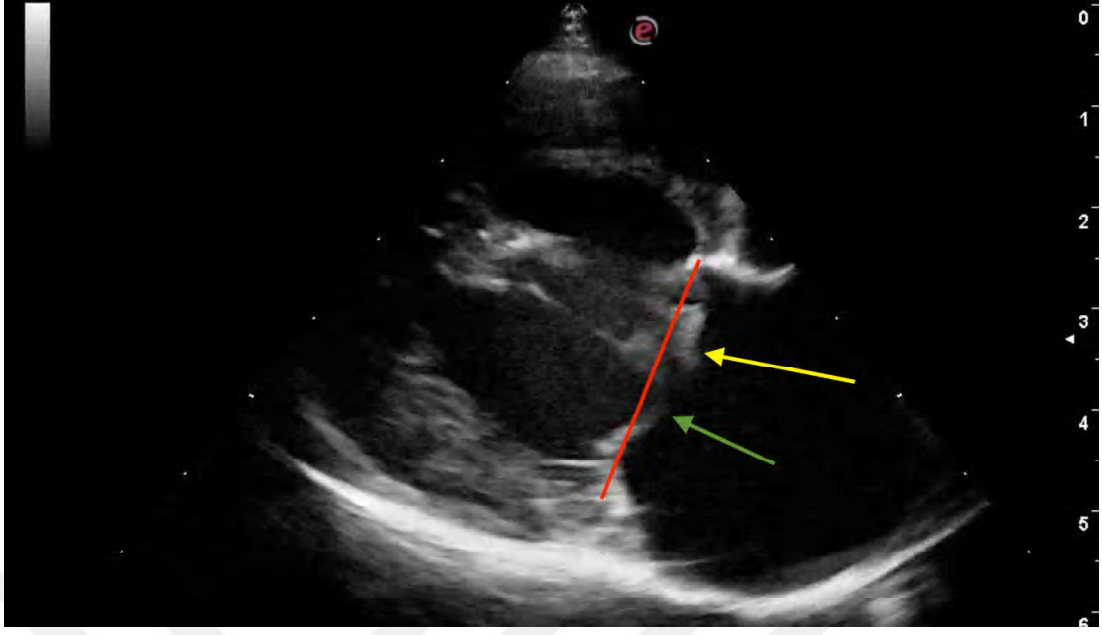
2D ekokardiyografik muayenede evre B2, evre C1 ve evre C2 grubu hasta köpeklerde değişen şiddette sol atriyal dilatasyon ve sol ventrikülde büyüme tespit edildi. Mitral kapağın anterior ve posterior yaprakların birinde veya her ikisinde farklı şiddetlerde miksomatöz kalınlaşmalar tespit edildi (Şekil 4.5.1). İlerlemiş vakalarda, kordalarda kalınlaşma görüldü (Şekil 4.5.2). Şiddetli yetmezlik bulguları görülen hastalarda kapak prolapsusu ve flail mitral yaprak tespit edildi (Şekil 4.5.3, Şekil 4.5.4). Hastaların renkli doppler muayenesinde orta şiddetliden şiddetliye kadar değişen derecelerde mitral yetmezlik akımı görüldü.



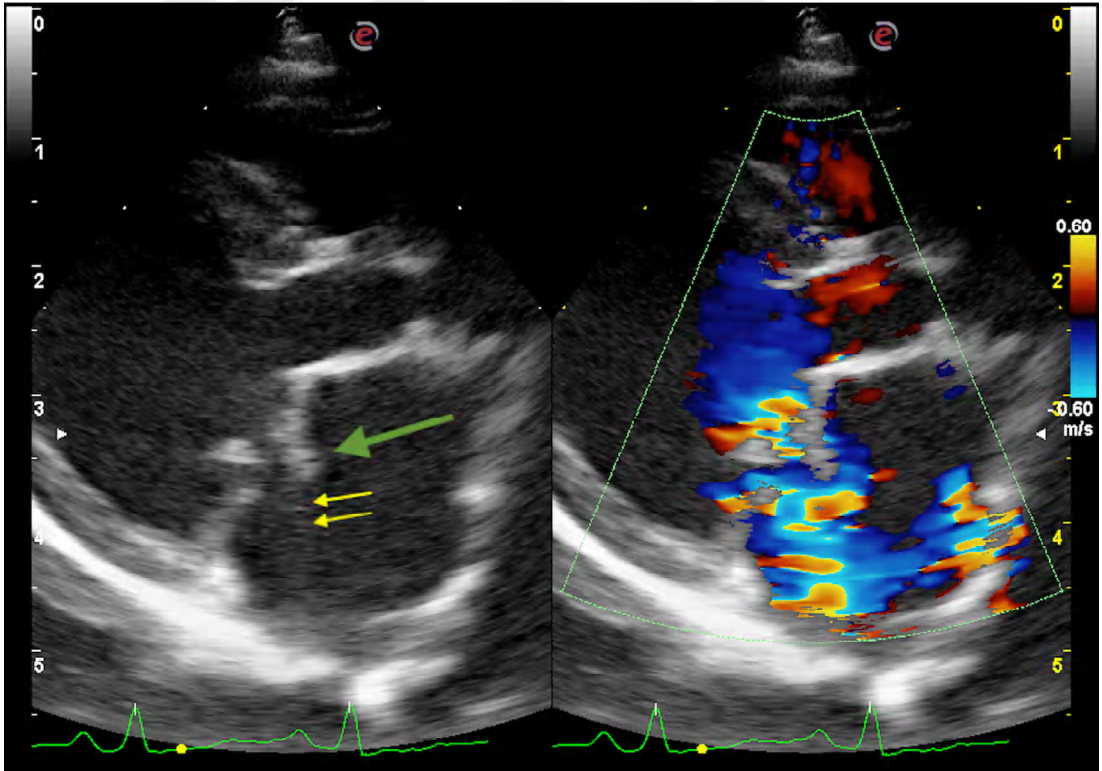
Şekil 4.5.1. Mitral kapakta kalınlaşma. Solda kısa eksen sağda uzun eksen görüntüde mitral kapağın her iki yaprağındaki kalınlaşma sarı oklar ile gösterildi.



Şekil 4.5.2. Korda Tendinealarda kalınlaşma (sarı oklar).



Şekil 4.5.3. Mitral prolapsus ve flail mitral yaprak. Kırmızı çizgi mitral annular düzlem. Yeşil ok: Posterior yaprakta prolapsus. Sarı ok: Anterior yaprağın koaptasyon özelliğini kaybederek sol atriyum içerisine uzanması (flail mitral yaprak).



Şekil 4.5.4. Korda rupturu (sarı ok) ve flail mitral yaprağın (yeşil ok) Dual (ikili) ekokardiyografik görüntüsü. Korda rupturuna bağlı anterior yaprağın koaptasyon özelliğini kaybettiği bölgeden sol atriyum yan duvarına doğru yönelen yetmezlik akımının renkli doppler görüntüsü (sağdaki).

Gruplar arası ve zamanlar arası ortalama LA/Ao oranına ait istatistiksel veriler tablo 4.11’de verildi. Miksomatöz mitral kapak hastalığının tüm evrelerinde 0. hafta

ortalama LA/Ao oranı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek ($P<0.001$) bulundu. Hastalık şiddetiyle paralel olarak LA/Ao oranının arttığı görüldü. Ortalama LA/Ao oranı tedavi sürecisince yapılan tüm ölçümlerde hastalık gruplarında kontrol grubuna kıyasla yüksek bulundu. Ayrıca tedavi öncesi ve tedavi süresince LA/Ao oranı hastalık şiddetiyle orantılı olarak tüm gruplar arasında farklılık göstermektedir ($P<0.001$). Evre B2 ve evre C1 grubu köpeklerde LA/Ao oranı tedaviyle birlikte anlamlı düzeyde düşüş göstermiştir.

Evre B2 MMKH olan köpeklerin tedavi öncesi ölçülen (1.66 ± 0.01) ortalama LA/Ao oranı tedavi süresinceki 1. hafta (1.59 ± 0.02), 4. hafta (1.58 ± 0.01) ve 8. hafta (1.59 ± 0.02)) ortalama LA/Ao oranlarının tümünden istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla: $P=0.003$, $P<0.001$, $P=0.007$). Evre C1 MMKH olan köpeklerin 0. saat (2.02 ± 0.08) ortalama LA/Ao oranı; 1. hafta (1.91 ± 0.08), 4. hafta (1.88 ± 0.09) ve 8. hafta (1.82 ± 0.07) ortalama LA/Ao oranından istatistiksel açıdan yüksek bulundu (sırasıyla: $P=0.016$, $P=0.021$, $P=0.017$).

Evre C1 MMKH olan köpeklerin 1. hafta (1.91 ± 0.08) ortalama LA/Ao oranı 8. hafta (1.82 ± 0.07) ortalama LA/Ao oranından anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P=0.016$), 4. hafta (1.88 ± 0.09) ortalama LA/Ao değeri 8. hafta (1.82 ± 0.07) ortalama LA/Ao oranından anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P=0.018$). Evre C1 grubundaki hastaların ortalama LA/Ao oranı tedaviyle birlikte kademeli olarak anlamlı düşüş gösterdiği görüldü.

Evre C2 MMKH olan köpekler tedavinin 4. haftası ortalama LA/Ao oranı 0. saat (2.36 ± 0.11) ve 1. hafta (2.32 ± 0.09) ortalama LA/Ao oranından istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük bulundu (sırasıyla: $P=0.011$, $P=0.015$). Evre C2 köpeklerde tedavinin 4. haftası LA/Ao oranında düşüş sağlandığı görüldü.

Tablo 4.11 Gruplar arası ve zamanlar arası LA/Ao oranının karşılaştırılması

LAAO	Evre B2	Evre C1	Evre C2	Kontrol	P Değeri
0.Hafta	1.66±0.01 ^{A,a}	2.02±0.08 ^{B,a}	2.36±0.11 ^{C,a}	1.10±0.01 ^D	<0.001
1.Hafta	1.59±0.02 ^{A,b}	1.91±0.08 ^{B,b}	2.32±0.09 ^{C,a}	1.10±0.01 ^D	<0.001
4.Hafta	1.58±0.01 ^{A,b}	1.88±0.09 ^{B,b}	2.25±0.08 ^{C,b}	1.10±0.01 ^D	<0.001
8.Hafta	1.59±0.02 ^{A,b}	1.82±0.07 ^{B,c}	2.31±0.06 ^{C,a,b}	1.10±0.01 ^D	<0.001
P*	0.001	0.000	0.016		
Değeri					

Veriler ortalama ± standart hata olarak ifade edildi. Aynı satırdaki farklı büyük harf taşıyan değerler arasında fark önemlidir. Aynı sütunda farklı küçük harf taşıyan değerler arasında fark önemlidir. P: Gruplar arası farkın istatistiksel önemi, P*: Zaman arası farkın istatistiksel önemi.

Gruplar arası ve zamanlar arası ortalama normalize edilmiş sol ventrikül iç çapına (LVIDd) ait istatistiksel veriler tablo 4.12’de verildi. Miksomatöz mitral kapak hastalığının tüm evrelerinde LVIDd ortalama ölçümleri kontrol grubuna kıyasla istatistiki önemde yüksek bulundu ($P<0.01$).

Evre B2 grubu hastaların tedavi öncesi LVIDd ortalama değeri tedavi süresinceki tüm ölçümlerden yüksektir ($P<0.05$). Tedaviyle birlikte evre B2 grubu hastalarda 4. haftaya kadar normalize edilmiş ortalama sol ventrikül iç çapının kademeli olarak düştüğü görüldü ($P<0.05$).

Evre C1 grubu hastaların tedavi öncesi LVIDd ortalama değeri tedavi süresinceki tüm ölçümlerden yüksektir ($P<0.05$). Evre C1 MMKH olan köpeklerin 0. saat ortalama LVIDd değeri (2.07 ± 0.1), 1. hafta (1.94 ± 0.08), 4. hafta (1.93 ± 0.1) ve 8. hafta (1.87 ± 0.09) ortalama LVIDd değerinden istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla: $P<0,01$, $P<0,05$, $P<0,01$).

Tedavinin 1. ve 8. haftalarında evre C1 grubu hastalarda normalize edilmiş ortalama sol ventrikül iç çapında anlamlı düzeyde düşüş görüldü ($P<0.05$). Bununla birlikte tedavi süresince evre C2 grubu ait hastalarda LVIDd değerinde anlamlı bir düşüş görülmedi.

Evre C2 (2.24 ± 0.05) 0. saat ortalama LVIDd değeri evre Evre B2'den (1.82 ± 0.02) anlamlı düzeyde yüksektir ($P < 0.001$). Evre B2 (1.82 ± 0.02) MMKH olan köpeklerin 0. saat ortalama LVIDd değeri evre C1 (1.94 ± 0.08) köpeklerden istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük bulundu ($P < 0.01$).

Evre C2 (2.22 ± 0.11) tedavinin 1. hafta ortalama LVIDd değeri evre Evre B2 (1.94 ± 0.08) ve evre C1 (1.94 ± 0.08) köpeklerden istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksektir (sırasıyla: $P < 0.001$, $P = 0.010$). Evre B2 (1.82 ± 0.02) MMKH olan köpeklerin tedavinin 1. haftası ortalama LVIDd değeri evre C1 (1.94 ± 0.08) köpeklerden istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük bulundu ($P < 0.05$).

Evre C2 (2.22 ± 0.11) tedavinin 4. hafta ortalama LVIDd değeri evre B2 (1.65 ± 0.02) ve evre C1 (1.93 ± 0.1) köpeklerden istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksektir (sırasıyla: $P < 0.001$, $P < 0.05$). Evre B2 (1.65 ± 0.02) MMKH olan köpeklerin tedavinin 4. haftası ortalama LVIDd değeri evre C1 (1.93 ± 0.1) köpeklerden istatistiki önemde düşük bulundu ($P < 0.05$).

Evre B2 (1.68 ± 0.02), evre C1 (1.87 ± 0.09) ve evre C2 (2.24 ± 0.11) MMKH olan köpeklerin tedavinin 8. haftası ortalama LVIDd değerleri kontrol grubu köpeklerden (1.49 ± 0.02) istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek (sırasıyla: $P = 0.036$, $P < 0.001$, $P < 0.001$) bulundu.

Evre C2 tedavinin 8. hafta ortalama LVIDd değeri (2.24 ± 0.11) evre B2 (1.68 ± 0.02) ve evre C1 (1.87 ± 0.09) grubundaki köpeklerden elde edilen ortalama değerlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (sırasıyla: $P < 0.001$, $P < 0.001$). Evre B2 MMKH olan köpeklerin tedavinin 8. haftası ortalama LVIDd değeri (1.68 ± 0.02) evre C1 (1.87 ± 0.09) köpeklerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($P = 0.036$).

Tablo 4.12. Gruplararası ve zamanlar arası LVIDd ortalama değerinin karşılaştırılması

LVIDd	Evre B2	Evre C1	Evre C2	Kontrol	P Değeri
0.Hafta	1.82±0.02 ^{B,a}	2.07±0.1 ^{C,a}	2.24±0.05 ^C	1.49±0.02 ^A	<0.001
1.Hafta	1.73±0.02 ^{B,b}	1.94±0.08 ^{C,b,d}	2.22±0.11 ^D	1.49±0.02 ^A	<0.001
4.Hafta	1.65±0.02 ^{A,c}	1.93±0.1 ^{B,c,d}	2.22±0.10 ^C	1.49±0.02 ^A	<0.001
8.Hafta	1.68±0.02 ^{B,b,c}	1.87±0.09 ^{C,d}	2.24±0.11 ^D	1.49±0.02 ^A	<0.001
P* Değeri	<0.001	<0.001	0.903		

Veriler ortalama ± standart hata olarak ifade edildi. Aynı satırdaki farklı büyük harf taşıyan değerler arasında fark önemlidir. Aynı sütunda farklı küçük harf taşıyan değerler arasında fark önemlidir. P: Gruplar arası farkın istatistiksel önemi, P*: Zaman arası farkın istatistiksel önemi.

Gruplar arası ve zamanlar arası ortalama EF değerine ait istatistiksel veriler tablo 4.13’de verildi. Evre B2 (77.90±2.08), evre C1 (76.70±2.54) ve evre C2 (80.40±2.2) MMKH olan köpeklerin 0. saat ortalama EF değeri kontrol grubu köpeklerden (67.80±1.51) anlamlı düzeyde yüksek (sırasıyla: P<0.001, P<0.001, P<0.001) bulundu. Hasta gruplarının tedavi süresince EF değerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek seyrettiği bulundu (P<0.001).

Tablo 4.13. Gruplar arası ve zamanlar arası EF’nin karşılaştırılması

EF (%)	Evre B2	Evre C1	Evre C2	Kontrol	P Değeri
0.Hafta	77.90±2.08 ^A	76.70±2.54 ^A	80.40±2.2 ^A	67.80±1.5 ^B	0.002
1.Hafta	77.80±1.95 ^A	80.40±2.21 ^A	82.60±0.87 ^A	67.80±1.5 ^B	<0.001
4.Hafta	78.40±1.41 ^A	80.20±1.73 ^A	80.60±0.6 ^A	67.80±1.5 ^B	<0.001
8.Hafta	76.10±1.87 ^A	76.50±3.44 ^A	81.00±1.64 ^A	67.80±1.5 ^B	0.009
P* Değeri	0.631	0.371	0.697		

Veriler ortalama ± standart hata olarak ifade edildi. Aynı satırdaki farklı büyük harf taşıyan değerler arasında fark önemlidir. P: Gruplar arası farkın istatistiksel önemi, P*: Zaman arası farkın istatistiksel önemi.

Gruplar arası ve zamanlar arası ortalama FS değerine ait istatistiksel veriler tablo 4.14’de verildi. Tedavi öncesi evre B2 (45.40 ± 1.74), evre C1 (45.20 ± 2.48) ve evre C2 (48.60 ± 2.352) MMKH olan köpeklerin FS değeri kontrol grubu köpeklerden (36.10 ± 1.05) anlamlı düzeyde yüksek ($P < 0.001$) bulundu. Hasta gruplarının tedavi süresince FS değerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($P < 0.001$).

Evre B2 (43.70 ± 1.57) MMKH olan köpeklerin tedavinin 8. haftası ortalama FS değeri, evre C2 (49.20 ± 1.82) ‘den (36.10 ± 1.05) grubu köpeklerin ortalama FS değerinden istatistiksel açıdan önemli düzeyde düşük bulundu ($P < 0.05$).

Tablo 4.14. Gruplar arası ve zamanlar arası FS’nin karşılaştırılması

FS	Evre B2	Evre C1	Evre C2	Kontrol	P değeri
0.Hafta	45.40 ± 1.74^A	45.20 ± 2.48^A	48.60 ± 2.35^A	36.10 ± 1.05^B	< 0.001
1.Hafta	45.40 ± 1.88^A	48.30 ± 2.07^A	50.60 ± 0.97^A	36.10 ± 1.05^B	< 0.001
4.Hafta	45.50 ± 1.15^A	47.70 ± 1.68^A	48.80 ± 0.9^A	36.10 ± 1.05^B	< 0.001
8.Hafta	43.70 ± 1.57^A	47.10 ± 1.9^A	49.20 ± 1.82^B	36.10 ± 1.05^B	< 0.001
P* Değeri	0.648	0.298	0.788		

Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edildi. Aynı satırdaki farklı büyük harf taşıyan değerler arasında fark önemlidir. P: Gruplar arası farkın istatistiksel önemi, P*: Zaman arası farkın istatistiksel önemi.

Gruplar arası ve zamanlar arası ortalama E vel. değerine ait istatistiksel veriler tablo 4.15’de verildi. Evre C1 ve evre C2 grubuna ait köpeklerin tedavinin 4. haftası ortalama E vel. tedavi öncesi değere kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düşüş gösterdiği tespit edildi ($P < 0.05$).

Hastalığın evre C1 ve evre C2 grubu köpeklerin E vel. değeri sağlıklı köpeklerden anlamlı derece yüksek bulundu ($P < 0.001$).

Evre C2 (84.40 ± 2.52)’nin 0. saat ortama E vel. değeri evre B2 (84.40 ± 2.52) ve evre C1 (115.00 ± 11.62)’den, evre C1’in ise evre B2’den anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla: $P < 0.001$, $P < 0.05$, $P < 0.05$).

Tedavi süresince evre C2 grubu köpeklerin ortalama E vel. değeri diğer gruplara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($P<0.05$). Evre C2 grubuna ait bir köpek E vel. değerine ait PW doppler görüntüsü Şekil 4.5.5’de verildi.

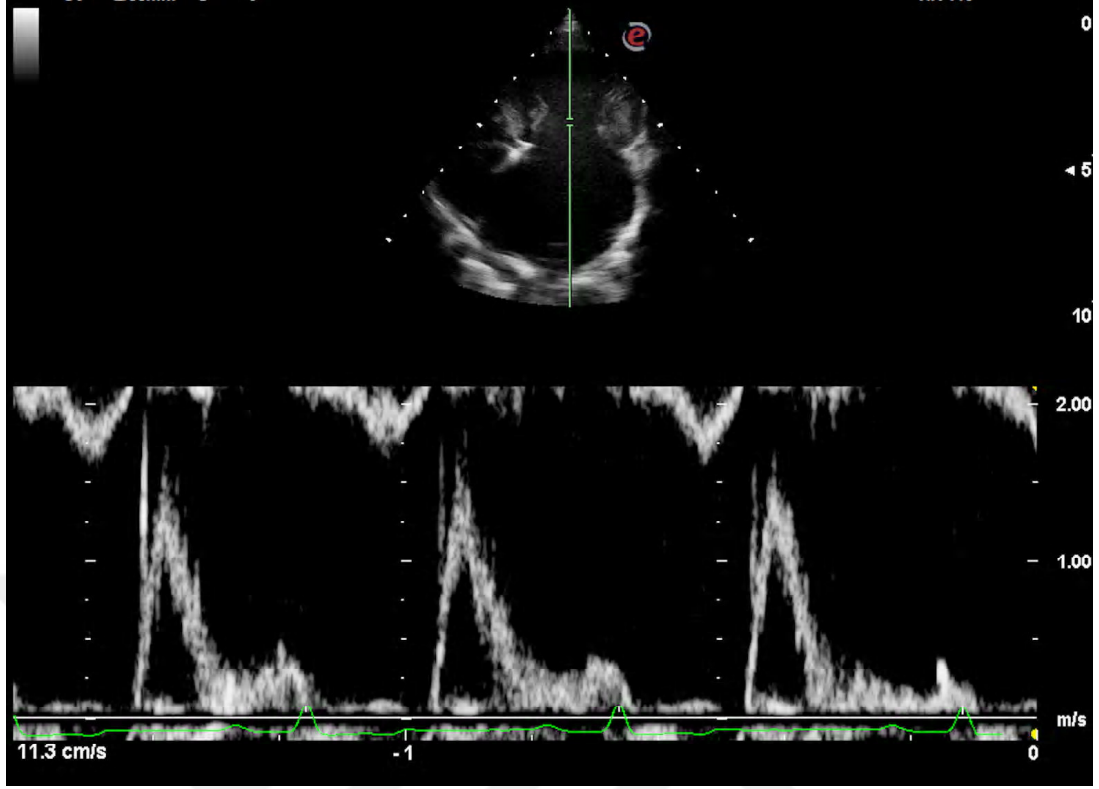
Evre C1 (101.90 ± 8.87) ve evre C2 (136.00 ± 9.53) MMKH olan köpeklerin tedavinin 1. hafta ortalama E vel. değeri kontrol grubu köpeklerden (75.20 ± 3.09) anlamlı düzeyde yüksek (sırasıyla: $P<0.01$, $P<0.001$) bulundu. Evre C2 (136.00 ± 9.53)’nin tedavinin 1. hafta ortalama E vel. değeri evre B2 (86.10 ± 3.10)’den ve evre C1 (101.90 ± 8.87)’den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla: $P<0.001$, $P<0.01$).

Evre C1 (100.60 ± 6.91) ve evre C2 (127.00 ± 9.48) MMKH olan köpeklerin tedavinin 4. hafta ortalama E vel. değeri kontrol grubu köpeklerden (75.20 ± 3.09) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($P<0.001$) bulundu. Evre C2 (127.00 ± 9.48)’nin tedavinin 4. hafta ortalama E vel. değeri evre B2 (85.60 ± 3.66)’den ve evre C1 (100.60 ± 6.91)’den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla: $P<0.001$, $P<0.01$). Evre C1 (97.80 ± 5.60) ve evre C2 (128.60 ± 6.95) MMKH olan köpeklerin tedavinin 8. hafta ortalama E vel. değeri kontrol grubu köpeklerden (75.20 ± 3.09) istatistiki önemde yüksek ($P<0.001$) bulundu. Evre C2 (128.60 ± 6.95)’nin tedavinin 8. hafta ortalama E vel. değeri evre B2 (87.50 ± 3.64)’den ve evre C1 (97.80 ± 5.60)’den istatistiksel olarak yüksek bulundu ($P<0.001$).

Tablo 4.15. Gruplar arası ve zamanlar arası ortalama E dalgası pik hızının karşılaştırılması

E Vel.	Evre B2	Evre C1	Evre C2	Kontrol	P Değeri
0.Hafta	84.40 $\pm 2.52^A$	115.00 $\pm 11.62^{B,a}$	141.20 $\pm 10.13^{C,a}$	75.20 $\pm 3.09^A$	<0.001
1.Hafta	86.10 $\pm 3.10^{A,B}$	101.90 $\pm 8.87^B$	136.00 $\pm 9.53^C$	75.20 $\pm 3.09^A$	<0.001
4.Hafta	85.60 $\pm 3.66^A$	100.60 $\pm 6.91^{B,b}$	127.00 $\pm 9.48^{C,b}$	75.20 $\pm 3.09^A$	<0.001
8.Hafta	87.50 $\pm 3.64^{A,B}$	97.80 $\pm 5.60^B$	128.60 $\pm 6.95^C$	75.20 $\pm 3.09^A$	<0.001
P* Değeri	0.671	0.045	0.116		

Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edildi. Aynı satırdaki farklı büyük harf taşıyan değerler arasında fark önemlidir. Aynı sütunda farklı küçük harf taşıyan değerler arasında fark önemlidir. P: Gruplar arası farkın istatistiksel önemi, P*: Zaman arası farkın istatistiksel önemi.



Şekil 4.5.5. Evre C2 grubuna dahil bir köpeğin artmış E dalgası pik hızı PW doppler görüntüsü.

Gruplar arası ve zamanlar arası ortalama E dalgası yavaşlama zamanına (E des.) ait istatistiksel veriler tablo 4.16’da verildi. Tedavi öncesi ortalama E dalgası yavaşlama zamanı evre B2 ve sağlıklı grup köpekler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmedi. Ancak hastalık şiddeti artışıyla birlikte sağlıklı grup ve evre B2 grubu hastalara kıyasla E dalgası yavaşlama zamanının evre C1 ve evre C2 gruplarında anlamlı düzeyde düştüğü tespit edildi ($P<0.05$).

Tedavinin 1. haftası ortalama E dalgası yavaşlama zamanı evre C2 ve evre C1 grubu köpeklerde istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde artış olduğu tespit edildi ($P<0.05$).

Evre C2 grubuna ait köpekleri ortalama E dalgası yavaşlama zamanının tedavi süresince diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($P<0.05$).

Evre C1 (75.00 ± 4.34) ve evre C2 (55.60 ± 3.31) MMKH köpeklerin 0. saat ortalama E dalgası yavaşlama zamanı kontrol grubu köpeklerden (90.60 ± 3.17) istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük (sırasıyla: $P<0.01$, $P<0.001$) bulundu. Evre C2 (55.60 ± 3.31)’nin 0. saat ortama E dalgası yavaşlama zamanı evre B2 (90.00 ± 2.27) ve

evre C1 (75.00 ± 4.34)’den, evre C1’in ise evre B2’den istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük bulundu (sırasıyla: $P < 0.001$, $P < 0.01$, $P < 0.01$).

Evre C1 MMKH olan köpeklerin 0. saat (75.00 ± 4.34) ortalama E dalgası yavaşlama zamanı 1. hafta (87.30 ± 4.35) ortalama E dalgası yavaşlama zamanından istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük bulundu ($P < 0.05$).

Evre C2 MMKH olan köpeklerin 0. saat (55.60 ± 3.31) ortalama E dalgası yavaşlama zamanı 1. hafta (64.60 ± 5.57) ve 8. hafta (62.60 ± 2.95) ortalama E dalgası yavaşlama zamanından anlamlı düzeyde düşük bulundu (sırasıyla: $P < 0.05$, $P < 0.001$).

Evre C2 (64.60 ± 5.57) MMKH olan köpeklerin tedavinin 1. hafta ortalama E dalgası yavaşlama zamanı kontrol grubu köpeklerden (90.60 ± 3.17) anlamlı düzeyde düşük ($P < 0.001$) bulundu. Evre C2 (64.60 ± 5.57)’nin tedavinin 1. hafta ortama E dalgası yavaşlama zamanı evre B2 (90.80 ± 3.49) ve evre C1 (87.30 ± 4.35)’den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($P < 0.001$, $P < 0.01$).

Evre C2 (63.00 ± 3.43) MMKH olan köpeklerin tedavinin 4. hafta ortalama E dalgası yavaşlama zamanı kontrol grubu köpeklerden (90.60 ± 3.17) istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük ($P < 0.001$) bulundu. Evre C2 (63.00 ± 3.43)’nin tedavinin 4. hafta ortama E dalgası yavaşlama zamanı evre B2 (84.60 ± 4.29) ve evre C1 (84.60 ± 4.2)’den istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük bulundu ($P < 0.001$).

Evre C2 (62.60 ± 2.95) MMKH olan köpeklerin tedavinin 8. hafta ortalama E dalgası yavaşlama zamanı kontrol grubu köpeklerden (90.60 ± 3.17) istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük ($P < 0.001$) bulundu. Evre C2 (62.60 ± 2.95)’nin tedavinin 8. hafta ortama E dalgası yavaşlama zamanı evre B2 (84.90 ± 2.49) ve evre C1 (85.20 ± 4.54)’den istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük bulundu ($P < 0.001$).

Evre B2 MMKH olan köpeklerin 8. hafta (84.90 ± 2.49) ortalama E dalgası yavaşlama zamanı 0. Saat (90.00 ± 2.27) ve 1. hafta ortalama (90.80 ± 3.49) E dalgası yavaşlama zamanından istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük bulundu ($P < 0.05$).

Evre C2 (64.60 ± 5.57) MMKH olan köpeklerin tedavinin 1. hafta ortalama E dalgası yavaşlama zamanı kontrol grubu köpeklerden (90.60 ± 3.17) istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük ($P < 0.001$) bulundu. Evre C2 (64.60 ± 5.57)’nin tedavinin 1. hafta ortama E dalgası yavaşlama zamanı evre B2 (90.80 ± 3.49) ve evre C1

(87.30±4.35)'den istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük bulundu (P<0.001, P<0.01).

Evre C2 (63.00±3.43) MMKH olan köpeklerin tedavinin 4. hafta ortalama E dalgası yavaşlama zamanı kontrol grubu köpeklerden (90.60±3.17) istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük (P<0.001) bulundu. Evre C2 (63.00±3.43)'nin tedavinin 4. hafta ortalama E dalgası yavaşlama zamanı evre B2 (84.60±4.29) ve evre C1 (84.60±4.2)'den istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük bulundu (P<0.001).

Evre C2 (62.60±2.95) MMKH olan köpeklerin tedavinin 8. hafta ortalama E dalgası yavaşlama zamanı kontrol grubu köpeklerden (90.60±3.17) istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük (P<0.001) bulundu. Evre C2 (62.60±2.95)'nin tedavinin 8. hafta ortalama E dalgası yavaşlama zamanı evre B2 (84.90±2.49) ve evre C1 (85.20±4.54)'den istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük bulundu (P<0.001).

Tablo 4.16. Gruplar arası ve zamanlar arası ortalama E dalgası yavaşlama zamanının karşılaştırılması

E des.	Evre B2	Evre C1	Evre C2	Kontrol	P değeri
0.Hafta	90.00±2.27 ^{A,a}	75.00±4.34 ^{B,a}	55.60±3.3 ^{C,a}	90.60±3.17 ^A	<0.001
1.Hafta	90.80±3.49 ^{A,a}	87.30±4.35 ^{A,b}	64.60±5.57 ^{B,b}	90.60±3.17 ^A	0.002
4.Hafta	84.60±4.2 ^A	84.60±4.2 ^A	63.00±3.43 ^B	90.60±3.17 ^A	<0.001
8.Hafta	84.90±2.49 ^{A,b}	85.20±4.54 ^A	62.60±2.95 ^{B,b}	90.60±3.17 ^A	<0.001
P*					
Değeri	0.198	0.046	0.070		

Veriler ortalama ± standart hata olarak ifade edildi. Aynı satırdaki farklı büyük harf taşıyan değerler arasında fark önemlidir. Aynı sütunda farklı küçük harf taşıyan değerler arasında fark önemlidir. P: Gruplar arası farkın istatistiksel önemi, P*: Zaman arası farkın istatistiksel önemi.

Tedavi öncesi ve tedavi süresince ölçülen ortalama GAL-3, NT-proBNP, Troponin I konsantrasyonlarının birbiri arasında ve ekokardiyografik veriler ile korelasyonuna ait istatistiksel veriler Tablo 4.17, Tablo 4.18, Tablo 4.19 ve Tablo 4.20'de verildi.

Tedavi öncesi ortalama GAL-3 ile Troponin I, NT-proBNP, LA/Ao ve LVIDd değerleri arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyi bir korelasyon

görüldü (sırasıyla: $r=0.626$, $P<0.001$; $r=0.737$, $P<0.001$; $r=0.696$, $P<0.001$; $r=0.690$, $P<0.001$). GAL-3 ile FS ve E vel. değerleri arasında pozitif yönde, E dalgası yavaşlama zamanı arasında negative yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde orta düzeyde bir korelasyon görüldü (sırasıyla: $r=0.406$, $P=0.015$; $r=0.555$, $P<0.001$; $r=-0.456$, $P=0.006$).

NT-proBNP ile Troponin I ve LA/Ao ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde çok iyi bir korelasyon görüldü ($r=0.815$, $P<0.001$, $r=0.836$, $P<0.001$). NT-proBNP ile LVIDd değerleri arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyi bir korelasyon görüldü. ($r=0.694$, $P<0.001$). Pro BNP ile E dalgası yavaşlama zamanı arasında negative yönde, E vel. ölçüm değeri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde orta düzeyde bir korelasyon görüldü ($r=-0.492$, $P=0.003$; $r=0.584$, $P<0.001$).

Troponin I ile LA/Ao ve LVIDd değerleri arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyi bir korelasyon görüldü ($r=0.680$, $P<0.001$; $r=0.663$, $P<0.001$). Troponin I ile EF ve FS değerleri arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde orta düzeyde bir korelasyon görüldü ($r=0.445$, $P=0.007$; $r=0.480$, $P=0.003$).

Troponin I ve E vel. değerleri arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde orta düzeyde bir korelasyon görüldü ($r=0.505$, $P=0.002$).

LA/Ao ve LVIDd değerleri arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde çok iyi bir korelasyon görüldü ($r=0.871$, $P<0.001$).

LA/Ao ile FS ve E vel. değerleri arasında pozitif yönde, E dalgası yavaşlama zamanı ile negative yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyi bir korelasyon görüldü (sırasıyla: $r=0.646$, $P<0.001$; $r=0.726$, $P<0.001$; $r=-0.681$, $P<0.001$).

LA/Ao ve EF değerleri arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde orta düzeyde bir korelasyon görüldü ($r=0.596$, $P<0.001$).

LVIDd ile EF, FS ve E vel. değerleri arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyi bir korelasyon görüldü ($r=0.620$, $P<0.001$; $r=0.685$, $P<0.001$; $r=0.797$, $P<0.001$). LVIDd ve E dalgası yavaşlama zamanı arasında negative yönde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde orta düzeyde bir korelasyon görüldü ($r=-0.462$, $P=0.005$).

LVIDd ve E dalgası yavaşlama zamanı arasında negative yönde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde orta düzeyde bir korelasyon görüldü ($r=-0.462$, $P=0.005$).

EF ve FS değerleri arasında negatif yönde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde çok iyi düzeyde bir korelasyon görüldü ($r=0.991$, $P<0.001$). EF ve E vel. değerleri arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyi bir korelasyon görüldü ($r=0.622$, $P<0.001$). FS ve E vel. değerleri arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyi bir korelasyon görüldü ($r=0.663$, $P<0.001$). FS değeri ve E dalgası yavaşlama zamanı arasında negative yönde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde orta düzeyde bir korelasyon görüldü ($r=-0.414$, $P=0.013$). E vel. ve E dalgası yavaşlama zamanı arasında negatif yönde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde orta düzeyde bir korelasyon görüldü ($r=0.434$, $P=0.009$).

Tablo 4.17. 0. hafta GAL-3, NT-ProBNP, Troponin I konsantrasyonlarının birbiri arasında ve ekokardiyografik veriler ile korelasyonu

		G3	Pro BNP	cTnI	LA/ Ao	Lvidd	EF	FS	E vel.
G3	r								
	P								
Pro BNP	r	0.737							
	P	0.000							
cTnI	r	0.626	0.815						
	P	0.000	0.000						
LA/ Ao	r	0.696	0.836	0.680					
	P	0.000	0.000	0.000					
Lvidd	r	0.690	0.694	0.663	0.871				
	P	0.000	0.000	0.000	0.000				
EF	r	0.362	0.345	0.445	0.596	0.620			
	P	0.033	0.042	0.007	0.000	0.000			
FS	r	0.406	0.384	0.480	0.646	0.685	0.991		
	P	0.015	0.023	0.003	0.000	0.000	0.000		
E vel.	r	0.555	0.584	0.505	0.726	0.797	0.622	0.663	
	P	0.001	0.000	0.002	0.000	0.000	0.000	0.000	
E des.	r	-0.456	-0.492	-0.316	-0.681	-0.462	0.386	-0.414	0.434
	P	0.006	0.003	0.065	0.000	0.005	0.022	0.013	0.009

Tablo 4.18. 1.hafta GAL-3, NT-ProBNP, Troponin I konsantrasyonlarının birbiri arasında ve ekokardiyografik veriler ile korelasyonu

		G3	Pro BNP	cTnI	LA/ Ao	Lvidd	EF	FS	E vel.
G3	r								
	P								
Pro BNP	r	0.617							
	P	0.000							
cTnI	r	0.563	0.714						
	P	0.000	0.000						
LA/ Ao	r	0.622	0.860	0.762					
	P	0.000	0.000	0.000					
Lvidd	r	0.610	0.717	0.631	0.869				
	P	0.000	0.000	0.000	0.000				
EF	r	0.524	0.572	0.628	0.695	0.595			
	P	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000			
FS	r	0.547	0.592	0.613	0.726	0.645	0.988		
	P	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000		
E vel.	r	0.612	0.675	0.568	0.704	0.824	0.563	0.581	
	P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	
E des.	r	-0.360	-0.564	-0.315	-0.399	-0.172	-0.260	-0.240	-0.297
	P	0.034	0.000	0.065	0.018	0.323	0.132	0.165	0.083

Tablo 4.19. 4.hafta GAL-3, NT-ProBNP, Troponin I konsantrasyonlarının birbiri arasında ve ekokardiyografik veriler ile korelasyonu

		G3	Pro BNP	cTnI	LA/ Ao	Lvidd	EF	FS	E vel.
G3	r								
	P								
Pro BNP	r	0.666							
	P	0.000							
cTnI	r	0.753	0.782						
	P	0.000	0.000						
LA/ Ao	r	0.653	0.818	0.802					
	P	0.000	0.000	0.000					
Lvidd	r	0.582	0.707	0.732	0.847				
	P	0.000	0.000	0.000	0.000				
EF	r	0.519	0.607	0.659	0.722	0.546			
	P	0.001	0.000	0.000	0.000	0.001			
FS	r	0.579	0.660	0.717	0.774	0.626	0.988		
	P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000		
E vel.	r	0.669	0.660	0.691	0.712	0.843	0.520	0.580	
	P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000	
E des.	r	-0.483	-0.518	-0.637	-0.569	-0.536	-0.347	-0.376	0.413
	P	0.003	0.001	0.000	0.000	0.001	0.041	0.026	0.014

Tablo 4.20. 8.hafta GAL-3, NT-ProBNP, Troponin I konsantrasyonlarının birbiri arasında ve ekokardiyografik veriler ile korelasyonu

		G3	Pro BNP	cTnI	LA/ Ao	Lvidd	EF	FS	E vel.
G3	r								
	P								
Pro BNP	r	0.669							
	P	0.000							
cTnI	r	0.658	0.808						
	P	0.000	0.000						
LA/ Ao	r	0.670	0.879	0.755					
	P	0.000	0.000	0.000					
Lvidd	r	0.603	0.772	0.633	0.845				
	P	0.000	0.000	0.000	0.000				
EF	r	0.379	0.475	0.496	0.520	0.488			
	P	0.025	0.004	0.002	0.001	0.003			
FS	r	0.401	0.666	0.577	0.753	0.580	0.748		
	P	0.017	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000		
E vel.	r	0.667	0.746	0.698	0.782	0.878	0.488	0.614	
	P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.003	0.000	
E des.	r	-0.494	-0.545	-0.423	-0.587	-0.436	-0.314	-0.345	-0.355
	P	0.003	0.001	0.011	0.000	0.009	0.066	0.042	0.036

5. TARTIŞMA

Biyobelirteç testleri insan tıbbında kalp hastalığının izlenmesi için kullanılan standart yöntemlerden biridir (Bayes ve ark., 2015). Natriüretik peptitler, KY hastalarında tanı ve prognoz için kullanılırken, miyokardiyal hasarın göstergesi olan cTnI ve miyokardiyal fibrozun göstergesi olan GAL-3 ve ST2 gibi biyobelirteçler daha çok risk sınıflandırması için kullanılırlar (Yancy ve ark., 2013). Veteriner hekimlikte ise NT-proBNP ve cTnI, tamamlayıcı teşhis amaçları için kullanılır (Baisan ve ark., 2016). Kardiyak fibroz, çeşitli kardiyomiyopatilerin neden olduğu kalp kasındaki interstisyel kollajen yapısındaki çeşitli değişiklikleri ifade eder (Sakarin ve ark., 2016). Kardiyak fibrozis, kardiyak sistolik ve diyastolik disfonksiyonun patofizyolojisi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (Ho ve ark., 2012). Veteriner hekimlikte, köpeklerde MMKH'nin ölüm sonrası bulgularında miyokardiyal fibrozisin varlığı bildirilmiştir (Falk ve ark., 2013; Sakarin ve ark., 2016). Ayrıca, fibrozisin şiddeti, KKY'li köpeklerde daha kısa hayatta kalma süreleri için bir risk faktörüdür (Falk ve ark., 2010). Galectin-3'ün rol aldığı miyokardiyal fibrozisin derecesi, köpeklerde MMKH'da evreleme ve prognozu belirlemede bir biyobelirteç olarak dikkatleri üzerine çekmiştir (Hezzel ve ark., 2014). Galectin-3, çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik süreçleri yöneten çok yönlü bir proteindir. Son on yılda, bir biyohedef olarak potansiyel rolü nedeniyle GAL-3'e büyük ilgi duyulmuştur. Kardiyak hastalıklarda GAL-3, hem insanlarda hem de köpeklerde kardiyak fibrozisi yansıtan kardiyak biyobelirteçler olarak bilinmektedir.

Bu tez çalışmasından elde edilen temel bulgular, MMKH bulunan köpeklerin sağlıklı köpeklerden daha yüksek serum GAL-3 konsantrasyonuna sahip olmasıydı. Ayrıca GAL-3'ün NT-proBNP ve Troponin I ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği tespit edildi. Bazı ekokardiyografik ölçümler (LVIDd, LA/Ao, E vel., FS) ile GAL-3'ün pozitif yönde korelasyon gösterdiği görüldü. NT-proBNP ve Troponin I'nın veteriner

kardiyolojideki rolü ve prognostik etkileri göz önüne alındığında, GAL-3'ün NT-proBNP, Troponin I ve bazı ekokardiyografik ölçümler (LVIDd, LA/Ao, E vel., FS) ile birlikte kardiyak fonksiyonu değerlendirmek ve prognozu öngörmek için klinik olarak yararlı bir biyobelirteç olarak kullanılabilir olduğu kanısına varıldı. Çalışmamızda tedaviye rağmen evre C2 grubu köpeklerin GAL-3 konsantrasyonlarının yükseldiği, evre C1 grubunda ise tedaviyle birlik GAL-3 konsantrasyonlarının düşüdüğü tespit edildi. Galectin-3 insanlarda mortaliteyi öngörmede ve sağ kalım süresini tahmin etmede kullanıldığı bilinmektedir (Kimmenade ve ark., 2006; Shah ve ark., 2010). Köpeklerde de GAL-3'ün mortaliteyi öngermede ve sağ kalım süresini tahmin etmede kullanılabilir olup olmadığının belirlenmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Tüm köpek ırklarında MMKH görülmesine karşın küçük ırkların bu hastalığa daha yatkın olduğu ve daha erken yaşlarda hastalık semptomlarının görüldüğü bildirilmiştir. MMKH en çok küçük ve orta boy köpek ırklarında, özellikle CKCS'de yaygındır. Cavalier King Charles Spaniels ırkının MMKH'ye genetik yatkınlığın olduğunu ve daha erken yaşlarda bu hastalığa ilişkin semptomların ortaya çıktığı bildirilmiştir. En yüksek yaygınlık Cavalier King Charles Spaniel, Chihuahua, Minyatür Schnauzer, Malta, Pomeranian, Cocker Spaniel, Pekinges, Poodle'lardadır (Sykes ve ark., 2006; Swenson ve ark., 1996). Alihosseini (2014), Ankara'da mitral regürgitasyon saptanan 30 köpek ile yaptığı çalışmada, köpeklerden 18'inin Terrier ırkından olduğunu bildirmiştir. Cihan ve Yılmaz (2011), Bursa'da köpeklerde kardiyovasküler hastalıkların prevalansına yönelik yapılan çalışmalarında ise kardiyovasküler hastalıkların en sık Terrier ırkında rastlandığını bildirmişlerdir. Nasiboğlu (2019), İstanbul'da 15 kg ağırlığa kadar olan, küçük ve orta boy ırklarından seçildiği çalışmasında hasta grubu içerisinde 28 köpek ile en sık karşılaşılan ırkın Terrier ikinci sırada ise 17 hasta ile Cavalier King Charles Spaniel ırkı olduğunu bildirmiştir. Bu tez çalışmasında da hasta gruplarda en fazla Terier ırkı (n=10) ikinci sırada Cavalier King Charles Spaniel (n=8) ırkı yer almıştır. Bu çalışmanın bulgularının daha önceki çalışmaların bulguları ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. (Cihan ve Yılmaz., 2011; Alishosseini., 2014; Nasiboğlu., 2019). Bu ırkların Türkiye'deki sayısı ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Miksomatöz mitral kapak hastalığının Türkiye'de en çok

Terrier ırkında görülmesi bu ırkın ülkemizde yoğun olarak beslenmesi ile ilişkili olabileceği değerlendirildi.

Miksomatöz mitral kapak hastalığında sistol sırasında vücuda pompalanması gereken kanın bir kısmının sol atriyuma kaçması ve dolaşımında kan volümünün azalması sonucu şekillenen hipotansiyona bağlı kompenzasyon mekanizmaları devreye girmektedir. Bunun sonucunda sempatik tonda artış görülür ve bu durum dakikada kalp atış sayısında artış ile sonuçlanmaktadır. Miksomatöz mitral kapak hastalığının şiddetiyle paralel olarak dakikada kalp atım sayısında bir artış oluğu bildirilmiştir (Rasmussen ve ark., 2012). Nasiboğlu (2019), yaptığı çalışmada benzer bulgulara ulaşmıştır. Bu çalışmada dakikada ortalama kalp atım sayısı kontrol grubunda 124.00 ± 2.65 ve evre B2 köpeklerde 133.10 ± 2.97 bulundu. Evre C2 grubuna ait hastaların ortalama kalp atım sayısı (173.83 ± 14.73) evre B2, evre C1 (146.77 ± 2.06) ve kontrol gruplarına kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla: $P < 0.001$, $P < 0.05$, $P < 0.001$). Evre C1 grubuna ait hastaların ortalama kalp atım sayısı (dk) kontrol grubu köpeklerle göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulundu ($P < 0.05$). Yapılan araştırmalarla benzer şekilde klinik semptom gösteren köpeklerde kalp atım sayısının 140 atım/dk üzerinde bulunmuştur. Bu çalışmada literatür bilgileri ile uyumlu olarak miksomatöz kalp hastalığında hastalık şiddetiyle paralel olarak dakikada kalp atış sayısında artış olduğu görüldü.

Bu çalışmada Evre B2 ve üzeri tüm grupların ortalama solunum sayısı sağlıklı köpeklerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P < 0.001$). MMKH şiddeti arttıkça ortalama solunum sayısının arttığı görüldü. Yapılan çalışmalarda da benzer şekilde kalp hastalığı görülen köpekler ile sağlıklı köpeklerin solunum sayılarında farklılıklar görülmüştür. Sağlıklı köpeklerde solunum sayısının ortalama olarak 19/dk olduğu uyku sırasında solunum sayısının ise dakikada 30'un altında olduğu bildirilmiştir (Rishniw ve ark., 2012; Ohad ve ark., 2013). Miksomatöz mitral kapak hastalığında mitral yetmezliğe bağlı artan sol atriyal basıncın pulmoner venlere yansması sonucunda reseptörler aktive olması ve hastalık şiddeti arttıkça bu uyarımın daha fazla oluşmasından dolayı solunum sayısında artış görülmektedir. Bu nedenle MMKH bulunan köpeklerde solunum sayılarındaki artışın kalp hastalığı açısından önemli bir klinik bulgu olarak kabul edilmesi gerektiği kanısındayız.

Klinik belirtilerin olup olmadığına bakılmaksızın MMKH şüphesi olan tüm köpekler için tanısal değerlendirmenin bir parçası olarak göğüs radyografisi önerilir. Ekokardiyografi ile karşılaştırıldığında, göğüs radyografisi yaygın olarak bulunur, uygun maliyetlidir ve sol taraflı KKY'nin teşhisinde altın standart prosedürlerin bir parçası olarak kabul edilir. Öksürük ve egzersiz intolerans bulguları gösteren MMKH bulunan köpeklerin radyografilerinde LA dilatasyonu ve trakea dislokasyonu görülmektedir (Häggström 2010). Nasiboğlu (2019), yapmış olduğu çalışmada da benzer bulgular saptamıştır. Bu çalışmada hasta gruplarda hastalığın şiddetiyle paralel olarak radyografik bulgulara da artış olduğu izlendi. Çalışmada yer alan hastalarda pleural efüzyon görülmezken evre C2 grubundaki köpeklerde diğer gruplardan farklı olarak şiddetli pulmoner ödem bulguları tespit edildi. Evre C1 ve C2 grubu hastalarda röntgende LA dilatasyonu ve trakea dislokasyonu ortak bulgudur. Hastalığın semptomatik döneminde ortaya çıkan öksürük ve egzersiz intoleransın, diğer araştırmacıların bulguları ile benzer şekilde LA dilatasyonu ve trakeal dislokasyona bağlı şekillendiği kanısındayız.

Radyografik görüntüler üzerinden VKS ölçümü yapılarak kalp hastalığı hakkında önemli bilgiler elde edilmektedir. Buchanan (2010), 100 farklı köpek ırkı üzerinde yaptığı çalışmada köpeklerde VKS değerinin normal aralığı 8.5 ila 10.6 omur gövdesi olduğunu bildirmiştir. Ayrıca bu çalışmada sağlıklı hayvanların %98'inde VKS'nin 10.5'in altında olduğu bildirilmiştir. Farklı köpek ırklarında yapılan çalışmalarda 10.6 üzerinde VKS değerlerinin olduğu gösterilmiştir (Lamb ve ark., 2001; Jepsen ve ark., 2013). Labrador, Golden Retriever, Cavalier King Charles Spaniel, Boxer ve Bulldogların normal aralığın üzerinde VKS'ye sahiptir. Jepsen-Grant ve ark. (2013), ise puglarda 10.7 ± 0.9 , pomeranianlarda 10.5 ± 0.9 olduğunu bildirerek ırklar arasında VKS değerleri arasında farklılık olabileceğini ortaya koymuşlardır. Yapılan istatistiksel incelemede VKS değerinin hastalık şiddetiyle paralel olarak anlamlı derecede arttığı görüldü ($P < 0.001$). Vertebral kalp skoru kullanılarak kardiyomegalinin ve MMKH şiddetinin belirlenmesinde etkili bir metot olduğu kanısındayız. Evre C1 grubunda ortalama VKS 11.60 ± 0.22 , evre C2 grubunda ise 12.35 ± 0.13 bulundu. Bu değerler Guglielmini ve ark. (2009) ve Nasiboğlu (2019), çalışmaları ile benzerlik göstermektedir. VKS değeri 11.60 ± 0.22 'dan düşük olan ve

öksürük bulgusu görülen köpeklerde öksürüğün sebebinin kardiyak hastalık olmayabileceği değerlendirildi.

Yapılan farklı çalışmalarda FS'nin sağlıklı köpekler ile mitral kapak hastalığı bulunan köpekler arasında anlamlı farklar bulunduğu ve hastalıkla birlikte bu değerde artış görüldüğü bildirilmiştir (Borgarelli ve ark., 2007; Bonagura ve Schober., 2009; Sakarin ve ark., 2016; Nasipoğlu, 2019). Yakın dönemde yapılan bir çalışmada ekokardiyografik veriler kullanılarak yapılan bir skrolama sistemi geliştirilmiştir. MINE skrolama sisteminde FS değeri ile hastalık şiddeti ve prognozu arasında anlamlı korelasyon görülmüş ve hastalığın şiddetini ve prognozunu skorlandığı bu sistemde FS değerine yer verilmiştir (Vezzosi ve ark., 2021). Bu tez çalışmasında, araştırmalar ile benzer şekilde tüm hasta gruplarında FS'nin kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu. Tedavinin son haftası ölçümlerinde evre C2 grubunun FS değeri evre B2'ye kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu ($P<0.001$). Evre C2 grubunda hastalığın diğer evrelerinden daha yüksek FS değerine sahip olması Vezzosi ve ark. (2021), araştırması ile uyumlu olup hastalığın şiddeti ve prognozu hakkında bilgi sağlayan önemli bir değer olduğu kanısına katılmaktayız. Ayrıca EF değerinde hastalık ile birlikte artışlar görüldüğü önceki çalışmalarda bildirilmiştir (Borgarelli ve ark., 2007; Serres ve ark., 2008). Bizim çalışmamızda da tedavi öncesi ve tedavi süresince EF (%) değerinin hasta gruplarda kontrol grubuna kıyasla yüksek seyrettiği görüldü ($P<0.05$). Mitral kapak hastalığı sonucu kardiyak yeniden şekillenme ve sol ventrikül fonksiyonlarındaki artışın EF ve FS değerlerinde artışa sebep olduğu görüldü. Miksomatöz mitral kapak hastalığı sonucu kardiyak yeniden şekillenme ve artan ön yükün sol ventrikül kasılma gücünde artışa neden olduğu ve hastalık şiddetiyle birlikte EF ve FS değerlerinde artışa sebep olduğu değerlendirildi. Yapılan bazı çalışmalarda da benzer bulgular bildirilmiştir (Borgarelli ve ark., 2007; Serres ve ark., 2008; Vezzosi ve ark., 2021). Araştırmamızın sonuçlarının bu literatür bulgularını desteklemektedir.

MMKH bulunan köpeklerde mitral regürgitasyona bağlı sol atriyum dilatasyonu görülmektedir. MR'nin şiddeti ve hastalığın kronik süreci bu oranı artırmaktadır. LA/Ao oranı kardiyak yeniden şekillenmeyi tanımlamak için kullanılan temel ölçümlerden bir tanesidir. Güncel olarak yararlanılan ACVIM konsensusunda da hastalığın klinik evrelendirilmesinde kullanılmaktadır. LA/Ao oranı hastalığın

şiddetiyle artış gösterdiği pek çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (Chetboul ve ark., 2005; Borgarelli ve ark., 2015; Vezzosi ve ark., 2021). Yapılan bu çalışmada tedavi öncesi ve tedavi süresince hasta gruplardaki ortalama LA/Ao oranının kontrol grubuna kıyasla yüksek seyrettiği görüldü ($P<0.001$). Ayrıca hastalık şiddetiyle paralel olarak LA/Ao oranının anlamlı düzeyde artış gösterdiği bulundu ($P<0.001$). LA/Ao oranının mevcut çalışmamızdaki sonuçları daha önce yapılan araştırma sonuçları ile uyumludur (Chetboul ve ark., 2005; Borgarelli ve ark., 2015; Vezzosi ve ark., 2021). Ayrıca sonuçlarımızın Vezzosi ve ark. (2021), hastalığın şiddetinin ve prognozunun incelendiği ve MINE skorlamasının tanımlandığı araştırması ile paralellik göstermektedir. Bu nedenle LA/Ao oranının hastalığın şiddeti ve prognozu hakkında bilgi sağlayan önemli bir ölçüm metodu olduğu bilgilerine katılmaktayız.

E dalgası sol atriyumdan sol ventriküle pasif kan akışını temsil eder. Bu akış sol atriyum ve son ventrikül arasındaki basınç gradyanı tarafından yönlendirilir. Bu basınç gradyanı aort kapağı kapandıktan (diyastolün başlangıcını işaret eder) hemen sonra gerçekleşir. Sol ventrikül gevşemeye başlar. Gevşeme ventriküler basınçta hızlı bir düşüşe neden olur. Ventrikül basıncı atriyal basıncın altına düşer. Bu da mitral kapağın açılmasına ve atriyumdan ventriküle pasif kan akışına neden olur. E dalgası sol ventrikülün gevşeme ve esneme yeteği ve atriyum ile sol ventrikül arasındaki basınçtan etkilenir (Cerisano ve ark., 1999; Boon, 2011). MMKH ölçülen E dalgası pik hızının (m/s) hastalık şiddetiyle paralel artış gösterdiği bildirilmiştir (Vezzosi ve ark., 2021). Ayrıca bu değerdeki artışın sağ kalım süresini kısalttığı ve kötü prognozun bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (Chetboul ve ark., 2005; Sargent ve ark., 2015; Vezzosi ve ark., 2021). Bu çalışmada evre C1 ve evre C2 grubu köpeklerin E dalgası pik hızı sağlıklı köpeklerden anlamlı derece yüksek bulundu ($P<0.001$). Ayrıca hasta gruplar arasında hastalık şiddetiyle paralel olarak E dalgası pik hızında anlamlı artış olduğu görüldü ($P<0.05$). E dalgası yavaşlama zamanı sol atriyum ile sol ventrikül arasındaki basınç farkının eşitlenme süresini gösterir. Yavaşlama süresi basınç gradyanının gecikmeli olarak dengelenmesine yol açan koşullarda uzar. Tersine sol ventrikül kompliansı azalırsa veya sol atriyal basınç artarsa yavaşlama süresi kısalır (Cerisano ve ark., 1999; Boon, 2011). Bu çalışmada hastalık şiddeti artışıyla birlikte sağlıklı grup ve evre B2 grubu hastalara kıyasla E dalgası yavaşlama zamanının evre C1 ve evre C2 gruplarında anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi ($P<0.05$). Sonuç

olarak hastalık şiddetiyle birlikte E dalgası pik hızında artış görüldüğü ve E dalgası yavaşlama zamanının kısaldığı görüldü. Farklı araştırmacıların yapmış oldukları çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir (Chetboul ve ark., 2005; Sargent ve ark., 2015; Vezzosi ve ark., 2021). Mevcut çalışmanın bu araştırma sonuçları ile uyumlu olarak bu iki değer MMKH prognoz ve hastalık şiddeti hakkında önemli bilgiler verdiği değerlendirildi.

Vezzosi ve ark. (2021), LVIDd'nin operatörler arası ve ölçümler arası değişkenliğinin az olduğunu ve MMKH olan köpeklerde prognostik öneme sahip olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca Häggström ve ark. (1995), MMKH olan köpeklerde hastalığın şiddetiyle birlikte LVIDd'de artış görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu çalışmada da ortalama LVIDd'nin hastalığın şiddetine bağlı olarak artış gösterdiği tespit edildi. Evre C2 ve evre C1'den daha yüksek LVIDd değerine sahip olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak tedaviyle birlikte evre C1 grubunun LVIDd değerinin azalmasına bağlı olarak bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı hale geldiği görüldü. Miksomatöz mitral kapak hastalığı bulunan köpeklerde meydana gelen mitral regürgütasyonun neden olduğu ön yük artışının hastalığın şiddetiyle paralel olarak sol ventrikül iç çap artışına neden olduğu genel bilgisi mevcut bulgularımızla desteklenmektedir.

Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada sağlıklı köpeklerde, kalp hastalığı ve kalp dışı hastalıkları (örn. endokrin, neoplastik) olan köpeklerde GAL-3 konsantrasyonları değerlendirilmiştir. Kardiyak (1.12 ± 0.83 ng/mL) ve kalp dışı hastalıkları (2.27 ± 2.59 ng/mL) olan köpeklerde, sağlıklı grupla (0.64 ± 0.15 ng/mL) karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha yüksek GAL-3 konsantrasyonları bildirildi. Aynı çalışmada ACVIM konsensusuna göre evre B2 ve evre C MMKH bulunan köpeklerin GAL-3 konsantrasyonları sağlıklı gruptan daha yüksek bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Lee ve ark., 2021). Başka bir çalışmada ise plazma GAL-3 seviyeleri, MMKH bulunan köpeklerde ($1.50; 0.87-2.36$ ng/mL) sağlıklı köpeklere ($0.42; 0.27-0.63$ ng/mL; $P < 0.001$) kıyasla daha yüksek olduğu saptandı (Sakarın ve ark., 2016). Winter ve ark. (2023), tarafından yapılan çalışmada pulmonik stenoz ile birlikte sağ ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyon bulunan köpeklerin serum GAL-3 konsantrasyonları sağlıklı köpeklere kıyasla daha yüksek olduğu bildirildi. Kim ve ark. (2023), tarafından yapılan çalışmada MMKH bulunan köpeklerin plazma

GAL-3 konsantrasyonu (2.94 ng/ml) sağlıklı köpeklerden (1.56 ng/ml) istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulundu. Ancak gruplar arası fark görülmedi. Bizim çalışmamızda yer alan hasta gruplarının tedavi öncesi ortalama GAL-3 konsantrasyonları sağlıklı gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu ($P<0.001$). Evre B2 köpeklerde 1.95 ± 0.29 ng/ml, evre C1 köpeklerde 2.59 ± 0.24 ng/ml, evre C2 köpeklerde 3.21 ± 0.71 ml, kontrol grubu köpeklerde 0.46 ± 0.03 ng/ml ortalama GAL-3 konsantrasyonları bulundu. Bu çalışmanın sonuçları daha önceki çalışmalar ile benzerlik göstermektedir (Lee ve ark., 2021; Sakarin ve ark., 2016). Çalışmamızda daha önce yayınlanmış insan ve köpek çalışmalarındaki sonuçları desteklemektedir (Ho ve ark., 2012; Velde ve ark., 2013; Sakarin ve ark., 2016; Lee ve ark., 2021). Mevcut bulgular ışığında MMKH olan köpeklerde GAL-3'ün konsantrasyonunun arttığı ve bu artışın kardiyak yeniden şekillenme ve kardiyak fibroziste önemli bir rolü olduğu değerlendirildi.

Lee ve ark. (2021), yapmış olduğu çalışmada kalp hastalığı olan köpekler kardiyak tanılarına göre sınıflandırıldığında MMKH ve PDA gruplarında GAL-3 düzeyleri sağlıklı köpeklere göre daha yüksek bulunmuştur. Fakat hasta gruplar arasında GAL-3 konsantrasyonunun anlamlı fark göstermediği belirtilmiştir. Aynı çalışmada kalp hastalığı tipinin istatistiksel bir karşılaştırması geçersiz kabul edilse de, retrospektif çalışmanın doğası gereği bu sonucu birkaç faktörün etkilemiş olabileceği bildirilmiştir. Kim ve ark. (2023), tarafından yapılan çalışmada da hasta gruplar arasında GAL-3 konsantrasyonunun anlamlı fark göstermediği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hasta gruplar arası ortalama GAL-3 konsantrasyonları farklılık göstermekle birlikte sadece evre B2 ve evre C2 grupları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($P<0.05$). Akut yetmezlik gösteren hastaların farklı bir grup altında incelenmesine bağlı bu farklılığın tespit edilebildiği değerlendirildi. Evre C1 ve evre C2 gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmedi. Mevcut çalışmamızın bulguları ve literatür veriler birlikte değerlendirildiğinde, GAL-3'ün MMKH köpeklerde hastalık evreleri arası ayırım yapılmasında yetersiz kalacağı kanısındayız.

Galectin-3 düzeylerinin; kalp hastalığı olan köpeklerde diyastolik disfonksiyonu tahmin etmede uygulanabileceği bildirilmiştir (Lee ve ark., 2021). Diyastolik parametreler, torasik aortik bantlama ile deneysel olarak indüklenen diyastolik disfonksiyonlu köpeklerde ve diyastolik KY'li insanlarda GAL-3 seviyeleri ile

ilişkilidir (Wu ve ark., 2015). Ayrıca miyokardiyal fibroz, sol ventrikülün sistolik ve diyastolik disfonksiyonuna katkıda bulunan patofizyolojik bir faktör olarak bilinir (Ho ve ark., 2012). Kardiyak fibrozisin neden olduğu kollajen lifleri ile fonksiyonel miyositlerin değiştirilmesi, kardiyak disfonksiyonu takiben KY'nin ilerlemesinde anahtardır (McCullough ve ark., 2011). Mevcut çalışmamızda evre C2 köpeklerinin tamamında restriktif akım paterni ile birlikte evre 3 diyastolik disfonksiyon tespit edildi. Çalışmamızda evre C2 grubu köpeklerin diğer gruplardan daha yüksek GAL-3 konsantrasyonuna sahip olduğu bulundu. Sunulan çalışmadaki veriler, mevcut verilerle birlikte değerlendirildiğinde MMKH bulunan köpeklerde GAL-3'ün ileri düzey diyastolik disfonksiyonu tahmin etmede uygulanabilir olduğu kanaatine varılmıştır.

Yapılan köpek çalışmalarında GAL-3 konsantrasyonunun MMKH olan köpeklerin mitral yetersizliğin ciddiyeti ile ilişkili olmadığı bildirildi (Sakarın ve ark., 2016; Lee ve ark., 2021). Sakarın ve ark. (2016), bu duruma hasta gruplardaki sayı yetersizliği ve evre C grubundaki hastaların hastalık şiddetindeki düşüklüğe bağlı olabileceğini değerlendirdi. İnsan çalışmalarında ise plazma GAL-3 konsantrasyonu, asemptomatik insan hastalarda KKY'nin başlangıcını öngördüğü bildirilmiştir (Ho ve ark., 2012; Velde ve ark., 2013). Galectin-3 seviyeleri, koroner hastalık ve aort stenozu gibi kalp hastalığı olan ve MMKH olanlara göre kardiyak fibroz geliştirmeye daha yatkın olan insan hastalarda kalp yetmezliği ve ölüm insidansı ile ilişkilidir (Ho ve ark., 2012). Mevcut çalışmamızda diğer köpek çalışmalarından farklı olarak yaşamı tehdit eden akut KKY bulguları gösteren evre C grubu köpekler farklı bir grup olarak incelendi. Evre C2 olarak adlandırılan bu gruba ait köpeklerin GAL-3 konsantrasyonları evre B2'ye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($P<0.05$), evre C1 grubundan ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek bulundu. Ancak tedaviyle birlikte iki grup arasında farkın istatistiksel açıdan anlamlı hale geldiği tespit edildi ($P<0.001$). Ayrıca Evre C2 grubu köpeklerde tedaviyle birlikte klinik iyileşme görülmesine rağmen GAL-3 konsantrasyonunda herhangi bir azalma tespit edilmedi ve tedavi öncesine kıyasla yüksek olduğu belirlendi ($P<0.05$). Bu gruptaki köpeklerin devam eden klinik takibinde ilk muayene tarihinden sonra 6 ila 10 aylık süreç sonunda ilaç tedavisine direnç gösterdiği ve köpeklerin ilerleyen süreçte evre D grubuna dahil olduğu klinik olarak gözlemlendi. Bu grubun aksine evre

C1 grubu köpeklerde tedaviyle birlikte GAL-3 seviyelerinde anlamlı düşüş görüldü ($P<0.05$). Ayrıca evre C1 grubu köpeklerde tedavi süresince GAL-3 seviyesindeki düşüşe paralel olarak LVIDd ve LA/Ao değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düştüğü görüldü ($P<0.05$). Evre C2 köpeklerde ise klinik iyileşme görülmesine rağmen LVIDd ve LA/Ao değerlerinde tedaviyle birlikte anlamlı düşüş görülmedi. Elde edilen bu veriler doğrultusunda GAL-3'ün MMKH bulunan köpeklerde özellikle evre C grubundan evre D'ye geçiş döneminde hastalık patofizyolojisinde önemli bir rolü olduğu ve geri dönüşümsüz şekilde hastalığın ilerlemesine katkı sağladığı düşünülmektedir. Ayrıca bu verilerden yola çıkarak GAL-3 seviyelerindeki artışın kötü prognozun bir göstergesi olabileceği ve MMKH köpeklerin evre D'ye geçiş sürecinin erkenden öngörülebileceği kanısındayız. Bu çalışmanın sınırlayıcı yönü göz önüne alındığında örneklem sayısının daha fazla olduğu ve kontrollü vaka çalışmalarıyla bu bulgunun desteklenmesi gereklidir.

MMKH bulunan köpeklerde GAL-3 konsantrasyonunun tedavi süresince incelendiği tek bir çalışma bulunmaktadır. Klein ve ark. (2022), yapmış oldukları çalışmalarında sağlıklı grup ve hasta grup arasında GAL-3 seviyeleri incelenmişler ve önemli bir farklılıklar tespit etmemişlerdir. Ayrıca gruplarlar arası farklılık da görülmemiştir. Hatta evre B1 köpeklerde evre B2'ye kıyasla yüksek GAL-3 seviyeleri tespit edilmiştir. Tedavi önce ve sonrası GAL-3 konsantrasyonlarında değişim görülmediği bildirilmiştir. (Klein ve ark., 2022). Ancak bu çalışmada ilaç konusunda ön seçim yapılmamıştır. Daha önceden ilaç kullanan ve kullanmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Evre C grubuna KKY bulguları gösteren ve göstermeyen köpekler dahil edilmiştir. Ayrıca araştırmacılar tetkiklerin sıklığı ve aralarındaki sürenin hastalık gelişimi hakkında bir sonuca varmak için yetersiz olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmadan farklı olarak mevcut tez çalışmamızda ise tetkiklerin sıklığı ve tetkik aralarındaki süre kısa tutulmuştur. Ayrıca daha önce ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Evre C grubundaki hastalardan daha homojen veriler elde edebilmek için iki gruba ayrılmıştır. Bizim çalışmamızda hasta köpeklerin GAL-3 konsantrasyonları sağlıklı köpeklerden anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Ayrıca evre C1 grubu köpeklerin tedaviyle birlikte GAL-3 seviyelerinde düşüş tespit edildi. Bu düşüşe paralel olarak evre C1 grubu köpeklerde LA/Ao oranında ve LVIDd'de anlamlı düşüş tespit edildi. Evre C2 grubu köpeklerde ise GAL-3

konsantrasyonlarında yükselmenin devam ettiği gözlemlendi. LA/Ao ve LVIDd'de anlamlı değişim görülmedi.

NT-proBNP kalp hastalığı veya kalp yetmezliği gösteren bir köpeğin kalp hastalığı riskinin erken değerlendirilmesinde kullanılabilir. Düşük NT-proBNP konsantrasyonları kardiyak dışı hastalıkları düşündürürken, yüksek seviyeler ise KKY'ni akla getirir (Reynold ve Oyama., 2008; Baisan ve ark., 2016). 800-1800 pmol/L arasındaki konsantrasyonlar asemptomatik kalp hastalığı açısından şüphelidir. 1800 pmol/L'den yüksek konsantrasyon kalp hastalığını gösterirken, 2700 pmol/L üzeri konsantrasyon konjestif kalp yetmezliği teşhisini koymada önemli bir bulgudur (Anjos ve ark., 2015). Mevcut çalışmamızda MMKH olan subklinik evre B2 köpeklerin ortalama NT-proBNP konsantrasyonu 1402.90 pmol/L bulundu. Evre C1 grubu köpeklerde ortalama NT-proBNP konsantrasyonu 2327.90 pmol/L bulundu. Akut KKY bulgular gösteren evre C2 grubu köpeklerde ortalama NT-proBNP konsantrasyonu ise 2810.40 pmol/L bulundu. Birçok yazar NT-proBNP'nin nekroz veya ventriküler disfonksiyonun ortaya çıkmasından önce ve terapötik prosedürlerin takibi sırasında da yaralanmanın ciddiyetini değerlendirmek için yararlı bir biyomarkır olduğunu iddia etmektedir (Silva ve ark., 2003; Yonezwa ve ark., 2010; Misbach ve ark., 2013; Anjos ve ark., 2015; Smith ve ark., 2015; Ruaux ve ark., 2015). Yakın tarihli bir çalışmada, Winter ve ark. (2017), MMKH bulunan köpeklerin farklı evrelerinde NT-proBNP değerlerindeki değişimi değerlendirdiler. Araştırmacılar 38 köpeği (10'u MMKH Evre B1, 10'u MMKH Evre B2 ve 8'i MMKH Evre C) incelemiştir. 10 sağlıklı köpek kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiş. NT-proBNP seviyeleri çeşitli zaman dilimlerinde (her saat, günde bir ve haftada bir) ölçüldü. Ortalama NT-proBNP kontrol grubunda 543 pmol/L iken MMKH bulun grupta 991 pmol/L olup 24-4086 pmol/L aralığında değiştiği bulundu (Winter ve ark., 2017). Başka bir çalışmada ise NT-proBNP'nin ve seçilmiş bazı ekokardiyografik değişkenlerin, preklinik MMKH'LI ve kardiyak yeniden şekillenmesi olan köpeklerde ilk KY başlangıcı veya kardiyak ölüm riskini tahmin edebildiğini bildirmiştir (Borgarelli ve ark., 2021). MMKH, köpeklerdeki tüm kalp hastalıklarının yaklaşık %75'inin nedenidir. Bununla birlikte, subklinik MMKH'nı saptamak ve onu hastalığın asemptomatik evrelerinden ayırt etmek için NP'lerin serum seviyelerinin güvenilirliği ile ilgili çeşitli çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Bu durumu göz önüne alarak Wolf

ve ark. (2013), yaptıkları çalışmada, NT-proBNP için 1207 pmol/L ve NT-proANP için 1578 pmol/L eşik değerlerinin kullanarak 116 sağlıklı köpek ve MMKH bulunan 236 köpeği incelediler. KKY bulunan ve KKY bulunmayan MMKH'lı hayvanlar sırasıyla %85 ve %86 özgüllük ile ayırt edildiğini bildirdiler. Sonuçlar, değerlendirilen NP düzeylerinin yüksek olduğunu gösterdi; başka bir deyişle, ele alınan senaryoda biyobelirteç olarak kullanılabileceğini belirtildi. Oyama ve ark. (2008), NT-proBNP'nin kalp hastalığını tanımlama ve ciddiyetini değerlendirme etkinliğini değerlendirmek için MMKH bulunan 119 köpek, DCM'li 8 köpek ve 40 sağlıklı kontrol hayvanını inceledi. Serum NT-proBNP seviyeleri, kalp hastalığı olan köpeklerde, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde yüksekti. Testin kalp hastalığı için hassasiyeti ve özgüllüğü sırasıyla %83,2 ve %90 bulundu. Ruaux ve ark. (2015), ayrıca çeşitli şiddet derecelerinde MMKH olan dokuz köpekte NT-proBNP değerlerini araştırdı. 12 sağlıklı köpek kontrol grubunu oluşturdu. Numuneler 7 hafta boyunca haftalık olarak toplandı. NT-proBNP seviyeleri, hastalığı olan köpeklerde (2298 pmol/L), sağlıklı hayvanlarla (697.5 pmol/L) karşılaştırıldığında oldukça yüksekti ve MMKH olan hayvanlar arasında önemli ölçüde değişiklik gösterdi. Yazarlar, her 6 ayda bir seri NT-proBNP kantifikasyonunun prognoz için yararlı bilgiler sağlayabileceği, sağlıklı ve hasta köpekleri ayırt etmeye yardımcı olabileceği ve NT-proBNP'nin tanı ve takipte güvenilir bir biyobelirteç olduğunu sonucuna varmışlardır. NT-proBNP testleri için yeni kesme değerleri oluşturmanın yanı sıra, Fox ve ark. (2015), çalışmalarında elde edilen sonuçları, kalp hastalığını ciddiyet derecelerine göre sınıflandıran American College of Veterinary Internal Medicine tarafından yayınlanan yönergeleri göz önünde bulundurarak değerlendirdiler. Evre A, tespit edilebilir yapısal kalp rahatsızlıkları olmayan kalp hastalığına yatkın hasta vakalarını içermiştir. Evre B, asemptomatik kalp hastalığını içeriyordu ve hastalar radyografilerde ve ekokardiyografilerde kardiyak yeniden şekillenme kanıtı göstermediğinde B1'e ve bu incelemeler sol kalp hacminde artış gösterdiğinde B2'ye ayrıldı. Buna karşılık, Evre C, KKY sinyalleri ve ilişkili yapısal kalp rahatsızlıkları olan hastaları içermiştir. Evre D, kalp hastalığının son safhasını temsil ediyordu. Çalışmaya Evre D'deki hiçbir hayvan dahil edilmedi. NT-proBNP seviyeleri sırasıyla Evre C ve B2'deki köpeklerde B1 ve A'dakinden daha yüksekti. Bizim çalışmamızda hasta köpeklerdeki NT-proBNP seviyeleri sağlıklı gruba kıyasla anlamlı derecede

yüksek bulundu ($P<0.001$). Bunun yanı sıra hasta gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görüldü ($P<0.05$). Tedavi sonrası evre C1 ve evre C2 grubu arasındaki farkın istatistiksel önem derecesinde artış görüldü. Litaratür verileri ve mevcut çalışmamızdaki veriler birlikte değerlendirildiğinde sağlıklı ve hasta köpekleri ayırt etmede NT-proBNP'nin yararlı bir biyobelirteç olduğu kanısındayız. Ayrıca hastalık takibi sırasında yapılan ölçümlerle hastalık prognozu ve tedavinin yararlılığı hakkında önemli bilgiler sağladığı değerlendirildi. Bu çalışmada yer alan evre B2, evre C1 ve evre C2 grupları arasında NT-proBNP seviyelerinde önemli farkların görülmesi, NT-proBNP'nin hastalık şiddeti ve evrelendirmesi için kullanılabilir bir biyobelirteç olduğu görüşünü desteklemektedir.

Hipertrofik kardiyomiyopatili kedilerde ve MMKH bulunan köpeklerde Troponinin prognostik önemi olduğu bildirilmiştir (Linklater ve ark., 2007; Hezzell ve ark., 2012; Borgeat ve ark., 2014; Langhorn ve ark., 2014). Ayrıca cTnI kardiyomiyopatili köpeklerde daha güvenilir bir biyobelirteç olduğu ortaya konulmuştur (Güneş ve ark., 2014). İnsanlarda uzun sağkalım süreleri genellikle düşük Troponin konsantrasyonlarında görülürken, klinik olarak stabil olan ancak miyokardiyal hasar kanıtı olan hastalarda daha kötü sonuç riski olduğu bildirilmiştir (Miller ve ark., 2009). HCM'li kediler üzerinde yapılan bir çalışma, çalışma süresince hayatta kalmayan kedilerin cTnT konsantrasyonlarında prognostik olarak anlamlı bir artış bulmuştur (Langhorn ve ark., 2014). Benzer şekilde, çeşitli kalp hastalıkları olan köpeklerde yapılan bir araştırma, artan kardiyak Troponin konsantrasyonları ile önemli ölçüde daha yüksek ölüm riskini ortaya çıkardı (Forfara ve ark., 2010). Buna göre, bireyde zamana yayılan ölçümler kardiyak Troponini ölçmenin değeri büyük ilgi konusudur. Kronik kalp hastalığı olan insanlarda yapılan araştırmalar, bireysel hasta için zamana yayılan ölçümler içindeki artışın daha yüksek ölüm riski ile ilişkili olabileceğini ve tersine, konsantrasyonu azalan hastalarda bu sonucun iyileşme eğiliminde olduğunu göstermiştir (Miller ve ark., 2007; Miller ve ark., 2009). Benzer bulgular köpeklerde yapılan bir çalışma ile benzerlik göstermektedir. Yapılan bu çalışmada tedavinin başlamasından sonraki ilk iki hafta boyunca şiddetli MMKH bulunan köpeklerde cTnI'de düşüş gösterdiği bildirilmiştir (Polizopoulou ve ark., 2014). Bununla birlikte hem insan hem de kedi araştırmalarında, bir popülasyondaki Troponin konsantrasyonlarındaki boylamsal değişikliklerin, ölümcül sonuçlar için temel

ölçümlerin ayırt edici gücünü yalnızca biraz iyileştirdiği bildirilmiştir (Masson ve ark., 2012; Langhorn ve ark., 2014). Bu nedenle, zamana yayılan ölçümler bireyin izlenmesinde değerli olabilirken, hastalığın ilerlemesi sırasında herhangi bir zamanda tek bir kardiyak Troponin ölçümünün güçlü ve bağımsız prognostik bilgi sağladığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda yer alan hasta gruplarının tedavi öncesi ortalama Troponin I konsantrasyonları sağlıklı gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu ($P<0.001$). Tedavi süresince hasta grupların ortalama Troponin I konsantrasyonları kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek seyrettiği görüldü ($P<0.001$). Evre C2 grubu köpeklerin ortalama Troponin I konsantrasyonu evre B2 ve evre C1 köpeklere kıyasla tedavi öncesi ve tedavi süresince anlamlı derecede yüksek seyretilmektedir ($P<0.05$). MMKH bulunan köpeklerin ortalama Troponin I konsantrasyonunun tedaviyle birlikte düşüş ve yükselişler görülmüştür. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yapılan çalışmalarda Troponin I'nın MMKH olan köpeklerde prognostik önemi olduğu bildirilmiştir (Linklater ve ark., 2007; Hezzell ve ark., 2012; Borgeat ve ark., 2014; Langhorn ve ark., 2014). Miksomatoz mitral kapak hastalığı olan köpeklerde Troponin I'nın prognostik önemi olduğu mevcut verilemiz ile desteklenmiştir.

NT-proBNP, köpeklerde ve insanlarda kalp fonksiyonunu değerlendirmek ve hayatta kalma sürelerini tahmin etmek için iyi bir biyobelirteçtir (Reynold ve Oyama., 2008; Baisan ve ark., 2016; Ponikowski 2016). Serum Troponin I, MMKH bulunan köpeklerde prognostik değere sahiptir. Hezzell ve ark. (2012), Troponin I sağkalım süresi ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir. Aynı çalışmada hayatta kalma süreleri, hem serum Troponin I hem de NT-proBNP'nin arttığı köpeklerde en kısa olduğu görüldü. Troponin I ve NT-proBNP, kalp hastalığından ölen köpeklerde daha hızlı arttığı bildirildi. NT-proBNP ve Troponin I ölçümü prognostik olarak her ikisinin de tek başına ölçülmesinden üstün olduğu ve yapılan seri ölçüm stratejilerin ek prognostik bilgi sağladığı bildirildi (Hezzell ve ark., 2012). Lee ve ark. (2021), yapmış oldukları çalışmada GAL-3'ün MMKH bulunan köpeklerde NT-proBNP seviyeleri ile önemli ölçüde pozitif bir ilişkiye sahip olduğunu bildirdiler. Benzer sonuçlar insanlarda dolaşımdaki GAL-3 düzeylerinin BNP veya NT-proBNP ile korele olduğu bildirilmiştir (Ho ve ark., 2012). Bu çalışmada da GAL-3'ün MMKH bulunan köpeklerde NT-proBNP ve Troponin I seviyeleri ile önemli ölçüde pozitif bir

korelasyona sahip olduğunu bulundu. Bu nedenle, NT-proBNP'nin ve Troponin I'nın rolü ve prognostik etkisi göz önüne alındığında, GAL-3, NT-proBNP ve Troponin I ile birlikte kardiyak fonksiyonu değerlendirmek ve prognozu öngörmek için klinik olarak kardiyak biyobelirteç olarak kullanılabilir. İnsan çalışmaları, yüksek GAL-3 düzeylerinin, tek başına veya BNP ile kombinasyon halinde değerlendirildiğinde, KKY gelişme riskini ve mortaliteyi artırdığını bildirmiştir (Jagodzinski ve ark., 2015; Ho ve ark., 2021). Galectin-3, insanlarda prognostik bir biyobelirteç olarak ortaya çıkmaktadır. Yapılan insan çalışmalarında yüksek GAL-3 düzeylerinin 60 günlük mortaliteyi NT-proBNP'den daha iyi öngördüğü ve ölümü öngörmeye NT-proBNP'ye katkı sağladığını bildirilmiştir. Ayrıca GAL-3, ekokardiyografik risk belirteçlerinden bağımsız olarak uzun vadeli 4 yıllık mortalite riskini öngörmüştür (Kimmenade ve ark., 2006; Shah ve ark., 2010). Bu çalışmada yer alan evre C2 grubuna ait köpeklerde daha yüksek NT-proBNP, Troponin I ve GAL-3 seviyeleri tespit edildi. Ayrıca ekokardiyografik ölçümlerde daha yüksek transmitral E dalgası pik hızı, LVIDd değerine ve LA/Ao oranına sahiptiler ($P<0.05$). FS ve EF değeri ise istatistiksel açıdan önemli olmasada diğer hasta gruplardan da yüksek olduğu bulundu. Vezzosi ve ark. (2021), MINE skorlama sistemini tanımladıkları çalışmada bu 4 ekokardiyografik ölçümün hastalık şiddeti ve prognozu arasında anlamlı korelasyonu olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda GAL-3 ile NT-proBNP, LVIDd, LA/Ao değeri arasında pozitif yönde iyi bir korelasyon görüldü. Galectin-3 ile EF ve FS değeri arasında orta düzeyde iyi bir korelasyon görüldü. Ayrıca bizim çalışmamızda Evre C2 köpekler çalışma sonrası klinik takipte de kötü prognoz bulguları gösterdiği tespit edildi. Bu bulgular mevcut literatür bulgularıyla değerlendirildiğinde yüksek GAL-3 konsantrasyonunun kötü prognozu önceden tahmin etmede etkili bir biyomarkır olabileceğini göstermektedir. Ayrıca mevcut veriler GAL-3'ün mortalite riskini öngörmeye NT-proBNP, Troponin I ve ekokardiyografik veriler ile birlikte kullanılabileceği kanısına varıldı. Ancak mortalite tahmini için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnsan çalışmalarında GAL-3 konsantrasyonlarını izlemenin potansiyel terapötik etkileri henüz net değildir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ve tiazid diüretik içeren KY terapötik stratejileri, GAL-3 ekspresyon seviyeleri üzerinde net bir etki göstermediği insan çalışmalarında

bildirilmiştir. (Motiwala ve ark., 2013). Stabil kronik KY'li hastalarda GAL-3 ekspresyon seviyelerindeki zaman içindeki değişiklik, 6 aydaki de dahil olmak üzere, başlangıçtaki GAL-3 seviyeleri ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler olayların önemli bir öngöstergesidir. Aksine Miller ve ark. (2016), ayaktan KY hastalarında seri GAL-3 izlemenin ek bir prognostik fayda sağlamadığını belirlemiştir. Başka bir çalışmada yeniden şekillenme üzerinde yararlı etkileri olan ilaçların GAL-3 seviyeleri üzerinde kayda değer bir etkisi olmamıştır. Bu bulgu, GAL-3'ün fibrozis gelişimindeki rolüne rağmen, şu anda uygulanan KY tedavilerinin GAL-3 konsantrasyonlarını düşürebileceğini ve GAL-3 etkilerinin kolayca geri döndürülebileceğini düşündürmektedir (Motiwala 2013). Yeni bir insan çalışmasında kalp yetmezliğinin spironolakton ile tedavisinde GAL-3 konsantrasyonlarının azaltılmasında önemli bir rol oynadığı bildirildi. Özellikle de günde bir kez 50 mg spironolakton, günde bir kez 25 mg'lık doza kıyasla GAL-3'ün azaltılmasında önemli bir etki göstermiştir (Trank ve ark., 2023). Köpeklerde ise tedavi süresince GAL-3 seviyelerinin ölçüldüğü tek bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada tedavi önce ve sonrası GAL-3 konsantrasyonlarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak bu çalışmada sonuçları olumsuz etkileyebilecek önemli sınırlayıcıların bulunduğu bildirilmiştir (Klein ve ark., 2022). Bizim çalışmamızda evre B2 grubu köpeklerde tedavi öncesi ve sonrası GAL-3 seviyelerinde anlamlı bir değişim görülmedi. Evre C1 köpeklerde tedaviyle birlikte GAL-3 seviyelerinde düşüş görüldü. Evre C2 grubu köpeklerde tedaviyle birlikte klinik iyileşme görülmesine karşın GAL-3 seviyelerinde yükselme görüldü. Evre C1 grubu köpeklerde Pimobendan ve Furosemid kullanımının LVIDd ve LA/AO oranındaki düşüş sağladığı ve yeniden şekillenme üzerine anlamlı etkileri olduğu görüldü. Tedavi sonrası sol ventrikül iç çapındaki azalma ve sol atriyumun küçülmeye bağlı miyokardiyal stresi ve fibrozisin azaldığı ve buna bağlı serum GAL-3 konsantrasyonlarında azalma görüldüğü düşünüldü. Benzer şekilde deneysel çalışmalarda, indüklenmiş miyokard enfarktüsü olan sıçanlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve spironolakton uygulandıktan sonra miyokard fibrozunu azaltmıştır (Zannad ve ark., 2000). Bu da dolaşımdaki GAL-3 seviyelerinin uygulanan tıbbi tedavinin türünden etkilenebileceğini göstermektedir. İlaçların GAL-3 konsantrasyonu üzerindeki etkisinin analiz edilmesine ek olarak, farklı tedaviler alan kalp hastalığı olan köpeklerde GAL-3 seviyeleri ile hayatta kalma süreleri ve

hastalıkların ilerlemesi arasındaki ilişkiyi bulmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulacağı bu tez çalışmasında öngörülmektedir.

Bu çalışmanın bazı sınırlayıcıları mevcuttur. Bu çalışmada çalışma grubu ve kontrol grubunun örneklem büyüklükleri düşüktü. Farklı çalışma gruplarında hasta sayıları eşit değildi. Cinsiyete göre ayrı bir değerlendirme yapılmadı. Ayrıca, çalışma gözlemci içi ve gözlemciler arası değişkenliğin değerlendirilmesinden yoksundur. Evre B1 ve evre D MMVD'li köpeklerin çalışmada yer almaması nedeniyle duyarlılık ve özgüllük değerleri yanıltıcı sonuçlar verebilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Miksozmatöz mitral kapak hastalığına sahip evre B2 ve üzeri köpeklerde GAL-3'ün hastalık patofizyolojisinde ve prognozunda önemli bir role sahip olduğu görüldü.
- Galectin-3'ün NT-proBNP ve Troponin I ile birlikte kardiyak fonksiyonu değerlendirmek ve prognozu öngörmek için klinik olarak faydalı bir biyobelirteç olabileceği sonucuna varıldı.
- Çalışmamızda Miksomatöz mitral kapak hastalığı bulunan köpeklerde hastalık şiddetine paralel olarak yükselen GAL-3 seviyelerinin görülmesi, GAL-3'ün MMKH patofizyolojisindeki rolünün önemini ortaya koymuştur.
- Bu çalışma hastalığın tedavisinde GAL-3 seviyelerinin düşürülmesine yönelik tedavi stratejilerinin araştırılması gerekliliği ortaya çıkarmaktadır.
- Sunulan çalışmada elde edilen bulgular GAL-3'ün MMKH olan köpeklerde mortalite ve sağ kalım sürelerinin belirlenmesi için yapılacak çalışmalara ışık tutabilir.

7. KAYNAKLAR

- Adams JE, Schechtman KB, Landt Y. Comparable detection of acute myocardial-infarction by Creatine-Kinase Mb isoenzyme and cardiac troponin-I. *Clin Chem* 1994; 40(7): 1291-1295.
- Anjos DS, Cintra CA, Rocha JR, and Junior DP. Cardiac biomarkers an ally in the prognosis of heart disorders in small animals. *Rev Investig Med Vet*, 2015; 14(6): 38-45.
- Atkins C, Bonagura J, Ettinger S, Fox P, Gordan S, Haggström J, Hamlin R, Keene, Luis Fuentes V, Stepien R. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *J Vet Intern Med*, 2009; 23(6): 1142-1150.
- Aupperle H, Marz I, Thielebein J, Kiefer B, Kappe A, Schoon HA. Immunohistochemical characterization of the extracellular matrix in normal mitral valves and in chronic valve disease (endocardiosis) in dogs. *Res Vet Sci*, 2009; 87(2): 277-283.
- Babuín L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *Can Med Assoc J*, 2005; 173(10): 1191-1202.
- Baerts L, Gomez N, Vanderheyden M, de Meester I, McEntee K. Possible mechanisms for brain natriuretic peptide resistance in heart failure with a focus on interspecies differences and canine BNP biology. *Vet J*, 2012; 194(1): 34-39.
- Baisan RA, Rosa A, Loria AL, Vulpe V, Piantedosi E. Cardiac biomarkers in clinical practice of dog and cat-a review. *HVM Bioflux*, 2016; 8(1): 50-58.
- Barison A, Pastormerlo LE, Giannoni A. Troponin in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur Cardiol*, 2011; 7(3): 220-224
- Barr F. *Diagnostic Ultrasound in The Dog and Cat*, Oxford: Blackwell Sci Publ, 1990.
- Bayes GA, Barallat J, Galán A, De Antonio M, Domingo M, Zamora E. Multimarker strategy for heart failure prognostication, Value of neurohormonal biomarkers: neprilysin vs NT-proBNP. *Rev Esp Cardiol (English Edition)*, 2015; 68(12): 1075-1084.
- Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science*, 2009; 324(5923): 98-102.
- Bonagura JD, Miller MW, Darke PG. Pulsed-Wave and Continuous Wave Examinations. *Cardiovasc Diagn Ther*, 1998; 28(6): 1325-1359.

- Bonagura JD, O'Grady MR, Herring DS. Echocardiography. Principles of Interpretation. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 1985; 15(6): 1177-1194.
- Bonagura JD. ve Schober KE. Can ventricular function be assessed by echocardiography in chronic canine mitral valve disease. J Small Anim Pract, 2009; 50(1): 12-24.
- Boon JA Veterinary Echocardiography, 2nd edition, Wiley-Blackwell Press, USA, 2011; p.: 25-556.
- Boon JA. Manual of Veterinary Echocardiography, USA: Blackwell Publishing Professional. 2006; p.: 153-266.
- Boon, J.A. Acquired heart disease: mitral insufficiency. Manual of Veterinary Echocardiography. Baltimore, Williams ve Wilkins, 1998; p.: 261-286.
- Borgarelli M and Buchanan JW. Historical Review, Epidemiology and Natural History of Degenerative Mitral Valve Disease. J Vet Cardiol, 2012; 14(1): 93-101.
- Borgarelli M, Abbott J, Braz-Ruivo L, Chiavegato D, Crosara S, Lamb K. ve ark. Prevalence and prognostic importance of pulmonary hypertension in dogs with myxomatous mitral valve disease. J Vet Intern Med, 2015; 29(2): 569-574.
- Borgarelli M, Haggstrom J. Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: Natural history, clinical presentation and therapy. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2010; 40(4): 651-63.
- Borgarelli M, Tarducci A, Zanatta R, Haggstrom J. Decreased systolic function and inadequate hypertrophy in large and small breed dogs with chronic mitral valve insufficiency. J Vet Intern Med, 2007; 21(1): 61-67.
- Borgarelli M. ve Häggström J. Heart Sounds and Murmurs. Reece, W.O. (Ed); Dukes' Physiology of Domestic Animals (13th ed). John Wiley ve Sons, Inc, 2015; p.: 417-428.
- Borgarelli M, Ferasin L, Lamb K, Chiavegato D, Bussadori C ve ark. The predictive value of clinical, radiographic, echocardiographic variables and cardiac biomarkers for assessing risk of the onset of heart failure or cardiac death in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease enrolled in the DELAY study. J Vet Cardiol, 2021; 36(1): 77-88.
- Borgeat K, Sherwood K, Payne JR, et al. Plasma cardiac Troponin I concentration and cardiac death in cats with hypertrophic cardiomyopathy, J Vet Intern Med, 2014; 28(6): 1731-1737.
- Boswood A. Biomarkers in cardiovascular disease: Beyond natriuretic peptides. J Vet Intern Med, 2009; 11(1): 23-32.
- Buchanan JW, Kelly AM. Endocardial splitting of the left atrium in the dog with hemorrhage and hemopericardium. J Am Vet Rad Soc, 1964; 5(1): 28-39.
- Buchanan JW. Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. Adv Vet Sci Comp Med, 1977; 21: 75-106.
- Budras KD. Veteriner Anatomi Atlası, Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG. 2009; p.: 50-53.

- Cerisano G, Bolognese L, Carrabba N, et al. Doppler-Derived mitral deceleration time an early strong predictor of left ventricular remodeling after reperfused anterior acute myocardial infarction. *Circulation*, 1999; 99(2): 230-236.
- Chetboul V, Sampedrano CC, Concordet D, Tissier R, Lamour T, Ginesta J ve ark. Use of quantitative two-dimensional color tissue Doppler imaging for assessment of left ventricular radial and longitudinal myocardial velocities in dogs. *Am J Vet Res*, 2005; 66(6): 953-961.
- Chetboul V, Serres F, Tissier R, Lefebvre HP, Sampedrano CC, Gouni V, et al. Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration with mitral regurgitation severity and outcome in dogs with asymptomatic degenerative mitral valve disease. *J Vet Intern Med*, 2009; 23(5): 984-994.
- Chetboul V, Tissier R. Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol*, 2012; 14(1): 127-148.
- Cornell CC, Kittleson MD, Torre PD, Häggström J, Lombard CW, Pedersen HD, et al. Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs. *J Vet Intern Med*, 2004; 18(3): 311–321.
- Culwell Nm, Bobagura JD, Schober KE. Comparison of echocardiographic Incices of Myocardial Strain with Invasive measurements of left ventricular systolic function in anesthetized healty dogs. *Am J Vet Res*, 2011; 72(5): 650-660.
- Darke PGG, Doppler echocardiography. *J Small Anim Pract*, 1992; 33(3) :104–112.
- Dasi LP, Sucusky P, de Zelicourt D, Sundareswaran K, Jimenez J, Yoganathan AP. Advances in cardiovascular fluid mechanics: bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci*, 2009; 1161(1): 1-25.
- De Boer, RA, Voors AA. Muntendam P, Van Gilst WH, Van Veldhuisen DJ. Galectin-3: A novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Hear Fail*, 2009; 11(9): 811–817.
- Detweiler DK, Patterson DF. A phonograph record of heart sounds and murmurs of the dog. *Ann NY Acad Sci*, 1965; 127(1): 322-340.
- Devereux RB, Brown WT, Kramer-Fox R, Sachs I. Inheritance of mitral valve prolapse: effect of age and sex on gene expression. *Ann Intern Med*, 1982; 97(6): 826–832.
- Dillon R, Dell'Italia LJ, Tillson M, Killingsworth C, Denney T, Hathcock J, Botzman L. Left ventricular remodeling in preclinical experimental mitral regurgitation of dogs. *J Vet Cardiol*, 2012; 14(1): 73-92.
- Dong R, Zhang M, Hu Q, Zheng S, Soh A, Zheng Y, et al. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy, *Int JMolMed*, 2018; 41(2): 599–614.
- Drechsler C, Delgado G, Wanner C, Blouin K, Pilz S, Tomaschitz A, et al. Galectin-3, renal function, and clinical outcomes: results from the LURIC and 4D studies. *J Am Soc Nephrol*, 2015; 26(9): 2213– 2221.
- Dumic J, Dabelic S, Flogel M, Flogel Gaectin-3, a beta galactoside-binding lectin, in human monocytes and macrophages. *Am J Pathol*, 2006; 1760(4): 616-635.

- Dursun N. Veteriner Anatomi. Cilt: II. Ankara: Medisan Yayınevi, 2005; s.: 75-300.
- Evans HE. Miller's anatomy of the dog. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders. 1993; p.: 592-597.
- Falk T, Jönsson L, Olsen LH, Tarnow I, Pedersen HD. Associations between cardiac pathology and clinical, echocardiographic and electrocardiographic findings in dogs with chronic congestive heart failure. *Vet J*, 2010; 185(1): 68–74.
- Falk T, Ljungvall I, Zois N, Höglund K, Olsen L, Pedersen H, et al. Cardiac Troponin-I concentration, myocardial arteriosclerosis, and fibrosis in dogs with congestive heart failure because of myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med*, 2013; 27(3): 500-506.
- Fenoglio Jr JJ, Pham TD, Wit AL, Bassett AL, Wagner BM. Canine mitral complex: ultrastructure and electromechanical properties. *Circ Res*, 1972; 31(3): 417-430.
- Fisher E. Heart disease in the dog, *J Small Anim Pract*, 1972; 13(9): 553–560.
- Fonfara S, Loureiro J, Swift S, et al. Cardiac Troponin I as a marker for severity and prognosis of cardiac disease in dogs. *Vet J*, 2010; 184(3): 334–339.
- Fox PR, Oyama MA, Hezzel MJ, Rush JE, Nguyenba TP, DeFrancesco TC, Lehmkuhl LB, Kellihan HB, Bulmer B, Gordon SG, Cunningham SM, MacGregor J, Stepien RL, Lefbom B, Adin D, Lamb K. Relationship of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations to heart failure classification and cause of respiratory distress in dogs using a 2nd generation ELISA assay. *J Vet Intern Med*, 2015; 29(1): 171-179.
- Frunza O, Russo I, Saxena A, Shinde AV et al. Myocardial Galectin-3 expression is associated with remodeling of the pressure-overloaded heart and may delay the hypertrophic response without affecting survival, dysfunction, and cardiac fibrosis. *Am J Pathol*, 2016; 186(5): 1114–1127.
- Ga-Won Lee, Min-Hee Kang, Woong-Bin Ro, Doo-Won Song and Hee-Myung Park. Circulating Galectin-3 evaluation in dogs with cardiac and non-cardiac diseases. *Front Vet Sci*, 2021; 8(1): 741210.
- Garner OB, Baum LG. Galectin–glycan lattices regulate cell-surface glycoprotein organization and signalling. *Biochem Soc Trans*, 2008; 36(6): 1472–1477.
- Gehlken C, Suthahar N, Meijers WC, de Boer RA. Galectin-3 in heart failure: an update of the last 3 years. *Heart Fail Clin*, 2018; 14(1): 75–92.
- Giraut S, Häggström J, Koskinen LLE, Lohi H, Wiberg M. Breed-specific reference ranges for standard echocardiographic measurements in salukis. *J Small Anim Pract*, 2019; 60(6): 374–378.
- Glesby MJ, Pyeritz RE. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue, A phenotypic continuum. *JAMA*, 1989; 262(4): 523–528.
- Grau JB, Pirelli L, Yu P-J, Galloway AC, Ostrer H. The genetics of mitral valve prolapse. *Clin Genet*, 2007; 72(4): 288–295.

- Guglielmini C, Diana A, Pietra M, Di Tommaso M, Cipone M. Use of the vertebral heart score in coughing dogs with chronic degenerative mitral valve disease. *J Vet Med Sci*, 2009; 71(1): 9-13.
- Güneş V, Uyanık F, Eren M, Kibar M, Arslan Ö, Onmaz AC. The rapid analyses of cardiac troponins in dogs with dilated cardiomyopathy, distemper or parvoviral infection. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 2014; 20(6): 921-927.
- Hadian M, Corcoran BM, Bradshaw JP. Molecular changes in fibrillar collagen in myxomatous mitral valve disease. *Cardiovasc Pathol*, 2009; 19(5): 41-148.
- Häggström J, Hansson K, Kvart C, Pedersen HD, Vuolteenaho O, Olsson K. Relationship between different natriuretic peptides and severity of naturally acquired mitral regurgitation in dogs with chronic myxomatous valve disease. *J Vet Cardiol*, 2000; 2(1): 7-16.
- Häggström J, Hansson K, Kvart C, Swenson L. Chronic valvular disease in the Cavalier King Charles Spaniel in Sweden. *Vet Rec*, 1992; 131(24) :549-553.
- Häggström J, Kvart C, Hansson K, Heart Sounds and Murmurs: Changes Related to Severity of Chronic Valvular Disease in the Cavalier King Charles Spaniel. *J Vet Intern Med*, 1995; 9(2) :75-85.
- Häggström, J. Myxomatous mitral valve disease. Fuentes, V.L., Johnson, L.R., Dennis, S. (Ed.). *Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine*. (2nd ed). BSAVA series, 2010; p.: 186-194.
- Hansson K, Häggström J, Kvart C, Lord P. Left atrial to aortic root indices using two-dimensional and M-mode echocardiography in cavalier King Charles spaniels with and without left atrial enlargement. *Vet Radiol Ultrasound*, 2002; 43(6): 568-575.
- Harpster NK. Clinical examination of the feline cardiovascular system. *Vet Clin North Am*, 1977; 7(2): 241-256.
- Hashmi S, Al-Salam S. Galectin-3 is expressed in the myocardium very early post-myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol*, 2015; 24(4): 213-223.
- He S, Lemmon Jr JD, Weston MW, Jensen MO, Levine RA, Yoganathan AP. Mitral valve compensation for annular dilatation: in vitro study into the mechanisms of functional mitral regurgitation with an adjustable annulus model. *J Heart Valve Dis*, 1999; 8(3): 294-302.
- Hessel MHM, Atsma DE, van der Valk EJM, et al. Release of cardiac Troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Archiv*, 2008; 455(6): 979-986.
- Hezzell MJ, Boswood A, Chang Y, et al. The combined prognostic potential of serum high-sensitivity cardiac Troponin I and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in dogs with degenerative mitral valve disease. *J Vet Intern Med*, 2012; 26(2): 302-311.
- Hezzell MJ, Falk T, Olsen LH, Boswood A, Elliott J. Associations between N-terminal procollagen type III, fibrosis and echocardiographic indices in dogs that died due to myxomatous mitral valve disease. *J Vet Cardiol*, 2014; 16(4): 257-264.

- Hickman PE, Potter JM, Aroney C, et al. Cardiac Troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta*, 2010; 411(5-6): 318–323.
- Ho JE, Liu C, Lyass A, Courchesne P, Pencina MJ, Vasan RS, Larson MG, Levy D. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60(14): 1249–1256.
- Holloway A, McConnell F, BSAVA Manual of Canine and Feline Radiography and Radiology, A Foundation Manual BSAVA, 2013; p.: 50-250.
- Ibarrola J, Matilla L, Martínez-Martínez, E, Gueret A, Fernández-Celis A, Henry JP, Nicol L, Jaisser F, Mulder P, Ouvrard-Pascaud A., et al. Myocardial Injury after Ischemia/Reperfusion Is Attenuated by Pharmacological Galectin-3 Inhibition. *Sci Rep*, 2019; 9(1): 9607.
- Insel PA, Murray F, Yokoyama U, Romano S, Yun H, Brown L, Snead A, Lu D, Aroonsakool N. CAMP and Epac in the regulation of tissue fibrosis: CAMP and Fibrosis. *Br J Pharmacol*, 2012; 166(2): 447–456.
- J Dumić, S Dabelić, M Flogel, Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta*, 2006; 1760(4): 616–635.
- Jaffe AS. Cardiovascular biomarkers: The state of the art in 2006. *Clin Chim Acta*, 2007; 381(1): 9-13.
- Jagodziniski A, Havulinna AS, Appelbaum S, Zeller T, Jousilahti P, Skytte-Johanssen S, et al. Predictive value of galectin-3 for incident cardiovascular disease and heart failure in the population-based FINRISK 1997 cohort. *Int J Cardiol*, 2015; 192(1): 33–39.
- Jepsen-Grant K, Pollard RE, Johnson LR. Vertebral heart scores in eight dog breeds. *Vet Radiol Ultrasound*, 2013; 54(1): 3-8.
- Katus HA, Remppis A, Scheffold T, et al. Intracellular compartmentation of cardiac Troponin-T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1991; 67(16): 1360–1367.
- Keene BW, Atkins CE, Bonagura JD, Fox PR, Häggström J, Fuentes VL, et al. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med*, 2019; 33(3): 1127-1140.
- Kibar M, Veteriner Ekokardiyografi, Güneş Tıp Kitapevleri 2017; s.: 9-84.
- Kim YM, Kim SW, Kim JH. Galectin-3 is able to differentiate dogs with myxomatous mitral valve disease from healthy control dogs. *Am J Vet Res*, 2023; 84(9): 1-8.
- Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF, Martinez A, Crijns HJ, MacRae CA, Menheere PP, Pinto YM. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 19;48(6): 1217-1224.
- Kittleson MD, Brown WA. Regurgitant fraction measured by using the proximal isovelocity surface area method in dogs with chronic myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med*, 2003; 17(1): 84-88.

- Klein S, Nolte I, Soler JL, Lietz P, Sehn M, Raue JF, Rohn K, Packeiser EM, Bach J. Evaluation of new and old biomarkers in dogs with degenerative mitral valve disease. *BMC Vet Res*, 2022; 18(1): 2-15.
- Kociol RD, Pang PS, Gheorghiade M, et al. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56(14): 1071–1078.
- Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci*, 2014; 71(4): 549–574.
- Kosić LS, Trailovic, DR, Matunovic R. Resting and dobutamine stress test induced serum concentrations of brain natriuretic peptide in German Shepherd dogs. *Res Vet Sci*, 2012; 93(3): 1446-1453.
- Krześlak A, Lipińska A. Galectin-3 as a multifunctional protein. *Cell Mol Biol Lett*, 2004; 9(2): 305-28.
- Kumar N, Kumar M, Duran CM. A revised terminology for recording surgical findings of the mitral valve. *J Heart Valve Dis*, 1995; 4(1): 70-75.
- Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2013; 14(7): 611-644.
- Langhorn R, Tarnow I, Willesen JL, et al. Cardiac Troponin I and T as prognostic markers in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med*, 2014; 28(5): 1485–1491.
- Langhorn R, Willesen JL. Cardiac Troponins in dogs and cats. *J Vet Intern Med*, 2016; 30(1): 36–50.
- Larouche-Lebel É, Loughran KA, Oyama MA. Echocardiographic indices and severity of mitral regurgitation in dogs with preclinical degenerative mitral valve disease. *J Vet Intern Med*, 2019; 33(2): 489-498.
- Larsen L, Chen HY, Saegusa J, Liu FT. Galectin-3 and the skin. *J Dermatol Sci*, 2011; 64(1): 85–91.
- Lee GW, Kang MH, Ro WB, Song DW, Park HM. Circulating galectin-3 evaluation in dogs with cardiac and non-cardiac diseases. *Front Vet Sci*, 2021; 8(1): 1-12.
- Lewis T, Swift S, Wooliams JA, Bloot S. Heritability of premature mitral valve disease in Cavalier King Charles Spaniels. *Vet J*, 2010; 188(1): 73–76.
- Li LC, Li J, Gao J. Functions of Galectin-3 and its role in fibrotic diseases. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014; 351(2): 336–343.
- Lima GV and Ferreira FS. N-terminal-pro brain natriuretic peptides in dogs and cats: A technical and clinical review. *Vet World*, 2017; 10(9): 1072-1079.
- Linklater AKJ, Lichtenberger MK, Thamm DH, et al. Serum concentrations of cardiac Troponin I and cardiac Troponin T in dogs with class IV congestive heart failure due to mitral valve disease. *J Vet Emerg Crit Care*, 2007; 17(3): 243–249.

- Lisciandro RG. Focused Ultrasound Techniques for the Small Animal Practitioner 2014; p.: 1-250.
- Little C. Pulse Alterations. Ettinger, S.J., Feldman, E.C., Cote, E. (Ed.) Textbook Of Veterinary Internal Medicine: Diseases Of The Dog and The Cat, (8th ed). St. Louis, Missouri, Elsevier Inc. Vol 1, 2018; p.: 224-227.
- Liu S-K, Fox PR. Cardiovascular pathology. In: Fox PR, Sisson D, Moise NS, editors. Textbook of canine and feline cardiology. Principles and clinical practice. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999; p.: 817-844.
- Liu, YH, D'Ambrosio M, Liao TD, Peng H, Rhaleb NE, Sharma U, André S, Gabius HJ, Carretero OA. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. *Am J Physiol Circ Physiol*, 2009; 296(2): 404-412.
- Ljungvall I, Höglund K, Tidholm A, Olsen LH, Borgarelli M, Venge P, et al. Cardiac Troponin I is associated with severity of myxomatous mitral valve disease, age, and C-reactive protein in dogs. *J Vet Intern Med*, 2010; 24(1): 153-9.
- MacDonald KA, Kittleson MD, Munro C, Kass P. Brain natriuretic peptide concentration in dogs with heart disease and congestive heart failure. *J Vet Intern Med*. 2003; 17(2): 172-177.
- Madsen MB, Olsen LH, Häggström J, Höglund K, Ljungvall I, Falk T. Identification of 2 loci associated with development of myxomatous mitral valve disease in Cavalier King Charles Spaniels. *J Hered*, 2011; 102(1): 62-67.
- Masson S, Anand I, Favero C, et al. Serial measurement of cardiac Troponin T using a highly sensitive assay in patients with chronic heart failure data from 2 large randomized clinical trials. *Circulation*, 2012; 125(2): 280-288.
- McCullough PA, Oloboke A, Vanhecke TE. Galectin-3: a novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure. *Rev Cardiovasc Med*, 2011; 12(4): 200-210.
- Merino AM, Bernal JG, Zoppino DF, Maleta RS, Rivera JA. The Role of Galectin-3 and ST2 in Cardiology, A Short Review. *Biomolecules*, 2021; 11(8): 1167.
- Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, et al. Profiles of serial changes in cardiac Troponin T concentrations and outcome in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54(18): 1715-1721.
- Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, et al. Serial biomarker measurements in ambulatory patients with chronic heart failure - the importance of change over time. *Circulation*, 2007; 116(3): 249-257.
- Miller WL, Saenger AK, Grill DE, Slusser JP, Bayes-Genis A and Jaffe AS. Prognostic value of serial measurements of soluble suppression of tumorigenicity 2 and Galectin-3 in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Card Fail*, 2016; 22(4): 249-255.
- Miller, WL and Jaffe AS. Biomarkers in heart failure: The importance of inconvenient details. *ESC Heart Fail*, 2016, 3(1): 3-10.

- Misbach C, Chetboul V, Concordet D, Gruet P, Speranza C, Hoffmann AC, Rocha A, Balouka D, Petit AM, Trehieu-Sechi E, Pouchelon JL, Lefebvre HP. Basal plasma concentrations of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in clinically healthy adult small size dogs: Effect of body weight, age, gender and breed, and reference intervals. *Res Vet Sci*, 2013; 95(3): 879-885.
- Mobasher A and Cassidy J. Biomarkers in veterinary medicine: Towards targeted, individualized therapies for companion animals. *Vet J*, 2010; 185(1): 1-3.
- Monteleone PL, Fagan LF. Possible X-linked congenital heart disease. *Circulation*, 1969; 39(5): 611-614.
- Motiwala SR, Szymonifka J, Belcher A, Weiner RB, Baggish AL, Sluss P, Gaggin HK, Bhardwaj A and Januzzi JL: Serial measurement of galectin-3 in patients with chronic heart failure: Results from the ProBNP outpatient tailored chronic heart failure therapy (PROTECT) study. *Eur J Heart Fail*, 2013; 15(10): 1157-1163.
- Muhlbauer MC, Kneller SK. Radiography of the Dog and Cat: Guide to Making and Interpreting Radiographs, Wiley-Blackwell, Chapter 5: Thorax 2013; p.: 275-371.
- Muzzi RAL, de Araújo RB, Muzzi LAL, Pena JLB, Silva EF. Regurgitant jet area by Doppler color flow mapping: quantitative assessment of mitral regurgitation severity in dogs. *J Vet Cardiol*, 2003; 5(2): 33-8.
- Nabi IR, Shankar J, Dennis JW. The galectin lattice at a glance. *J Cell Sci*, 2015; 128(13): 2213-2219.
- NC Henderson, T Sethi. The regulation of inflammation by galectin-3. *Immunol Rev*, 2009; 230(1): 160-171.
- Nielsen SL, Timek TA, Green GR, Dagum P, Daughters GT, Hasenkam JM, Bolger AF, Ingels NB, Miller DC. Influence of anterior mitral leaflet second-order chordae tendineae on left ventricular systolic function. *Circulation*, 2003; 108(4): 486-491.
- Nyland TM, Matton JS. Veterinary Diagnostic Ultrasound W.B. Saunders Company, 1995; p.: 198-255.
- O'Brien PJ, Smith DEC, Knechtel TJ, Marchak MA, Pruimboom-Brees I, Brees DJ, et al. Cardiac Troponin I is a sensitive, specific biomarker of cardiac injury in laboratory animals. *Lab Anim*, 2006; 40(2): 153-71.
- Obadia JF, Casali C, Chassignolle JF, Janier M. Mitral sub-valvular apparatus: different functions of primary and secondary chordae. *Circulation*, 1997; 96(9): 3124-3128.
- Ogawa Y, Nakao K, Mukoyama M, Hosoda K, Shirakami G, Arai H, et al. Natriuretic peptides as cardiac hormones in normotensive and spontaneously hypertensive rats. The ventricle is a major site of synthesis and secretion of brain natriuretic peptide. *Circ Res*. 1991; 69(2): 491-500.

- Ohad DG., Rishniw M, Ljungvall I, Porciello F, Häggström J. Sleeping and resting respiratory rates in dogs with subclinical heart disease. *J Am Vet Med Assoc*, 2013; 243(6): 839-843.
- Olsen LH, Fredholm M, Pedersen HD. 1999. Epidemiology and inheritance of mitral valve prolapse in dachshunds. *J Vet Intern Med*, 13(5): 448–456.
- Olsen LH, Martinussen T, Pedersen HD. Early echocardiographic predictors of myxomatous mitral valve disease in Dachshunds. *Vet Rec*, 2003; 152(10): 293-297.
- Oyama MA. Advances in Echocardiography. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2004; 34(5): 1083-1104.
- Oyama MA, Boswood A, Connolly DJ, Ettinger SJ, Fox PR, Gordon SG, et al. Clinical usefulness of an assay for measurement of circulating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration in dogs and cats with heart disease. *J Am Vet Med Assoc*, 2013; 243(1): 71–82.
- Oyama MA, Sisson DD. Cardiac Troponin-I concentration in dogs with cardiac disease. *J Vet Intern Med*, 2004; 18(6): 831–839.
- Oyama MA, Using Cardiac Biomarkers in Veterinary Practice. *Vet Clin Small Anim*, 2013; 43(6): 1261–1272.
- Oyama MA. Using cardiac biomarkers in veterinary practice. *Clin Lab Med*, 2015; 35(3): 555–566.
- Oyama, MA, Fox PR, Rush JE, Rozanski EA, Lesser M. Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *J Am Vet Med Assoc*, 2008; 232(10): 1496-1503.
- Paterson C. The Normal Canine Heart: Anatomical Criteria For The Study of Real-Time Ultrasonography and Doppler Echocardiography. *Doktora Tezi, Department of Veterinary Anatomy University of Glasgow*, 1990; p.: 15-130.
- Pedersen HD, Kristensen BØ, Nørby B, Lorentzen KA. Echocardiographic study of mitral valve prolapse in Dachshunds. *J Vet Med Ser A*, 1996; 43(2): 103–110.
- Perloff JK, Roberts WK. The mitral apparatus, functional anatomy of mitral regurgitation. *Circulation*, 1972; 46(2): 227-239.
- Philip R. Fox, Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *J Vet Cardiol*, 2012; 14(1): 103-126.
- Piper HM, Schwartz P, Spahr R, et al. Early enzyme- release from myocardial-cells is not due to irreversible cell-damage. *J Mol Cell Cardiol*, 1984; 16(4): 385–388.
- Polizopoulou ZS, Koutinas CK, Dasopoulou A, et al. Serial analysis of serum cardiac Troponin I changes and correlation with clinical findings in 46 dogs with mitral valve disease. *Vet Clin Pathol*, 2014; 43(2): 218–225.
- Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, et al. Developed with the special contribution of the heart failure association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, 2016; 18(8): 891–975.

- Rasmussen CE, Falk T, Zois NE, Moesgaard SG, Häggström J, Pedersen HD ve ark. Heart rate, heart rate variability, and arrhythmias in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med*, 2012; 26(1): 76-84.
- Reece WO. Evcil Hayvanların Fonksiyonel Anatomi ve Fizyolojisi (4th ed). Çeviri: Yalçın M. Bölüm: Kardiyovasküler Sistem. 1. Baskı. Nobel Akademik Yayıncılık, 2012; s.: 228-260.
- Reynolds C and Oyama M. Biomarkers in the diagnosis of canine heart disease. *Vet Focus*, 2008; 18(3): 2-6.
- Ribeiro C, Santos MS, De Matos AJ, Barros R, Gaertner F, Rutteman GR, et al. Serum galectin-3 levels in dogs with metastatic and non-metastatic mammary tumors. *In Vivo*, 2016; 30(1): 13–16.
- Rishniw M, Caivano D, Dickson D, Vatne L, Harris J, Matos JN. Two-dimensional echocardiographic left-atrial-to-aortic ratio in healthy adult dogs: a reexamination of reference intervals. *J Vet Cardiol*, 2019; 26(1): 29–38.
- Rishniw M, Ljungvall I, Porciello F, Häggström J, Ohad DG. Sleeping respiratory rates in apparently healthy adult dogs. *Res Vet Sci*, 2012; 93(2): 965-969.
- Ruau C, Scollan K, Suchodolsky JS, Steiner JM, Sisson D. Biologic variability in NT-proBNP and cardiac Troponin-I in healthy dogs and dogs with mitral valve degeneration. *Vet Clin Pathol*, 2015; 44(3): 420-430.
- Sakaran SA, Rungsipat SD. Surachetpong Galectin-3 in cardiac muscle and circulation of dogs with degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol*, 2016; 18(1): 34-46.
- Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of Troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation*, 2002; 105(15): 1760–1763.
- Sanchez-Mas, J, Lax A, Asensio-Lopez M, Palacio MFD ve ark. Galectin-3 expression in cardiac remodeling after myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 2014; 172(1): 98-101.
- Sargent J, Muzzi R, Mukherjee R, et al. Echocardiographic predictors of survival in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Cardiol*, 2015; 17(1): 1-12.
- Sato S, Hughes RC. Regulation of secretion and surface expression of Mac-2, a galactoside-binding protein of macrophages. *J Biol Chem*, 1994; 269(6): 4424–4430.
- Schaer M. Kedi ve Köpeklerin Klinik Hekimliği. Nobel Tıp Kitapevleri, 2006; p.: 121-160.
- Schindler EI, Szymanski JJ, Hock KG, Geltman EM, Scott MG. Short- and Long-term Biologic Variability of Galectin-3 and Other Cardiac Biomarkers in Patients with Stable Heart Failure and Healthy Adults. *Clin Chem*, 2016; 62(2): 360-366.
- Schmidt MK, Reynolds CA, Estrada AH, Prošek R, Maisenbacher HW, Sleeper MM, et al. Effect of azotemia on serum N-terminal proBNP concentration in dogs with normal cardiac function: a pilot study. *J Vet Cardiol*, 2009; 11(1): 81–86.

- Schober KE, Baade H. Comparability of left ventricular M-mode echocardiography in dogs performed in long-axis and short-axis. *Vet Radiol Ultrasound*, 2000; 41(6): 543–549.
- Schober KE, Hart TM, Stern JA, et al. Detection of congestive heart failure in dogs by Doppler echocardiography. *J Vet Intern Med*, 2010; 24(6): 1358-1368.
- Schwarz T, Johnson V. *BSAVA Manual of Canine and Feline Thoracic Imaging*. BSAVA, 2008; p.: 1-19.
- Serres F, Chetboul V, Tissier R, Sampedrano CC, Gouni V, Nicolle AP, Pouchelon JL. Chordae tendineae rupture in dogs with degenerative mitral valve disease: prevalence, survival, and prognostic factors (114 cases, 2001-2006). *J Vet Intern Med*, 2007; 21(2): 258-264.
- Shah RV, Tournoux AA, Picard MH, Kimmenade RJ, and Januzzi JL. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur Heart J*, 2010; 12(8): 826–832.
- Sharma UC, Pokharel S, Van Brakel TJ, Van Berlo JH, Cleutjens JPM, Schroen B, André S, Crijns HJGM, Gabius HJ, Maessen J, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*, 2004; 110(19): 3121–3128.
- Shih H, Lee B, Lee RJ, Boyle AJ. The aging heart and post-infarction left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57(1): 9–17.
- Silva LB, Ferreira CA, Blacher C, Leães P, Haddad H. Type-B natriuretic peptide and cardiovascular diseases. *Arq Bras Cardiol*, 2003; 81(5): 529-534.
- Sisson D, Kwart C, Darke P. Acquired valvular heart disease in dogs and cats. In: Fox PR, Sisson D, Moise NS, editors. *Textbook of canine and feline cardiology. Principles and clinical practice*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999; p.: 536-565.
- Smith KF, Quinn RL, Rahilly LJ. Biomarkers for differentiation of causes of respiratory distress in dogs and cats: Part 2-lower airway, thromboembolic, and inflammatory diseases. *J Vet Emerg Crit Care*, 2015; 25(3): 330-348.
- Sobel BE, LeWinter MM. Ingenuous interpretation of elevated blood levels of macromolecular markers of myocardial injury: a recipe for confusion. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35(5): 1355–1358.
- Solter PF, Oyama MA, Machen MC, Trafny DJ and Sisson DD. Detection by ELISA of C-terminal proBNP in plasma from cats with cardiomyopathy. *Vet J*, 2015; 206(2): 213-217.
- Specia S. Cellular and molecular mechanisms of intestinal fibrosis. *World J Gastroenterol*, 2012; 18(28): 3635–3661.
- Suthahar N, Meijers WC, Silljé HH, De Boer RA. From inflammation to fibrosis molecular and cellular mechanisms of myocardial tissue remodelling and perspectives on differential treatment opportunities. *Curr Hear Fail Rep*, 2017; 14(4): 235–250.

- Suthahar N, Meijers WC, Silljé HH, Ho JE, Liu FT, de Boer RA. Galectin-3 activation and inhibition in heart failure and cardiovascular disease: an update. *Theranostics*, 2018; 8(3): 593–609.
- Swenson L, Haggstrom J, Kvart C, Juneja RK. Relationship between parental cardiac status in Cavalier King Charles Spaniels and prevalence and severity of chronic valvular disease in offspring. *J Am Vet Med Assoc*, 1996; 208(12): 2009–2012.
- Sykes JE, Kittleson MD, Pesavento PA, Byrne BA, MacDonald KA, Chomel BB. Evaluation of the relationship between causative organisms and clinical characteristics of infective endocarditis in dogs: 71 cases (1992- 2005). *J Am Vet Med Assoc*, 2006; 228(11):1723-1734.
- Tilley LP, Smith FW, Oyama MA, Sleeper MM. Congenital and acquired heart disease, *Manual of Canine and Feline Cardiology*, (5th ed.). Ed.: Tilley, L.P., St. Louis: Saunders. 2016; p.: 243-249.
- Topf A, Mirna M, Ohnewein B, Jirak P, Kopp K, Fejzic D, et al. The diagnostic and therapeutic value of multimarker analysis in heart failure. An approach to biomarker-targeted therapy. *Front Cardiovasc Med*, 2020; 7: 579567.
- Tran SK, Ngo TH, Lai TT, et al. Effectiveness of Spironolactone in Terms of Galectin-3 levels in patients with heart failure with a reduced ejection fraction in the vietnamese population. *Healthcare*, 2023; 11(2): 253.
- Turgut, K. (Ed) *Kardiyovasküler Klinik ve Laboratuvar Muayene. Bölüm: Klinik Kedi ve Köpek Kardiyolojisi*. Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti. İstanbul. 2017; s.: 26-53.
- Vargas T, Pulz L, Ferro D, Sobral R, Venturini M, Corrêa H, et al. Galectin-3 expression correlates with post-surgical survival in canine oral melanomas. *J Comp Pathol*, 2019; 173(1): 49–57.
- Velde AR, Gullestad L, Ueland T, Aukrust P, Guo Y, Adourian A, Muntendam P, van Veldhuisen DJ, de Boer RA. Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH. *Cir Heart Fail* 2013; 6(2): 219-226.
- Vezzosi T, Grosso G, Tognetti R, Meucci V, Patata V, Marchesotti F, Domenech O, The Mitral INSufficiency Echocardiographic score: A severity classification of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med*, 2021; 35(3): 1238-1244.
- Vora A, De Lemos JA, Ayers C, Grodin JL, Lingvay I. Association of Galectin-3 with diabetes mellitus in the dallas heart study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019; 104(10): 4449–4458.
- Voss EM, Sharkey SW, Gernert AE, et al. Human and canine cardiac Troponin-T and Creatine Kinase-Mb distribution in normal and diseased myocardium infarct sizing using serum profiles. *Arch Pathol Lab Med*, 1995; 119(9): 799–806.
- Vurucu M, Ekinci G, Gunes V. An echocardiographic study of breed-specific reference ranges in healthy French Bulldogs. *Vet Radiol Ultrasound*, 2021; 62(5): 573–582.

- Ware WA (Ed.). Acquired Valve Disease. Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine, Manson Publishing Ltd., London, 2007; p.:263-279.
- Ware WA. Clinical Manifestations of Cardiac Disease. Nelson, R.W., Couto C.G. (Ed.) Small Animal Internal Medicine, (5th ed.), St. Louis, Missouri, Elsevier Inc, 2014; p.: 1-12.
- Ware, W.A. Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine. Manson 2007; p.: 200-289.
- Ware, W.A. Acquired Valvular And Endocardial Disease. In: Small Animal Internal Medicine, 4th Ed.: Nelson, R.W., Couto, C.G., Saunders, Elsevier, 2009; p.: 114-119.
- White HD. Pathobiology of Troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis. J Am Coll Cardiol, 2011; 57(24): 2406–2408
- Whitney JC. Observation on the effect of age on the severity of heart valve lesions in the dog. J Small Anim Pract, 1974; 15(8): 511-522.
- Winter RL, Saunders AB, Gordon SG, Buch JS, Miller MW. Biologic variability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in healthy dogs and dogs with myxomatous mitral valve disease. J Vet Cardiol, 2017; 19(2): 124-131.
- Winter RL, Maneval K, Ferrel CS, Clark WA, Herrold EJ, Rhinehart JD. Evaluation of right ventricular diastolic function, systolic function, and circulating galectin-3 concentrations in dogs with pulmonary stenosis. J Vet Intern Med, 2023; 37(6): 2030-2038.
- Wolf J, Gerlach N, Weber K, Klima A, Wess G. The diagnostic relevance of NT-proBNP and proANP 31–67 measurements in staging of myxomatous mitral valve disease in dogs. Vet Clin Pathol, 2013; 42(2): 196-206.
- Woodard GE and Rosado JA. Recent advances in natriuretic peptide research. J Cell Mol Med, 2007; 11(6): 1263-1271.
- Wu AHB. Increased Troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression. Intensive Care Med, 2001; 27(6): 959–961.
- Wu CK, Su MY, Lee JK, Chiang FT, Hwang JJ, Lin JL, et al. Galectin-3 level and the severity of cardiac diastolic dysfunction using cellular and animal models and clinical indices. Sci Rep, 2015; 5(1): 17007.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. Circulation, 2013; 128(16): 1810–1852.
- Yonezawa LA, Silveira VF, Machado LP, Kohayagawa A. Cardiac markers in veterinary medicine. Ciênc. Rural, 2010; 40(1): 222-230.
- Yosefy C, Barak BA. Floppy mitral valve/mitral valve prolapse and genetics. J Heart Valve Dis, 2007; 16(6): 590–595.
- Yu L, Ruifrok, WPT, Meissner M, Bos EM, Van Goor H, Sanjabi B, Van Der Harst P, Pitt B, Goldstein IJ, Koerts JA, et al. Genetic and Pharmacological Inhibition of

- Galectin-3 Prevents Cardiac Remodeling by Interfering With Myocardial Fibrogenesis. *Circ Hear Fail*, 2013; 6(1): 107–117.
- Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Circulation*, 2000; 102(22): 2700–2706.
- Zethelius B, Berglund L, Sundström J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*, 2008; 358(20): 21(1): 07–16.
- Zhang M, Cheng K, Chen H, Tu J, Shen Y, Pang L, Wu W. Galectin-3 knock down inhibits cardiac ischemia-reperfusion injury through interacting with bcl-2 and modulating cell apoptosis. *Arch Biochem Biophys*, 2020; 694(1): 108602.
- Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native Valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*, 2017; 30(4): 303–371.

EVRE B2 VE ÜZERİ ACVİM KRİTERLERİNE SAHİP MİKSÖMATÖZ MİTRAL KAPAK HASTALIĞI BULUNAN
KÖPEKLERDE TEDAVİ SÜRESİNCE SERUM GALECTİN-3 SEVİYELERİNİN TAYİNİ

ORJİNALLİK RAPORU

% **13**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **13**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **3**

YAYINLAR

% **3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

% **7**

2

adudspace.adu.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

% **1**

3

veteriner.fusabil.org

İnternet Kaynağı

% **1**

4

VELİOĞLU, Aylin and KIRKAĞAÇ, Mine U..
"MOGAN GÖLÜ ZOOPLANKTONUNUN
MEVSİMSEL DEĞİŞİMİ", İstanbul Üniversitesi,
2017.

Yayın

Metin

<% **1**

5

dergipark.org.tr

İnternet Kaynağı

<% **1**

6

Submitted to Ankara University

Öğrenci Ödevi

<% **1**

7

acikarsiv.ankara.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% **1**

8

Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<% **1**

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Murat VURUCU
Uyruğu: Türkiye (T.C)

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	Adnan Menderes Üniversitesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	2016
Lisans	Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi	2010
Lise	Mecidiye Anadolu Lisesi ERZURUM	2005

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2011-2012	Et ve Süt Kurumu	Veteriner Hekim
2012-2020	Türk Silahlı Kuvvetleri	Veteriner Hekim
2020-2023	Çeşme Marine Veteriner Kliniği	Veteriner Hekim

YABANCI DİL

İngilizce

YAYINLAR

Vurucu M, Ekinçi G, Gunes V. An echocardiographic study of breed-specific reference ranges in healthy French Bulldogs. Vet Radiol Ultrasound, 2021; 62(5): 573–582.

Vurucu M, Avcı O. Ultrasonographic Examination as a Useful Tool Diagnose a Plastic Foreign Body Causing Duodenal Obstruction in a Cat. Turk Vet J, 2020; 2(2): 74-79.

Bekdik İK, Deniz O, VURUCU M, Arslan O. Rahvan Koşu Atında Aortik Regürjitasyon Olgusu. Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 2020; 17(2), 187-190.