



**T.C.**  
**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ**

**ALT SOLUNUM PROBLEMİ OLAN KÖPEKLERDE**  
**ADRENOMEDULLİN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**VETERİNER HEKİM NECMİ EMRE GÖRMÜŞ**  
**VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. Buğrahan Bekir YAĞCI**  
**Dr. Öğr. Üyesi Özkan DURU**

**KIRIKKALE, 2023**





**T.C.  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ**

**ALT SOLUNUM PROBLEMİ OLAN KÖPEKLERDE  
ADRENOMEDULLİN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**VETERİNER HEKİM NECMİ EMRE GÖRMÜŞ  
VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Buğrahan Bekir YAĞCI  
Dr. Öğr. Üyesi Özkan DURU**

**KIRIKKALE, 2023**

Necmi Emre GÖRMÜŞ tarafından hazırlanan “ALT SOLUNUM PROBLEMİ OLAN KÖPEKLERDE ADRENOMEDULLİN SEVİYELERİ” adlı tez çalışması, aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik İç Hastalıkları Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman:

Veterinerlik İç Hastalıkları, Kırıkkale Üniversitesi

İmza:

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

İkinci Danışman:

Veterinerlik Biyokimya Anabilim Dalı, Kırıkkale Üniversitesi Bu

İmza:

tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Başkan:

Veterinerlik İç Hastalıkları, Kırıkkale Üniversitesi

İmza:

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye:

Veterinerlik İç Hastalıkları, Kırıkkale Üniversitesi

İmza:

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye:

Veterinerlik İç Hastalıkları, Aksaray Üniversitesi

İmza:

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Tez Savunma Tarihi: 20/01/2022

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ETİK BEYANI

Kırıkkale Üniversite Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- o Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dökümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- o Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- o Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- o Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- o Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

NECMİ EMRE GÖRMÜŞ

20/01/2023

# ÖZET

## ALT SOLUNUM PROBLEMİ OLAN KÖPEKLERDE ADRENOMEDULLİN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Kırıkkale Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Veterinerlik İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Buğrahan Bekir YAĞCI

Ortak Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Özkan DURU

20 Ocak 2023, 51 sayfa

Köpeklerde ve diğer hayvanlardaki en önemli ölüm nedenleri arasında solunum sistemi hastalıkları gelmektedir. Bu nedenle solunum sistemi rahatsızlıkları hayati bir öneme sahiptir. Adrenomedulin (AdM) 1993 yılında keşfedilmiş bir peptiddir. Bu peptid, yaklaşık son otuz yıl içerisinde farklı hayvan grupları içerisinde ve insanlarda bir çok araştırmada çalışma konusu olarak seçilmiştir. Farklı yöntemlerle gerçekleştirilen araştırmalarda AdM peptidinin kalp, akciğer, böbrek gibi iç organlarda bazen olumlu, bazen de belirsiz etkilere sahip olduğu vurgulanmıştır. Köpeklerde de dolaşım sistemi üzerine adrenomedullin seviyelerine bakılmış olmasına karşılık alt solunum sistemi hastalığı olan köpeklerde herhangi bir araştırmaya rastlanılmamıştır. Bu çalışmanın amacı, alt solunum yolu hastalıklarına sahip köpeklerin klinik bulgularını değerlendirmek ve AdM peptidinin seviyelerini ve etkisini araştırmaktır.

Tezin amaçları doğrultusunda 16 alt solunum sistemi hastalıklı ve 8 sağlıklı köpekte AdM seviyeleri analiz edildi. Alt solunum hastalığına sahip köpekler tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere değerlendirildi. Elde edilen bulgular AdM değerlerinin sağlıklı ve hastalıklı köpekler arasında fark olmadığını gösterdi. Ancak tedavi sonrası grupta AdM değerlerinde hafif bir artış gözlemlendi. Bununla beraber yaş, ırk, yaşam koşulları gibi parametrelerin de AdM seviyelerinde önemli olabileceği, bu parametreler dikkate alınarak ve gruplandırılmalar yapılarak AdM araştırmalarında ileri çalışmaların yapılması gerektiği kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Solunum Sistemi, Köpekler, Adrenomedullin (AdM)

# ABSTRACT

## THE INVESTIGATION OF ADRENOMEDULLINE LEVELS IN DOGS WITH LOWER RESPIRATORY SYSTEM DISEASES

Kırıkkale University

Health Sciences Institute

Department of Veterinary Internal Medicine

Advisor: Prof. Dr. Buğrahan Bekir YAĞCI

Co-advisor: Asist. Prof. Özkan DURU

20 January 2023, 51 pages

Respiratory system diseases are among the most important causes of death in dogs and other animals. Therefore, respiratory system disorders are of vital importance. Adrenomedullin (AdM) is a peptide discovered in 1993. This peptide has been chosen as the subject of study in many studies in different animal groups and humans in the last thirty years. In the previous studies carried out with different methods, it has been emphasized that the AdM peptide has sometimes positive and sometimes uncertain effects on internal organs such as the heart, lungs and kidneys. Although adrenomedullin levels on the circulatory system were examined in dogs, no research was found in dogs with lower respiratory system disease. The aim of this study was to evaluate the clinical signs of dogs with lower respiratory tract diseases and to investigate the levels and effect of AdM peptide.

For the purposes of the thesis, AdM levels were analyzed in 16 dogs with lower respiratory system disease and 8 healthy dogs. Dogs with lower respiratory disease were evaluated before and after treatment. The findings showed that there was no difference between healthy and diseased dogs in AdM values. However, a slight increase in AdM values was observed in the post-treatment group. However, it was concluded that parameters such as age, race, and living conditions may also be important in ADM levels, and that further studies should be conducted in ADM research by taking these parameters into account and making groupings.

**Key Words:** Respiratory System, Canine, Adrenomedullin (AdM)

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmam boyunca benden desteklerini esirgemeyen değerli hocam ve danışmanım Prof. Dr. Buğrahan Bekir YAĞCI'ya, ortak danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Özkan DURU'ya teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, beni daima destekleyen Dr. Öğretim Üyesi İbrahim Mert POLAT'a ve Dr. Öğretim Üyesi Erdal KARA'ya ve hayatım boyunca bana desteklerini esirgemeyen aileme şükranlarımı sunarım.



# İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
1.1. Genel Bilgiler.....	1
1.1.1. Köpeklerde Solunum Sistemi .....	3
1.1.2. Köpeklerde Solunum Sistemi Anatomisi .....	3
1.1.3. Köpeklerde Solunum Sistemi Fizyolojisi.....	4
1.1.4. Köpeklerde Solunum Sistemi Histolojisi .....	5
1.1.5. Solunum Sistemi Savunma Mekanizmaları.....	6
1.1.6. Köpeklerde Alt Solunum Sistemi Hastalıkları .....	8
1.1.6.1. Enfeksiyöz Trakea Bronşitis .....	8
1.1.6.2. Bronşitis .....	9
1.1.6.3. Bronkopnömoni.....	10
1.1.6.4. Pnömoni .....	10
1.1.6.5. Bronşiektazi.....	11
1.1.7. Solunum Yolu Hastalıklarında Tanı ve Teşhis Yöntemleri .....	12
1.1.7.1. Alt Solunum Problemi Olan Köpeklerde Toraks Radyografisinin Değerlendirilmesi .....	13
1.1.7.2. Alt Solunum Problemi Olan Köpeklerde Hemogram Bulguları.....	15
1.1.8. Alt Solunum Sistemi Rahatsızlıklarının Tedavi Prensipleri.....	15

1.2. Adrenomedullin .....	17
1.3. Amaç.....	24
<b>2. MATERYAL VE YÖNTEM .....</b>	<b>25</b>
2.3. Yöntem .....	27
2.3.1. Klinik Muayene .....	27
2.3.2. Radyografi .....	27
2.3.3. Tedavi Protokolünün Oluşturulması.....	27
2.3.4. Laboratuvar Analizleri.....	28
2.3.4.1. AdM Protokolü.....	28
2.3.5. İstatistiksel Analiz .....	30
<b>3. BULGULAR.....</b>	<b>31</b>
3.1. Klinik Muayene Bulguları .....	31
3.2. Kan Sayımı Bulguları .....	31
3.2. Radyografi Bulguları .....	34
3.3. AdM Bulguları.....	36
3.3.1. Çalışma Grubu Tedavi Öncesi ve Sonrası AdM Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	37
3.3.2. Çalışma Grubu Tedavi Öncesi ve Kontrol Grubu AdM Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	38
3.3.3. Çalışma Grubu Tedavi Sonrası ve Kontrol Grubu AdM Düzeylerinin Karşılaştırması .....	39
3.3.4. Çalışma Grubu ve Kontrol grubu Bar Diyagramı .....	39
<b>4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA .....</b>	<b>41</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>44</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>50</b>

## ÇİZELGELER DİZİNİ

### ÇİZELGE

Sayfa No:

- 1.1. Alveoler akciğer hastalıklarının görülme ve sağaltım sonrası iyileşmesi için gereken zaman ..... 17
- 2.1. Çalışmaya dahil edilen hayvanların yaşları ve ırkları..... 26
- 2.2. Hasta hayvanlarda kullanılan ilaçlardaki etken maddeler ve uygulama dozu/yolu ve sıklığı..... 27
- 3.1. Çalışmaya alınan hayvanların tedavi öncesi klinik bulguları ..... 31
- 3.2. Çalışma grubundaki köpeklerin tedavi öncesi hematolojik analizleri..... 32
- 3.3. Çalışma grubundaki köpeklerin tedavi sonrası hematolojik analizleri..... 33
- 3.4. Kontrol grubundaki köpeklerin hematolojik analizleri..... 34
- 3.5. Çalışma Grubundaki tedavi öncesi ve sonrası köpeklere ait AdM değerlerinin karşılaştırması..... 38
- 3.6. Çalışma Grubundaki tedavi öncesi köpekler ile kontrol grubu köpeklere ait AdM değerlerinin karşılaştırması ..... 38
- 3.7. Çalışma Grubundaki tedavi sonrası köpekler ile kontrol grubu köpeklere ait AdM değerlerinin karşılaştırması ..... 39

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>ŞEKİL</u>	<u>Sayfa No</u>
1.1. Kan Hava Bariyeri .....	8
1.2. Köpeklere ait akciğer radyografik görüntüler .....	15
1.3. Farklı organizmalarda AdM'ne ait aminoasit dizilimlerinin karşılaştırılması .....	18
1.4. Adrenomedullin geni, preproadrenomedullin ve adrenomedullin biyolojik sentezinin şematik gösterimi. ....	19
1.5. Akciğer (a), karaciğer (b), böbrek (c) ve kalp (d) dokularındaki RNA miktarlarındaki değişimler .....	20
1.6. Interleukin (IL)-6 seviyesi üzerinde sıçanların karaciğer (a), akciğer (b), beyin (c) ve kalp (d) dokularında AdM ve soğuk stresinin etkileri. * kontrol grubu ile karşılaştırılmış, # stresle karşılaştırılmış (Duncan çoklu yayılım testinde takip edilen varyans analizi, $*\#P < 0.05$ ) .....	21
1.7. Sıçanlarda kontrol ve AdM-RAMP2 sisteminin değişik organlarda etkisini gösteren şekiller, diyagramlar, SEM görüntüleri ve modellemeler.....	22
1.8. Sıçanlarda AdM artışı ve hücreler arası ilişkiler.....	23
1.9. Kedilerde atardamara enjekte edilen AdM ve türevleri karşısında damar basıncının düşüşlerini karşılaştıran bar diyagramları.....	23
1.10. İki sağlıklı köpekteki değişik dokularda gözlenen AdM, ANP ve BNP mRNA larına ait PCR sonuçları. GAPDH bir iç kontrol olarak belirlendi. Köpeklerde farklı dokularda belirlenen AdM ve ANP seviyeleri. AdM, ANP, BNP ve GAPDH deki band aralıkları sırasıyla 481, 472, 481 ve 243bp.....	24
2.1. AdM ölçüm aşamaları.....	29
2.2. Standart hazırlama aşamaları .....	30

<b>3.1.</b>	Tedavi öncesi köpeklere ait radyografik görünüm, A1-A2. 7 yaşlı melez dişi köpeğin latero-lateral ve ventro-dorsal radyografik görüntüleri, B1-B2. 2,5 yaşlı melez erkek köpeğin latero-lateral ve ventro-dorsal radyografik görüntüleri.....	35
<b>3.2.</b>	Sağlıklı bir köpeğe ait radyografik görünüm, A1-A2. latero-lateral ve ventro-dorsal radyografik görüntüleri.....	36
<b>3.3.</b>	Köpeklerde AdM standart diyagramı.....	37
<b>3.4.</b>	Çalışma grubu ve kontrol grubu köpeklerde minimum, maksimum ve ortalama AdM değerlerinin karşılaştırmasına ait bar diyagramı .....	40



# 1. GİRİŞ

Ülkemizde ve tüm dünyada özellikle kedi, köpek gibi bir çok evcil hayvan aile yaşamı içerisinde insanlarla iç içe yaşamaktadır. Son yıllarda günümüz modern yaşam koşulları ve aşılama koşullarının daha fazla gelişmiş olmasına rağmen köpek ve kedi popülasyonlarının ev ortamlarında artması ve bazı ırkların solunum sistemi hastalıklarına yatkınlığı, gerek evcil hayvanlar ve gerekse de insanlar açısından bu hastalıklara karşı tedbirli olunması gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. Bilindiği gibi köpeklerde sıklıkla karşılaşılan solunum sistemi hastalıkları genellikle öksürük ve nefes darlığı gibi klinik primer belirtilerle ortaya çıkmaktadır. Bununla beraber bu hastalıkların kalp ve akciğer yetersizliği gibi diğer organ hastalıklarında da sekonder olarak etkili olabileceği görülmektedir. Bu nedenle evcil hayvanların birbirleri ile olan sosyal etkilerinin yanı sıra, yaşam standartlarının daha iyi olabilmesi, yaşamın düzenli bir şekilde devam edebilmesi ve yaşam sürelerinin kontrolü açısından sağlık kontrollerinin yapılması, varsa hastalık tanı ve tedavilerinin belirlenmesi gerekir. Son yıllarda yaşanan salgın hastalıklar, insanların daha tedbirli olması gerekliliğini, iç içe yaşadıkları evcil hayvanlara karşı daha duyarlı olmalarını zorunlu hale getirmiştir.

Bu bağlamda tez konusu olarak “ *Alt solunum problemi olan köpeklerde adrenomedullin seviyeleri*” seçilmiştir. Her gün iç içe yaşadığımız köpeklerde bakteri ve virüs etkilerinin solunum sistemlerinde gözükmeleri durumunda; sağlam ve hasta olan köpeklerde Adrenomedullin (AdM) düzeylerinin azalıp azalmadığı, tedavi sonrasında nasıl bir durumla karşılaşıldığı araştırılması gereken konu olarak düşünülmüştür.

## 1.1. Genel Bilgiler

Solunum sistemi hastalıkları riski yaşlı ya da genç hayvanlarda yaş kriterine bağlı olmaksızın her zaman görülebilen hastalıklardır. Özellikle pediatrik dönemde ve

doğum esnasında genelde solunum sistemi ve bağışıklık sistemi tam olarak gelişmemesi nedeniyle solunum sistemi hastalıklarına daha sıklıkla rastlanılır (Aslan, 1998). Çünkü hastalık yapan virus ve bakterilerin canlılığın ilk dönemlerinde akciğerlere penetrasyonu ve yayılması daha kolay olmaktadır. Olgun bireylerde bağışıklık fazladır. Dayanıklılığa bağlı olarak genç evcil hayvanlarda daha az oranlarda solunum yolu hastalık riski bulunmaktadır. Yaşlı hayvanlarda ise savunma mekanizmaları zayıflar. Bu nedenle solunum yollarını etkileyen virus ve bakteriler yine zararlı olmakta ve akciğer gibi solunum organlarını savunmasız bırakmaktadırlar. Hatta kronikleşen durumlarla karşılaşmaktadır. Bilindiği gibi *Streptokok*, *Stafilokok*, *Bordatella (B) bronchiseptica*, *Pasteurella (P) multocida* ve *Klebsiella (K) pneumoniae* gibi bir çok bakteri normal durumlarda klinik belirtiler vermeksizin solunum sisteminde bulunabilmektedir (Köse, 2014). Bu bakteriler hayvanın savunma mekanizmasının zayıflaması sonrasında zaman içerisinde evcil hayvanların burun boşluğu, trekea ve akciğer gibi solunum sistemlerini etkilemektedir (Kuehn, 2005). Köpeklerdeki solunum sistemi gençlik hastalığı (distemper) *Parainfluenza* virüsü ile etkilenebilir (Aslan, 1998). Her iki durumda da yukarıda sözü edilen ve normalde solunum sisteminde bulunan bakteriler bu fırsattan yararlanarak solunum sistemi hastalıklarının daha ağır bir şekilde geçmesine neden olmaktadır. Belirtilen bu bakteriler hastalığın iyileşmesinden sonra bile solunum sisteminde kalabilmektedir. Zararlı gazlar ile dumanlar, kalp yetersizlikleri, akciğerlerde tümör gelişimleri, stres, yetersiz çevre koşulları, iyi beslenememe, bağışıklığın zayıflaması, dar burun delikleri gibi doğumdan gelen bozukluklar solunum yolları enfeksiyonlarında etkili olan parametrelerdir. Bu fonksiyonların birinin ya da bir kaçının birlikte etkili olması solunum yolu enfeksiyonlarını tetiklemekte ve hayvanın dayanıklılığı, bağışıklık sisteminin güçlülüğüne bağlı olarak hastalık seyri geçirmektedir (Ellis, 2011). Solunum sistemi hastalıklarında tanı konulmasında anamnez ve ayrıntılı fiziksel muayene gereklidir. Fakat en doğru yaklaşım için anamnez ve fiziksel muayene yanında ayrıntılı tanı yöntemlerine de gerek duyulmaktadır (Burk ve Feeney, 2003). Bu amaçla en çok hematoloji, radyografi, bronkoskopi, tomografi ve manyetik rezonans gibi tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemler dışında teşhiste bronchoalveolar lavaj ve transtrakeal yıkama muayeneleri yapılmaktadır. Bundan dolayı artan köpek popülasyonu ve

hastalıklarla birlikte daha hızlı ve erken sonuca götüren tanı yöntemleri ve biyobelirteçler aranmaktadır.

Bu çalışmada yakın zamanlarda feokromositomadan izole edilen adrenomedullin (ADM)'in solunum sistemi üzerine etkileri araştırılmıştır. Adrenomedullin bilinen bir peptid çeşitidir. Bu peptid, en güçlü damar genişletici etkinliğine ve vasküler etkilerinin dışında endokrin sistem, üriner sistem, büyüme ve gelişme gibi birçok sistem üzerinde etkiye sahiptir.

Köpekler ile ilişkili olarak solunum sistemlerinin özellikleri, hastalıkları ile Adrenomedullin peptidi konusu genel bilgiler başlığı altında anlatılmıştır.

### **1.1.1. Köpeklerde Solunum Sistemi**

Bilindiği gibi memeli hayvanların hayati sistemlerinden biri olan solunum sistemi, atmosferden oksijen alınmasını ve vücutta oluşan zararlı karbondioksitin atılmasını sağlamaktadır. Böylece canlılar metabolik faaliyetler için oksijeni kullanmakta, zararlı karbondioksiti ise, oksidasyon sonrasında dışarıya atmaktadır. Bu solunum işlemi canlılığın devamlılığı için zorunludur ve canlının tüm hayatı boyunca devam etmektedir. Bunlar inspirasyon ve ekspirasyon olarak tanımlanmaktadır. Bir başka açıklama ile oksijenin hava ile birlikte alınması inspirasyon, vücutta oluşan karbondioksitin dışarıya atılma işlemi ise ekspirasyondur. İspirasyon havası içerisinde %79.4 azot, %20.9 oksijen ve %0.03 karbondioksit değerleri verilirken, buna karşılık olan ekspirasyon havasında %80 azot, %16 oksijen ve %4 karbondioksit oranlarından söz edilmektedir (Öztürk, 2020). Bu gazların akciğerlerden hücrelere ve hücrelerden akciğerlere taşınması dolaşım sistemi tarafından gerçekleştirilir. Solunum sisteminin fonksiyonları ise başlıca akciğerler aracılığı ile gaz alış-verişini sağlamak, hidrojen iyon konsantrasyonunu düzenlemek, kokunun alınmasına yardımcı olmak ve mikroorganizmalara karşı vücudu savunmaktır.

### **1.1.2. Köpeklerde Solunum Sistemi Anatomisi**

Solunum sistemi anatomisindeki başlıca organlar burun, larinks, farinks, trakea, bronşlar, bronşiyoller, alveoller, solunum kasları, kan damarları ve sinirlerdir. Solunum sistemi organları göğüs yapısı ile bağlantısına göre anatomik olarak ikiye



ayrılır. Bunlar üst solunum yolları ve alt solunum yollarıdır. Üst solunum yolları göğüs boşluğunun dışında kalmaktadır. Bu kısımda burun (nasus), burun boşluğu (cavum nasii), yutağın respiratorik bölümü (pars nasalis pharyngis) ve gırtlak (larynx) yer almaktadır. Alt solunum yolları ise göğüs kafesi içerisinde yer almaktadır. Bu kısım ise havayı akciğere ileten organlardan oluşmaktadır. Soluk borusu (trachea), bronşlar (bronchi) ve respiratuar bronşoller bu bölümde bulunmaktadır. Akciğerler içerisinde gaz alışverişi gerçekleşmektedir. Bu bölüm solunum bronşçukları (bronchioli respiratorii), alveolar kanallar (ductus alveolares), alveolar keseler (sacculi alveolares) ve akciğer alveolü (alveoli pulmonis) içerir. Solunum merkezi beyin sapında (medulla oblongata bölümünde) bulunur (Kürtül ve Türkmenoğlu, 2006).

Basitçe bu yapıların anatomisine değinicek olursak burun solunum sisteminin ilk bölümüdür. Burun iskeletini kemik ve kıkırdaklar oluşturur. Kemik ve kıkırdakların üzeri deri ve kas ile örtülüdür. Burun yalnızca koku organı değildir. Aynı zamanda solunan havanın ısınması ve nemlendirilmesi ile yabancı partiküllerden temizlenmesi gibi görevleri bulunmaktadır. Larynx; pharynx(yutak) ile trachea (soluk borusu) arasındaki geçişi sağlayan, bilateral simetrik tüp şeklinde, kas ve kıkırdak dokudan oluşmuş bir organdır (Kürtül ve Türkmenoğlu, 2006). Larynx (gırtlak)'in iskeleti cartilago epiglottica, cartilago thyroidea, cartilagine arytenoideae ve cartilago cricoidea isimli kıkırdaklardan oluşur. Cartilago epiglottica epiglottisin temelini şekillendirir. Cartilago epiglottis elastik kıkırdaktır. Akciğerlerin içerisindeki bronşlar ikiye üçe dallanarak her seferinde daha küçük çaplı borucuklara bölünür ve böylece bronş ağacını meydana getirirler. Görev bakımından bronş ağacı iki bölüme ayrılır. Solunum Yolları; bronchi principales, bronchi lobares, bronchi segmental, bronchi subsegmentales, bronchioli veri, bronchioli terminalesdir. Akciğerlerde gaz alışverişini yaptığı bölümler; bronchioli respiratorii, ductuli alveolares, sacculi alveolares, alveoli pulmonisdir. Alveoli pulmonislerin iç yüzü, altında yoğun kılcal damar ağı ile kuşatılmış basal membranı olan tek katlı pneumositler (tip 1 ve tip 2) ile kaplıdır (Kürtül ve Türkmenoğlu, 2006).

### **1.1.3. Köpeklerde Solunum Sistemi Fizyolojisi**

Köpeklerde ve memelilerde gaz değişimi fizyolojik açıdan önemlidir. Bu işlem akciğer alveollerinde yer alan kapiller damarları ve alveoler boşluk arasında

gerçekleşmektedir. Alveoller içerisinde sınırlı bir oksijen kaynağı bulunmakta olup bu havuz sistemi olarak da bilinmektedir. Köpeklerde akciğer solunumunun morfolojik temeli 4 maddeden oluşmaktadır. Bunlar solunum gazlarının akımıyla oksijen ortam havasından alveollere, karbondioksit ise alveollerden çevreye taşınır. Bu taşınmalar konveksiyon ile yani akım yoluyla gerçekleşmektedir. Bu konvektif gaz taşınmasına ventilasyon (havalanma) denir. Ventilasyon sırasında inspirasyon ve ekspirasyon şekillenmektedir (Öztürk, 2020). Bu olay döngüsü intratorasik boşluğun hacim değişiklikleri yoluyla gerçekleşir. Bunlar kaburgaların hareketleriyle (göğüs solunumu) ve diyafram kasılmalarıyla (karın solunumu) ile oluşturulur. İspirasyon karın solunumu ve göğüs solunumu ile sağlanırken, ekspirasyon ise dinlenme durumunda pasif bir şekilde meydana gelir. İspirasyon esnasında oksijen alveoler lümeninden alveoler kapillerler içindeki kana alveoller ve kılcıl damarlar arasındaki ince duvarı geçerek ulaşır. Karbondioksit ise tam tersi yönde hareket eder. Bu olaylar difüzyon ile gerçekleşir. Alveoler kılcıl bariyer son derece ince olmasına rağmen büyük alveoler yüzey alanı sayesinde alveoller ve kan arasında ki oksijen ve karbondioksit taşınması ideal difüzyon hızı ile mümkün olur. Alveoller kılcıl damarlar ile oksijen tüketen dokular arasındaki gaz taşınması ise kan dolaşımı üzerinden gerçekleşir. Bu taşıma şekli oldukça verimlidir, çünkü kan hem oksijen hemde karbondioksit için yüksek bir bağlama kapasitesine sahiptir. Gaz değişimin son adımı oksijenin kandan doku hücrelerine, oradan da oksijen tüketen ve karbondioksit üreten mitokondrilere kadar iletilmesidir. Bu olay hem oksijen hemde karbondioksit için difüzyon yoluyla gerçekleşir (Öztürk, 2020).

#### **1.1.4. Köpeklerde Solunum Sistemi Histolojisi**

Solunum sisteminde iki bölüm önemli rol oynamaktadır. Bunlar iletilici ve respiratuvar bölümleridir. Burun, larenks, trakea, nazofarinks ile bronş ve bronşiollerden meydana gelen birinci bölüm iletilici bölümdür. Diğer ikinci bölüm ise respiratuvar bronşioller, alveoller ve ductus alveolaris kısımlarından meydana gelmektedir. Bu bölüm ise solunum sisteminin respiratuvar bölümüdür. İletici bölümde çok katlı, yalancı prizmatik, silli epitel yer almaktadır. Epitel doku goblet hücreleri içerir. Bazı hücreler, yalancı çok katlı epitel hücreler olarak adlanırlar. Bunlar, basal hücre kalıp düzeyine ulaşmamışlardır. Bronşiyoller tek katlı prizmatik

epitel ile kaplıdır (Bayraktaroğlu, 2022). Bu bronşiyollerin bronşiyol duvarında kıvrımda yoktur. Fakat açıkça gözükten bir düz kas tabakası içerir. Dört farklı hücre bronşiyol epitelinde bulunmaktadır. Bu hücreler kübik silialı hücreler, prizmatik siliasız clara hücreler, prizmatik fırçası kenarlı hücreler ve endokrin fonksiyona sahip küçük granüler hücrelerdir. Terminal bronşiyollerin epitelinde Clara hücreleri yer alır. Bunların görevi; detoksifikasyon, sürfektan yapımı, stem cell'dir. Diğer hücrelere farklılaşabilirler. Alveol epiteli Tip I pnömosit ve Tip II pnömosit olmak üzere iki hücre tipi içerir. Diffüzyon selektif bariyerini Tip I hücreler oluştururken, sürfaktan sentezleme, depolama ve kök hücre görevini ise Tip II hücreler yapar (Özer, 2020).

#### **1.1.5. Solunum Sistemi Savunma Mekanizmaları**

Solunum sistemi, havada bulunan iritan gazları, çeşitli mikroorganizmalar, partiküller ve kimyasal maddeler ile sürekli temastadır. Bu nedenle dejenerasyona oldukça sık rastlanılır. Ayrıca akciğer vücutta en fazla kapillar damar ağına sahip organ olduğundan ve sağ ventrikülün kanını direkt aldığından, hematojen kaynaklı mikroorganizmalar, toksinler ve her çeşit emboliye de fazlaca maruz kalır. Bunlardan dolayı solunum sistemi kolayca hastalıklara yakalanabilir. Ancak bu yoğun ve sürekli aerojen ve hematojen maruziyete karşın solunum sistemi oldukça gelişmiş savunma mekanizmalarına da sahiptir (Çiftçi, Ortatatl, Erer, Hatipoğlu ve Özdemir, 2021).

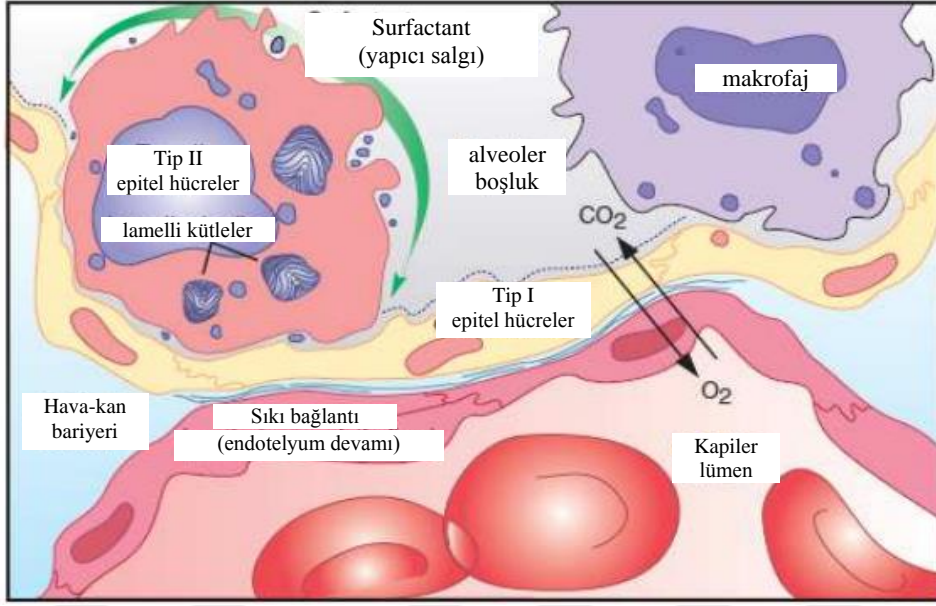
Üst solunum yollarındaki nazal konhaların kıvrımlı ve labirent şeklindeki yapısı zararlı maddelerin akciğere, özellikle de alveollere ulaşmasına engel olacak şekilde dizayn edilmiştir. Hava akımında girdaplar oluşturarak 10 mikrondan büyük partiküllerin mukusta tutulmasını sağlamaktadır. Bu işlem, burun mukozasına çarpma ile gerçekleşir. Burundan ileriye geçen partiküller sekonder bir engelle karşı karşıya kalır. Bu trake ve bronşların bifurkasyon bölgesindedir. Bu kısımda hava aniden yön değiştirir. Bunun sonucu 2-10 mikron büyüklüğündeki partiküller bronş mukozasına tutulur ve daha sonra öksürük ile atılır. İki mikron boyutunda ya da bundan daha küçük partiküller, bronşiyoller ile alveollere ulaşır. Burada alveoller makrofajlar tarafından hızlı fagosite edilerek etkisiz hale getirilir (Çiftçi vd., 2021).

Mukosiliyer temizleme, solunum kanalında biriken her türlü partiküller ile çözünmüş gazların fiziksel olarak uzaklaştırılmasıdır. Bu sistem mukus ve silyumlardan oluşur

ve üst solunum yollarının en temel savunma mekanizmasıdır. Mukus kompleks bir karışımdır. Bu karışım glikoproteinler, goblet hücreleri ve submukozal bezler tarafından üretilen su, immunglobulinler, tuzlar ve lipidlerden oluşmaktadır. Mukus, salgılandıktan sonra solunum mukozasını ince bir tabaka şeklinde kaplar. Dıştaki tabaka jel, içteki tabaka ise sıvı yapısında olup silyumlarla temas halindedir. Silyumlar aktif hareketle mukus tabakasını sürekli hareket ettirir. Yapışkan olan mukus tabakasına takılan partiküller, silyumların hareketiyle dışarıya doğru itilerek uzaklaştırılır. Mukosilyer temizleme farinkste son bulur. Mukus farinkste toplanır ve balgam olarak dışarıya atılır. Dışarıya atılmadan önce mukus, burundan arkaya doğru, bronşlar ve trakea'da ise öne doğru hareket ettirilir. Silyumlar dakikada 1000 titreşim yapmak suretiyle mukusu farinkse doğru dakika da 5-15mm hızla iletir. Mukus, aynı zamanda solunum yoluyla alınan toksik gazların yoğunluğunu düşürür ve böylece akciğere ulaşan gazın konsantrasyonunu azaltır.

Bronş ve bronşiolerin bir savunma mekanizması da lenfoid dokudur. Kronik hastalıklarda lenfoid dokularda büyümeler gözlemlenir. Lenfoid bölgelerdeki savunma elemanları hem hücresel hem de humoral'dır. Bunlar T ve B lenfositlerdir. Üretilen Ig A ve daha az olarak da IgG ve IgM'ler buralarda lokal olarak bağışıklık sisteminde rol oynar (Çiftçi vd., 2021).

Alveollerde silyum ve mukus üreten hücreler olmadığından mukosilyer savunma sistemi bulunmamaktadır. Bu kısımdaki temel savunma mekanizması alveoler makrofajlar tarafından yerine getirilen fagositozdur (Şekil 1.1).



**Şekil 1.1. Kan Hava Bariyeri**

Gaz değişim bariyerinin kalınlığı önemli hücre tipleri olan tip 1 ve tip II epitel hücreleri, endothelial hücreler, makrofajlar ve kırmızı hücrelerin anatomik ilişkileri ile beraber vurgulanmıştır (Çiftçi vd., 2021).

Bu makrofajlar kandaki monositlerden ve interstisyel makrofajlardan köken alırlar. Fagositoz, etkili bir savunma mekanizmasıdır ve özellikle bakterilere karşı etkilidir. Polen, kömür tozları ve diğer tozlar ile eritrositler de alveoler makrofajlarca fagosite edilir ve uzaklaştırılırlar (Çiftçi vd., 2021).

### 1.1.6. Köpeklerde Alt Solunum Sistemi Hastalıkları

Bilindiği gibi köpeklerde bir çok alt solunum yolu hastalığı tanısı konulmaktadır. Bu kısımda bu hastalıklardan en önemli olanları seçilerek genel bilgileri sunulmuştur.

#### 1.1.6.1. Enfeksiyöz Trakea Bronşitis

Trakeabronşitis, köpek solunum hastalığı veya kennel cough olarak bilinir. Bu bir hastalık değildir, klinik sendromudur. Hastalığın oluşmasında (etiyojisinde) farklı enfekte etkenler rol oynamaktadır. Bunlar virüs, bakteri, mantar ve parazitler olabilir (Johnson ve Wisner, 2007). Trakeabronşitis yoğun köpek popülasyonu ile temas olan köpeklerde trakea ve bronşların inflamasyonu sonucu oluşan (Aslan, 1998) klinik bulgular arasında iştahsızlık, emesis, letarji, rhinitis ve öksürüğün genellikle

görüldüğü solunum sistemi rahatsızlığıdır (Ettinger ve Kantrowitz, 2005). Köpek enfeksiyöz trakeobronşitis, yüksek bulaşıcılığa sahiptir. Köpek etkene maruz kaldıktan 3-5 gün içerisinde klinik belirtiler meydana gelir. En yaygın belirti kuru öksürük olarak karşımıza çıkar. Purulent olarak burun akıntısında gözlemlenebilir (Miller, 2007; Ettinger ve Feldman, 2010). Hastalığın oluşumdaki viral etkenler CAV-2, CPIV, *Canine herpesvirus*, *Canine adenovirus* tip 1(CAV-1), memeli reovirusleridir (Ellis vd., 2011). Bakteriye kökenli etkenler ise *Bordetella bronchiseptica*, *Streptococcus* ssp, *Pasteurella* ssp, *Pseudomonas* ssp, koliformlar ve mikoplazmalardır (Hawkins, 2005). Güncel araştırmalarda *Streptococcus (Str.) equi* subspecies (subs.) *zooepidemicus* ve *M. cynos* ikincil olarak belirlenmiştir. *Bordetella bronchiseptica* solunum yolu hastalığında izole edilen en yaygın görülen bakteridir (Priestnall ve Erles, 2011) *Str. equi* subsp. *zooepidemicus*'un izole edildiği vakalar daha ciddi olarak ifade edilmiştir (Priestnall ve Erles, 2011). Yaşı büyük köpeklerde *M. cynos* enfeksiyonlarına daha fazla rastlanmaktadır. Hastalığın ilk dönemlerinde *M. cynos* tracheabronşitide etkili olduğu ve barınak hastalığının başlatıcısı olduğu bildirilmektedir (Chalker, Brooks ve Brownlie, 2003). *Bordetella bronchiseptica* enfeksiyöz trakeabronşitis de en çok görülen bakteridir (Priestnall ve Erles, 2011). Daha şiddetli vakalarda *Str. equi* subsp. *zooepidemicus*'un, orta şiddetteki vakalarda ise *Bordetella bronchiseptica*'nın görüldüğü bildirilmiştir (Priestnall ve Erles, 2011).

#### **1.1.6.2. Bronşitis**

Bronşların inflamasyonu olup, akut veya kronik olabilir. Bazen inflamasyon bronşlardan bronşiolleere bazen de alveollere sıçrayabilir (İmren ve Şahal, 1994; Aslan, 1998). Bronşların yangısına parazit, bakteri, virüs, mantar gibi enfeksiyonel sebepler, kalp hastalıkları, iritan gazlar, alerjen maddeler ve diğer hastalıklar neden olabilir (İmren ve Şahal, 1994; Aslan, 1998; Hawkins, 2005). Klinik belirti olarak genellikle karşımıza öksürük çıkmaktadır, egzersiz sonrası ve çevre değişiminden sonra öksürük fazlaşır. Bu dinlenme esnasında gerçekleşir. Kronik ve şiddetli bir hastalıkta akciğerin stetoskolla dinlenmesi esnasında sert akciğer sesleri alınır (Aslan, 1998, Hawkins, 2005). Bronşiol ve alveoller ile komplike olduğu durumlarda mukopurulent bir burun akıntısı karşımıza çıkabilir (Aslan, 1998). 2 aydan uzun süren

öksürük altta neoplazi, kalp yetmezliği gibi bir sebep yoksa kronik bronşit olarak adlandırılır. Etkilenen sistemler arasında solunum, dolaşım ve sinir sistemi yer almaktadır. Kronik vakalarda egzersiz intolerans, siyanoz ve hatta senkop gözlemlendiği belirtilmiştir. Ayrıca düz kas katmanında kalınlaşma görülür. Fibrozis ve lamina propriada skar dokusu ile artmış goblet ve glandular hücre sayısı ve miktarı tespit edilir. Bronşial dokunun kalınlaşması ve mukoz bezlerden aşırı salgı oluşması sonucunda özellikle bronşların terminal kısımlarında olmak üzere, solunum yollarında daralma şekillenir (Farrow, 2003; Ettinger ve Feldman, 2010). Irk yatkınlığı olarak küçük ırklarda siktir ancak büyük türlerde de gözlemlendiği söylenmiştir. West Highland White Terrierlerde kronik öksürük, solunum güçlüğü ile ilerleyici bir durum oluşur. Genç ve orta yaşlı cocker spaniellerde kronik bronşitis sonrası bronşiektazi siktir (Tilley ve Smith, 2008).

### **1.1.6.3. Bronkopnömoni**

Bronşioller ve alveollerin ikisinin birden inflamasyonuna denir. Bronşitis ile pnömoni arasındaki ilerleme safhasında gözlemlenir. Kontrol altına alınamaz ise pnömoni ile seyri tamamlar. Enfeksiyöz bronkopnömoninin genellikle viral enfeksiyonlardan sonra sekonder olarak bakterilerin akciğer kolonizasyonu sonrası geliştiği söylenmektedir (van Israël, 2006). Etiyolojisine baktığımızda bronşitis e sebep olan tüm nedenler bronkopnömoniyeye de sebep olduğu söylenmiştir (İmran ve Şahal, 1994; Aslan, 1998). Akut olgularda yaş, öksürük, oskultasyonda yaş harharalar, kronik vakalarda da kuru harharalar ve öksürük belirgin klinik belirtiler arasındadır (Aslan, 1998).

### **1.1.6.4. Pnömoni**

Pnömoni, akciğer parankiminin inflamatuvar yanıtıdır. Hastalığın ortaya çıkmasında çevresel koşullar ön plandadır (Aslan, 1998). Primer enfeksiyon olarak genellikle viruslar sekonder olarak da bakteriler devreye girerek pnömoniyeye neden olduğu söylenmiştir. (Aslan, 1998). Bunların dışında alerjik olarak da akciğer parankimi antijenlere karşı hücrelerin ve sıvının intersitisyuma, hava yollarına ve alveol boşluklarına eksüda olmasıyla inflamatuvar bir yanıt oluşturur ve alerjik pnömoni şekillenebilir (Tilley ve Smith, 2008). Bazende inhale edilen materyallerin neden olmasıyla pulmoner fonksiyon bozukluğu şekillenir bu olaya aspirasyon pnömonisi

adı verilir, genellikle farensks reflekslerinde problem olan hayvanlarda meydana gelir (Tilley ve Smith, 2008). Alerjik ve bakteriyel pnömonilerde coğrafi dağılım yaygın olmasına karşılık fungal pnömonilerde insidans ve prevelans genellikle coğrafi dağılıma bağlıdır (Tilley ve Smith, 2008). Nedenler arasında bakteriyel pnömonilerde *Bordetella bronchiseptica* ve *Streptococcus zooepidermicus* primer patojenler olarak karşımıza çıkar. Aspirasyon pnömonisinde genellikle anaerobik bakteriler bulunur. *B. bronchiseptica*, *E. coli*, *Klebsiella pnömoniae*, *Pastorella multivida*, *Stafilokok spp.*, *Streptokok spp.*, *Mycoplasma spp* ve *Pseudomonas aureginosa* en sık izole edilen bakterilerdir (Tilley ve Smith, 2008). Fungal nedenler arasında *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplazma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp* yer almaktadır (Tilley ve Smith, 2008). Viral pnömoni etkenleri canine distemper virüs ve canine adenovirüs, riketsial pnömoni nedenleri arasında ehrlichiosis ve rickettsia rickettsii, protozoal ve paraziter pnömonilerde toxoplazmosis, capillariasis, paragonimiasis ve dirofilariasis, toxocara neden olur. Klinik bulgu olarak öksürük, ateş, dispne, oskultasyonda anormal solunum sesleri, kilo kaybı karşımıza çıkmaktadır (Tilley ve Smith, 2008).

#### **1.1.6.5. Bronşiektazi**

Bronşiektazi, tanım olarak bronş duvarlarının elastik ve kas bileşenlerinin bozulmasına bağlı olarak subsegmental solunum yollarının anormal kalıcı dilatasyonu ve bozulmasını içeren patolojik bir olaydır. Hastalığın etiolojisine baktığımızda bölgesel bronşektazileri genellikle yabancı cisim solunması oluştururken, generalize vakaları ise genellikle aspirasyon ve inhalasyon hasarı, primer siliyer diskinezi, *B. bronchiseptica* veya *Pneumocystis carinii* enfeksiyonu, eozinofilik bronkopnömpati ve kronikleşmiş bronşitisi takiben oluşur. Etkilenen bölüm genellikle solunum yolu açıklığına müdahale ettiğinden dolayı iltihaplı ve yapışkan sızıntılar tarafından tıkanır. Bundan dolayı oluşan mukosilyer klirensin disfonksiyonu, sekonder enfeksiyonlara ve beraberinde inflamatuvar yanıtı yol açan mukus, eksudat ve mikropların birikimine izin verir. Bundan dolayı hava yolu duvarında daha fazla hasar şekillenir ve sürekli tekrarlayan bronkopulmoner enfeksiyonlara yatkınlığın kısır döngüsünü oluşturur (Schaer ve Gaschen, 2016). Irksal yatkınlık olarak American Cocker Spaniel, Miniature Poodle, Husky, İngiliz



Springer Spaniel daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Vakaların görülme sıklığı 7 yaş ve üzeridir. Klinik olarak kronik bronşit hastalıklarının tipik özelliklerini taşır. Nadir olarak ateş gözlemlenir genellikle öksürme, öğürme, hızlı solunum, solunum güçlüğü yer almaktadır (Schaer ve Gaschen, 2016).

### **1.1.7. Solunum Yolu Hastalıklarında Tanı ve Teşhis Yöntemleri**

Solunum sistemi organizmaların yaşam döngüleri sürecinde olmazsa olmaz sistemler arasındadır. Bu sistem içerisinde alt solunum yolu hastalıklarının tanısını koymak klinisyenleri zorlamaktadır. Bundan dolayı solunum sistemi rahatsızlıklarının erken teşhisi önem arz etmektedir. Anamnez ve klinik bulgular tanı için yetersizdir. Yardımcı tanı yöntemleri, solunum yolu hastalıklarında her zaman gereklidir (Burk ve Feeney, 2003; Farrow, 2003; Ettinger ve Feldman, 2010). Hastalığın teşhisini koymak için iyi bir anamnez almak önemlidir. Çünkü teşhise giderken kullanacağımız tanı yöntemleri zamana bağlı olarak değişiklikler gösterecektir. Bundan dolayı hayvanın kaldığı çevresel koşullar, aşı geçmişi, kaldığı bölge, travma geçmişi, aldığı gıdalar ve ilaçlar ve öyküdeki bulgular çok iyi değerlendirilmeli ve klinisyen tarafından detaylı bir klinik muayenesi yapılmalıdır. Bu bize hangi görüntüleme yöntemini veya tanı yöntemlerini kullanacağımız konusunda yardımcı olur (Reinero ve Cohn, 2007; Schwarz ve Johnson, 2008). Trakeal palpasyonuna bağlı öksürük refleksinin şekillenmesi, hareket ve stres durumlarında artan hırıltı aklımıza tracheal hastalıkları getirebilir. En yaygın görülen trakeal hastalıklar kennel cough olarak karşımıza çıkmaktadır (Miller, 2007). Akciğer hastalıklarının tanısı koymak için iyi bir oskültasyon şarttır. Oskültasyon ile elde edilen bulgular dispne, öksürük ve hırıltı sesleridir. Oskültasyonda artmış sesler hastalığın lokalizasyonu için yardımcı olur. Cranioventral yada sağ orta akciğer lobundaki sesler akla aspirasyon pnömonisini getirir. Peri hilar bölgede artmış sesler ve anormal kalp sesleri pulmoner ödemi akla getirir (Reinero ve Cohn, 2007; Schwarz ve Johnson, 2008). İncelemede belirgin bir problemi olmayan hastalarda; ancak göğüs boşluğunda oskültasyonda diffuz zayıf çıtırtı sesleri, duyulan hastalarda kronik yada yavaş seyirli, pulmoner parankim hastalıklarından şüphelenilir. Diğer alt solunum yolu hastalıkları ise pulmoner tromboembolizm, dirofilariozis, alerjik bronşitis, akut

solunum güçlüğü sendromu, pulmoner kontüzyonlar olabilir (Saunders ve Vanbree, 2003; Ettinger ve Feldman, 2010).

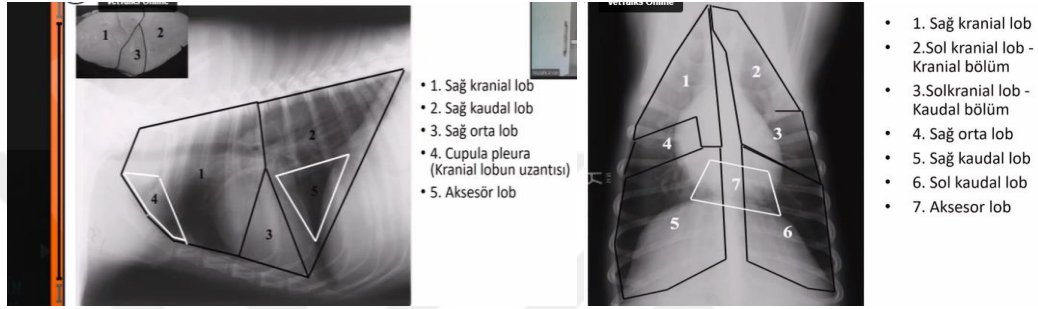
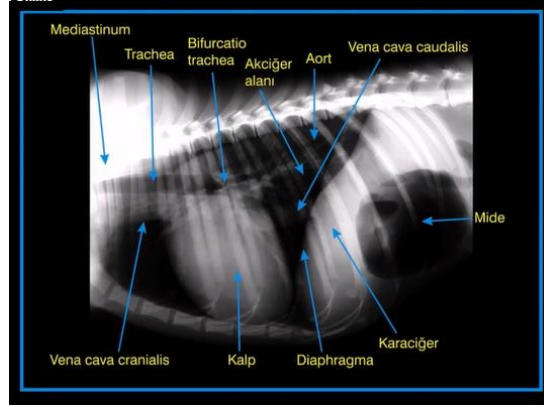
#### **1.1.7.1. Alt Solunum Problemi Olan Köpeklerde Toraks Radyografisinin Değerlendirilmesi**

Bir çok toraks hastalığının teşhisinde en önemli ve pratik değerlendirme yöntemlerinden birisidir (Şekil 1.2). Özellikle alt solunum yolları, akciğer parankimi, kalp, mediastinum gibi organlar ve dokular rahatlıkla bu kapsamda değerlendirilebilir. Öksürme, dispne, kardiovasküler hastalıklar, toraks travmaları ve toraksta duvar lezyonları ile seyreden tüm hastalıklarda radyografi endikedir (Arıcan, 2019). Toraks radyografisinde en önemli problem hayvanın solunum hareketidir, hayvanın inspirasyon aşamasında röntgeninin çekilmesi değerlendirmeyi kolaylaştırır. Malesef hayvanlarda insprasyon fazını yakalamak oldukça güçtür. Ekspirasyon aşamasında alınan görüntü, artan opasite sonucu zayıf kontrastlı patolejilerin görülmesini sağlar. Genellikle tek yönlü ventro-dorsal veya dorso-ventral pozisyon teşhisin konulmasında yeterli olmaktadır. Kalbin görüntülenmesindeki en ideal pozisyon ise lateral pozisyonudur. Normal toraksın radyografik görünümü köpeğin yaşına ve türüne bağlı olarak görsel değişiklikler gösterebilir. Yaşına bağlı olarak şekillenen dejeneratif değişiklikler ve kalsifiye dokular radyografik olarak görüntülenebilir. Solunum fazı da radyografiyi yorumlarken önemlidir, ekspirasyonda akciğerler radyopak ve küçük boyuttadır. Kalp diyafram ile daha fazla temas halindedir ve kostalar, columna vertebralis'e büyük bir açıyla yaklaşır (Arıcan, 2019).

Trakeayı havadan dolayı radyografide ayırt etmesi kolaydır ve rahatlıkla görüntülenebilir. Tracheal halkalar yaşa bağlı olarak minerelizasyon artışı gösterebilir. Radyografik yorumlamada dikkat edilmesi gereken noktalar trackea'nın lümen çapı trackea boyunca aynı olmalıdır, anormal opasite bulunmamalıdır, düzgün yapıda olmalı ve anormal dilatasyon olmamalıdır. Trakeasında yangı olan hayvanlarda olgu orta derecede ise trekea genellikle normal görüntülenir, ilerlemiş ve kronik olgularda intraluminal çap daralabilir ve trakea duvarı düzensizdir. Görüntüde sekresyon artışı görülebilir (Arıcan, 2019).

Akut bronşitide radyografik bulgular normaldir, kronikleşmiş olgularda ise bronş duvarları normalden belirgindir. Bronşiolerde artan opasite ve paralel bronşiolerde akciğerin merkezine doğru ray hattı veya demiryolu tasviri edilebilir. Kronik bronşitis de bronşioektaziye bağlı olarak hava yolu genişlemiş ve düzensizdir. Bronşioektazi radyografide anormal yapı göstermeyebilir bu durum solunum sisteminde problem olmadığı göstermez ancak dilate merkezlerin bronşların, silindirik ve tubüler yapıları aniden kesilmiş bir şekil alması, akciğerin periferinin giderek azalması, bronşların yuvarlak oval şekilde radyolusent bölgelerin kese formda görülmesi artan bronş bulguları hiperlulent akciğer amfizemi ve bronkopnömoni sonucunda şekillenir (Arıcan, 2019).

Pnömonide alveoler model ve hava bronkogramı ile röntgende anlaşılır. Genellikle bir veya daha fazla akciğer lobu etkilenmiştir. Yaygın intersitisyel pnömonide, bronşial ve vasküler yapının bulanık görülmesi akciğerin net olmayan görünümüne neden olur ve alveoler pulmoner infiltratın olmaması ve diğer problemler sadece enfeksiyon, enfarktüs veya ödem komplikasyonundan dolayı şekillenir. Aspirasyon pnömonisinden radyografide alveoler veya karışık pulmoner model bronkopnömoniyeye benzer yapıdadır. Alveoler yapı inspirasyonda daha belirgin hale gelir (Arıcan, 2019).



**Şekil 1.2.** Köpeklere ait akciğer radyografik görüntüler (Arıcan, 2019)

### 1.1.7.2. Alt Solunum Problemi Olan Köpeklerde Hemogram Bulguları

Solunum sistemi rahatsızlıklarında kan sayımı nadiren tanı koydurucudur. Mutlak eozinofili allerjik bronşitis için şüphelendirir fakat tanı için tek başına yetersizdir. Bronşiektazili hayvanlarda nötrofili ve monositöz gözlemlenebilir. Pnömonide inflamatuvar lökogram sola kaymayla birlikte veya yalnızca nötrofilik lökositoz, eozinofili, bazofili veya monositöz gözlemlenebilir. Bunların olmayışı tanıyı ekarte ettirmez (Koç, Şenel ve Ergin, 2020).

### 1.1.8. Alt Solunum Sistemi Rahatsızlıklarının Tedavi Prensipleri

Solunum sistemi rahatsızlıklarında, solunum sistemi organlarında anormal sekresyon ve eksudatda artış ve atılımda azalma şekillenir. Öncelikli olarak tedavide bu sekresyon artışının ve viskozite artışını kontrol altına alıp azaltmak ve atılımlarını sağlamak gerekir (Aslan, 1998; Kuehn, 2005). Bu sekresyonların atılımının sağlanması enfeksiyonun kontrolü ve hava girişinin rahatlatılması için önemlidir. Bu atılımın hızlandırılması için hava inspirasyonu, antitüssüfler, ekspekteronlar, bronkodilatatörler, antibiyotikler ve diğer ilaçlardan faydalanabilir (Aslan, 1998; Hawkins, 2005; Kuehn, 2005). İştah kaybı ve anoreksia olan hayvanlarda gerekli

olan sıvı sağaltımı yapılmalı, inhaler olarak uygulamalar yapılması sekretlerin uzaklaştırılması için uygulanabilir (Aslan, 1998). Diüretik kullanımı dehidre hayvanlarda kontraendikedir bu hayvanları uygun sıvı elektrolitler ile takviye yapılmalıdır (Hawkins, 2005). Çok fazla sekretin olduğu vakalarda antitussifler kontraendikedir kuru öksürüğün ve hava yollarında herhangi bir tıkanıklığın olmadığı durumlarda Butarfanol (0,5mg/kg), Dekstrometorfan (1-2mg/kg) kullanılabileceği bildirilmiştir (Aslan, 1998; Hawkins, 2005). Bronkokonstrüksiyon olan hastalarda bronşları genişletmek amaçlı Aminofilin (11mg/kg) Teofilin (10mg/kg), Terbutalin (1,25-5mg) kullanılabileceği bildirilmektedir (Aslan, 1998; Hawkins, 2005; Traş vd., 2007; Casamian, 2009). Solunum yolunun nemli tutulması hastalıkların iyileştirilmesi için önem arz eder bundan dolayı humidifikasyon veya nebulizasyon işlemlerinden faydalanılabilir (Hawkins, 2005; Johnson, 2007). Oksijen terapisi özellikle solunum gücünü çeken ve oksijen saturasyonu %94 ün altında olan parsiyel oksijen basıncının ( $pO_2$ ) 80-85mmHg den düşük olan hastalarda uygulanmalıdır (Hawkins, 2005). Solunum sistemi rahatsızlığı olan hastalarda bakteriyel bir enfeksiyondan şüpheleniyorsak antibiyotik kullanımı ve seçimi önem arz etmektedir. Antibiyotikler minimal dozlarda bile bakterilerini üremesini engelleyen veya onları öldüren canlı mikroorganizmalardan oluşturulan veya sentezlenen maddelerdir (Akkan ve Karaca, 2003). Antibiyotik seçiminde izolasyonda elde edilen bakterilere karşı etkili ancak toksisitesi daha az olan antibiyotikler tercih edilmelidir (Aslan, 1998). Bakteriyel identifikasyondan sonra antibiyotik seçiminin daha etkili olacağı söylenmiştir (Morais 2009). Ancak bunun için zamanın olmadığı durumlarda hemen tedaviye başlamak gerekiyorsa tetrasiklin, amoksisilin/klavulanat (20-25mg/kg), sefalekssin (20-40mg/kg) veya kloramfenikol (50mg/kg) tercih edilebilir. Rezistans gösteren gram-negatif bakteriler içinse florokinolonlar kullanılabilmektedir. Teşhis yapılamadığı durumlarda antibiyotik tercihinde doku ve organlara dağılım yaptığını bilmek hastalığın tedavisi için önemlidir (Akkan ve Karaca, 2003). Hastalığın ilerlemiş olduğu kritik vakalarda geniş spektrumlu sağlamak için imipenem (2-5mg/kg) veya ampisilin-sulbaktam ile florokinolonlar yada aminoglikozit türü antibiyotikler kombine edilebilir. Alt solunum yolu hastalıklarında sefalosporinler, kloramfenikol, amoksisilin-klavulanik asit, aminoglikozitler, trimetoprim/ sülfametaksazol, florokinolonlar ve

tetrasiklinlerin köpeklerde etkili olduğu bildirilmiştir (Aslan, 1998). *Str. equi* subsp. *zooepidemicus*'un penisilin, ampisilin, amoksisilin ve enrofloksasine duyarlı olduğu belirtilmektedir (Priestnall ve Erles 2011). *Str. equi* subsp. *zooepidemicuse* bağlı pnömoni tedavisinde, intravenöz laktatlı ringer enfüzyonu ile birlikte intramüsküler penisilin (40.000 IU/kg) ve streptomisin (20mg/kg) kombinasyonunun birlikte kullanımının etkili olduğu belirtilmiştir (Kim vd., 2007; Priestnall ve Erles, 2011). Alveoler akciğer hastalıklarının görülme ve sağaltım sonrası iyileşmesi için gereken zaman Çizelge 1.1'de sunulmuştur.

**Çizelge 1.1.** Alveoler akciğer hastalıklarının görülme ve sağaltım sonrası iyileşmesi için gereken zaman (Swarz ve Johnson, 2008).

Hastalık	Görülme Zamanı	Sağaltım Sonrasında İyileşme Zamanı
<b>Akut Alveoler Hastalıklar</b>		
Ödem	Saat	Saat
Hemoraji	Dakika	Gün
Pneumoni	Saat- Gün	Gün-Hafta
Aspirasyon	Dakika	Gün-Hafta
<b>Kronik Alveoler Hastalıklar</b>		
Pneumoni	Gün	Hafta- Ay
Granülomatoz hastalıklar	Hafta	Ay- İyileşmeme
Neoplazi	Hafta	Hafta - İyileşmeme

## 1.2. Adrenomedullin

Japonya bilim adamlarından Kitamura, Kangawa, Kawamoto, Ichiki, Nakamura, Matsuo, ve Eto 1993 yılında insan böbreküstü bezleri incelerken düzenleyici bir

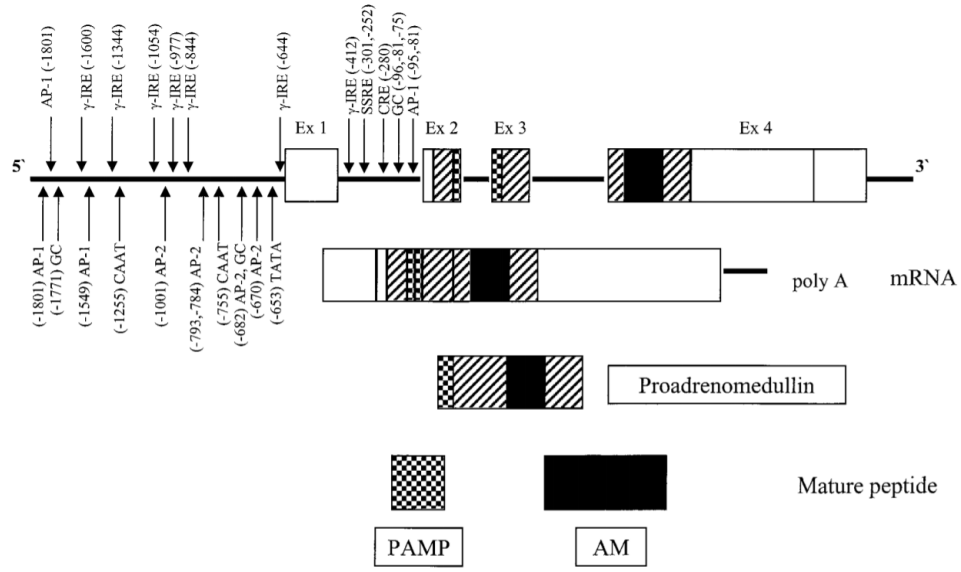
peptid türünü Adrenomedullin (AdM) peptidinin varlığını keşfetmişlerdir. Yaptıkları araştırmada bu peptidin trombositlerdeki siklik adenozin monofosfat (cAMP) seviyelerini artırıp artırmadığını araştırmışlar ve böbreküstü bezlerle ilişkisi olması nedeni ile “adrenomedullin” olarak adlandırmışlardır. Kitamura vd. (1993a, b) bu peptidin sadece saflaştırılmasını değil; aynı zamanda kan basıncı üzerindeki etkisi ile dolaşımdaki Adrenomedullini (AdM) ölçen özgül radyoimmunoassay (RIA) yöntemi ile insan adrenomedullinini kodlayan genin sekans analizine değinmişlerdir. Sakata, Shimokubo, Kitamura, Nakamura, Kangawa, Matsuo, ve Eto (1993) sıçan geni üzerinde çalışmışlardır. Culum (2013), AdM peptidinin, vasküler ve düz kas hücrelerini de içeren bir çok hücre tarafından üretildiğinin önceki araştırmalarda belirlendiğine değinmiştir.

AdM peptidinin farklı organizmalardaki aminoasit dizilimleri ve gen yapısı Şekil 1.3 ve Şekil 1.4’de verilmiştir. Şekillerden de görüleceği gibi köpeklere ait aminoasit dizilimlerinin diğer hayvanlardan farklı olduğu görülmektedir.

<b>İnsan</b>	YRQSMN <del>N</del> FQGLRSFGCRFGTCTVQKLAHQIYQFTDKDKD <del>N</del> VAPRSKISPQGY-NH <sub>2</sub>
<b>Domuz</b>	YRQSMN <del>N</del> FQGLRSFGCRFGTCTVQKLAHQIYQFTDKDKD <del>G</del> VAPRSKISPQGY-NH <sub>2</sub>
<b>Sığır</b>	YRQSL <del>N</del> NFQGLRSFGCRFGTCTVQKLAHQIYH <del>F</del> TDKDKD <del>G</del> SAPRSKISPQGY-NH <sub>2</sub>
<b>Sıçan</b>	YRQSMN--QGS <del>R</del> STGCRFGTCTM <del>Q</del> KLAHQIYQFTDKDKD <del>G</del> MAPRN <del>K</del> ISPQGY-NH <sub>2</sub>
<b>Fare</b>	YRQSMN--QGS <del>R</del> SNGCRFGTCTF <del>Q</del> KLAHQIYQL <del>T</del> DKDKD <del>G</del> MAPRN <del>K</del> ISPQGY-NH <sub>2</sub>
<b>Köpek</b>	YRQSMN <del>N</del> FQ <del>G</del> PR <del>S</del> FGCRFGTCTVQKLAHQIYqftdkdkd <del>n</del> vaprskispqgy-NH <sub>2</sub>

**Şekil 1.3.** Farklı organizmalarda AdM’ne ait aminoasit dizilimlerinin karşılaştırılması

(kalıntılar tek amino asit kodu ve insan dizisi ile karşılaştırılmış bir şekilde verilmiştir, - silinmiş kalıntı; X yer değiştirmiş kalıntı; x köpekler için tamamlanmamış tahmini kalıntıdır, Hinson; Kapas ve Smith, 2000).



**Şekil 1.4.** Adrenomedullin geni, preproadrenomedullin ve adrenomedullin biyolojik sentezinin şematik gösterimi.

İnsan adrenomedullin geni dört exon ve üç intron içermektedir ve olgun AdM peptidi dört exsonda kodlanmıştır, oklar insan AdM geninin intron 1 bölgesini ve kodlanmayan 5 bölgesindeki bilinen regülatör dizilimlerini işaret etmektedir (Hinson vd.,2000).

Literatürde AdM peptidi üzerindeki araştırmaların genellikle insanlar üzerinde gerçekleştirildiği ve AdM'nin kan zehirlenmelerinde (Geven, Kok ve Pickkers, 2018), kalp yetmezliklerinde (Voors vd., 2018) önemli bir yere sahip olduğu ortaya konmuştur. Voors vd. (2018) sıçanlardaki AdM etkilerine de değinmişler, AdM'nin bir endojen peptid olduğunu, aşırı yüklenme sonrasında kalp yetmezliği olan hastalarda arttığını, tedavi yöntemi olabileceğinden de söz etmişlerdir. Bununla birlikte yalnızca sıçanlar (Cıkcıkoğlu, 2003, 2008; Karakükcü, 2006; Doğru, 2007a, b; Eşrefoğlu vd., 2007; Doğru vd., 2008; Yıldırım vd., 2009; Yıldırım ve Yürekli, 2010a-b; Culum, 2013, 2018; Telli, 2017; Culum ve Yürekli, 2019, 2020), kediler (Santiago vd., 1995) ve köpekler (Kanno vd., 2012) üzerinde de araştırmalara rastlanılmaktadır. Önceki araştırmalarda verilen bazı araştırma bulguları aşağıdaki gibi özetlenebilir:

Cıkcıkoğlu (2008) stresle birlikte AdM uygulaması yapılan gruplarda, AdM'nin tüm dokularda bazı antioksidan enzim aktiviteleri üzerinde etkilerinin olabileceğini belirtmiştir. Altı gruba ayırarak yaptığı araştırmada her bir grubun nasıl bir tepki verdiğini de vurgulamıştır.



Doğru vd. (2008) sıçanları dört gruba ayırarak kurşun zehirlenmesine karşı AdM peptidinin dengeleyici veya koruyucu etkilerinin olduğunu ortaya koymuşlardır.

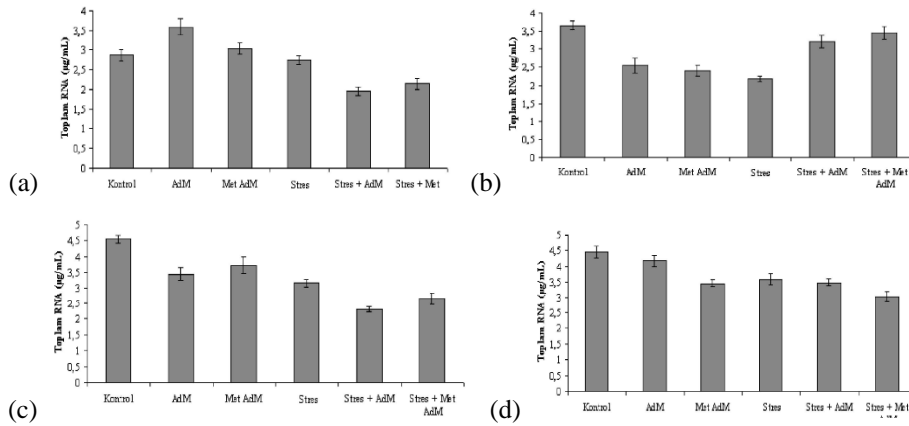
Cıkcıkoğlu-Yıldırım vd. (2009) sıçanlardaki RNA miktarları üzerindeki değişimleri değişik gruplar üzerinde farklı dokularda incelemişler, akciğerlerde AdM grubunda RNA miktarının fazla olduğunu görmüşlerdir (Şekil 1.5).

Yıldırım ve Yürekli (2010a) AdM'nin soğuk stresine karşı karaciğer ve akciğerde Interleukin (IL)-6 seviyesini düşürdüğünü, kalp ve beyinde ise arttırdığını, düzenleyici ve koruyucu bir rol oynadığını ortaya koymuşlardır (Şekil 1.6).

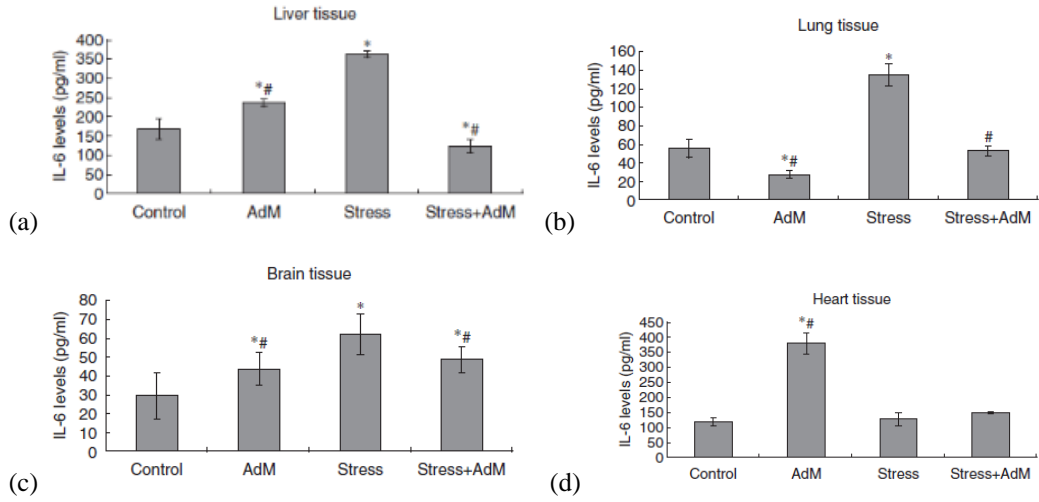
Yıldırım ve Yürekli (2010b) AdM'nin, soğuk stresine bağlı olarak vaskular endotelial büyüme faktörü (VEGF) üzerindeki etkilerini de çalışmışlar ve anjiyozenezde ana düzenleyici bir role sahip olduğunu göstermişlerdir.

Koyama vd. (2013) Vasculer (damarla ilişikili) AdM ve receptor activity-modifying protein 2 (RAMP2)'nin organ iç dengesinde ve korunmasında gerekli olup olmadığı üzerinde ayrıntılı bir araştırma yapmışlar ve doğum öncesi dönemden yetişkinliğe kadar endotel hücrelerinin damar sistemini nasıl düzenlediğini de modellerle göstermişlerdir (Şekil 1.7-1.8).

Telli (2017) sıçanların akciğer damar yataklarında Adrenomedullin etkisi üzerinde araştırma gerçekleştirmişdir.



**Şekil 1.5.** Akciğer (a), karaciğer (b), böbrek (c) ve kalp (d) dokularındaki RNA miktarlarındaki değişimler (Cıkcıkoğlu-Yıldırım vd., 2009).



**Şekil 1.6.** Interleukin (IL)-6 seviyesi üzerinde sıçanların karaciğer (a), akciğer (b), beyin (c) ve kalp (d) dokularında AdM ve soğuk stresinin etkileri. \* kontrol grubu ile karşılaştırılmış, # stresle karşılaştırılmış (Duncan çoklu yayılım testinde takip edilen varyans analizi, \*# $P < 0.05$ ) (Yıldırım ve Yürekli, 2010b).

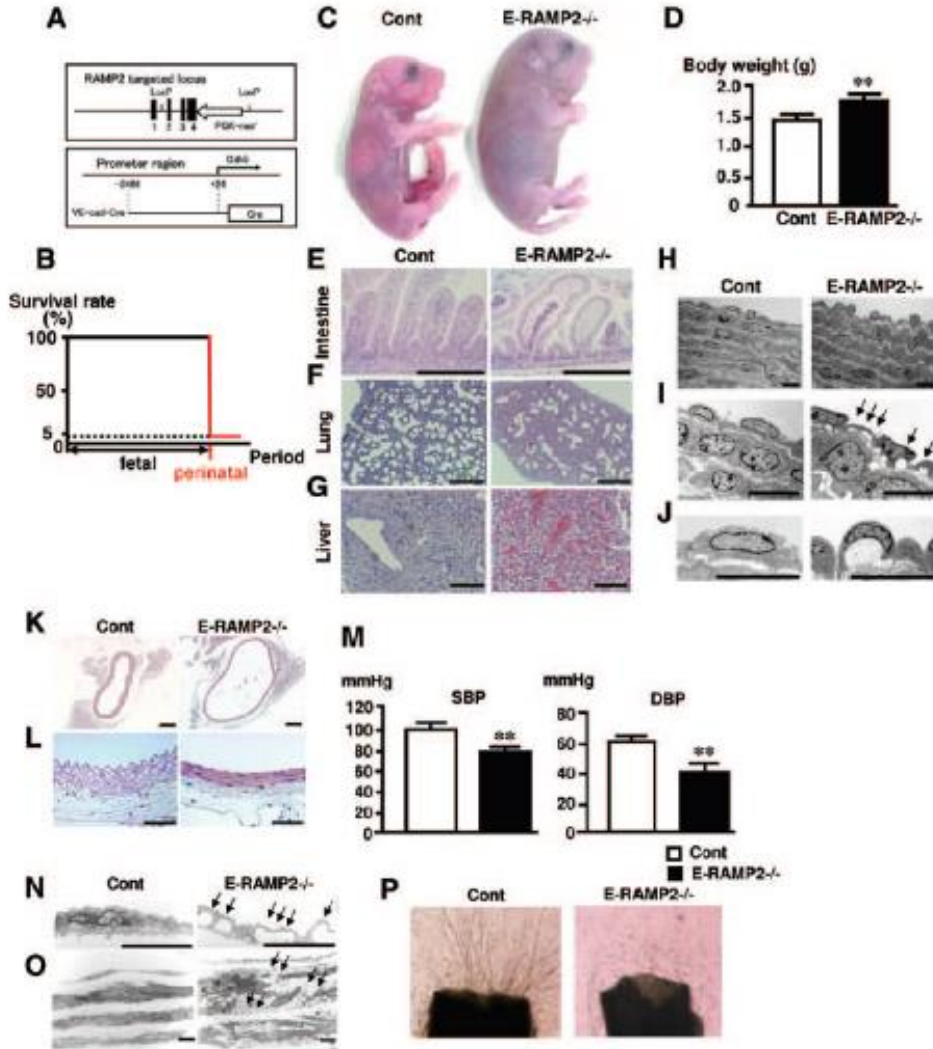
Culum ve Yürekli (2019) dişi sıçanların farklı organlarında dört sıçan grubunda oksijen yetmezliğini araştırmışlardır. Dokuların farklı zamanlarda ve farklı düzeylerde tepki verdiklerini ve AdM'nin felç olmadan önce verilebileceğini belirtmişlerdir.

Culum ve Yürekli (2020) yaptıkları çalışmada iç yağları ile bağlantılı obez sıçanlar üzerinde çalışmışlar ve AdM'nin organizmanın metabolizma durumuna bağlı olarak vascular endothelial growth factor A (VEGF-A level) seviyesini düzenlediği sonucuna varmışlardır.

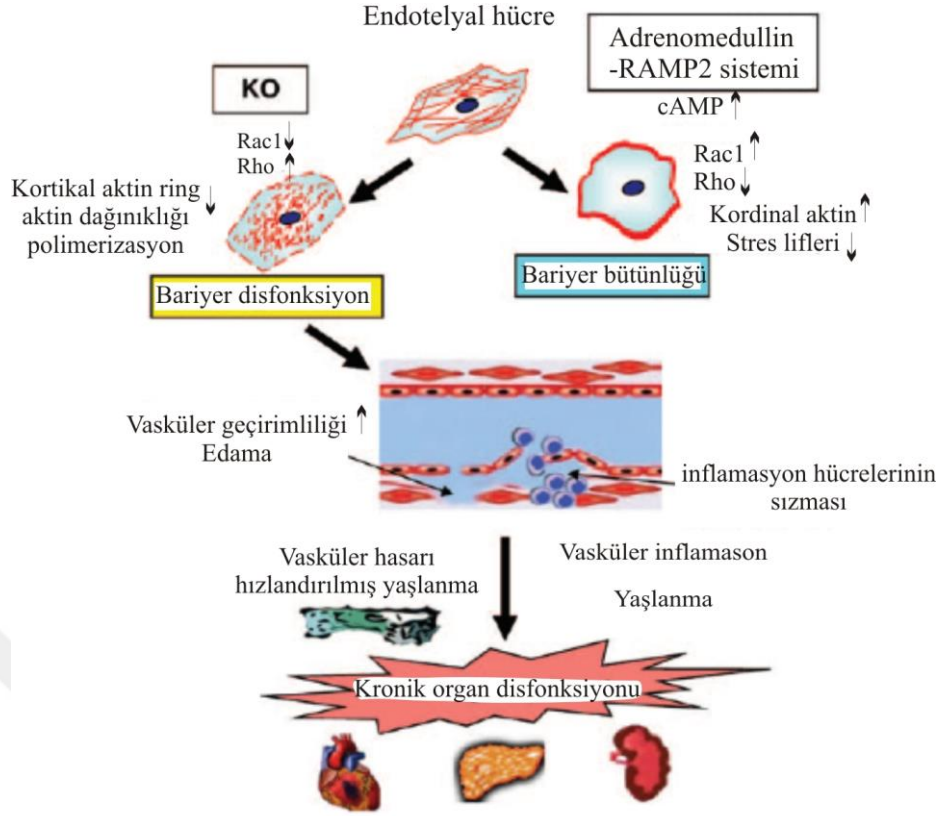
Ma vd. (2020) ozmotik su geçirgenliği üzerinde AdM etkisini araştırmışlardır. AdM'nin ve alıcılarının sıçanların medulla'sı ile ilişkili olabileceğini, su emilimini düzenleyebileceğini ortaya koymuşlardır.

AdM'nin sıçanlar üzerindeki etkileri üzerine birçok araştırma bulunurken kedi ve köpekler üzerine sınırlı sayıda araştırmaya rastlanılmıştır. Santiago vd. (1995) AdM ve AdM türevlerinin kedilerde mezenterik damar yatağındaki tepkimeleriyle ilgili karşılaştırmaları araştırmışlardır (Şekil 1.9). Sonuçta amino asit 15-52'nin ve altı-üyelili halka yapısındaki adrenomedullinin kedilerin mezenterik damar yatağında önemli etkiler yaptığı ortaya konmuştur.

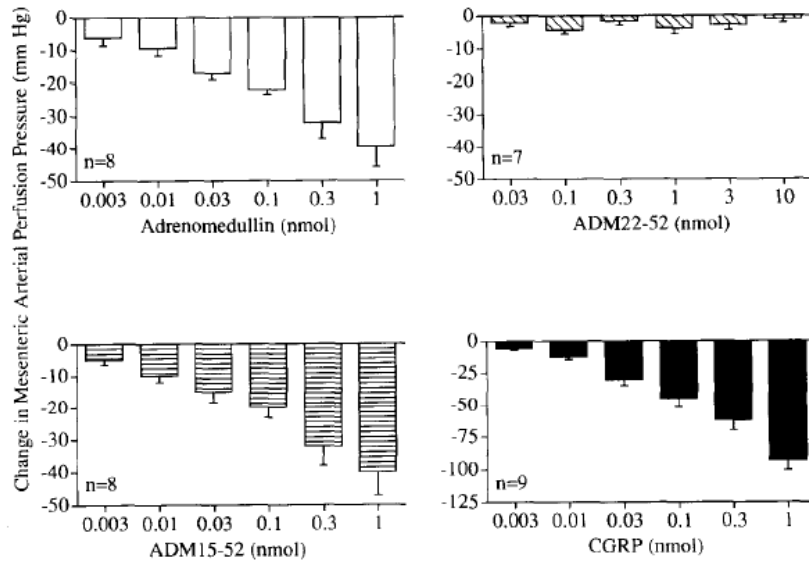
Kanno vd. (2009) hastalıklı kalpler ve normal dokular içerisinde adrenomedullinin gen dizilimini araştırmışlardır (Şekil 1.10). Kanno vd. (2012) ise yumuşak tümöre sahip (myxomatous) mitral kapakcık hastalığına sahip köpeklerde AdM plazma konsantrasyonu üzerinde durmuşlardır. AdM'nin, kapakcık rahatsızlığı (mitral regurgitation, MR) nedeni ile sıkışık kalp yetmezliği (congestive heart failure, CHF) gösteren köpeklerde sinir uçları (neurohumoral) ile ilgili bir faktör olduğunu ortaya koymuşlardır. Sonuçta AdM mRNA sının değişik normal köpek dokularında belirlenebilir olduğunu, ayrıca AdM kalp sentezinin CHF ye sahip köpeklerde yükseldiğini belirtmişlerdir.



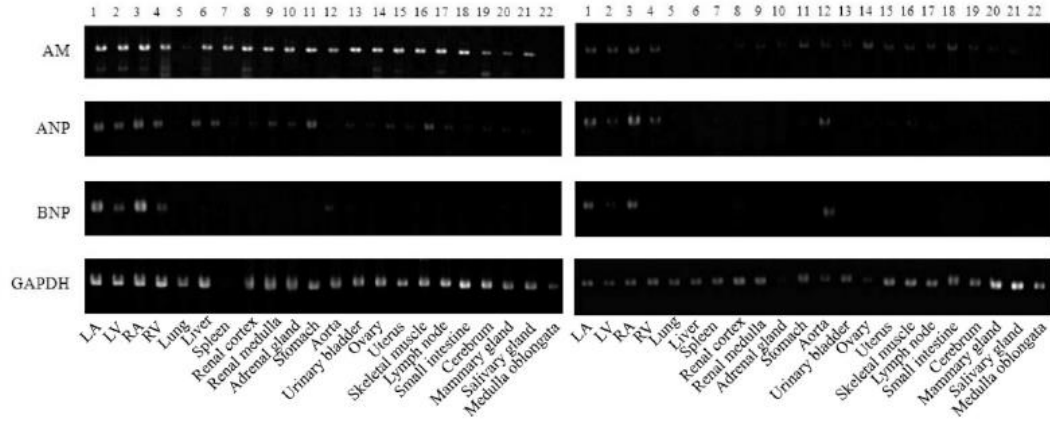
**Şekil 1.7.** Sıçanlarda kontrol ve AdM-RAMP2 sisteminin değişik organlarda etkisini gösteren şekiller, diyagramlar, SEM görüntüleri ve modeller (Koyama vd., 2013).



Şekil 1.8. Sıçanlarda AdM artışı ve hücreler arası ilişkiler (Koyama vd. 2013).



Şekil 1.9. Kedilerde atardamara enjekte edilen AdM ve türevleri karşısında damar basıncının düşüşlerini karşılaştıran bar diyagramları (Santiago vd., 1995).



**Şekil 1.10.** İki sağlıklı köpekteki değişik dokularda gözlenen AdM, ANP ve BNP mRNA larına ait PCR sonuçları. GAPDH bir iç kontrol olarak belirlendi. Köpeklerde farklı dokularda belirlenen AdM ve ANP seviyeleri. AdM, ANP, BNP ve GAPDH deki band aralıkları sırasıyla 481, 472, 481 ve 243bp. (Kanno vd., 2009)

### 1.3. Amaç

Bu tezin amacı, alt solunum yolu hastalığına sahip köpeklerde AdM seviyelerinin etkilenip etkilenmediğinin belirlenmesinin yanı sıra köpeklerde alt solunum yolu hastalıklarında AdM düzeyi ölçümlerinin diagnostik veya prognostik biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağına değerlendirilmesidir. Kısaca AdM'nin köpeklerde alt solunum yoluna etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. MATERYAL VE YÖNTEM

Sunulan yüksek lisans tez çalışması Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 10.01.2022 tarih ve 2022/01 nolu kararı ile onaylanmış olup, aynı zamanda Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2022/012).

### 2.1. Hayvan Materyali

Projenin hayvan materyalini Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesine iştahsızlık, kilo kaybı ateş, dispne, öksürük gibi solunum yolu hastalığı şikayetleri ile gelen 16 adet farklı ırk, yaş (1-15 yaş) ve cinsiyetteki hasta köpekler ve 8 sağlıklı köpek de kontrol grubunu oluşturmaktadır (Çizelge 2.1).

### 2.2. Kan Örneklerinin Toplanması

Kan örnekleri hayvanların ön bacakda bulunan vena cephalica antebrachii damarından, kırmızı kapaklı kan tüpü içerisine alınmıştır. Kan tüpleri dik bir şekilde tüplüklere alındıktan sonra pıhtılaşması için oda ısısında 30 dakika kadar bekletildi. Pıhtılaşan kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika boyunca 4°C' de santrifüj edildi. Elde edilen serumlar eppendorf tüplerine alındı ve derin dondurucuda (-20 °C) donduruldu. Dondurulmuş kan serumları soğuk zincir ile Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarına getirilerek analizler yapılmaya kadar -20 °C'de muhafaza edildi.

**Çizelge 2.1.** Çalışmaya dahil edilen hayvanların yaşları ve ırkları

<b>Kontrol Grubu</b>	
1	12 aylık, Dişi, Melez
2	4 yaş, Erkek, Minyatür pinscher
3	3 yaş, Erkek, Kangal
4	3.5 yaş, Erkek, Minyatür pinsher
5	3 yaş, Erkek, Melez
6	10 yaş, Dişi, Golden Retriever
7	3 yaş, Dişi, Chihuahua
8	10 yaş, Erkek, Golden Retriever
<b>Çalışma Grubu</b>	
1	6 yaş, Dişi, Pekinese
2	4 yaş, Dişi, Yorkshire
3	3.5 yaş, Dişi, Melez
4	5 yaş, Erkek, Terier
5	3 yaş, Dişi, Yorkshire
6	7 yaş, Dişi, Cavalier
7	2 yaş, Erkek, French Bulldog
8	5 yaş, Erkek, Pomerian
9	7 yaş, Dişi, Melez
10	5 yaş, Dişi, Cocker
11	2 yaş, Dişi, Pug
12	2 yaş, Erkek, Labrodar
13	2,5 yaş, Erkek, Melez
14	5 yaş, Erkek, St Bernard
15	3 yaş, Erkek, Golden Retriever
16	6 yaş, Dişi, Cocker

## 2.3. Yöntem

### 2.3.1. Klinik Muayene

Tüm köpeklerin eşkalleri (cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, ırk vb.) kaydedildikten sonra klinik bulguları yazılmıştır.

Fiziksel muayene verilerini klinik durum, solunum sayısı, iştah, burun akıntısı, trakeal duyarlılık, öksürük ve oskultasyon oluşturmaktadır. Bu veriler her gün düzenli olarak gözlemlenmiş ve değerlendirilmiştir.

### 2.3.2. Radyografi

Klinik muayene sonucu alt solunum yolu hastalıklarından şüphelenilen köpeklerin l/l ve v/d pozisyonlarında radyografileri alındı.

### 2.3.3. Tedavi Protokolünün Oluşturulması

Tedavi protokolü 10 gün üzerinden oluşturulmuştur (Çizelge 2.2). Antibiyotik olarak amoksisilin/klavulanik veya azitromisin tercih edilmiştir. Destek tedavi olarak vitamin, ekspektoran ve bronkodilatatörlerden yararlanılmıştır. Kuru öksürük ataklarının şiddetlendiği zamanlar antitussif olarak Butorfanol uygulamaları yapılmıştır. Şiddetli solunum güçlüğü çeken hayvanlara nebulizatör (PlusMed Pm-n04 Kompresörlü Nebulizatör) ile inhaler salbutamol uygulaması ardından hayvanların oksijen konsantratör cihazı (RWD ROC-5A Veteriner Oksijen Konsantratörü) ile oksijenizasyonu sağlanmıştır (Aiello vd., 2016). Kullanılan ilaçların etken maddeleri ve uygulama dozu/yolu aşağıdaki çizelgede belirtilmiştir.

**Çizelge 2.2.** Hasta hayvanlarda kullanılan ilaçlardaki etken maddeler ve uygulama dozu/yolu ve sıklığı (Aiello vd. 2016)

Etken Madde	Uygulama Dozu/Yolu
Azitromisin	5-10mg/kg, PO, Günde 2 kez
Amoksisilin- Klavulanik Asit	10-20 mg/kg, PO, Günde 2 kez
Albuterol	0,05 mg/kg, PO, Günde 3 kez
Teofilin	5-7 mg/kg PO, Günde 3 kez
Butorphanol	0,055-0,11 mg/kg, SC
Salbutamol	108 ug, solunum güçlüğü düzelene kadar



### 2.3.4. Laboratuvar Analizleri

Bu çalışma kapsamında bazı köpeklerden tedavi öncesi ve sonrası hematolojik muayene için kan tüpüne (NaEDTA'lı) kan örnekleri alınmış ve Abaxis VetScan HM-5 cihazında hematolojik parametreler değerlendirilmiştir. AdM düzeyleri ise ticari olarak satın alınan ELİSA test kiti (Cloud-Clone Corp., CEA220CA, Çin) ile değerlendirilmiştir. Ölçüm için ticari test kit protokolü sırası ile uygulanmıştır.

#### 2.3.4.1. AdM Protokolü

##### *Reaktif Hazırlama*

1. Test kiti içerisinde çıkan ana stok standart çözeltiden (Şekil 2.1-2.2) seri dilüsyon ile 5 farklı tüpte standart çözelti hazırlandı.
2. Kit içerisinde çıkan A reaktifi ve B reaktifi, reaktif seyreltici ile 1:100 oranında sulandırılarak kullanıldı.
3. 30x konsantre yıkama solüsyonu deiyonize su ile 1x konsantrasyona denk gelecek şekilde dilüe edilerek kullanıldı.

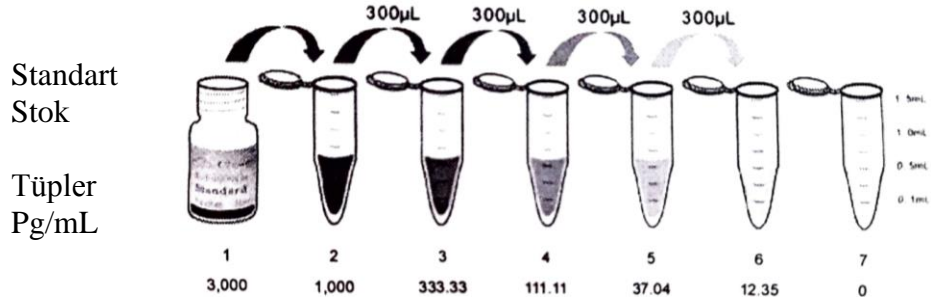
##### *Adm Peptid Düzeylerinin Belirlenmesi*

1. Ticari olarak satın alınan ve -20°C'de muhafaza edilen ELISA kiti (Cloud-Clone Corp., CEA220CA, Çin) ile -20°C'de muhafaza edilen serum örnekleri oda ısısına getirildi.
2. Kit içeriğinden çıkan ELISA plate üzerinde standart, numune ve blank kuyucukları belirlendi.
3. Standart ve numune kuyucuklarına 50 µL hacimde hazırlanan standart ve kan serumları eklendi. Daha sonra her kuyucuğa 50 µL A reaktifi eklendi.
4. Plate 1 saat boyunca 37°C'de etüv içerisinde (Memmert UN110) inkube edildi.
5. İnkübasyon bitiminde yıkama işlemi uygulandı ve 3 kez tekrar edilen bu işlem için kuyucuklara 350 µL yıkama solüsyonu eklendi. Yıkama solüsyonu eklendikten sonra 1 dakika beklendi ve sonra işlem tekrarlandı.
6. Yıkama işlemi sonrası blank kuyucukları dahil her kuyucuğa 100 µL B reaktifi solüsyonundan eklendi.

7. Plate 30 dakika boyunca 37°C etüv içerisinde (Mettler UN110) inkübe edildi.
8. İnkübasyon bitiminde yıkama işlemi yapıldı ve 5 kez tekrar edilen bu işlem için kuyucuklara 350 µL yıkama solüsyonu eklendi. Yıkama solüsyonu eklendikten sonra 1 dakika beklendi ve sonra işlem tekrarlandı.
9. Her kuyucuğa sealing foil ile kapatılarak 90 µL substrat solüsyonu eklendi. 37°C' de 20 dk boyunca etüvde (Mettler UN110) inkübe edildi. Bu aşama sonrası kuyucuklarda mavi renk oluşumu gözlemlendi.
10. İnkübasyon bitiminde kuyucuklara 50 µL durdurma (stop) solüsyonu eklendi. Kuyucuklardaki mavi rengin sarıya döndüğü gözlemlendi.
11. Multiskan Go plate reader ile 450 nm okuma yapıldı.



**Şekil 2.1.** AdM ölçüm aşamaları



Şekil 2.2. Standart hazırlama aşamaları

### 2.3.5. İstatistiksel Analiz

Önemlilik testlerine geçilmeden önce tüm veriler parametrik test varsayımları yönünden incelendi. Parametrik test varsayımlarından normallik, Shapiro Wilk testi ile varyansların homojenliği ise Levene testi ile kontrol edildi. Bu sonuçlara göre çalışma ve kontrol gruplarının adrenomedullin seviyeleri arasında ki farklılığın belirlenmesinde ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arası değerlerin korelasyonunun hesaplanmasında Pearson korelasyon testi kullanıldı. Tüm sonuçlar minimum %5 hata payı ile incelendi. Elde edilen bulgular ortalama, standart hata ve sapma ve minimum maksimum olarak sunuldu.

### 3. BULGULAR

Tez çalışmasının bulgularını çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası olarak 16 alt solunum yolu problemi olan köpek ve 8 sağlıklı kontrol grubu köpeklere ait hemogram bulguları, radyografi bulguları ve AdM ölçümleri oluşturmaktadır. Bu analizler şemalarla ve histogramlara aktarılarak değerleri aşağıda gösterildi.

#### 3.1. Klinik Muayene Bulguları

Çalışmaya alınan hayvanlardaki klinik bulgular Çizelge 3.1’de gösterildi. Klinik bulgular iştahsızlık, burun akıntısı, öksürük, ateş, trakeal duyarlılık, akciğer oskültasyonunda anormal solunum sesleri ve solunum güçlüğü olarak değerlendirildi.

**Çizelge 3.1.** Çalışmaya alınan hayvanların tedavi öncesi klinik bulguları

<b>Klinik Bulgular</b>	<b>Tedavi Öncesi (n: 16)</b>
Halsizlik/İştahsızlık	10
Burun Akıntısı	9
Öksürük	12
Ateş	4
Trakeal Duyarlılık	12
Akciğer Oskültasyonu'nda	16
Patolojik Sesler	
Solunum Güçlüğü	13

#### 3.2. Kan Sayımı Bulguları

Çalışma grubundaki köpeklerin tedavi öncesinde enfeksiyon varlığının gözlemlenmesi, alt solunum sistemi rahatsızlıklarında hematolojik bulguların değerlendirilmesi, çalışma grubunun tedaviye yanıtının araştırılması ve kontrol grubundaki köpeklerin hematolojik analizleri Çizelge 3.2-3.4’de verilmiştir.

**Çizelge 3.2.** Çalışma grubundaki köpeklerin tedavi öncesi hematolojik analizleri

Parametre	N	Ortalama Değerler	Referans Aralığı
WBC x10 <sup>9</sup> /l	16	18.5 Min.10.53 Max.27.8	6-17
LYM %	16	14.3 Min12.8 Max.32.9	12-30
MON %	16	3.8 Min.2.5 Max.4.3	2-4
GR %	16	89.3 Min.70.9 Max.99.8	62-87
RBC X10 <sup>12</sup> /l	16	7.95 Min.4.8 Max.12.8	5.5-8.5
HGB g/dl	16	17.3 Min.10.53 Max.23.8	12-18
HCT %	16	47.02 Min.33.8 Max.60.2	37-55
MCV fL	16	67 Min.61 Max.79.8	60-77
MCH Pg	16	23.2 Min.18.7 Max.29.1	19.5-24.5
MCHC g/dl	16	35.8 Min.26.8 Max.35.5	31-34
PLT X10 <sup>9</sup> /l	16	235 Min.173 Max.308	200-500

Çizelgelerde görüldüğü gibi çalışma grubunda tedavi öncesi değerlerde özellikle lökosit miktarında ve granülosit yüzdesinde artış mevcuttur. Bu artışın sebebi enfeksiyonla ilişkilendirilmiştir. Tedavi sonrasında ortalama değerlerin normale dönmesi hayvanların tedaviye olumlu yanıt verdiği yönünde değerlendirildi ve klinik bulgular düzelince tedavileri sonlandırılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası grupta RBC(x10<sup>12</sup>/l), HGB(g/dl), HCT(%), MCV(fL), MCH(Pg), MCHC(g/dl), PLT(x10<sup>9</sup>/l) değerlerinde değerler referans aralığında ortalama değerlere sahiptir.

**Çizelge 3.3.** Çalışma grubundaki köpeklerin tedavi sonrası hematolojik analizleri

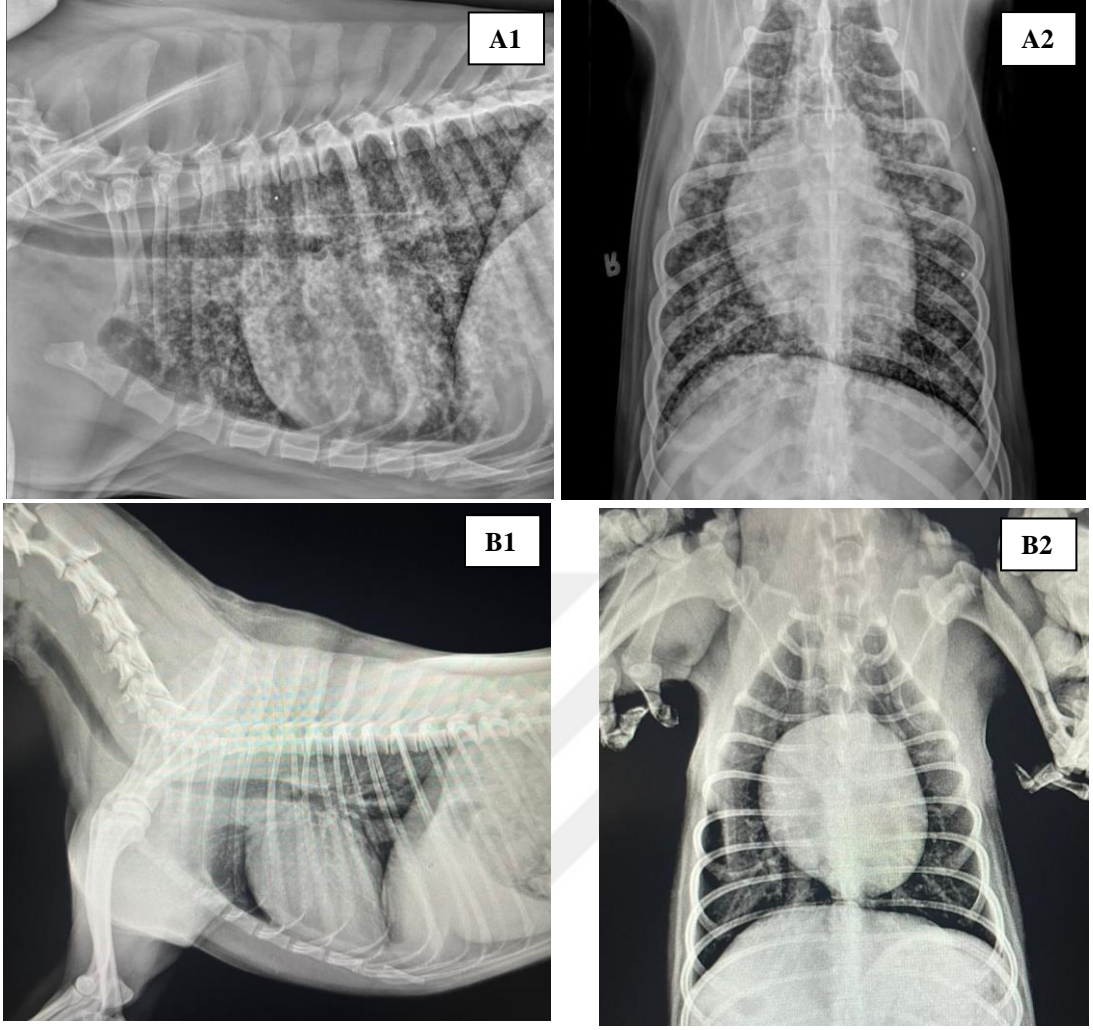
Parametre	n	Ortalama Değerler	Referans Aralığı
WBC x10 <sup>9</sup> /l	16	14.5 Min.7.3 Max.16.8	6-17
LYM %	16	15 Min.12.1 Max.25.6	12-30
MON %	16	2.6 Min.1.9 Max.3.7	2-4
GR %	16	68.1 Min.58.7 Max.74.3	62-87
RBC X10 <sup>12</sup> /l	16	6.9 Min.5.4 Max.8.6	5.5-8.5
HGB g/dl	16	16.5 Min.12.1 Max.17.8	12-18
HCT %	16	43.8 Min.36.8 Max 53.3	37-55
MCV fL	16	65 Min.60.1 Max.75.8	60-77
MCH Pg	16	20.9 Min.18.3 Max.23.8	19.5-24.5
MCHC g/dl	16	32.3 Min.30.7 Max.35.8	31-34
PLT X10 <sup>9</sup> /l	16	224 Min.189 Max.335	200-500

**Çizelge 3.4.** Kontrol grubundaki köpeklerin hematolojik analizleri

Parametre	N	Ortalama Değerler	Referans Aralığı
WBC x10 <sup>9</sup> /l	8	13.8 Min.7.3 Max.14.8	6-17
LYM %	8	16.2 Min.12.3 Max.27.8	12-30
MON %	8	2.9 Min.2.1 Max.3.5	2-4
GR %	8	73.8 Min.64.3 Max.80.3	62-87
RBC X10 <sup>12</sup> /l	8	6.9 Min.5.7 Max.7.9	5.5-8.5
HGB g/dl	8	15.2 Min.12.9 Max.17.8	12-18
HCT %	8	46.3 Min.38.3 Max.53.8	37-55
MCV fL	8	67.3 Min.60.1 Max.73.8	60-77
MCH Pg	8	21.8 Min.20.3 Max.23.8	19.5-24.5
MCHC g/dl	8	32.3 Min.31.2 Max.35.3	31-34
PLT X10 <sup>9</sup> /l	8	323 Min.202 Max.353	200-500

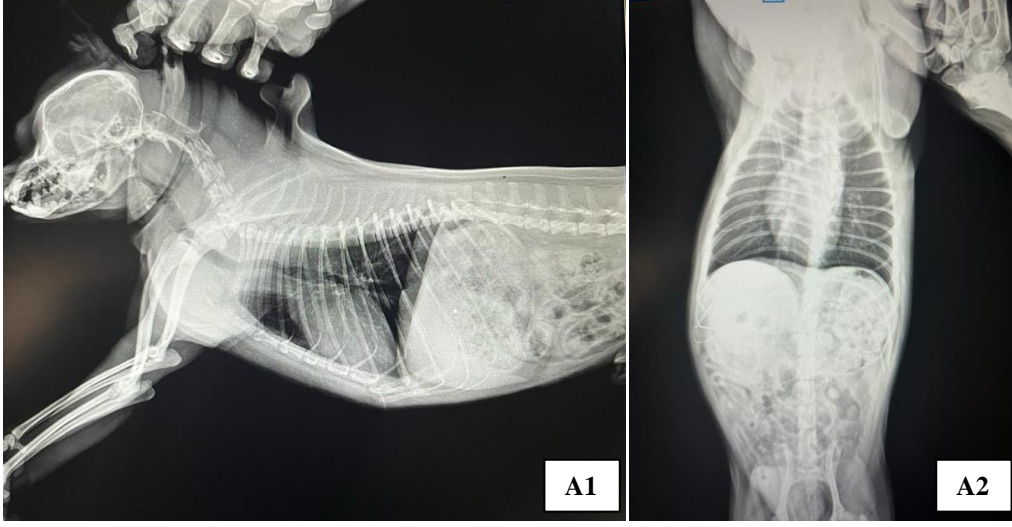
### **3.2. Radyografi Bulguları**

Tedavi öncesi-sonrası ve kontrol grubu bazı köpeklere ait radyografik bulguların bazıları Şekil 3.1-3.2’de verilmiştir.



**Şekil 3.1.** Tedavi öncesi köpeklere ait radyografik görünüm, A1-A2. 7 yaşlı melez dişi köpeğin latero-lateral ve ventro-dorsal radyografik görüntüleri, B1-B2. 2,5 yaşlı melez erkek köpeğin latero-lateral ve ventro-dorsal radyografik görüntüleri





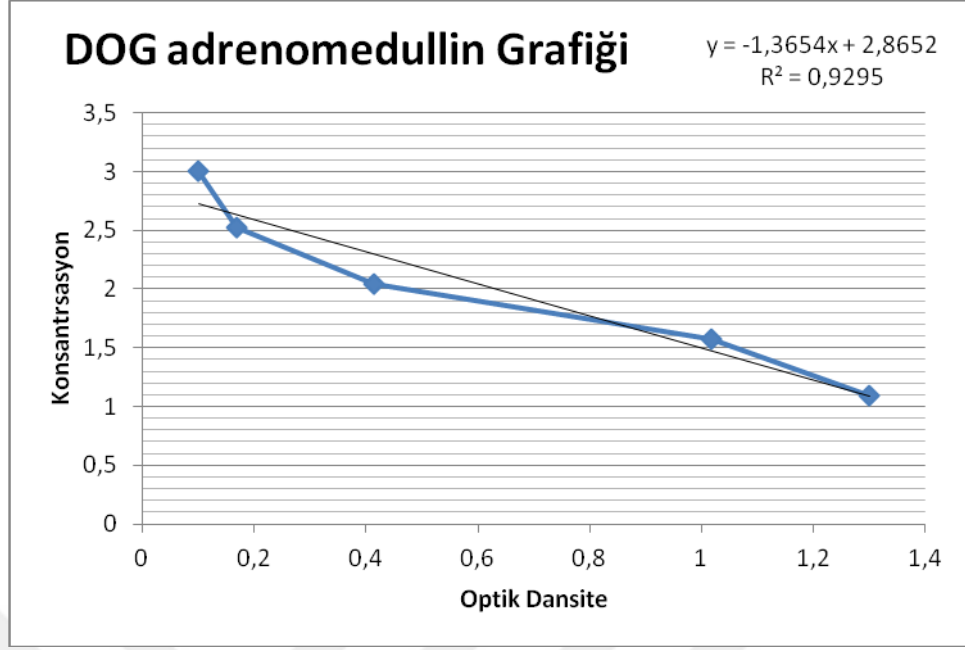
**Şekil 3.2.** Sağlıklı bir köpeğe ait radyografik görünümler, A1-A2. latero-lateral ve ventro-dorsal radyografik görüntüler

### 3.3. AdM Bulguları

16 adet hasta köpekte iki absorbans okuması gerçekleştirildi ve bunların ortalamaları alınarak absorbans ortalama değerleri elde edildi. AdM sonuç değerleri için

$$y = -1,3654x + 2,8652$$

hesaplamaları yapıldı ve sonuç değerleri bulundu. AdM ölçümleri, köpeklerle ilişkili AdM standart diyagramı ile karşılaştırıldı. Ölçümlerin grafiğe uygun şekilde olduğu belirlendi (Şekil 3.3).



**Şekil 3.3.** Köpeklerde AdM standart diyagramı

### 3.3.1. Çalışma Grubu Tedavi Öncesi ve Sonrası AdM Düzeylerinin Karşılaştırılması

AdM sonuç değerlerine bakıldığında tedavi öncesi köpeklerde minimum değerin 1,739 pg/ml, maksimum değerin 2,175 pg/ml ve ortalama değerin 1,959 pg/ml olduğu görülür. Bu değerler tedavi sonrasında ise hafif bir farklılık göstermektedir (Çizelge 3.5). Tedavi sonrasında ortalama değer 2,21 pg/ml'e yükselirken, minimum ve maksimum değerlerde de hafif bir artış bulunmaktadır. Minimum 1,848 pg/ml, Maksimum 2,780 pg/ml olarak belirlenmiştir. Çalışma grubundaki hayvanların tedavi öncesi ve tedavi sonrası AdM düzeyleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ( $p < 0,05$ ).

**Çizelge 3.5.** Çalışma Grubundaki tedavi öncesi ve sonrası köpekler için AdM değerlerinin karşılaştırılması

Grup Adı	n	AdM (ort.) pg/ml	Minimum pg/ml	Maksimum pg/ml	Standart Deviasyon	Standart Error	p
Tedavi Öncesi	16	1,96	1,74	2,18	0,13	0,03	p<0,05 R=0,770
Tedavi Sonrası	16	2,21	1,85	2,78	0,24	0,06	

### 3.3.2. Çalışma Grubu Tedavi Öncesi ve Kontrol Grubu AdM Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çalışma grubu köpeklerdeki minimum, maksimum ve ortalama değerler, kontrol grubu sağlıklı köpekler ile karşılaştırıldığında, sağlıklı köpeklerdeki AdM seviyelerinin hafif bir şekilde yüksek olduğu görüldü (Çizelge 3.6). Kontrol grubu köpeklerde minimum 1,8 pg/ml, maksimum 2,29 pg/ml ve ortalama 2,08 pg/ml olarak bulunmuştur. Çalışma grubu AdM düzeyleri ile kontrol grubu AdM düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Çizelge 3.6.** Çalışma Grubundaki tedavi öncesi köpekler ile kontrol grubu köpekler için AdM değerlerinin karşılaştırılması

Grup Adı	n	AdM (ort.) pg/ml	Minimum pg/ml	Maksimum pg/ml	Standart Deviasyon	Standart Error	p
Tedavi Öncesi	16	1,96	1,74	2,18	0,13	0,03	p>0,05
Kontrol Grubu	8	2,08	1,80	2,29	0,19	0,07	

### 3.3.3. Çalışma Grubu Tedavi Sonrası ve Kontrol Grubu AdM Düzeylerinin Karşılaştırması

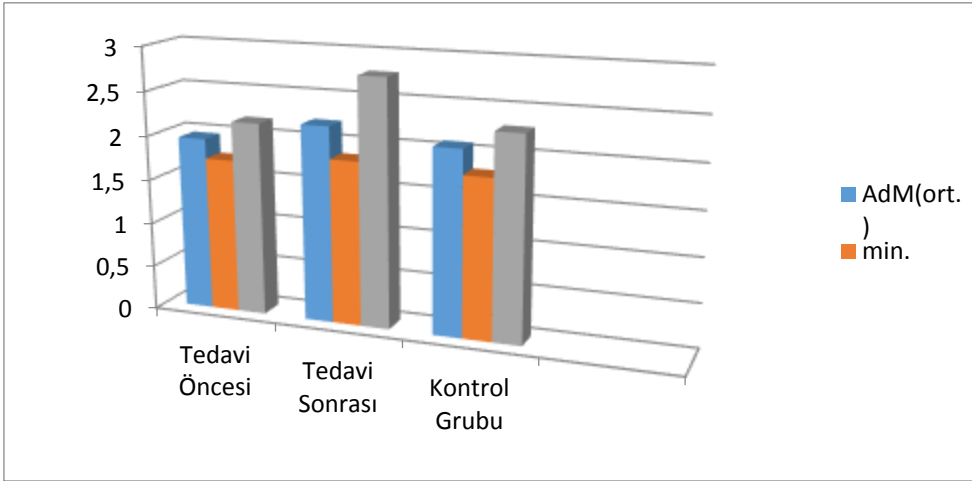
Çalışma grubundaki köpeklerin tedavi sonrasındaki durumlarına ait AdM verileri sağlıklı köpekler ile karşılaştırıldığında, AdM değerlerinin birbirine daha yakın olduğu görüldü (Çizelge 3.7). Bununla birlikte bu değerler arası farkın istatistiksel öneme sahip olmadığı belirlendi ( $p>0,05$ ).

**Çizelge 3.7.** Çalışma Grubundaki tedavi sonrası köpekler ile kontrol grubu köpeklere ait AdM değerlerinin karşılaştırması

Grup Adı	n	AdM (ort.) pg/ml	Minimum pg/ml	Maksimum pg/ml	Standart Deviasyon	Standart Error	p
Tedavi Sonrası	16	2,21	1,85	2,78	0,24	0,06	>0,05
Kontrol Grubu	8	2,08	1,80	2,29	0,19	0,07	

### 3.3.4. Çalışma Grubu ve Kontrol grubu Bar Diyagramı

Yukarıdaki çizelgelerde verilen değerler bar diyagramlarına aktarıldığında minimum AdM değerlerinin çalışma grubundaki tedavi öncesi köpeklerde, maksimum ve ortalama AdM değerlerinin ise çalışma grubuna ait tedavi sonrası köpeklerde olduğu görüldü (Şekil 3.4).



**Şekil 3.4.** Çalışma grubu ve kontrol grubu köpeklerde minimum, maksimum ve ortalama AdM değerlerinin karşılaştırmasına ait bar diyagramı

## 4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Solunum sistemi hastalıkları genellikle yüksek bulaşıcılığa sahip tedavi edilmez ise ölümlerle sonuçlanabilecek hastalıklardır. Klinik bulgu olarak kuru öksürük, burun akıntısı, halsizlik, solunum güçlüğü nadiren de olsa ateş ile seyrederek. Oskültasyonda ise inspirasyonda hırıltı, ekspirasyonda ısıklık sesleri duyulabilir. Yapılan bu çalışmada hasta gruptaki köpeklerde çoğunlukla bilateral burun akıntısı, halsizlik, iştahsızlık, tracheal hassasiyet ve solunum güçlüğü tespit edilen klinik bulgular arasındadır. Bu bağlamda klinik bulgular çalışmalar ile paralellik göstermektedir (Maden vd., 2000; Maden vd., 2001; Chalker vd., 2003).

Yapılan araştırmada hematolojik değerlendirmelerde tedavi öncesi ve sonrasında ortalama değerler arasında tedavi öncesi grupta lökositöz, granülosit ve monosit yüzdelerinde artış tespit edildi. Tedavi sonrasında ise bu değerlerin normal seviyelere indiği gözlemlendi. Bu artışın sebebi bakteri ve virüslere bağlı olarak vücudun akut veya subakut inflamasyonu olduğu düşünüldü. Tedavi sonrasında kan değerlerinin normal seviyeye inmesi tedavinin başarılı olduğunu düşündürdü.

Kitamura vd. (1993) yılında insan böbreküstü bezlerinde yaptıkları araştırmada keşfettikleri AdM peptidin trombositlerdeki siklik adenosin monofosfat (cAMP) seviyelerini artırıp artırmadığını araştırmışlar ve böbreküstü bezlerle ilişkisi olması nedeni ile “adrenomedullin” olarak adlandırmışlardır. Kitamura vd. (1993a, b) bu peptidin sekans analizine, Sakata vd. (1993) ise sıçan geni üzerinde çalışmışlardır. AdM peptidinin, önemli biyolojik moleküllerin fonksiyonel hale gelmesinde önemli olduğu, protein sentezi sonrası proteinlerin ve nükleik asit gibi fosforillenme ve metillenme gibi reaksiyonlarda rol oynadığı ortaya konmuştur (Cıkcıkoğlu-Yıldırım, 2008). Kanno vd. (2012) ve Santiago vd. (1995) AdM'nin köpeklerde kardiyovasküler sistemin düzenlenmesinde, kedilerde arka bacakta ve pulmoner vasküler kısımlarda etkili bir damar genişletici özelliğe sahip olduğunu belirtmişlerdir. Culum (2013) AdM peptidinin, vasküler ve düz kas hücrelerini de

içeren bir çok hücre tarafından üretildiğinden bahsetmiştir. AdM endokrin hücrelerden ve farklı yerlerden salınmaktadır. Hem hormon hem de sitokin özelliğe sahip olduğu için hormokin olarak da adlandırılmaktadır (Sezer, 2021). AdM'nin hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan araştırmalarında pulmoner ve böbrek sistemleri ile vücuttan uzaklaştırıldığı belirtilmiştir (Valenzulea-Sanchez vd., 2016). Narin (2015) yaptığı araştırmada, plasma ADM konsantrasyonunun aorttaki miktarının, solunum arterdekinden daha az olduğunu ortaya koymuştur.

Önceki çalışmalarda da değinildiği gibi birçok hayvan grubu AdM peptidi açısından araştırılmıştır. Özellikle sıçanlarda daha çok araştırmalara rastlanılmaktadır (Cıkcıkoğlu, 2003, 2008; Karakükcü, 2006; Doğru, 2007a, b; Eşrefoğlu vd., 2007; Doğru vd., 2008; Yıldırım vd., 2009; Yıldırım ve Yürekli, 2010a-b; Culum, 2013, 2018; Telli, 2017; Culum ve Yürekli, 2019, 2020). Ayrıca kediler (Santiago vd., 1995), köpekler (Kanno vd., 2012) ve inekler (Sezer, 2021) üzerinde de çalışmalar bulunmaktadır. Sezer (2021) tarafından gerçekleştirilen araştırmada AdM seviyelerinin hastalık ve ölüme bağlı olarak artış gösterdiği belirtilmiştir. Benzer sonuç bir çok araştırmada da bulunmuştur (Marino vd., 2014; Angeletti vd., 2015, Simon vd., 2016). Akciğer hastalığı meydana geldiği zaman hasar olduğundan Pro-AdM dolaşımından uzaklaşmamaktadır (Abd Elmoutaleb vd., 2016). Böbrek klirensinde azalma olmaktadır. Bunlara bağlı olarak AdM seviyelerinde artış söz konusudur (Sezer, 2021). Hatta sağlıklılara göre plazma AdM düzeylerinin beş kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (Jordan vd., 2014). Tüm bunlara ilave olarak hipertansiyon ve karaciğer yetmezliği durumlarında da AdM de artış gözlenildiği vurgulanmıştır (Abd Elmoutaleb vd., 2016). Farklı koşullar altında AdM ölçümleri özellikle sıçanlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Cıkcıkoğlu-Yıldırım vd. (2009) soğuk strese dayalı olarak sıçanlarda yaptıkları araştırmada farklı organlardaki AdM seviyelerini ölçmüşlerdir. Tüm bu araştırmalar AdM seviyelerinin hastalık, stres, ekolojik yaşam koşulları gibi farklı durumlarda değişen değerlere sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Yapılan bu çalışmada çalışma grubundaki köpeklerin tedavi sonrasındaki AdM seviyeleri tedavi öncesine göre yüksek bulundu. İstatistiksel anlamda hasta hayvanların tedavi sonrasındaki AdM seviyelerindeki bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). Aynı zamanda tedavi öncesi ve sonrası köpeklerde AdM düzeyleri arasında da pozitif

korelasyon bulundu (R: 0.770). Ancak çalışma grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak bir fark gözlenmedi ( $p>0.05$ ). Tedavi öncesi ve sonrasındaki bu artışın sebebinin tedavi süresinin 10 gün üzerinden yapılmış olması ve klinik olarak hayvanların iyileşmesine rağmen akciğer dokusunun iyileşmesinin haftalar aldığı ve bundan dolayı adrenomedullinin dolaşımdan uzaklaştırılmaması olduğu, düşünülmüştür.

Hayvanların iç organlarında önemli bir yeri olan AdM üzerindeki araştırmaların çoğunlukla gruplara ayrılan sıçanlar üzerinde gerçekleştirildiği, farklı dokularda genellikle olumlu etkilerinin bulunduğu anlaşılmaktadır. Köpek ve kedilerdeki araştırmalarda yine kalp yetmezliğine yönelik çalışmaların olduğu görülür. Bu çalışma ile ilk kez alt solunum yolu problemi bulunan köpekler çalışılmıştır. Hasta ve sağlıklı köpekler üzerinde elde edilen bulgularda AdM peptid ortalama sonuçlarının sağlıklı ve hastalıklı köpeklerde çok az bir farklılık içerdiği gözlenmiştir. Hasta olanlarda hafif bir azalma bulunmaktadır. Tedavi sonrasında AdM değerlerinin sağlıklı köpeklere yakın değerlerde olduğu görüldü ve tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi. Tüm bunlara rağmen, köpeklerin yaşları, ırk ve yaşam koşulları (sıcaklık, stres gibi) gibi parametrelerin AdM seviyelerin, etkileyip etkilemeyeceği ayrıntılı çalışmalarla ortaya konabileceği düşünüldü. Veteriner hekimlik alanında bu konunun tam aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu kanaatine varıldı.



## KAYNAKLAR

- Abd Elmoutaleb, A.T., Aly, H.A., Bayomy, E.M., Abdelhamed, M.R. & Esmael, N.F. (2016). Plasma procalcitonin and proadrenomedullin concentrations as predictive markers for early onset neonatal sepsis. *Am J Biochem Biotechnol*, 6(1), 6-15.
- Aiello, S. E., Moses, M.A., Allan, D.G., Constable, P.D., Dart, A., Davies, P.R., Quesenberry, K. E., Reeves, P.T., Sharma, J.M. (Eds.) (2016). The Merck Veterinary Manual, eleventh edition. Merck & Co., Inc, Kenilworth, NJ, USA, ISBN-13: 978-0911910612
- Akkan, H. A. ve Karaca, M. (2003). Veteriner İç Hastalıklarında Antibiyotiklerin Kullanımı. *YYÜ Vet Fak Derg* 2003, 14 (2), 72-77
- Angeletti, S., Spoto, S., Fogolari, M., Cortigiani, M., Fioravanti, M., De Florio, L., Curciob, R., Cavalieri, D., Costantino, S. & Dicuonzo, G. (2015). Diagnostic and prognostic role of procalcitonin (PCT) and Mr-pro-adrenomedullin (MR-proADM) in bacterial infections. *APMIS*, 123, 740-748.
- Arıcan, M. (2019). *Veteriner Genel Radyoloji ve Kedi, Köpek için Tanısal Radyografi Atlası. Cilt 1-11, Nobel Tıp*, ISBN 9786058771819, 253s.
- Aslan V. (1998). Solunum sistemi hastalıkları. p. 109-137, İmren H.Y. (Ed.) *Kedi ve Köpek Hastalıkları*. 1st ed. Medisan Yayınevi, Ankara.
- Burk, R. L. & Feeney, D. A. (2003). Small Animal Radiology and Ultrasonography. ABD, Saunders. Chapter: 2.
- Casamian D, (2009). How to treat bacterial pneumonia in the dog. SEVC Southern European Veterinary Conference, October, 2-4, Barcelona, Spain. Erişim adresi: <http://www.ivis.org/proceedings/sevc/2009/eng/Casamian7.pdf>
- Cıkcıkoğlu, N. (2003). Bazı sıçan dokularında fizyolojik stres koşullarının adrenomedullin düzeyleri ve tirozin hidroksilaz enzim aktivitesi üzerine etkilerinin araştırılması. İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 48s.
- Cıkcıkoğlu-Yıldırım, N. (2008). Adrenomedullin ve metile adrenomedullin uygulamasının bazı endojen anjiyogenik ve biyokimyasal faktörler üzerine etkilerinin araştırılması. İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 115s.

- Cıkcıkoğlu-Yıldırım, N., Yürekli, M. ve Yıldırım, N. (2009). Soğuk stresi, Adrenomedullin ve Metile Adrenomedullin uygulamalarının bazı sıçan dokularında toplam RNA miktarları üzerine etkileri *Dicle Üniversitesi Ziya Gökalp Eğitim Fakültesi Dergisi*, 13, 183-192
- Chalker, V.J., Brooks, H.W. & Brownlie, J. (2003). The association of *Streptococcus equi* subsp. *Zooepidemicus* with canine infectious respiratory disease. *Veterinary Microbiology*, 95, 149-156.
- Culum, A.A. (2013). Obez sıçanlarda adrenomedullin'in etkileri ve anjiogenik özelliklerin araştırılması. İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 109s.
- Culum, A.A. (2018). Adrenomedullin ve resveratrol verilen sıçanların kahverengi ve beyaz yağ dokularında anjiogenik faktörler ve sirtuin gen ifadesinin obezite olgusunda karşılaştırılması. İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 147s.
- Culum, A.A. ve Yürekli, M. (2019). Adrenomedullin has effects on hypoxia-inducible factor 1-alpha in hypoxia in several organs of female rats. *Medical Science and Discovery*, 6(7), 114-8, Doi: 10.17546/msd.578488
- Culum, A.A. & Yürekli, M. (2020). Adrenomedullin has a role in angiogenic effects of resveratrol in adipose tissues of obese female rats. *Molecular Biology Reports*, 47, 1667–1680, <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05256-2>
- Çiftci, M.K., Ortatlatlı, M., Erer, H., Hatipoğlu, F. ve Özdemir, Ö. (2021). *Veteriner Sistemik Patoloji, 1. Cilt (Sindirim – Solunum)*. Nobel Yayıncılık, Tıp, 198s. ISBN 9786057079244
- Doğru, A. (2007). Benzo(a) piren uygulanan sıçanların bazı dokularında adrenomedullin etkisinin araştırılması. İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 119p.
- Doğru, M. İ. (2007). Ağır metal ve adrenomedullin uygulamasının bazı sıçan dokularında antioksidan savunma sistemi üzerine etkilerinin araştırılması. İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 97s.
- Doğru, M.İ., Kocagün-Doğru, A., Gül, M., Eşrefoğlu, M., Yürekli, M., Erdoğan, S. & Ateş, B. (2008). The effect of adrenomedullin on rats exposed to lead. *J. Appl. Toxicol.* 28, 140–146
- Ellis J, Anseeuw E, Gow S, Bryan H, Salb A, Goji N, Rhodes C, La Coste S, Smits J. & Kutz S. (2011). Seroepidemiology of respiratory (group 2) canine coronavirus, canine parainfluenza virus, and Bordetella bronchiseptica infections in urban dogs in a humane shelter and in rural dogs in small communities. *Can Vet J.*; 52, 861–868

- Eşrefoğlu, M., Gül, M., Doğru, M.İ., Doğru, A. & Yürekli, M. (2007). Adrenomedullin fails to reduce cadmium-induced oxidative damage in rat liver. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 58, 367–374.
- Ettinger, S. J. & Feldman, E.C. (2010). Textbook of Veterinary Internal Medicine, 7<sup>th</sup> Edition, USA: Saunders. Page: 10-150
- Ettinger, S. J. & Kantrowitz, B. (2005). Diseases of the trachea. Ettinger, S.J, Feldman E. C (Eds.) Textbook of Veterinary Internal Medicine. 6th edition. Elsevier Saunders, Missouri. p. 1217- 1232.
- Farrow, C. S. (2003). Veterinary Diagnostic Imaging: The Dog and Cat. ABD: Mosby. Chapter 36.
- Geven C, Kox M. & Pickkers P. (2018). Adrenomedullin and Adrenomedullin-Targeted Therapy As Treatment Strategies Relevant for Sepsis. *Front. Immunol.* 9:292. doi: 10.3389/fimmu.2018.00292
- Hawkins, E.C. (2005). Respiratory System Disorders. In: Nelson RW, Couto CG, editors. Manual of Small Animal Internal Medicine. 2nd ed. Missouri: Elsevier Mosby;. p. 130-211.
- Hinson, J.P., Kapas, S. & Smith, D.M. (2000). Adrenomedullin, a Multifunctional Regulatory Peptide, *Endocrin Reviews*, 21(2): 138-167.
- İmran H.Y. ve Şahal M. (1994). Veteriner İç Hastalıkları. Third Edition. Ankara, Medisan Yayınevi, 96- 130.
- Johnson, E.G. & Wisner E.R. (2007). Advances in respiratory imaging. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37, 879-900.
- Jordan, I., Corniero, P., Balaguer, M., Ortiz, J, Vila, D., Velasco, J., Cambra, F.J. & Esteban, E. (2014). Adrenomedullin is a useful biomarker for the prognosis of critically ill septic children. *Biomark Med*, 8(9), 1065-1072.
- Karakükcü, M. (2006). Dissemine intravasküler koagülasyon geliştirilen tavşanlarda adrenomedüllin düzeyleri ve tedavi etkinliği. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Yan Dal Uzmanlık Tezi, 95s.
- Kanno, N., Asano, K., Teshima, K., Kutara, K., Seki, M., Edamura, K., Kano, R., Hasegawa, A. & Tanaka, S. (2009). Gene Expression of Adrenomedullin in Canine Normal Tissues and Diseased Hearts. *J. Vet. Med. Sci.* 71(6), 789–792.
- Kanno, N., Asano, K., Teshima, K., Kutara, K., Seki, M., Edamura, K., Uechi, M. & Tanaka, S. (2012). Plasma Adrenomedullin Concentration in Dogs with Myxomatous Mitral Valvular Disease. *J. Vet. Med. Sci.* 74(6), 739–743, doi: 10.1292/jvms.11-0138.

- Kitamura, K., Kangawa, K., Kawamoto, M., Ichiki, Y., Nakamura, S., Matsuo, H. & Eto, T. (1993a). Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 192, 553.
- Kitamura, K., Sakata, J., Kangawa, K., Kojima, M., Matsuo, H. & Eto, T. (1993b). Cloning and characterization of cDNA encoding a precursor for human adrenomedullin, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 194, 720–725.
- Kim, M.K., Jee, H., Shin, S.W., Lee, B.C., Pakhrin, B., Yoo, H.S., Yoon, J.H. & Kim, D.Y. (2007). Outbreak and control of haemorrhagic pneumonia due to *Streptococcus equi* subspecies *zooepidemicus* in dogs. *Veterinary Record*, 161, 528-530.
- Koç, B., Şenel, O.O. ve Ergin, İ. (Çeviri Eds.). 2020. *Veteriner Hekimlikte 5 dakikada Konsültasyon: Kedi ve Köpek*. Ankara Nobel Tıp Kitap Evleri, 6. Basıki, 1564s., Tilley, L.P., Francis, W.K., Smith, Jr. (Eds.). Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Canine and Feline.
- Koyama, T., Ochoa-Callejero, L., Sakurai, T., Kamiyoshi, A., Ichikawa-Shindo, Y., Iinuma, N., Arai, T., Yoshizawa, T., Iesato, Y., Lei, Y., Uetake, R., Okimura, A., Yamauchi, A., Tanaka, M., Igarashi, K., Toriyama, Y., Kawate, H., Adams, R.H., akami, H., Mochizuki, N., Martínez, A. & Shindo, T. (2013). Vascular Endothelial Adrenomedullin-RAMP2 System Is Essential for Vascular Integrity and Organ Homeostasis. *Circulation*, 127, 842-853, Doi: 10.1161/Circulationaha.112.000756
- Köse, S.İ. 2014. Barınak köpeklerinde solunum yolu enfeksiyonlarının klinik, bakteriyolojik analizi ve antibakteriyel tedavi seçeneklerinin belirlenmesi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, 67s.
- Kuehn, N.F. 2005. Respiratory disease of small animals. In: Kahn CM, ed. The Merck Veterinary Manual, 9th edition. New Jersey: Merck & Co., Inc, 1235-48.
- Kürtül, İ. ve Türkmenoğlu, İ (Eds.) 2006. *Veteriner Anatomi* (Çeviri). Medipres, 830s., Konig, E. & Liebich, H.G. Anatomie der Haussäugetiere.
- Ma, F., Chen, G., Rodriguez, E.L., Klein, J.D., Sands, J. M. & Wang, Y. (2020). Adrenomedullin Inhibits Osmotic Water Permeability in Rat Inner Medullary Collecting Ducts. *Cells*, 9, 2533; doi:10.3390/cells9122533
- Maden, M., Altunok, V., Birdane, F.M., Aslan, V., Nizamlıoğlu, M. (2001). Specific enzyme activities in bronchoalveolar lavage fluid as an aid to diagnosis of tracheobronchitis and bronchopneumonia in dogs. *Research in Veterinary Science*, 71, 141-145.
- Maden, M., Birdane, F.M., Alkan, F., Hadimli, H.H., Şen, İ. ve Aslan, V. (2000). Köpeklerde solunum yolu hastalıklarının klinik, sitolojik, bakteriyolojik ve radyografik analizi. *Vet Bil Derg.* 16(1), 43-50.

- Marino, R., Struck, J., Maisel, A.S., Magrini, L., Bergmann, A. & Di Somma, S., (2014). Plasma adrenomedullin is associated with short-term mortality and vasopressor requirement in patients admitted with sepsis. *Crit Care*, 18(1), R34.
- Miller, C. J. (2007). Approach to the Respiratory Patient. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37, 861–878
- Morais, H. A. (2009). Logical approach to cough. Proceeding of the 34th World Small Animal Veterinary Congress WSAVA 2009a; Jul 21-24, Sao Paulo, Brazil. Erişim Adresi: <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2009/lecture24/36.pdf?LA=1>
- Narin F. (2015). Atriyal Septal Defektli Çocuklarda Girişimsel Kapatma Yönteminin Adrenomedullin ve Nt-probnp Değerleri Üzerine Etkisi. Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi. TSY-12-3743 Tez projesi. Biyokimya Anabilim Dalı, Kayseri.
- Özer A. (Ed.) (2020). *Veteriner Özel Histoloji*. Dora Basım Yayın, 328s.
- Öztürk, H. (Çeviri Ed.) 2020. *Veteriner Fizyoloji*. Ankara Nobel Tıp Kitapevi, 675s., Engelhardt, W., Breves, G., Diener, M. & Gabel, G. *Physiologie der Haustiere*
- Priestnall, S. & Erles, K. (2011) *Streptococcus zooepidemicus*: An emerging canine pathogen. *The Veterinary Journal*, 188, 142–148.
- Reinero, C. R. & Cohn L. A. (2007). Interstitial Lung Diseases. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37, 937–947.
- Schwarz, T. & Johnson, V. (2008). *BSAVA Manual of Canine and Feline Thoracic Imaging*. İngiltere: BSAVA Publishing. Page: 5-72.
- Santiago, J.A., Garrison, E., Purnell, W.L., Smith, R.E., Champion, H. C., Coy, D. H., Murphy, W.A. & Kadowitz, P.J. (1995). Comparison of responses to adrenomedullin and adrenomedullin analogs in the mesenteric vascular bed of the cat. *European Journal of Pharmacology*, 272, 115-118.
- Sakata, J., Shimokubo, T., Kitamura, K., Nakamura, S., Kangawa, K., Matsuo, H. & Eto, T. (1993). Molecular cloning and biological activities of rat adrenomedullin, a hypotensive peptide, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 195, 921–927.
- Saunders, J. H., Vanbree, H. & Gielen, I. (2003). Diagnostic value of computed tomography in dogs with Chronic nasal disease. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 44, 409-413.
- Sezer, M. (2021). Sepsis şüpheli buzağılarda strem-1, mr-pro-adrenomedullin (mr-pro-adm), klinik biyokimya ve hematoloji üzerine araştırmalar. Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, doktora tezi, 149s

- Schaer, M. & Gaschen, F. (2016). *Clinical Medicine of the Dog and Cat*. CRC Press, Taylor & Francis Group, 1178p. <https://doi.org/10.1201/b19610>.
- Simon, T.P., Martin, L., Doemming, S., Humbs, A., Bruells, C., Kopp, R., Hartmann, O., Struck, J., Bergmann, A., Marx, G. & Schuerholz, T. (2016). Plasma adrenomedullin in critically ill patients with sepsis after major surgery: A pilot study. *J Crit Care*, 38, 68-72.
- Telli, G. (2017). Normoksik ve pulmoner hipertansif sıçanlarda Intermedin'in (IMD/AM<sub>2</sub>) pulmoner vasküler yatağa etkilerinin incelenmesi. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Programı, Doktora Tezi, 86s.
- Tilley, L.P. & Smith, F.W.K. (2008). *5-Minute Veterinary Consult – Canine and Feline*. Wiley Blackwell.
- Tıraş, B., Yazar, E. ve Elmas, M (Eds.) (2007). *Veteriner Hekimliğinde İlaç Kullanımına Pratik ve Akılcı Yaklaşım*. Konya: Olgun Çelik Ofset Matbaa, p. 75-76.
- Valenzuela-Sánchez, F., Valenzuela-Méndez B., Rodríguez-Gutiérrez, J.F., Estella-García, Á. & González-García, M.Á. (2016). New role of biomarkers: Mid-regional pro-adrenomedullin, the biomarker of organ failure. *Ann Transl Med*, 4(17), 329.
- van Israël, N. (2006). Common lower airway diseases in the dog and cat. *Companion Animal*. 11: 51–58. doi: 10.1111/j.2044-3862.2006.tb00033.x
- Voors, A. A., Kremer, D., Geven, C., Maaten, J.M., Struck, J., Bergmann, A., Pickkers, P., Metra, M., Mebazaa, A., Düngen, H.D. & Butler, J. (2018). Adrenomedullin in heart failure: pathophysiology and therapeutic application. *European Journal of Heart Failure*, John Wiley & Sons Ltd on behalf of European Society of Cardiology, 1-9, doi:10.1002/ejhf.1366
- Yildirim, N.C. & Yürekli, M. (2010a). The effect of adrenomedullin and cold stress on interleukin-6 levels in some rat tissues. *Clinical and Experimental Immunology*, 161: 171–175, doi:10.1111/j.1365-2249.2010.04156.x
- Yildirim, N.C. & Yürekli, M. (2010b). Adrenomedullin administration alters vascular endothelial growth factor levels in rats in cold stress. *Asian Biomedicine*, 4(6), 955-958.
- Yildirim, N.C., Yürekli, M. & Yildirim, N. (2009). Soğuk stresi, adrenomedullin ve metile adrenomedullin uygulamalarının bazı sıçan dokularında toplam RNAmiktarları üzerine etkileri. *Dicle Üniversitesi Ziya Gökalp Eğitim Fakültesi Dergisi*, 13, 183-192.

## ÖZGEÇMİŞ



