



T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

**KALP YETMEZLİĞİ OLAN KÖPEKLERDE
ADRENOMEDULLİN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Veteriner Hekim Esra BULUT
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

KALP YETMEZLİĞİ OLAN KÖPEKLERDE
ADRENOMEDULLİN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Veteriner Hekim Esra BULUT
VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

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

KIRIKKALE-2023

ETİK BEYANI

Kırıkkale üniversitesi sağlık bilimleri enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,

- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu çalışmada sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

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

Esra BULUT
20.01.2023

ÖZET

KALP YETMEZLİĞİ OLAN KÖPEKLERDE ADRENOMEDULLİN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Kırıkkale Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Veterinerlik İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Buğrahan Bekir Yağcı

Ortak Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Özkan DURU

Ocak 2023, 52 sayfa

Amaç: Bu çalışmada kalp yetmezliği olan köpeklerde adrenomedüllin (ADM) seviyelerinin incelenmesi amaçlandı.

Materyal ve Yöntem: Çalışma kapsamında hayvan materyalini; yaş, cinsiyet ve ırk ayrımı yapılmadan Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Eğitim ve Araştırma hastanesine getirilen kalp yetmezliği tanısı konulan 20 köpek oluşturmuştur. Aynı zamanda kalp yetmezliği bulunmayan 10 sağlıklı köpekten de (kontrol grubu) kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden elde edilen kan serumlarından; adrenomedüllin seviyelerinin incelenmesi için, Adrenomedullin (ADM) için enzim bağlantılı İmmünosorbent Test Kiti kullanılarak değerler belirlendi.

Bulgular: Yapılan değerlendirmelerde; kalp yetmezliği görülen köpeklerde ADM seviyesi yüksek seyrederken, kontrol grubunda ADM seviyesinde çalışma grubundaki seviye kadar yüksek değer kaydedilmedi.

Sonuç: Sonuç olarak kalp yetmezliği bulunan köpeklerde adrenomedüllin değerlerinde anlamlı bir artış gözlenirken, köpeklerde kalp yetmezliğinin serum ADM seviyesini etkilediği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelime: Adrenomedüllin, kalp yetmezliği, köpek

ABSTRACT

THE INVESTIGATION OF ADRENOMEDULLINE LEVELS IN DOGS WITH HEART FAILURE

Kırıkkale University

Graduate School Of Health Sciences

Department of Veterinary Internal Medicine

Advisor: Prof. Dr. Buğrahan Bekir YAĞCI

Co-Advisor: Asist. Prof. Özkan DURU

January 2023, 52 pages

Aim: In this study, it was intention to investigate adrenomedulline (ADM) level in dogs with heart failure

Material and method: Animal materials within the scope of the study; 20 diagnosis of heart failure have been referral to Kırıkkale Veterinary Faculty Education and Research hospital without age, gender and racial discrimination. At the same time, blood samples were taken from 10 healthy dogs with no heart failure (control group). From blood serums obtained from blood samples; for the examination of adrenomedulline (ADM) levels, values are determined using the adrenomedulline enzyme – connected immunosobent test kit.

Findings: In the assessments; while the ADM level was was looked high in the dogs with heart failure, it was not registered as high in the control group.

Result: As a result of the examinations, a significant increased in the value of adrenomedulline in dogs with heart failure.

Keywords: Adrenomedulline, heart failure, dog

TEŞEKKÜR

Tezimin oluŐumundan tamamlanmasına kadar olan her aŐamasında değerli fikirleriyle tezimi yönlendiren değerli danışman hocam Prof. Dr. Buğrahan Bekir YAĞCI'ya ve ortak danıŐmanım Dr. Öğretim Üyesi Özkan DURU'ya

Kırıkkale Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli hocaları Prof. Dr. Naci ÖCAL, Prof. Dr. Serkal GAZYAĞCI, Doç. Dr. Sibel YASA DURU'ya,

Yüksek lisans tezimin her aŐamasında, sonsuz sevgi ve anlayıŐları ile her daim yanımda bulunan benden yardımlarını esirgemeyen, Doç. Dr. Mehmet Alper ÇETİNKAYA, Uzm. Veteriner Hekim Funda ULUDAĞ ÇETİNKAYA, Veteriner Hekim Hüseyin OKÇU, Uzm. Veteriner Hekim Eren NUMANOĞLU'na,

Tüm hayatım boyunca yanımda olan ve bu tez çalışmam boyunca da benden motivasyon ve desteklerini esirgemeyen canım aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
ŞEKİL DİZİNİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Adrenomedüllin Salgılanması ve Sentezi.....	3
1.2. Köpeklerde Kalp Yetmezliği	5
1.2.1. Miksomatoz Mitral Kapak Hastalığı - Dejeneratif Mitral Kapak Hastalığı	7
1.2.2. Konjenital Kalp Hastalığı	11
1.2.3. Dilate Kardiyomiyopati	13
1.2.4. Hipertrofik Kardiyomiyopati	16
1.2.5. Miyokarditisis	17
1.3. Adrenomedullin ve Kardiyovasküler Sistem.....	20
1.4. Çalışmanın Amacı	26
2. MATERYAL - YÖNTEM	27
2.1. Materyal.....	27
2.1.1. Hayvan materyali.....	27
2.1.2. Klinik Muayene ve Tedavi Yöntemi	27
2.2. Yöntem	28
2.2.1. Çalışma Grupları.....	28
2.2.2. Laboratuvar Muayeneleri.....	28
2.2.3. İstatiksel Değerlendirme	31
3. BULGULAR	32
3.1. Kontrol Grubu	32
3.2. Klinik Muayene Bulguları.....	32
3.3. Laboratuvar Bulguları	33

3.3.1. Laboratuvar Testleri ve Kan Sayımı.....	33
3.4. Görüntüleme Analizleri.....	35
3.4.1. Radyolojik Bulgular.....	35
3.4.2. Ultrasonografik ve Elektrokardiyografik Bulgular.....	35
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	40
KAYNAKLAR	46
ÖZGEÇMİŞ	52



ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>ÇİZELGE</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Sistolik (sol) kalp yetmezliği ile ilgili klinik bulgular ve patofizyolojik mekanizmaları	6
1.2. Diyastolik (sağ) kalp yetmezliği klinik bulguları ve patofizyolojik mekanizmaları	7
1.3. ACVIM klasifikasyonuna göre kalp yetmezliğinin grup ve alt gruplarına ayrılması, tedavi seçeneklerinin sunulması	9
1.4. Diyastolik kalp yetmezliğinin köpek modeli için belirtilen deneysel teknik, teknik zorluklar, avantajlar, dezavantajlar ve türler	13
1.5. Dilate kardiyomiyopatinin (DCM) doğal öyküsünün bir zaman çizelgesi	16
3.1. Kontrol grubuna ait hayvanlarda Adrenomedullin seviyeleri	32
3.2. Klinik muayene bulgularının çalışma gruplarında değerlendirilmesi	32
3.3. Çalışma grubu ve Kontrol grubu karşılaştırmalı veriler ($p<0,05$).....	32
3.4. Çalışma grubu biyokimyasal parametre verileri	34
3.5. Çalışma grubuna ait hayvanlarda EKG bulgularının değerlendirilmesi	39

ŞEKİL DİZİNİ

<u>ŞEKİL</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Köpek ADM aminoasit dizimi	2
1.2. Vasküler düz kas hücresinden (VSMC) ADM sekresyonunu stimüle eden (+) veya inhibe eden (-) faktörler	4
1.3. Şiddetli MMVD'li bir köpekten alınan dorsoventral torasik radyografi	10
1.4. MMVD'li bir köpeğin sol apikal 4 odalı görünümü	11
1.5. Konjenital kalp hastalığına ırka özgü yatkınlıklar	12
1.6. 1. Günde sağ parasternal kısa eksen görünümü	15
1.7. Yaygın lenfositik ve histiositik infiltrat.....	19
1.8. ADM'nin vazodilatasyona neden olduğu, hem endotel bağımlı hem de endotelden bağımsız çeşitli sinyal yolları.	23
2.1. Ticari olarak satın alınan ADM kit protokolü	29
2.2. Numunelerin ölçüm aşaması	30
3.1. Çalışma grubu(kırmızı) ve Kontrol(mavi) grubu	33
3.2. Çalışma grubu biyokimyasal parametre grafiği	34
3.3. HCM tanısı konulan hastanın radyografik görüntülenmesi	35
3.4. Çalışma grubuna ait bir hastada EKG' de sinüs zeminde respiratorik hafif aritmi	37
3.5. Miksamatöz kapak hastalığı bulunan çalışma grubuna ait bir hastanın EKG'si	38
3.6. Çalışma grubunda bulunan hastaların Ekokardiyografi örnekleri ve ölçüm örnekleri.....	38

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

NO	: Nitrik Oksit
ADM	: Adrenomedullin
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
ANG II	: Anjiotensin II
TPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
CGRP	: Kalsitonin Geni İle İlişkili Peptit
CLR	: Kalsitonin Reseptörü Benzeri Reseptör
RAMP	: Reseptör Aktivitesini Modifiye Edici Protein
CGRP	: Kalsitonin Geni İle İlişkili Peptit
cAMP	: Adenozin Monofosfat
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
ANG	: Anjiyotensin
LPS	: Lipopolisakkarit
IL	: İnterlökin
VSMC	: Damar Düz Kas Hücreleri
PRO- ADM	: Pro Hormon
CHF	: Konjestif Kalp Yetmezliği
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
DCM	: Dilate Kardiyomiyopati
CMDV, CDVD ve MVD	: Kronik Miksamatoz Dejeneratif Kapak Hastalığı
MR	: Mitral Yetersizlik
CHD	: Konjenital Kalp Hastalığı
MMVD	: Miksomatoz Mitral Kapak Hastalığı
MVP	: Mitral Kapak Prolapsusu
CVDs	: Kardiyovasküler Hastalıklar
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RNS	: Reaktif Nitrojen Türlerinin
LV	: Sol Ventrikül
RCHF	: Sağ Tarafı Konjestif Kalp Yetmezliği

DMVD	: Dejeneratif Mitral Kapak Hastalığı
ACEI	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ACVIM	: American College Of Veterinary Internal Medicine
HCM	: Hipertrofik Kardiyomiyopati
GCM	: Dev Hücreli Miyokardit
CPV	: Köpek Parvo Virüs
MYBPC3	: Miyosin Bağlayıcı Protein C'de
CKCS	: Cavalier King Charles Spaniel
DVD	: Dejeneratif Kapak Hastalığı
LVOT	: Dinamik Sol Ventrikül Çıkış Yolu
DLVOTO	: Dinamik Sol Ventrikül Çıkış Yolu Tıkanıklığı
DCM	: Dilate Kardiyomiyopati
CMVI	: Kronik Mitral Kapak Yetmezliğinin
PAMP	: Pro-Adm N-Terminal 20 Peptidi
mRNA	: Ön Haberci Rn
MR-proADM	: Orta Bölge Pro-Adm
prepro-ADM	: 185 Amino Asit Uzunluğunda Bir Ön Hormon
eNOS	: Endotel Nitrik Oksit Sentez
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
PKA	: Fosfatidilinositol-4,5-Bifosfat
MLCK	: Miyozin Hafif Zincir Kinazı
ATP	: Adenosin Trifosfat
MLCP	: Miyozin Hafif Zincir Fosfataz
GTP	: Guanozin Trifosfat
IP3K	: Fosfomositid 3-Kinaz
PIP2	: Fosfatidilinositol-4,5-Bifosfat
SR	: Sarkoplazmik Retikulum
MLCP	: Miyozin Hafif Zincir Fosfataz
Ca²⁺	: Kalsiyum
PLC	: Fosfolipaz C
COX-1	: Siklooksijenaz-1
PGI₂	: Prostaglandin
IMD	: Intermedin
EMB	: Endomiyokardiyal Biyopsi

PZT	: Polimeraz Zincir Tepkimesi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
EKG	: Elektrokardiyogram
EKO	: Elektrokardiyografi
V/D	: Ventrodorsal
L/L	: Laterolaretal
TCHO-P III	: Total Kolesterol Konsantrasyonu
ALP-P III	: Alkalen Fosfataz
TP-P III	: Total Protein
T. BİL-P III	: Total Bilirubin
GPT/ALT-P	: Alanin Aminotransferaz
GGT-P III	: Gama Glutamil Transferaz
CRE-P III	: Kreatinin
BUN-P	: Kan Üre Azotu
PDW	: Trombosit Genişliği
LYM	: Lenfosit
HB	: Hemoglobin
WBC	: Lökosit
RBC	: Eritrosit
HCT	: Hematokrit
PLT	: Trombosit
MHC	: Ortalama Korpusküler Hemoglobin
LA	: Sol Atrium
AF	: Atriyal Fibrilasyon
R-CHF	: Sağ Kalp Yetmezliği
LVEF	: Düşük Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
NYHA	: New York Kalp Derneği
NT- proBNP	: N-terminal pro-B tipi natriüretik peptid
2d	: 2 boyutlu
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
RIA	: radyoimmün Test

1. GİRİŞ

Adrenomedüllin (ADM), 1993 yılında Kitamaru ve arkadaşları tarafından, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) tekniği ile sıçan trombositlerinde sekonder haberci siklik adenosin 3',5'-monofosfat (cAMP) seviyesindeki değişiklikler üzerinde araştırma yaparken, sıçan trombositlerinde cAMP yükselmesini izleyerek feokromositoma doku ekstraktından orijinal olarak keşfettikleri yeni bir hipotansif ve biyoaktif peptittir (Etöz ve Büyükcoskun, 2005, Kato vd., 1996, Sakata vd., 1994). Bu peptit sadece feokromositoma dokusunda değil, normal adrenal medullada da yoğun olarak bulunduğu için adrenomedullin (ADM) ismini vermişlerdir (Etöz ve Büyükcoskun, 2005). Adrenomedullin (ADM), oksidatif stresin azaltılması ve endotel hücre apoptozunun inhibisyonu gibi çok çeşitli biyolojik etkilere sahip bir vazodilatör peptittir (Kato, Tsuruda, Kita, Kitamura ve Eto, 2005). Adrenomedullin (ADM), orijinal olarak insan feokromositoma dokusunun ekstraktlarından izole edilen bir bileşik olup güçlü vazodilatör aktiviteye sahip bir nörohumoral faktör olarak da tanımlanmıştır (Kanno vd., 2012). ADM'nin dolaşan bir hormon ve çoklu biyolojik aktivitelere sahip yerel parakrin aracısı olarak işlev gördüğü bilinmektedir (Beetowski ve Jamroz, 2004).

İlk kez feokromositoma dokusundan izole edilmiş olan ADM, başlangıçta insan feokromositomundan izole edilen en güçlü vazodilatör peptitlerden biri olarak bilinen kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP) ile yapısal homolojide olan, molekül içi disülfid köprüsüne sahip 52 aminoasitli bir peptittir (Etöz ve Büyükcoskun, 2005, Beetowski ve Jamroz, 2004, Kato vd., 1996). ADM'nin yapısı, hepsi aynı peptit ailesine ait olan kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP), kalsitonin ve amilin ile homologdur (Beetowski ve Jamroz, 2004). Kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP), adrenomedullin (ADM) ve adrenomedullin 2 (ADM2; intermedin [IMD] olarak da bilinir), CGRP peptit ailesine ait bir grup hipotansif peptit oluşturur. (Chauhan vd., 2022). ADM, CGRP süper ailesinin bilinen üyelerinde bulunan peptitlerin veya varyantların, muhtemelen ortak ata dizilerinden genom duplikasyonu ve kromozomal yeniden düzenleme ile ortaya çıkan farklı türlerde karşılaşılmıştır. Örneğin, teleost balıkları beş farklı ADM alt tipine (ADM1–5) sahiptir, ancak insanlarda sadece

intermedin (IMD) olarak da bilinen ADM2'nin üretildiği bulunmuştur (Schönauer, Els-Heindl ve Beck-Sickinger, 2017).

Köpek YRQSMNNFQGPRSFGRFGTCTVQKLAHQIYQFTDKDKDNVAPRSKISPGGY-NH₂

Şekil 1.1. Köpek ADM aminoasit dizimi (Beetowski ve Jamroz, 2004)

Nisan 1993'te yayınlanan adrenomedullin hakkındaki ilk makale, yalnızca bu peptidin saflaştırılmasını değil, aynı zamanda kan basıncı üzerindeki etkisini ve dolaşımdaki adrenomedullini ölçmek için spesifik bir radyoimmün test (RIA)'nın geliştirilmesini açıklamıştır (Hinson, Kapas ve Smith, 2000).

Adrenomedullin geninin endotel hücrelerinde adrenal medulladan bile daha yüksek oranda eksprese edildiğinin keşfedilmesinden bu yana, bu peptit, nitrik oksit (NO) ve endotelin ile birlikte vasküler endotelin salgı ürünü olarak kabul edilir hale gelmiştir (Hinson vd., 2000).

Adrenomedüllin (ADM), sekonder haberci siklik adenosin 3',5'-monofosfat (cAMP), nitrik oksit ve renal prostaglandin sistemi aracılığıyla vazodilatör ve natriüretik özelliklere aracılık eder (Jougasaki ve Burnett Jr, 2000). Ishizaka ve diğerlerinin yapmış olduğu araştırmalar sonucu adrenomedullinin, spesifik reseptörleri aracılığıyla sıçan vasküler düz kas hücrelerinde cAMP oluşumunu güçlü bir şekilde uyardığını göstermiştir (Kohno vd., 1996). ADM'nin temel karakteristik etkisi hem endotel bağımlı hem de endotelden bağımsız bir şekilde kan damarlarını genişletip ve sistemik arter basıncını düşürmesidir (Etöz ve Büyükcoskun, 2005, Beetowski ve Jamroz, 2004).

Adrenomedüllin, en az iki tip G-protein-bağlı reseptöre bağlanır ve bunları aktive eder. ADM'nin ayrıca kalsitonin reseptörü benzer reseptör (CRLR) ve reseptör aktivitesini modifiye edici protein (RAMP)'den oluşan CGRP reseptörü için bir afinitesi vardır. ADM'nin bazı etkilerine CGRP reseptörleri aracılık eder ve spesifik CGRP antagonisti CGRP tarafından antagonize edilir. Bu reseptörler, CGRP'ye ADM'den biraz daha yüksek afiniteye sahiptir (Beetowski ve Jamroz, 2004).

İmmünoreaktif ADM, kanda, idrarda, beyin omurilik sıvısında ve amniyotik sıvı gibi incelenen tüm bu dokularda immünoreaktif ADM gözlenmiştir (Kitamura, Kangawa ve Eto, 2002). ADM, damar sistemi dahil birçok organ ve dokuda üretilir. Dolaşımda

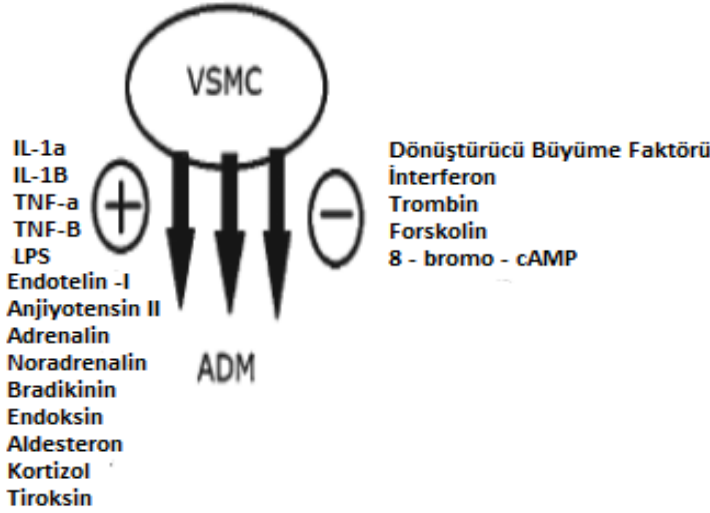
ADM en fazla vasküler duvarda bulunur. ADM, vazodilatasyon, natriürez, antiapoptoz ve NO üretiminin uyarılması dahil olmak üzere çok sayıda etkiye sahiptir (Wong, Cheung, Cheung, 2012). ADM'nin ayrıca yapılan araştırmalar sonucunda, sıçanın izole mezenterik vasküler yataklarında CGRP ile karşılaştırılabilir vazorelaksan aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Kato vd., 1996)

1.1. Adrenomedüllin Salgılanması ve Sentezi

Adrenomedüllin (ADM) ilk olarak adrenal medulladan (dolayısıyla adrenomedullin) kaynaklanan feokromositomada keşfedilmiş olsa da, daha sonraki araştırmalar, ADM üretimi esas olarak akciğer, böbrek, plasenta, adrenal medulla ve kardiyovasküler sistemden üretildiğini rapor etmektedir çünkü ADM esas olarak kardiyovasküler organlar da dahil olmak üzere, endotelial ve vasküler düz kas hücreleri ile diğer birçok doku/hücre tarafından ve küçük boyutundan dolayı sentezlendiğini göstermiştir (Kitamura vd., 2002, Voors vd., 2019, Geven, Kox ve Pickkers, 2018). ADM'nin insan ve deneysel kalp yetmezliğinde aktive olmasına rağmen, kalp yetmezliğinde böbrekte ADM' nin rolü tanımlanmamıştır (Jougasaki, Heublein, Sandberg ve Burnett Jr, 2001)

Adrenomedüllin (ADM) sekresyonu, özellikle kardiyovasküler dokularda, esas olarak yoksun bırakma stresi gibi mekanik stresörler, interlökin (IL)-1 gibi inflamatuvar sitokinler, tümör nekroz faktörü (TNF) ve lipopolisakkarit (LPS), anjiyotensin (Ang) gibi hormonlar tarafından düzenlenir (Eto, Kato ve Kitamura, 2003).

Adrenomedüllin üretimini ve salınımını teşvik eden birçok faktör vardır. In vitro çalışmaları, tümör nekroz faktörü- α , $-\beta$, interlökin-1 α , $-\beta$ ve lipopolisakkarit- *id* gibi sitokinlerin ADM salınımını güçlü bir şekilde uyarabildiğini göstermiştir. Steroidler, tiroksin, anjiyotensin II, noradrenalin ve bradikinin gibi dolaşımdaki diğer hormonlar da ADM üretimini artırabilir (Wong vd., 2012).



Şekil 1.2. Vasküler düz kas hücresinden (VSMC) ADM sekresyonunu stimüle eden (+) veya inhibe eden (-) faktörler. IL, interlökin; LPS, lipopolisakarit, TNF, tümör nekroz faktörü (Wong vd., 2012)

Adrenomedüllin, kan ve interstisyum sıvısı arasında serbestçe difüze olur. Embriyogenezin erken evresinden itibaren çeşitli dokularda eksprese edilir ve ayrıca başlıca adrenal medulla da olmak üzere miyokard, akciğerler, santral sinir sistemi, endotel ve vasküler düz kas hücreleri, plasenta, atriyum, aort, böbrek, akciğer, uterus ve fetal membranlar gibi birçok dokuda sentezlenerek yüksek düzeyde ADM mRNA'sı bulunur (Etöz ve Büyükcöskun, 2005, Beetowski ve Jamroz, 2004, Kitamura vd., 2002). Bu bulgular, ADM'nin çok çeşitli dokularda birden fazla işlevi olduğunu göstermektedir (Kanno vd., 2012).

Çoğu fonksiyonel çalışma, hangi reseptörün spesifik olarak aktive olduğunu belirtmez ve bu nedenle "ADM reseptörleri" olarak adlandırılır (Geven vd., 2018). ADM reseptörleri ve bağlanma bölgeleri vücutta yaygındır, ancak kardiyovasküler ve akciğer dokuları bu bağlanma bölgelerinin en yüksek yoğunluğuna sahiptir (Voors vd., 2019). ADM geni vasküler duvarlarda eksprese edilir ve ADM'nin kültürlenmiş vasküler endotelial hücrelerden, düz kas hücrelerinden ve adventisyal fibroblastlardan salgılandığı bulunmuştur. Arteriosklerotik vasküler hastalıkları olan hastalarda plazma ADM seviyeleri, hastalığın ciddiyeti ile olası ilişkili olarak yükselir (Kato vd., 2005).

1.2. Köpeklerde Kalp Yetmezliği

Kalp yetmezliği; kalbin kan pompalama kapasitesindeki azalma sonucu doku hipoperfüzyonu ve sonrasında kanın periferal ve sentral dokularda birikimi (venöz konjesyon) ile karakterize morfolojik ve fonksiyonel kalp rahatsızlığıdır (Cooper Jr, 2009). Konjestif kalp yetmezliği (CHF), pulmoner ödem, plevral efüzyon veya asit nedeniyle abdominal distansiyon sebebiyle şiddetli solunum sıkıntısı içeren tipik belirtileri olan köpeklerde yaygın bir kardiyak problemdir (Arkadieievich, 2020).

Kalp yetmezliği, anatomik yapılar ve fizyolojik işlevlere göre farklı sınıflara ayrılmaktadır. Ventrikül lokalizasyonuna göre; sağ kalp yetmezliği, sol kalp yetmezliği veya çift taraflı (biventriküler) yetmezlik, patofizyolojik olarak ise; sistolik disfonksiyon ve diyastolik disfonksiyon olarak sınıflara ayrılmaktadır (Levent, 2019).

Kalp yetmezliği, hem sistolik yetmezlik (yani, bozulmuş kalp debisi) hem de diastolik yetmezliği (yani, venöz yetmezlik) içerir. Diastolik yetmezlik sırasında, bir veya her iki ventrikül kanı normal şekilde dışarı atamaz, bu nedenle kulakçıklar ve venöz sistem üzerinde geri basınca neden olur ve sonunda venöz konjesyon şekillenir (Seo vd., 2020). Kalp yetmezliğinde, mitokondri, vasküler nikotinamid dinükleotit (fosfat) oksidazlar, sitokrom P450, ksantin oksidazlar, katekolaminlerin oto-oksidasyonu veya nitrik oksit sentaz aktivasyonundaki solunum zinciri tarafından aşırı reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) üretilir. ROS kaynaklı hücresel hasar, miyokard enfarktüsü, koroner arter hastalığı, dilate kardiyomiopati (DCM), konjestif kalp yetmezliği (CHF) ve insan ve hayvanlarda diğer kalp hastalıkları dahil olmak üzere birçok kardiyovasküler hastalığın gelişiminde rol oynamıştır (Cops, Haesen, Moor, Mullens ve Hansen, 2019). Kalp yetmezliği sendromu, birincil veya ikincil kalp hastalığının bir yönüdür ve nörohumoral düzenleme sistemlerinin bileşenleri arasındaki patolojik etkileşimlerin dekompenzasyonu, oluşumu ve aktivasyonu ile ilişkilidir (Saunders, 2021). Bu durum aynı zamanda miyokardiyal enerji metabolizmasının baskılanması ile de karakterize edilir (Arkadieievich, 2020).

Kalp yetmezliği insan ve veteriner hekimliğinde önemli sağlık sorunlarından biridir (Cooper Jr, 2009). Köpeklerin yaklaşık %10'u kalp hastalığına sahiptir (Häggsström vd., 2008). Köpeklerde kalp yetmezliği etiolojisinin çeşitliliği geniş bir yelpazeye sahiptir. Köpeklerde kalp yetmezliğine neden olan en yaygın hastalıklar kronik miksomatoz dejeneratif kapak hastalığı (CMDV, CDVD ve MVD), dilate

kardiyomiyopati (DCM), aritmojenik sađ ventriküler kardiyomiyopati, primer veya sekonder pulmoner arteriyel hipertansiyon, miyokardit, toksik değişiklikler (doksorubisin) ve kalıtsal hastalıklardır (Saunders, 2021). Çođu, kalp odacıklarının genişlemesi, sistolik ve diyastolik disfonksiyon ve ilişkili aritmiler ile karakterizedir (Arkadievich, 2020). Bunlar, köpeklerde kalp hastalığının prognostik veya tanısal belirteçleri olarak kabul edilebilecek kalp kasındaki ve periferik kan nükleer hücrelerindeki çeşitli genlerin ekspresyonundaki değişikliklerle ilgilidir (Verk, Svete, Salobir, Rezar, Petrič, 2017). Köpeklerde yaygın olarak gözlenen kusurlar arasında (Patent Duktus Arteriozus) PDA, (Pulmoner Stenoz) PS, subaortik stenoz (SAS), ventriküler septal defekt, stenozlu ve stenozsuz mitral ve triküspit kapak displazisi, atriyal septal defekt ve Fallot tetralojisi bulunur (Keene vd., 2019). Çođu kardiyak boşluk genişlemesi, sistolik ve diyastolik disfonksiyon ve ilişkili aritmilerle karakterizedir (Saunders, 2021). Kalp yetmezliğinin klinik bulguları ve bu klinik bulgulara ait olan patofizyolojik mekanizmanın bazı özellikleri çizelge-1.1 ve çizelge-1.2 de özetlenmiştir (Levent, 2019).

Çizelge 1.1. Sistolik (sol) kalp yetmezliği ile ilgili klinik bulgular ve patofizyolojik mekanizmaları (Levent, 2019)

KLİNİK BULGU	PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMA
Egzersiz intoleransı	Kan perfüzyonunun zayıflaması
Solgun mukoz membranlar ve ekstremitelerde soğukluk	Periferal vazokonstriksiyon (sempatik ve anjiyotensin aktivitesi)
Taşikardi	Sempatik aktivasyon
Femoral nabızda zayıflama	Sol ventrikül kontraktilesi ve stroke volümde azalma
BUN ve Cr'de artma, oliguri	Renal Hipoperfüzyon
Su içme isteği	Anjiyotensin II stimülasyonu
BUN: kan üre nitrojen	Cr:Kreatinin

Çizelge 1.2. Diyastolik (sağ) kalp yetmezliği klinik bulguları ve patofizyolojik mekanizmaları (Levent, 2019)

Klinik Bulgu	Patofizyolojik Mekanizma
Dispne- Taşipne	Pulmoner ödem- plevral efüzyon
Öksürük	Öksürük reseptörlerinin stimülasyonu: 1- LAE, RAE veya generalize kardiyomegali nedeni ile ana bronşlara baskı oluşması; 2- Alveolar ödem
Jugular dilatasyon, hepatomegali	Sağ kalp yetmezliği (perikardiyal tamponat, DCM vb.) ve ascites
Akciğer oskültasyonu- çıtırtı ve harharalar,üfürüm, siyanoz	Alveolar ödem
Kardiyomegali	Volüm yüklemesi- sıvı retensiyonu

Köpeklerde sistolik kalp yetmezliği, yalnızca kesin tanımıyla değil, aynı zamanda bu popülasyon için klinik özellikleri ve sonuçları bildiren veya bu aşamada köpeklerin tedavisini değerlendirmek için tasarlanmış hiçbir çalışma veya klinik çalışma olmadığından, veteriner hekimler için klinik bir zorluk teşkil eder (Schober vd., 2022).

Kalp yetmezliğinin belirli bir hastalık veya tanı olmadığı, bir sendrom olarak düşünülmesi gerektiği bildirilmektedir. Kalp yetmezliği dört ana mekanizma sonucu meydana gelen bir olgudur. Bunların; miyokardiyal fonksiyon bozukluğu (sistolik yetmezlik), sistolik mekanik hacim ve basınç artışı, ventriküler dolum yetersizliği (diyastolik yetmezlik) ve hiperkinetik sirkülasyona sebebiyet veren nedenlerdir (O'Grady ve O'Sullivan, 2004).

1.2.1. Miksomatoz Mitral Kapak Hastalığı - Dejeneratif Mitral Kapak Hastalığı

Dejeneratif kapak hastalığı (DVD), köpeklerde kalp hastalığı ve kalp yetmezliğinin önde gelen nedenidir ve miksomatoz mitral kapak hastalığı, kronik dejeneratif kapak hastalığı, atriyoventriküler kapakların endokardiyozu ve mitral kapak hastalığı dahil olmak üzere birçok tanınmış isme sahiptir (Borgarelli ve Haggstrom, 2010).

Miksomatoz Mitral Kapak Hastalığı (MMVD)'nin dünyanın birçok yerinde köpeklerde en yaygın edinsel kardiyovasküler hastalıkları (CVDs) temsil eder ve mitral yetersizliğe ve ardından kardiyak yeniden şekillenmeye ve ventriküler disfonksiyona neden olan yavaş ilerleyen kapak dejenerasyonu ile karakterize edilir (Hägström vd., 2008, Lój, Garncarz ve Jank, 2012) ve veteriner hekimler tarafından

köpeklerde görülen kalp hastalığı vakalarının yaklaşık %75'inden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (Hägström vd., 2008).

American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM); hastaları daha objektif olarak sınıflandırmak için ve kalp yetmezliği olan hastalarda grubu ve alt grubun bulgularını şiddetine göre uygun tedavilerle buluşturmak adına yeni bir sistem oluşturmuştur (Levent, 2019). (Dejeneratif Mitral Kapak Hastalığı) DMVD hastalığının ciddiyetini sınıflandırmak için başka sınıflandırma sistemleri kullanılmış olsa da, DMVD'nin tanı ve tedavisine ilişkin 2009 ACVIM konsensüs beyanı, uygulamaya dahil edilen bu yeni bir sistem ile sağlamıştır (Schober vd., 2022). Bu sınıflandırmada (kategori A, B, C ve D); hastaların bir aşamadan diğerine geçmesi ve konjestif semptomların ilaçlarla kontrol altına alınsa dahi, daha erken bir aşamaya (bir önceki safhaya) geri dönemeyeceği ilkesi ağır basmaktadır (Levent, 2019). Bu 4 aşamalı sistemde, standart tedaviye yanıt vermeyen (yani, furosemid, bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü [ACEI] ve Pimobendan) son aşama hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğinin klinik belirtileri olan DMVD'li köpekler Evre D kalp yetmezliği olarak sınıflandırılır (Schober vd., 2022). Hastalığın, kalpte yeniden şekillenmesinin radyografik veya ekokardiyografik kanıtlarının olmaması ile karakterize edilen evre B1 olarak tanımlanan nispeten uzun bir klinik öncesi periyodu ve etkilenen köpeklerde sol atriyal ve/veya sol ventrikül genişlemesinin kanıtı bulunduğu evre B2 olarak tanımlanan bir periyodu vardır (Gordon, Saunders ve Wesselowski, 2022). ACVIM konsensüs beyanına göre, evre C mitral kapak hastalığı olan hastalar, belgelenmiş bir kardiyak yapısal anormalliği ve/veya mevcut önceki CHF klinik belirtileri olan hastalardır (Lucina vd., 2020).

Çizelge 1.3. ACVIM klasifikasyonuna göre kalp yetmezliğinin grup ve alt gruplarına ayrılması, tedavi seçeneklerinin sunulması (Levent, 2019)

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

Beşeri hekimlikte bile, Evre D veya ileri kalp yetmezliğinin açık ve kesin bir tanımının zor olduğu kanıtlanmıştır. İnsanlarda, Evre D kalp yetmezliği, bazıları tarafından "optimum tıbbi, cerrahi ve cihaz tedavisine rağmen sistolik bozukluk ve/veya kalıcı şiddetli belirtiler ve kalp yetmezliğinin klinik belirtileri" olarak tanımlanmıştır. Sık hastaneye yatış, şiddetli egzersiz intoleransı ve düşük yaşam kalitesi sendromun temel özellikleridir (Schober vd., 2022).

Mitral kapak yapraklarının miksomatoz dejenerasyonu sekonder mitral yetersizlik olmakla birlikte köpeklerde kalp yetmezliğinin en yaygın nedenidir (Summerfield vd., 2012). Miksomatoz mitral kapak hastalığı en sık sol atriyoventriküler veya mitral kapağı etkiler (Hägström vd., 2008). DVD'nin altında yatan patofizyoloji, esas olarak mitral kapağın miksomatoz dejenerasyonu ve vakaların yaklaşık %30' unda triküspit kapağın eşzamanlı tutulumu ile ilişkili korda tendina ile karakterizedir. Dejenere olan mitral ± triküspit kapakçıklar yetersiz hale gelir ve artan hacimlerde yetersizliğe, orantılı hacim yüklenmesine ve ilişkili atriyal ve ventriküler oda genişlemesine yol açar. Mitral kapağın dejenerasyonu tipik olarak en şiddetli olanıdır. ilerleyici sol

atriyal ve sol ventrikül genişlemesine yol açar (Borgarelli ve Haggstrom, 2010). Hastalık erkeklerde dişilere göre yaklaşık 1,5 kat daha sık görülmektedir. Büyük ırklar bazen etkilense de, daha küçük (<20 kg) köpeklerde de prevalans daha yüksektir. Daha büyük köpekler de ise sıklıkla daha belirgin miyokardiyal disfonksiyon ile daha hızlı hastalık ilerlemesi yaşar ve daha korunaklı bir prognoza sahiptir (Häggeström vd., 2008). Daha yaşlı küçük cins köpekler bu hastalığa yatkındır, ancak büyük cinsler de yaşlandıkça risk altındadır (Borgarelli ve Haggstrom, 2010).

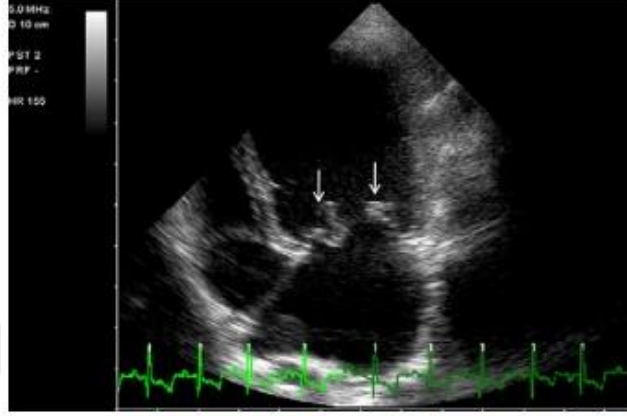


Şekil 1.3. Şiddetli MMVD'li bir köpektan alınan dorsoventral torasik radyografi.

Solda, radyografi normal olarak ana hatları çizilen bir sağ kaudal bronşu (ok) göstermektedir. Sağda, aynı köpek 1 ay sonra. Sahibi öksürük olduğunu bildirdiği için radyografiler alındı. Ok, çökmüş bir sağ kaudal ana kök bronşunun varlığını gösterir, ancak pulmoner venöz konjesyonda kötüleşme veya pulmoner ödem varlığını göstermez (Lucina vd., 2020).

Miksomatöz mitral kapak hastalığı (MMVD), tipik olarak, etkilenen hayvanların hiçbir klinik belirti göstermediği uzun bir süre ile karakterize edilen ilerleyici bir hastalıktır (Summerfield vd., 2014). Köpeklerde, miksomatoz mitral kapak hastalığı (MMVD), sol taraflı CHF'nin yaygın bir nedenidir (Lój vd., 2012). DVD'nin ilk tespiti tipik olarak, konjestif kalp yetmezliğine (CHF) atfedilebilecek geçmişte veya mevcut klinik belirtileri olmayan bir köpekte mitral yetersizliğin (MR) karakteristiği olan bir sol apikal sistolik üfürümün tanımlanması ile ilgilidir (Borgarelli ve Haggstrom, 2010). Mitral kapak yetersizliği, genellikle en iyi sol kardiyak apekten duyulan sistolik üfürüme neden olur. Bazı çalışmalarda üfürümün yoğunluğu MMVD'nin şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. Daha ciddi vakalarda, bazı hastalarda eşlik eden

triküspital kapak yetersizliğinin varlığı ve üfürüm sol atriyal ve ventriküler genişlemenin bir sonucu olarak sol kalp tabanına ve sağ hemitoraksa doğru yayılır (Lucina vd., 2020). Progresif kapak kalınlaşması nedeniyle mitral kapak yaprakçıklarının sol atriyuma anormal sistolik çıkıntı ile karakterize edilen mitral kapak prolapsusu (MVP), bu olgularda CHF'ye yol açan MMVD'nin önemli bir bileşenidir (Lój vd., 2012).



Şekil 1.4. MMVD'li bir köpeğin sol apikal 4 odalı görünümü. Oklar, kalın ve düzensiz mitral kapakçık yaprakçıklarını gösterir. (Lucina vd., 2020)

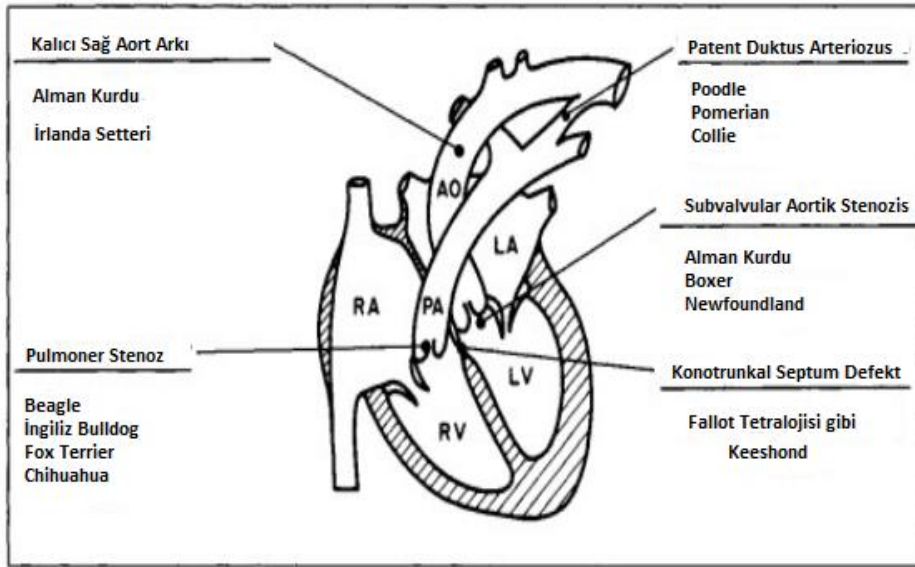
Herhangi bir ırktan köpekler DVD geliştirebilse de, Cavalier King Charles spaniel (CKCS) gibi bazı ırkların genel olarak daha yüksek bir insidanstan muzdarip olduğu ve daha genç yaşlarda etkilenebileceği bilinmektedir (Borgarelli ve Haggstrom, 2010). MMVD'nin nedeni bilinmemekle birlikte, hastalığın bazı ırklarda kalıtsal bir bileşeni vardır ve hastalığın şiddeti diğer ırklarda genetik bir bileşene sahip olabilir. Hastalık sürekli olarak, kapak aparatının (kapak yaprakçıkları ve korda tendinea dahil) hücre içi matrisinin yanı sıra hücresel bileşenlerdeki değişikliklerle karakterize edilir (Häggsström vd., 2008).

1.2.2. Konjenital Kalp Hastalığı

Konjesyon, klasik olarak, azalmış kalp debisini (CO) kompanse etmek için nörohumoral ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile artan kalp dolum basınçlarının sonucu olarak açıklanır (Seo vd., 2020). Tamamlanmış kalbin yapısında işlevsel olarak önemli anormalliklere neden olacak kadar aşırı gelişimdeki sapmalar 'konjenital kalp hastalığı' ile sonuçlanır (Fisher, 1972). Konjenital kalp hastalığı, doğumdan sonra da devam eden embriyonik gelişimin belirli aşamalarındaki

malformasyonların neden olduğu kalp veya büyük damarlardaki morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler nedeniyle oluşur. Bu değişiklikler, çevresel etkilerle bağlantılı olarak, hastalığın şiddetinde önemli farklılıklara neden olur. Bu kusurlar, kalbin arteriyel ve venöz basıncı koruma ve dokulara yeterli oksijenli kan perfüzyonu sağlama yeteneğini etkiler. Bu nedenle doğuştan kalp hastalığı, bir yaşından küçük köpeklerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (Lucina vd., 2020).

İnsanlarda bu hastalık grubunun genetik etiyolojileri üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır, ancak hayvanlarda genetik faktörlerin tanımlanmasını detaylandıran çok az rapor vardır. Bu nedenle, köpeklerde kalıtımın konjenital kalp hastalığı üzerindeki gerçek etkisini belirlemek hala zordur (Lucina vd., 2020). Ancak bazı kaynaklarda yapılan iki bağımsız anketten ve yayınlanmış vakaların gözden geçirilmesinden çıkan sonuçlara göre, konjenital kalp hastalığı, safkan köpeklerde mezlere göre daha sık bulunduğu ve doğuştan kalp hastalığının farklı anatomik biçimleri, ırklar arasında rastgele dağılmadığı görülmüştür. (Patterson, 1974).



Şekil 1.5. Konjenital kalp hastalığına ırka özgü yatkınlıklar. Pennsylvania Üniversitesi Veteriner Kliniğinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, belirli anatomik lezyonların ağırlıklı olarak belirli ırklarda meydana geldiğini göstermiştir (Patterson, 1974).

Konjenital kalp hastalığı (CHD), köpeklerde ve kedilerde doğumda mevcut olan ve en sık genç hayvanlarda tespit edilen ancak yetişkinlikte de teşhis edilebilen tüm kardiyovasküler hastalıkların önemli bir alt kümesidir (Keene vd., 2019).

Miyokardiyal iskemi ve ardından gelen sol ventrikül (LV) yeniden şekillenmesi konjenital kalp hastalığı (CHD)'nın önde gelen nedenidir (Seo vd., 2020). Kalbin gelişimi sırasında ortaya çıkabilecek anormallikler, basit ve karmaşık kusurları, değişen şiddet derecelerini ve kalp yetmezliği ve siyanozu içeren klinik sunumları içeren çok geniştir (Keene vd., 2019). Pulmoner ödemin bir sonucu olarak öksürük, köpeklerde olası bir CHD belirtisidir (Borgarelli ve Haggstrom, 2010). Bazı kusurlar tek bir hayvanda klinik belirtiyeye neden olmazken, diğerleri genç yaşta ciddi klinik bulgulara ve ölüme neden olur. Görüntüleme ve genişleyen tedavi seçeneklerindeki gelişmeler doğuştan kalp hastalığının tanı ve tedavisinde giderek daha fazla olanak sunmaktadır (Keene vd., 2019).

Çizelge 1.4. Diyastolik kalp yetmezliğinin köpek modeli için belirtilen deneysel teknik, teknik zorluklar, avantajlar, dezavantajlar ve türler (Seo vd., 2020)

Modeller	Deneysel Teknik	Teknik zorluklar	Avantajlar	Dezavantajları
Hızlı ventriküler pacing	Aritimleri indüklemek için harici veya dahili kalp pili	İstenilen bpm'de adım atma seçeneği	Basit enstrümantasyon	Hastalarda aritimlerden önce KKY gelişir
			Hastalarda olduğu gibi nörohumoral aktivasyon Kesilme hemodinamiyi geri yükler - Konjestif özellikler mevcuttur	Sol kalp yetmezliği induksiyonu ile sol ventrikül fonksiyonu etkilenir CVP orta derecede artar
Aort-kaval şant	Aort ve alt vena kava perforasyonu	Zorlu teknik	Konjestif özellikler mevcut - Yüksek debili yetmezlik ve kardiyak hipertrofi	Azalan MAP - Arteriyel ve venöz kan karışımı - Öngörülemeyen zaman süreci
mitral yetersizliği	Kateter tabanlı yöntemle korda bozulması	Zorlu teknik	Minimal invaziv - Konjestif özellikler mevcut	Mitral kapakta anatomik değişiklikler - Sol kalp yetmezliğinin induksiyonu ile sol ventrikül fonksiyonu etkilenir

Tıbbi tedavi birçok durumda başarılıdır, ancak CHD'li köpekler, özellikle sağ taraflı konjestif kalp yetmezliği (R-CHF) olanlar, kalp yetmezliği yeterince yönetilse bile, ilerleyici yetersizlik ve şiddetli kaşeksi nedeniyle sıklıkla ötenazi yapılırlar (Arkadieievich, 2020).

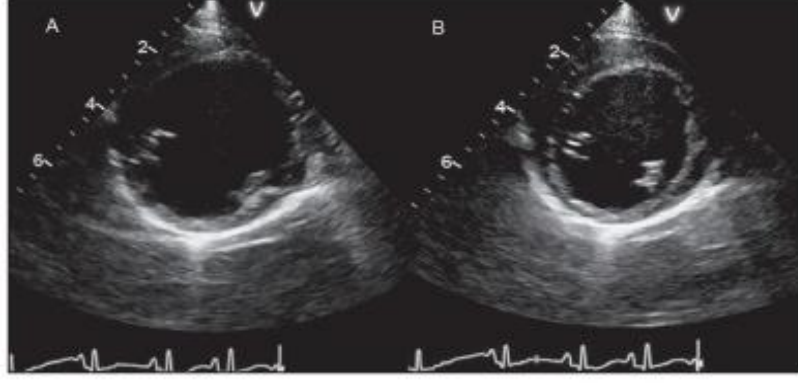
1.2.3. Dilate Kardiyomiyopati

Dilate kardiyomiyopati, bilinmeyen veya ailesel etiyolojiye sahip sol veya her iki ventrikülü içeren azalmış kontraktilite ve ventriküler dilatasyon ile karakterize primer miyokard bozukluğunu tanımlamak için kullanılan terimdir (Levent, 2019). Dilate kardiyomiyopati (DCM), kalp odacığı genişlemesi ve şiddetli sistolik disfonksiyon ile

karakterize majör bir miyokard hastalığıdır (O'Grady ve O'Sullivan, 2004). DCM, köpeklerde kardiyak morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir (Levent, 2019).

Köpekte DCM'nin bilinen nedenleri arasında genetik faktörler, taşikardi, taurin eksikliği, toksik faktörler ve olası bir karnitin eksikliği bulunur (Levent, 2019). Genel olarak, dilate kardiyomiyopati (DCM) büyük ve dev cins köpekleri etkiler ve bazı ırklarda bilinen bir genetik mutasyon veya yerleşik kalıtım modeli ile ilişkilidir (Wess, Domenech, Dukes-McEwan, Häggström ve Gordon, 2017). DCM vakalarının yaklaşık %30-50'sinin, otozomal dominant ama aynı zamanda otozomal resesif, X'e bağlı ve mitokondriyal kalıtım örnekleriyle genetik kökenli olduğu tahmin edilmektedir (Parrish, 1994). Birkaç rapor, DCM'nin esas olarak Doberman pinscher, Danua, İrlanda kurt köpeği ve İskoç geyiği gibi büyük cins köpekleri etkilediğini göstermiştir. Yaygın tanı yaşı 6 ila 8 yıldır. Ayrıca gastroenterit, lökopeni, dehidratasyon ve letarji ile birkaç hafta içinde ani ölüme veya ölüme neden olabilen parvovirus enfeksiyonu genç köpeklerde kalp büyümesine neden olabilir (O'Grady ve O'Sullivan, 2004). Dilate kardiyomiyopati, kalıtsal, yavaş ilerleyen bir hastalıktır (Shimizu, 2022).

Dilate kardiyomiyopati (DCM), köpeklerde kardiyomiyopatinin en yaygın şeklidir ve köpeklerde miksomatoz mitral kapak hastalığından (MMVD) yanında ve bazılarında kalp kurdu hastalığının yaygın olduğu coğrafi bölgelerde, en yaygın 2. edinilmiş kalp hastalığı şeklidir (Levent, 2019, Levent vd., 2020). İdiyopatik DCM, köpeklerde DCM'nin en yaygın şeklidir, ancak köpeklerde miyokardiyal hasara neden olan potansiyel süreçlerin çoğu henüz belirlenmemiştir (Levent, 2019).



Şekil 1.6. 1. Günde sağ parasternal kısa eksen görünümü (A — Diyastolik faz, B — Sistolik faz) Görüntüler diyastol sonu sol ventrikül boyutu 42.3 mm, diyastol sonu interventriküler septum boyutu 4.8 mm ve diyastol sonu sol ventrikül posterior gösterir. 4,1 mm duvar kalınlığı ve %11,8 oranında kısmi kısılma (Shimizu, 2022).

DCM'nin doğal ilerlemesi, üç farklı aşama/faz ile tanımlanabilir. Evre I, morfolojik ve elektriksel olarak normal bir kalp ile karakterizedir ve kalp hastalığının klinik belirtilerine dair hiçbir kanıt yoktur. Evre II - hastalığın gizli evresi (Wess et. al., 2017), kalp hastalığının klinik belirtilerinin yokluğunda morfolojik veya elektriksel düzensizlik kanıtı ile karakterizedir. Bu aşama DCM'nin okült aşaması olarak da adlandırılmıştır (O'Grady ve O'Sullivan, 2004). DCM'nin gizli evresinde ventriküler prematüre kompleksler yaygın bir bulgudur. Gizli aşama, klinik belirtiler gelişmeden önce birkaç yıl sürebilir (Wess et. al., 2017). Klinik öncesi aşamada, klinik olarak önemli ventriküler ve supraventriküler aritmiler olsun veya olmasın ilerleyici sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve dilatasyon gelişir. Bu aritmiler sıklıkla şiddetli olarak ilerler (Levent vd., 2020). Ventriküler taşikardi fibrilasyonunun neden olduğu ani ölüm, etkilenen köpeklerin en az %25-30'unda gizli aşamada meydana gelir (Wess et. al., 2017). Evre III, kalp yetmezliğinin klinik belirtilerinin varlığı ile karakterize edilir. Bu aşamaya ayrıca DCM'nin açık aşaması olarak da adlandırırız (O'Grady ve O'Sullivan, 2004). DCM'nin klinik aşaması tipik olarak kardiyak aritmiler olsun veya olmasın konjestif kalp yetmezliği (CHF) belirtileri ile karakterize edilir (Levent vd., 2020). Dilate kardiyomiopati, kalp odacığı genişlemesi, ventriküler duvar incelmeleri ve azalmış kasılma fonksiyonu ile karakterize bir miyokard hastalığıdır (Shimizu, 2022).

Çizelge 1.5. Dilate kardiyomyopatinin (DCM) doğal öyküsünün bir zaman çizelgesi. Üç aşama, DCM'nin neden olduğu konjestif kalp yetmezliğinin klinik belirtilerine ilerlemeyi tanımlar (O'Grady ve O'Sullivan, 2004).



1.2.4. Hipertrofik Kardiyomyopati

Hipertrofik kardiyomyopati, kalp kası hastalığıdır. En karakteristik anatomik özelliği, çok sayıda düzensiz kalp kası hücresi içeren orantısız olarak kalınlaşmış bir ventriküler septumdur (Liu, Maron, Tilley, 1979). Hipertrofik Kardiyomyopati (HCM), aşırı basınç nedeniyle indüklenen kalıtsal olmayan kardiyak hipertrofi ile birçok benzerliğe sahiptir (hipertansiyon) (Gua vd., 2021).

Hipertrofik kardiyomyopati (HCM), dünya çapında 500 kişiden 1'ini etkileyen en yaygın kardiyovasküler bozukluktur. Gençlerde ani kardiyak ölüm için birincil risk olan ve ayrıca son dönem kalp yetmezliği ve inmenin en sık nedenlerinden biridir (Cihakova ve Rose, 2008). Köpeklerdeki HCM, kedilerdeki HCM'ye benzer şekilde hem interventriküler septumun orantısız hipertrofinin hem de miyokardiyal lif düzensizliğinin sık olmaması dahil olmak üzere birçok açıdan insan HCM'sinden farklı görünmektedir (Schober vd., 2022). İnsan nedenlerinde, HCM'nin en tipik belirtisi olarak ani ölüm meydana gelmesi vardır ancak köpeklerde asemptomatik hastalar bildirilmiştir (Washizu vd., 2003). Ayrıca, dinamik sol ventrikül (LV) çıkış yolu (LVOT) tıkanıklığı (DLVOTO) kedilerde ve insanlarda yaygın olmakla birlikte ve HCM'nin fenotipik ve fonksiyonel spektrumunun bir parçası iken, bunlar HCM'li köpeklerde ilişkiler bilinmemektedir (Schober vd., 2022).

Köpeklerdeki klinik ve patolojik bulgular, birçok yönden insanlarda hipertrofik kardiyomyopatinin belirtilerine benzer (Liu vd., 1979). Bununla birlikte, köpeklerdeki klinik özellikleri karakterize etmek için çok az sayıda rapor mevcuttur.

Az sayıda olan raporlar sonucunda HCM, sol ventrikülün zayıflamış gevşemesiyle sonuçlanan eksantrik hipertrofi ile karakterizedir. Klinik semptomlar, öksürük, egzersiz toleransı, dispneyi içerir (Washizu vd., 2003). Diğer klinik belirtiler arasında kalp yetmezliği, inme ve atriyal fibrilasyon bulunur (Gua vd., 2021). Genel olarak diğer HCM bulguları, kardiyomegali, pulmoner konjesyon, plevral efüzyon, asites, perikardiyal efüzyon ve çeşitli derecelerde atriyoventriküler bloktur (Washizu vd., 2003). HCM'li köpeklerde teşhis bulgularını özetlemek için 1980'lerde ve 1990'larda büyük çabalar sarf edilmiş olsa da, son 30 yılda bu varlık hakkında çok az veri olmuştur. Epidemiyoloji ve tanısal bulgular açısından köpeklerde HCM ile ilgili sistematik bir araştırma bildirilmemiştir (Schober vd., 2022).

Kalıtsal kalp hastalığının genetik çalışmalarında muazzam ilerleme HCM'yi kalp kası hücrelerinin (kardiyomiyositler) kasılma aparatındaki (sarkomer) mutasyonlara bağlamıştır. En sık görülen HCM ile ilişkili mutasyonlar, sarkomerin yapısal özelliklerine ve kasılma işlevine katkıda bulunan Miyosin Bağlayıcı Protein C'de (MYBPC3) bulunur ve HCM vakalarının neredeyse %50'sini oluşturur (Gua vd., 2021).

1.2.5. Miyokarditis

Miyokarditis, çok sayıda etiyolojik faktörün neden olduğu ve spesifik olmayan bir seyir ile karakterize olan bir hastalıktır (Janus vd., 2014). Miyokarditis, asemptomatikten ölümcül sonuçlara kadar değişen klinik prezentasyona sahiptir (Parrish, 1994). Bazı kaynaklarda, miyokarditis tanımını yapabilmemiz için, standart Dallas patolojik kriterleri, geleneksel olarak boyanmış kalp-doku kesitlerinde ilişkili miyosit nekrozu olan veya olmayan bir inflamatuvar hücresel infiltratının mevcut olması gerektiği görüşü varken bazı kaynaklarda ise Dallas sınıflandırması için, örnekleme hataları, uzman yorumundaki çeşitlilik, kalpteki diğer viral enfeksiyon belirteçleri ve bağışıklık aktivasyonu ile varyans ve tedavi sonuçlarındaki varyansın hepsinin yeterli olmadığı görüşünden dolayı artık dallas sınıflandırmasını tek başına kullanmamaktadırlar (Baughman, 2006, (Travers vd., 2021).

Miyokarditis, köpeklerde nadiren teşhis edilen bir kalp hastalığıdır (Janus vd., 2014). Miyokarditisin bilinen nedenleri arasında çoklu genlerdeki mutasyonlar; bakteriyel, riketsiyal, mikotik, protozoan ve viral ajanlarla enfeksiyon ve uyuşturuculara, toksinlere ve alkole maruz kalma vardır. Dev hücreli miyokarditis veya eozinofilik

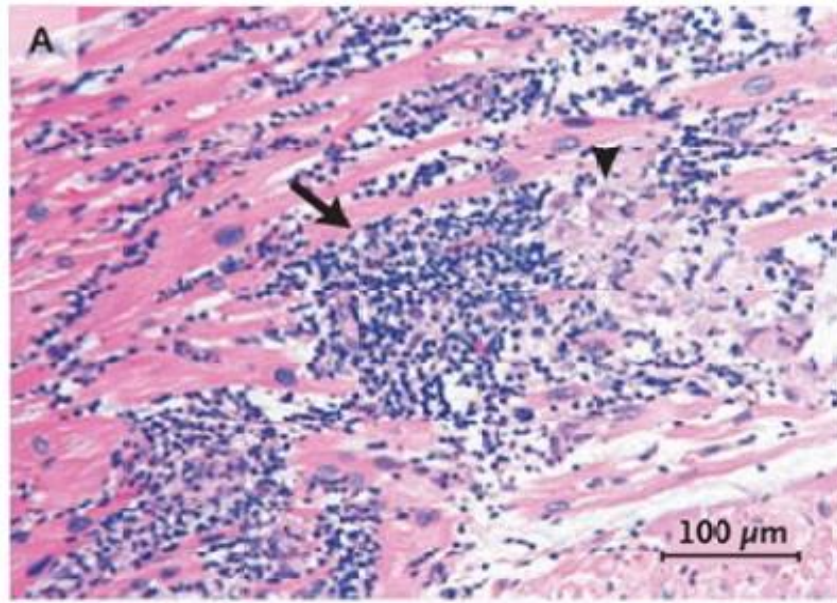
nekrotizan miyokarditis gibi bazı miyokarditis alt tiplerinin otoimmün inflamasyondan kaynaklandığından şüphelenilmektedir (Parrish, 1994). Köpeklerde miyokarditisin nedenleri arasında virüsler (örn. parvovirüs, Batı Nil Virüsü), protozoal ajanlar (örn. Chagas hastalığına neden olan *Trypanosoma* spp., *Toxoplasma* spp., *Hepatozoon* spp., *Babesia* spp.), bakteriler (örn. *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp, *Citrobacter* spp., *Bartonella* spp., *Borrelia* spp.), mantar ajanları (örn. *Coccidioides* spp., *Cryptococcus* spp., *Aspergillus* spp.), helmintler (*Toxocara* spp.) ve otoimmün reaksiyonlar, toksinler, travma, sıcak çarpması ve hemodinamik şok gibi bulaşıcı olmayan faktörlerde bulunmaktadır (Janus vd., 2014). Daha yaygın viral ajanlardan bazıları hepatit C virüsü, influenza virüsü, herpes simpleks virüsü, Epstein-Barr virüsü, parvovirüs B19 ve sitomegalovirüsdür. Miyokarditisli hastalarda adenovirüs ve enterovirüs genomları sıklıkla bulunmuştur. Miyokarditise neden olan diğer yaygın organizmalar *Corynebacterium diphtheriae* veya *Trypanosoma cruzi*'dir (Parrish, 1995). Etiyolojiye bağlı olarak miyokarditis çeşitli histopatolojik paternlere sahip olabilir. Genellikle spesifik değildir ve histopatolojik incelemede belirtilmesine rağmen doğrudan nedeni nadiren belirlenebilir (Janus vd., 2014).

Tek hücreli bir parazit olan *Trypanosoma cruzi*'nin neden olduğu Chagas hastalığı , Latin Amerika'daki insanlarda, köpeklerde ve diğer memelilerde miyokarditisin bir nedenidir. *T. cruzi* , enfekte triatomin böcek dışkısının bir yara veya mukoza zarına sokulması veya enfekte olmuş böceğin veya dışkısının yutulması yoluyla bulaşır. Ağız yoluyla bulaşma oldukça etkilidir. Bulaşmanın köpeklerde ve vahşi memelilerde önemli bir yol olduğu düşünülmektedir. *T. cruzi* ile enfeksiyonun üç aşaması vardır: akut, belirsiz ve kronik Akut faz genellikle subklinikdir ve bazen ciddi miyokarditis ve ölümle ilişkilendirilen paraziteminin ilk yükselişi ve düşüşü ile birlikte. Köpekler yaşamları boyunca subklinik belirsiz bir aşamada kalabilirler, ancak bilinmeyen bir oran kronik aşamaya ilerleyerek kardiyak aritmiler ve sağ taraflı veya iki taraflı kalp yetmezliği dahil iletim anormallikleri geliştirebilir (Iiu vd., 1979).

CPV yenidoğan yavruların kalplerini enfekte ederek miyokarditise neden olabilir. Yaşlı hayvanlarda virüs sistemik olarak, birincil ve ikincil lenfoid dokularda ve ayrıca ince bağırsak epitel kriptlerinin hızla çoğalan hücrelerinde çoğalır. Yenidoğan yavruların CPV enfeksiyonu, genellikle 3 ila 8 haftalıkken, ancak bazen ölümden 16 haftaya kadar olan miyokarditisten ölümle sonuçlanabilir. Yavrularda ölüm oranı %20 ile %100 arasında değişebilir ve hastalık başlangıcı hızlıdır. Klinik bulgular; kardiyak

aritmi, dispne ve pulmoner ödem ve ardından ölümlerle karakterize edilmiştir. Etkilenen yavrular, Miyokardın progresif multifokal nekrozu, sıklıkla mononükleer hücre infiltratı ile birlikte çeşitli subklinik anormalliklere maruz kalırlar (Meyers, Edwards, Sanders, Saunders ve Hamer, 2021).

Akut miyokarditis, semptomları birkaç haftadan birkaç aya kadar olan bir hastada sıklıkla ilk kez iskemik olmayan dilate kardiyomyopati olarak teşhis edilir. Bununla birlikte, belirtiler subklinik hastalıktan yeni başlayan atriyal veya ventriküler aritmiler, tam kalp bloğu veya akut miyokard enfarktüsü benzeri sendrom ile ani ölüme kadar değişir. Kardiyak semptomlar değişkendir ve yorgunluk, azalmış egzersiz toleransı, çarpıntı, prekordiyal göğüs ağrısı ve senkopu içerebilir. Akut miyokarditis, göğüs ağrısı, ilişkili bir perikarditten veya bazen koroner arter spazmından kaynaklanabilir (Cooper Jr, 2009).



Şekil 1.7. Yaygın lenfositik ve histiositik infiltrat (ok) ve ilişkili miyosit hasarı (ok başı) (hematoksilin ve eozin) ile birlikte akut miyokarditisi göstermektedir (Cooper Jr, 2009).

Miyokarditisin en hızlı ilerleyen formlarından biri dev hücreli miyokarditis (GCM)'dir. Kalp infiltratında çok çekirdekli dev hücrelerin varlığı ile karakterizedir. Prognozu ciddidir. İmmünosupresif tedavi sağkalımı iyileştirebilir, ancak transplantasyon olmadan GCM hastalarının sadece %11'i 4 yıl hayatta kalırken, lenfositik miyokarditisli hastaların %44'ü bu kritere kadar hayatta kalır (Parrish, 1995).

Çoğu durumda, miyokarditis etiyojisi ve buna bağlı dilate kardiyomiyopati (DCM) bilinmemektedir. Kalpteki inflamatuvar infiltratın karakterine göre, miyokarditisin en yaygın şekli lenfositik miyokarditistir. Lenfositik miyokarditis teşhisi konan hastalar, genellikle bir solunum yolu enfeksiyonundan kısa bir süre sonra, genellikle miyosit nekrozu ve lenfositik infiltrasyonu tanımlayan bir biyopsi ile ani bir sol ventrikül yetmezliği başlangıcı ile karakterize edilir (Parrish, 1995).

Günümüzde miyokardit tanısı için olan altın standart, 1995 WHO kardiyomiyopati sınıflandırılmasına göre endomiyokardiyal biyopsi (EMB) örneklerinden ışık mikroskopisiyle histolojik Dallas kriterlerinin sorgulanması, ancak yeni immünohistoşimik yöntemlerin, in situ hibridizasyon'un ve polimeraz zincir tepkimesi (PZT)'nin de araştırmaya eklenmesiyle ulaşılacak bilgilerin birlikte değerlendirilmesi ile olmaktadır (Özenci, 2008).

1.3. Adrenomedullin ve Kardiyovasküler Sistem

Memeli dolaşımı, çeşitli nöral ve hormonal faktörleri içeren ince mekanizmalar olan, otonom sinir sistemi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve çeşitli nöropeptid hormonları dahil olmak üzere çeşitli nörohumoral bileşenler tarafından düzenlenir (Wong vd., 2012, Kitamura vd., 2002). Ayrıca katekolaminler, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, endotelin ve natriüretik gibi nörohumoral faktörler peptitler kalp yetmezliğinin patofizyolojisinde ve homeostazın korunmasında rol oynar (Kanno vd., 2012).

Vasküler endotel, tüm kan damarlarının iç tabakasını içerir. Bu tek hücreli vasküler bariyer, intravasküleri interstisyel boşluktan ayırır ve paraselüler ve transselüler taşıma yoluyla moleküllerin ve diğer substratların difüzyonunu düzenler. Vasküler endotel, intravasküler ve interstisyel boşluk arasında moleküllerin difüzyonunu kontrol eden damar bütünlüğünün korunmasında rol oynayan koruyucu bir bariyerdir (Nagaya vd., 2000). Ayrıca Vasküler endotel hücreleri organ homeostazının korunmasında kilit rol oynar (Koyoma vd., 2015).

Atriyal natriüretik polipeptit, endotelin ve anjiyotensin dahil olmak üzere vazoaktif peptitler, kardiyovasküler sistemde özellikle önemli düzenleyicilerdir (Kitamura vd., 2002). Vazodilatör ve natriüretik etkilere sahip olduğu belirlenen bir peptit olan adrenomedullin (ADM), kardiyovasküler sistemin düzenlenmesinde rol oynar (Kanno

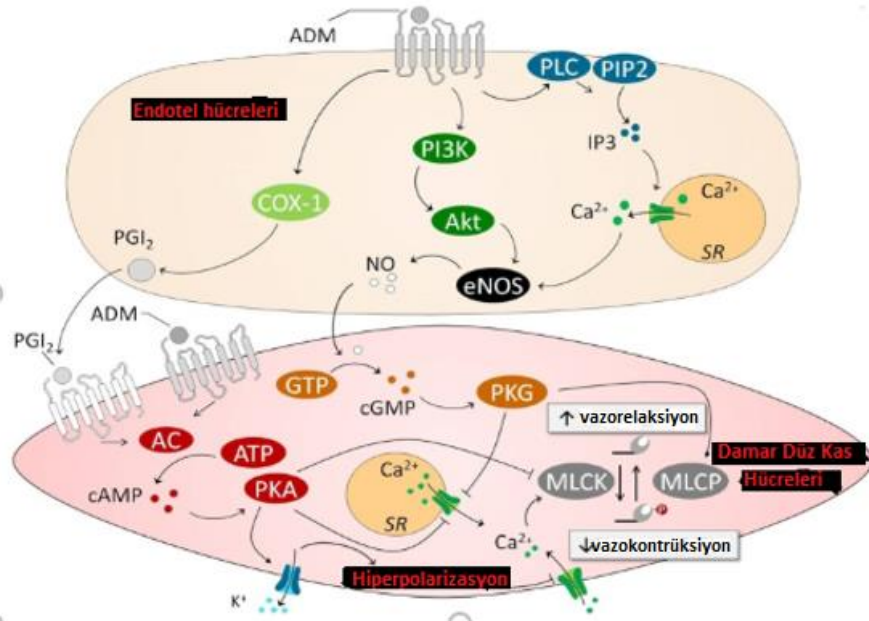
vd., 2012). Başlangıçta vazodilatör bir peptit olarak tanımlanan adrenomedullin (ADM), şimdi hem dolaşım homeostazında hem de kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde yer alan bir pleiotropik molekül olarak kabul edilmektedir (Koyoma vd., 2015). Ancak ADM'nin kalp yetmezliğindeki patofizyolojik rolü hakkında çok az şey bilinmektedir (Kato vd., 1996).

Adrenomedullin (ADM), endotel bariyerinin ve vasküler tonusun düzenlenmesinde rol oynayan anahtar bir hormondur. (Nagaya vd., 2000). ADM, endotelyal ve vasküler düz kas hücreleri tarafından sentezlenir ve kan ile interstisyum arasında serbestçe difüze olur. ADM'nin atılımı, endotel bariyer fonksiyonunu sürdürmek için aşırı hacim yüklenmesi ile uyarılır (Voors vd., 2019). Bariyer bütünlüğünün kaybı, ekstravasküler sıvı ve molekül birikimine yol açarak ödem, düşük kan basıncı ve ardından organ yetmezliğine neden olur (Geven vd., 2018). ADM sisteminin bozulması bu nedenle vasküler sızıntı ve sistemik ve pulmoner ödem ile sonuçlanır (Voors vd., 2019). Ayrıca ADM, anjiyotensin II veya trombosit kaynaklı büyüme faktörü tarafından indüklenen vasküler düz kas hücrelerinin göçünü engeller. ADM, damar düz kas hücreleri (VSMC) proliferasyonunu çift yönlü olarak düzenleyebilir. Çünkü ADM, endotel hücreleri tarafından salgılandığından, endotel kaynaklı gevşetici faktörlerden biri olarak işlev görebilir (Beetowski ve Jamroz, 2004, Voors vd., 2019). ADM geni, yüksek oranda eksprese edildiği organlarda akış hızlarını artırır, bu da ADM'nin lokal bir otokrin ve/veya parakrin vazodilatör hormon gibi davrandığını düşündürür (Jougasaki ve Burnett Jr, 2000). ADM, vasküler duvardan salgılanır ve vasküler tonusu ve kan basıncını düzenlemek için otokrin veya parakrin hormon görevi görür (Wong vd., 2012).

Adrenomedullin, Ang II veya trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)' nün indüklediği vasküler düz kas hücrelerinin migrasyonunu bastırır. Adrenomedullin vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu iki yönlü olarak düzenlediği görüşü ileri sürülmüştür. Herhangi bir stimülatör yokluğunda vasküler düz kas hücre proliferasyonunu stimüle ederken, PDGF veya fetal serum tarafından indüklenen proliferasyonu inhibe eder. Anjiyogenik etkisiyle endotel hücrelerinin proliferasyonunu stimüle edici etkisi, hasar gören damardaki endotelin yenilenmesinde önemli bir noktadadır (Etöz ve Büyükcöskün, 2005).

Adrenomedullinin en bilinen işlevi, hem vasküler direnç hem de kapasitans damarlarındaki vazodilatasyondur (Voors vd., 2019). Vazodilatasyonun yanı sıra,

ADM'nin vasküler endotel bütünlüğünün korunmasında önemli bir rol oynadığı görülmektedir. ADM ekspresyonu, biri aşırı hacim yüklemesi olmak üzere çeşitli uyaranlarla indüklenebilir ve artan plazma ADM, aşırı sıvı hacmini yansıtır (Kitamura vd., 1993). ADM, endotel bağımlı veya endotel bağımsız bir mekanizma yoluyla kan damarlarını genişletir (Kato vd., 2005). ADM, kan basıncını düşürür, ancak kan akışını artırır (Kitamura vd., 1993). Endotelden bağımsız bir şekilde, ADM'nin VSMC'ler üzerindeki reseptörleri ile bağlanması hücre içi cAMP'yi artırır. Bu, düz kas hücresi kasılmasını çeşitli şekillerde engelleyen müteakip aktivasyon fosfatidilinositol-4,5-bifosfat (PKA)'ya yol açar. İlk olarak, PKA, VSMC potasyum kanallarını açarak potasyum akışına neden olur, membran potansiyeli hiperpolarizasyonuna ve voltaj kapılı kalsiyum kanallarının kapanmasına yol açarak hücre içi kalsiyum içeriğini azaltır. PKA'nın diğer etkileri arasında sarkoplazmik kalsiyum kanalı ve miyozin hafif zincir kinazı (MLCK)'nin inhibisyonu yer alır. İkincisi, aktomiyosin kasılması için gereklidir. Birkaç endotel bağımlı yol tanımlanmıştır. Buna bir siklooksijenaz-1/prostasiklin (COX/PGI₂) dahildir. VSMC'lerde cAMP yolunu aktive eden yol. Diğer ilgili endotel bağımlı yollar, her ikisi de eNOS'u aktive eden ve daha sonra VSMC'lerde, siklik guanozin monofosfat/ siklik guanozin monofosfat (cGMP/cGMP)'a bağlı bir kinaz yolunun aktivasyonuna yol açan , fosfoinositid 3-kinaz/ protein kinaz B (PI3k/Akt) ve fosfolipaz C/inositol trifosfat PLC/IP3'tür. Bu yol, miyozin hafif zincirini “inaktive eden” Miyozin Hafif Zincir Fosfataz (MLCP)'in aktivasyonuna yol açar ve yine sarkoplazmik kalsiyum kanallarını inhibe ederek kalsiyum seviyelerini düşürür. (Geven vd., 2018).



Şekil 1.8. ADM'nin vazodilatasyona neden olduğu, hem endotel bağımlı hem de endotelden bağımsız çeşitli sinyal yolları. Kısaltmalar: AC, adenilil siklaz; AKT, protein kinaz B; ATP, adenosin trifosfat; Ca^{2+} , kalsiyum; cAMP, siklik adenosin monofosfat; cGMP, siklik guanozin monofosfat; COX-1, siklooksijenaz-1; eNOS; endotel nitrik oksit sentez; GTP, guanozin trifosfat; IP3, inositol trifosfat; MLCK, miyozin hafif zincir kinazı; MLCP, miyozin hafif zincir fosfataz; NO, nitrik oksit; PGI_2 , prostasiklin; PI3K, fosfoinositid 3-kinaz; PIP2, fosfatidilinositol-4,5-bifosfat; PKA, protein kinaz A; PLC, fosfolipaz C; SR, sarkoplazmik retikulum; VSMC, vasküler düz kas hücresi; ADM, adrenomedullin. (Geven vd., 2018)

İn vitro deneyler, ADM'nin kültürlenmiş vasküler hücreler üzerinde, çoğunlukla vasküler hasara ve arteriosklerozun ilerlemesine karşı koruyucu veya inhibitör olan çoklu eylemler uyguladığını göstermiştir (Kato vd., 2005). ADM'nin vasküler bütünlüğü korumadaki etkilerine yönelik daha fazla destek, ADM'nin deneysel aşırı ekspresyonunun hayvanlarda sistemik ve pulmoner vasküler sızıntıyı engellediğini gösteren deneysel çalışmalardan gelir. Örneğin, bir sıçan *Staphylococcus aureus*-toksin kaynaklı sistemik enflamasyonun, geniş vasküler sızıntının eşlik ettiği bir modelinde, ADM infüzyonu, siklik adenosin monofosfat (cAMP) yükselmesi yoluyla endotel bariyer fonksiyonunu korumuştur (Temmesfeld-Wollbrück, Hocke, Suttorp ve Hippenstiel, 2007).

Adrenomedüllin (ADM), dolaşımdaki bir hormondur ve hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği ve konjestif kalp yetmezliği gibi çeşitli kardiyorenal hastalıklarda plazma konsantrasyonu artar. Mevcut kanıtlar, ADM'nin sıvı ve elektrolit homeostazında ve kardiyorenal regülasyonda önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Jougasaki ve Burnett Jr, 2000). Artan adrenomedullinin, yüksek kan basıncını telafi etmek için salınan kan basıncının homeostazının bir parçası olduğunu düşündürmektedir (Hinson vd., 2000). Adrenomedüllinin kardiyovasküler sistemdeki karakteristik etkisi sistemik vasküler rezistansı düşürerek hipotansiyon yapmasıdır ve buna ek olarak sekonder etkisi kardiyak outputu arttırmasıdır. Kardiyak outputta artış afterloadun düşmesine neden olur. Periferik rezistansta ve kan basıncında düşme refleksi taşikardiye neden olarak kalp hızını artırır (Etöz ve Büyükcoskun, 2005).

Başlangıçta adrenal bezden izole edilen adrenomedullin (ADM), kardiyovasküler sistemde çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik fonksiyonlara sahiptir (Wong vd., 2012). Adrenomedullin, çok çeşitli hastalık durumlarında ölçülmüştür (Hinson vd., 2000). Kalp yetmezliği olan hastaların kalp dokusunda ADM düzeylerinin yükseldiği bulunmuştur (Kanno vd., 2012).

ADM çeşitli kardiyovasküler patolojilerde koruyucu rol oynayabilir, hipertansiyon ve kalp yetmezliği olan hastalarda plazma düzeyi yükselir (Wong vd., 2012). ADM'nin plazma konsantrasyonunun çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda arttığı gözlenmiştir. Primer arteriyel hipertansiyonlu hastalarda, aterosklerozda, miyokard infarktüsü sonrasında ve sol ventrikül hipertrofisi ile nefroskleroz gibi hipertansiyon komplikasyonu olan kişilerde normalden daha yüksek bulunduğu gözlenmiştir (Etöz ve Büyükcoskun, 2005).

İnsanda, New York Kalp Derneği kriterlerine göre sınıflandırılan konjestif kalp yetmezliğinde, sınıflandırma I' den IV'e kadar plazma adrenomedullinde ilerleyici bir artış bildirilmiştir, ancak ilişki hastalığın farklı evreleri için bir tanısal belirteç sağlayacak kadar güçlü değildir. Mitral darlığı olan hastalarda plazma adrenomedullin seviyeleri ile pulmoner arter basıncı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Hinson vd., 2000). Mitral yetersizlik (MR) bulunan insanlarda ve hayvanlarda dolaşımdaki ADM konsantrasyonları ile ilgili veriler de yetersizdir (Kanno vd., 2012).

Bazı araştırmalarda, kalp hastalığı olan köpeklerde ADM haberci ribonükleik asidin arttığı gözlenmiştir. Ayrıca, konjestif kalp yetmezliği (CHF) olan insanlarda yüksek

plazma ADM konsantrasyonları bildirilmiştir. Bu nedenle plazma ADM konsantrasyonu, CHF'nin şiddetini değerlendirmede yararlı bir tanısal biyobelirteç olabilir. Bununla birlikte, köpek kalp yetmezliği örneklerinde ADM konsantrasyonları hakkında az sayıda rapor bulunmaktadır. CHF'li köpeklerde dolaşımdaki ADM konsantrasyonları hala belirlenmemiştir ve ADM'nin CHF'li köpeklerin tanısında yararlı bir biyobelirteç olma potansiyeline sahip olup olmadığı bilinmemektedir (Kanno vd., 2012). ADM, sepsisli hastalarda ve akut kalp yetmezliği olan hastalarda kuvvetli bir şekilde yükselir (Voors vd., 2019). Bu muhtemelen artan adrenomedullinin, yüksek kan basıncını telafi etmek için salınan kan basıncının homeostazının bir parçası olduğunu düşündürür (Hinson vd., 2000). ADM uygulaması, kardiyovasküler hastalıkların tedavisi için olası bir terapötik yaklaşımdır (Wong vd., 2012).

Sistemik ADM uygulaması, periferik vasküler dirençteki azalma nedeniyle kan basıncını düşürür. Buna sıklıkla artyükün azalmasına bağlı olarak kardiyak debide bir artış eşlik eder. Azalan periferik direnç ve kan basıncı (BP), refleks taşikardiye indükler, ancak kalp hızı, karşılaştırılabilir hipotansiyonu indükleyen diğer vazodilatörlere göre daha düşük ölçüde artar. Ayrıca ADM, vasküler düz kas hücrelerinin göçünü ve proliferasyonunu inhibe eder ve kardiyomiyositlerde protein sentezini ve kardiyak fibroblast proliferasyonunu inhibe ederek miyokardiyal yeniden şekillenmeyi azaltır (Beetowski ve Jamroz, 2004).

Kalp yetmezliği tedavisindeki ilerlemeler, ADM'nin yerleşik anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibisyonu stratejisine ek olarak, kalp yetmezliğine nörohumoral yanıtların manipülasyonunu gerektirebilir. Önemli olarak, yeni kalp yetmezliği tedavilerinde ACE inhibisyon tedavisi ile birlikte kullanılması muhtemel olduğundan, ajanların kombinasyonunun etkilerinin değerlendirilmesi gerekir (Rademaker vd., 2002). Yapılan bazı çalışmalarda, kalp yetmezliği hastalarında ADM tedavisi ile ilgili ilk adımlar atılmış bulunup stabil konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda, kısa süreli verilen bir ADM infüzyonu ile, pulmoner kapiller kama basıncında ve pulmoner arter basıncında önemli bir düşüşe ve kardiyak indekste bir artışa neden olduğu gözlenmiştir. Ayrıca adrenomedullin infüzyonunun konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda plazma aldosteronunu azalttığı gösterilmiştir (Chauhan vd., 2017). Ancak ADM'nin en umut verici klinik uygulaması ise, kardiyovasküler hastalıklarda bir biyobelirteç olarak orta-bölgesel proadrenomedullinin plazma

seviyesinin kullanılmasıdır. Koroner arter hastalığı veya kalp yetmezliği olan hastalarda prognoz ve sağkalım için iyi bir belirteçtir (Beetowski ve Jamroz, 2004).

1.4. Çalışmanın Amacı

Köpeklerde kalp yetmezliği, ülkemizde ve dünya genelinde sık olarak görülmesine rağmen son noktaya gelene kadar fark edilememektedir. Zaman geçtikçe ve hastalık klinik kalp yetmezliğine doğru ilerledikçe köpeklerin bünyesi hastalığı tolere edebilme kabiliyetini kaybeder. Bu sebeple bu tür rahatsızlıkların hayvanda meydana getirdiği bozukluklar ne kadar önce tespit edilirse hastaların yaşam kalitesi ve tedavi şansı da o oranda artmaktadır. Bu çalışmada kalp yetmezliği ile doğrudan ilişkisi olduğu düşünülen ADM'nin köpeklerde kalp yetmezliğinde ne ölçüde etkilendiğine bakılarak kalp yetmezliği durumunda ADM'nin tanısal bir biyobelirteç olarak kullanılabilip kullanılamayacağını belirlemek amaçlandı. Ayrıca hastalığın patogenezi ışık tutabileceği düşünüldü.

2. MATERYAL - YÖNTEM

2.1. Materyal

2.1.1. Hayvan materyali

Bu çalışma; Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun onayı alınarak yapılmıştır. (29.09.2022 tarih, Toplantı sayısı: 2022/05, Karar No: 25)

Çalışma kapsamında hayvan materyalini; farklı yaş, cinsiyet ve ırklarda, Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesine getirilen kalp yetmezliği tanısı konulan 20 hasta köpek oluşturmuştur. Kalp yetmezliği teşhisi konulan bu hayvanlardan örneklemeler yapıldı. Aynı zamanda kalp yetmezliği hastalığı yönünden negatif 10 sağlıklı köpekten de (Kontrol grubu) kan örnekleri alındı. Tanı konulan (n=20) ve kontrol grubundan (n=10) alınan kan numunelerinde serum adrenomedullin (ADM) seviyeleri ölçüldü. Aynı zamanda gruplar arasında karşılaştırma yapılarak adrenomedullin seviyeleri değerlendirildi.

2.1.2. Klinik Muayene ve Tedavi Yöntemi

Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesine getirilen, egzersiz intolerans, gece öksürüğü, iştah kaybı, aritmi, erken yorulma, nefes darlığı, rahatsız durumda olması, siyanoz, akciğer oskültasyonunda anormal akciğer sesleri -çıtırtı, harharalar, üfürümler-, taşikardi, dispne, takipne gibi klinik bulguların varlığında kalp yetmezliğinden şüphelenilen köpeklerde tanı konulması amacı ile akciğer radyogramı, EKG (elektrokardiyografi) ve EKO (ekokardiyografi) yapıldı.

Klinik olarak şüphelenilen köpeklerde tanı için ilk olarak akciğer radyografisi (ventrodorsal/ laterolateral) alındı. Daha sonra EKO ve EKG yapılması amacı ile, hastalar lateral pozisyona yatırıldı. İlk olarak, EKG elektrotları, ön iki kol ve sol arka bacak içine bipolar elektrotlar bağlandı. Kalbin anatomik pozisyonu dikkate alınarak elektrotlardan biri sağ ventrikül, diğer ikisi de sol ventrikül üzerine denk gelecek şekilde beşinci ve altıncı interkostal aralık üzerine yerleştirildi. Cihaza 1 mV'luk akım verildiğinde 10 mm yüksekliğinde bir eğri çizicek biçimde ayarlanılarak

standardizasyon yazdırıldı. Elektrokardiyografin hızı ise 50 mm/s olacak şekilde ayarlandıktan sonra EKG yazdırıldı. Daha sonra Mindray Vetus E7 renkli doppler ultrason cihazı ile M- mod kursörü kullanıldı. Ölçümler ve görüntüler elde edebilmek adına yeterli ve daha net görüntülerin alınabilmesi için sağ ile sol parasternal (sağ ve sol 3. veya 5. interkostal aralığın alt 1/3 'ü) bölümlerdeki kıllar tıraş edildi. Tıraş edilen bölgeye jel sürüldü. Sağ parasternal pencereden (küçük ırklar için 3. ve 5. interkostal aralıkta, büyük ırk köpekler için 5. ve 6. interkostal aralıktan bakıldı.) uzun eksen hat kontrol edildi. Dört odacığın görüntüleri alındıktan sonra kalbin transversal görüntülenmesi ile kalbin apeksinden bazaline kadar bütün yapılar incelendi. Sol ventrikül, korda tendinea ve papillar kasların bağlandığı yerler görüntülendi. Son olarak mitral kapakçık ve aort kapakçıklarına bakılarak eko tamamlandı.

Yapılan incelemeler sonucunda hastalarda; dejeneratif kapak hastalığı, mitral kapak yetmezliği, ACVIM C sınıfı kalp yetmezliği, hipertrofik kardiyomyopati (HCM), dilate kardiyomyopati (DCM), konjestif kalp yetmezliği (CHF) saptandı.

Klinik olarak şüphelenilen ve ekokardiyografi sonucunda kalp yetmezliği tanısı konulan köpekler çalışma grubuna dahil edildi.

2.2. Yöntem

2.2.1. Çalışma Grupları

Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesine; egzersiz intolerans, gece öksürüğü, iştah kaybı, aritmi, erken yorulma, nefes darlığı, rahatsızlık içerisinde olma, siyanoz, akciğer oskultasyonunda anormal akciğer sesleri -çıtırtı, harharalar, üfürüm-, taşikardi, dispne, takipne ile getirilen köpeklerin klinik muayene sonrası bulguları değerlendirildi. Rutin klinik muayene de vücut ısıları normal sınırlar içerisinde saptandı.

Klinik bulgular ile desteklenen ve EKO dahilinde kalp yetmezliği tespit edilen olgular çalışma grubunu (n=20) oluşturdu. Ayrıca kalp yetmezliği yönünden negatif on sağlıklı köpekten alınan örnekler ise kontrol grubunu oluşturdu.

2.2.2. Laboratuvar Muayeneleri

Çalışma ve kontrol gruplarındaki hayvanlarda adrenomedullin seviyesinin değerlendirilmesi amacıyla pıhtılaşmayı aktive edici jelli tüplere Vena cephalica

antebrachi'den alınan 4 ml kan örnekleri 3500 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri çıkarıldı ve serum örneklerinde adrenomedüllin seviyesinin değerlendirilmesi amacıyla menşei numarası CEA220Ca olan, Adrenomedullin (ADM) için enzim bağlantılı İmmünosorbent Test Kiti (şekil 2.1.) kullanıldı.



Şekil 2.1. Ticari olarak satın alınan ADM kit protokolü uygulandı ve multiskango spektrofotometre cihazı ile absorbans ölçüldü. (orijinal)

Analizler yapılana kadar serum örnekleri -20°C derecede muhafaza edildi. Analizler yapılacağı zaman örnekler kademeli olarak çözündürüldü. İlk olarak serumlar -20°C 'den alınıp $+4^{\circ}\text{C}$ 'ye konularak serumlar oda ısısına getirildi.

Test başlangıcında ilk olarak Reagent hazırlığı yapıldı. Reagent hazırlığında, tüm kit bileşenleri oda ısısına getirildi. Oda ısısına getirilen serum örnekleri 1 ml standart dilüent ile seyreltilip 10 dakika oda ısısında bekletildi. Konsantrasyonun 3,000 pg/ml olarak ayarlandı. İlk olarak ana stoktan dilüsyona başlandı. İlk konsantrasyon 1,000 pg/ml olacak şekilde hesaplandı. Daha sonra 150 μL reagent ile dilüe edildi. Oda ısısında 10 dakika bekletildikten sonra hafifçe çalkalanarak 1:100 oranında Assay

dilüent A ile sulandırıldı. Ardından Assay dilüent B ile 1:100 oranında dilüsyon yapıldı.



Şekil 2.2. Numunelerin ölçüm aşaması (orijinal)

Assay protokolü, standart, blank ve örnek kuyular belirlendi. Her kuyucuğa 50 μ L standart, blank ve örnek eklendi. Ardından 50 μ L hazırlanmış Detection Reaktifi A eklenerek, nazikçe çalkalanıp karıştırıldı. 37°C'de 1 saat inkübe edildi. Inkubasyondan sonra sıvı boşaltılıp 350 μ L yıkama solüsyonu ile aspire edilerek 3 kez yıkandı ve her kuyucuğa 100 μ L hazırlanmış Detection Reaktifi B working solüsyonu eklenerek 37°C'de 30 dakika inkübe edildi. Tekrar aspire edilerek yıkama işlemi 5 kez tekrarlandı. 90 μ L Substrat Solüsyonu eklenip 37°C'de 10-20 dakika inkübe edildi ve 50 μ L Durdurma Solüsyonu eklenip hemen 450 nm'de sonuçlar okundu.

2.2.3. İstatiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen değerler bilgisayar ortamına aktararak tanımlayıcı istatistiksel bilgiler (ortalama, standart sapma..vb) elde edildi. Ölçüm ve skortlama değerlerinin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tüm gruplarda normal dağılım olduğu gözlemlendi. Çalışma gruplarındaki (Kalp hastalıklı) (n=20) verilerle Kontrol grubundaki (Sağlıklı) (n=10) verilerin değerlendirilmesinde independent sample T test kullanıldı. Yapılan istatistiksel testler sonucunda $p<0,05$ düzeyi farklılık anlamlı olarak değerlendirildi.



3. BULGULAR

3.1. Kontrol Grubu

Yapılan bu çalışmada; kontrol grubu (n=10), Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesine, genel kontrol, aşı uygulamaları için getirilen hayvanlardan elde edilen laboratuvar sonuçları ve enfeksiyöz ajanlara yönelik yapılan tanı testlerinin sonuçlarına göre oluşturuldu.

Çizelge 3.1. Kontrol grubuna ait hayvanlarda Adrenomedullin seviyeleri

	n	Ortalama	Minimum	Maksimum	Std. Dev.
Kontrol Grubu ADM (pg/ml)	10	1,93	1,56	2,20	0,22

3.2. Klinik Muayene Bulguları

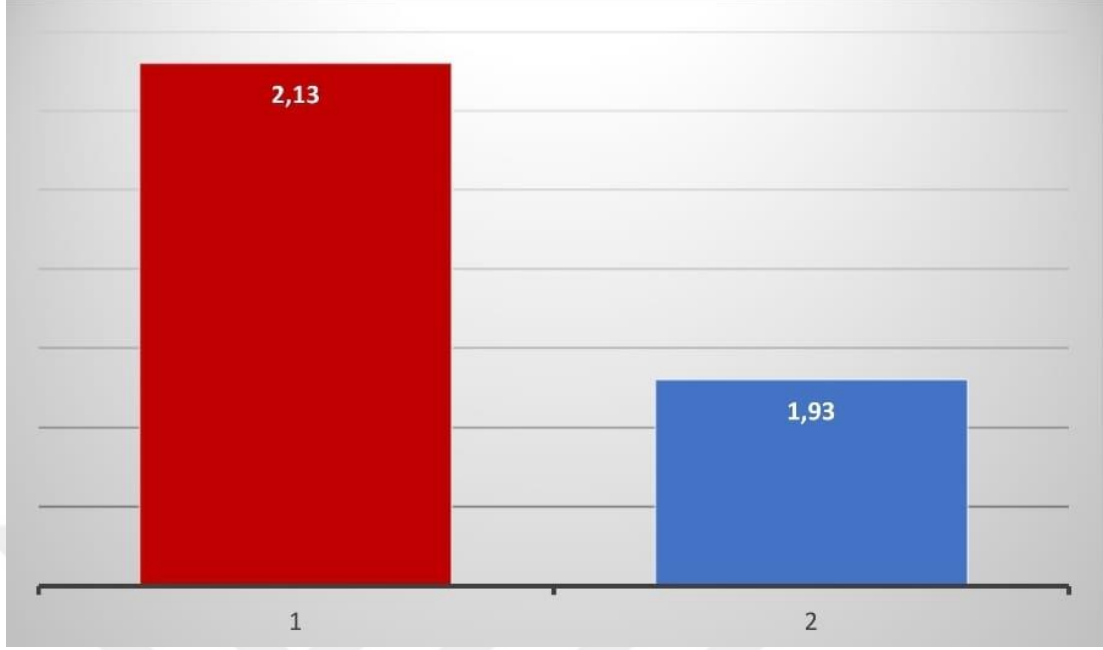
Bu çalışma da, Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesine çabuk yorulma, öksürük, nefes darlığı, uyuma güçlüğü, kilo kaybı, bayılma, solunum güçlüğü, egzersiz intoleransı, mukozolar da siyanoz şikayetiyle gelen 20 hastada klinik muayene bulguları ve bu bulguları gösteren hasta sayıları çizelge 3.2'da gösterildi.

Çizelge 3.2. Klinik muayene bulgularının çalışma gruplarında değerlendirilmesi

Klinik Bulgular	Hasta Sayısı	Yüzde %
Egzersiz İntoleransı	17	%85
Öksürük	7	%35
Nefes Darlığı	11	%55
Bayılma	1	%5
Kilo Kaybı	4	%20

Çizelge 3.3. Çalışma grubu ve Kontrol grubu karşılaştırmalı veriler (p<0,05)

	n	Ortalama	Minimum	Maksimum	Std. Dev.	p
Çalışma Grubu ADM (pg/ml)	20	2,13	1,79	2,64	0,23	0,032
Kontrol Grubu ADM (pg/ml)	10	1,93	1,56	2,20	0,22	



Şekil 3.1. Çalışma grubu(kırmızı) ve Kontrol(mavi) grubuna ait ortalama ADM (pg/ml) seviyeleri grafiği

3.3. Laboratuvar Bulguları

3.3.1. Laboratuvar Testleri ve Kan Sayımı

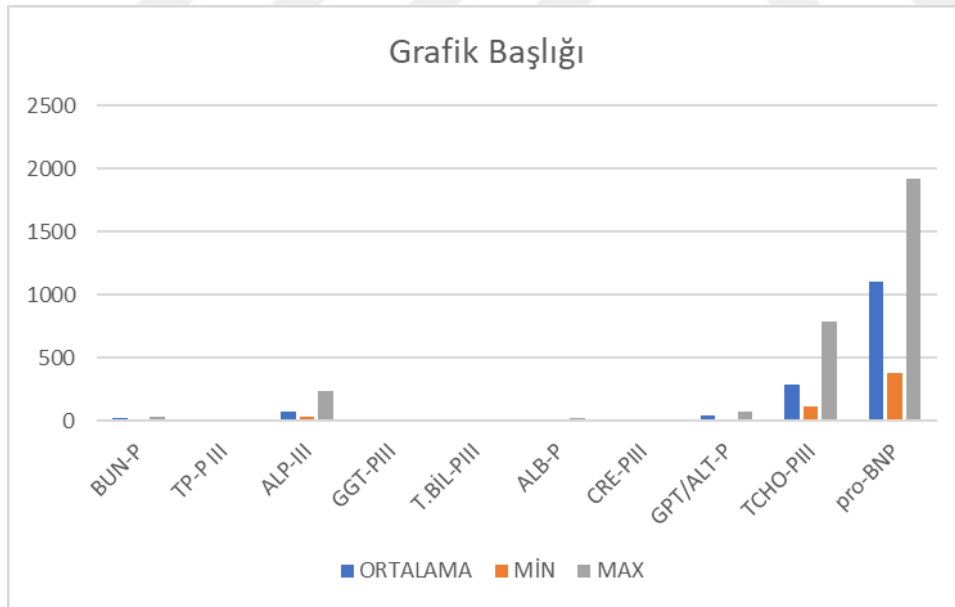
Çalışma grubunda bulunan hastalara tam kan sayımı, temel biyokimyasal parametreler ve N-terminal pro-B tipi natriüretik peptid (NT-proBNP) nörohormon bakıldı. Tam kan sayımı sonuçlarında, (Lökosit sayısı (WBC), Eritrosit sayısı (RBC), Hematokrit sayısı (HCT), Trombosit sayısı (PLT), Hemoglobin değeri (Hb), Ortalama Korpusküler Hemoglobin (MHC), Lenfosit düzeyi (Lym), Trombosit genişliği (PDW) değerlerinde önemli bir yükselme veya düşme ile karşılaşılmadı. Bakılan biyokimyasal parametrelerden Kan Üre Azotu (BUN-P), 20 hastadan 5 inde yüksek görüldü, Kreatinin (CRE-P III) değeri önemli bir artış ile karşılaşılmadı, Gama glutamil transferaz (GGT-P III) önemli bir artış ile karşılaşılmadı, Alanin Aminotransferaz (GPT/ALT-P) önemli bir artış ile karşılaşılmadı, Total Bilirubin (T. BİL-P III) önemli bir artış ile karşılaşılmadı, Total Protein (TP-P III) 20 hastanın 4'ünde yüksek görüldü, Albümin (ALB-P) 20 hastadan 3'ünde düşük 2'sinde yüksek ölçüldü, Alkalen fosfataz (ALP-P III) 4 hastada yüksek ölçüldü, Total kolesterol konsantrasyonu (TCHO-P III) 4 hastada yüksek ölçüldü. c.NT-proBNP nörohormon

ölçüm değerleri 3 hasta dışında diğer hastalarda yüksek gözlendi ve şüpheli olarak sonuç verdi.

Bu çalışmada tam kan sayımı Mindray marka BC-5000 Vet model cihazı ile yapıldı. Biyokimyasal parametreler için Fujifilm marka cihazın FUJI DRI-CHEM NX600V IC modeli kullanıldı. c.NT-proBNP nörohormon değeri için Vcheck V200 marka cihaz ile ölçüm alındı.

Çizelge 3.4. Çalışma grubu biyokimyasal parametre verileri

PARAMETRE	ORTALAMA	MİN	MAX
BUN-P (mg/dl)	24,885	17	35,7
TP-P III (g/dl)	6,886	5,1	11,2
ALP-III (U/l)	77,605	30,8	236,8
GGT-PIII (U/l)	9,88	3,8	14
T.BİL-PIII (mg/dl)	0,32	0,1	0,5
ALB-P (g/dl)	5,485	2,5	24,8
CRE-PIII (mg/dl)	1,27	0,48	2,32
GPT/ALT-P (U/l)	46,7	16 (U/l)	78
TCHO-PIII (U/l)	285,7	114	785



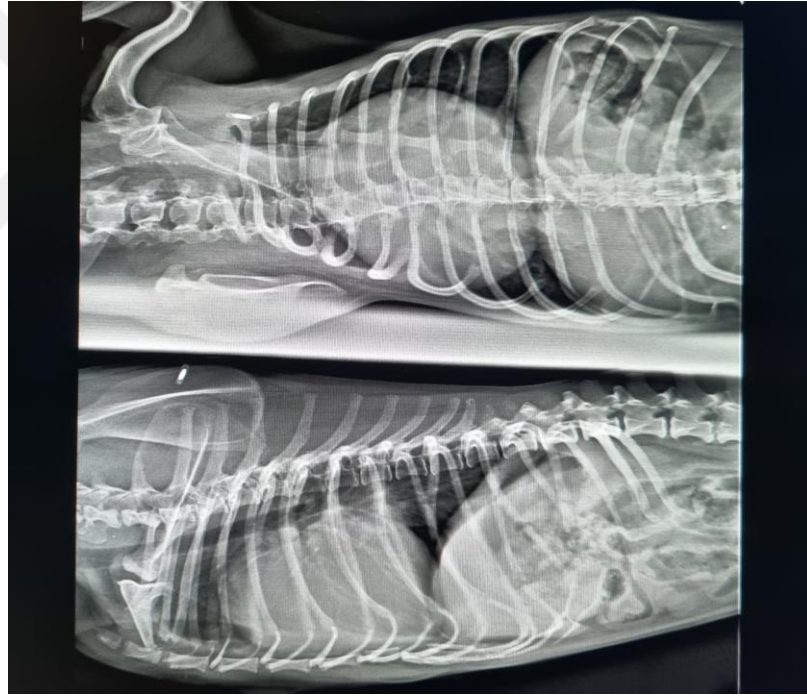
Şekil 3.2. Çalışma grubu biyokimyasal parametre grafiği

3.4. Görüntüleme Analizleri

3.4.1. Radyolojik Bulgular

Öksürme, zor nefes alma, nefes darlığı gibi solunum sıkıntısı şikayeti ile gelen hastalara direkt dijital radyografi ile torakal bölgenin ventrodorsal (V/D) ve laterolaretal (L/L) görüntülenmesi yapıldı. Radyografi sonucu genellikle kalp boyutlarında büyüme, intersitisyel ödem, kalbin ön kenarında oval görünüm, kalbin sternum ile olan temasında artma, ve akciğer intersitisyumunda pleural efüzyon tespit edildi.

Radyografik muayeneler Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesinde bulunan DR-Xray (Dinamic x-ray, E-100R HFX X22 C) model röntgen cihazı ile 105mA, 72kwatt, 0.3 saniye dozda pozlanarak alındı.



Şekil 3.3. HCM tanısı konulan hastanın radyografik görüntülenmesi (orijinal)

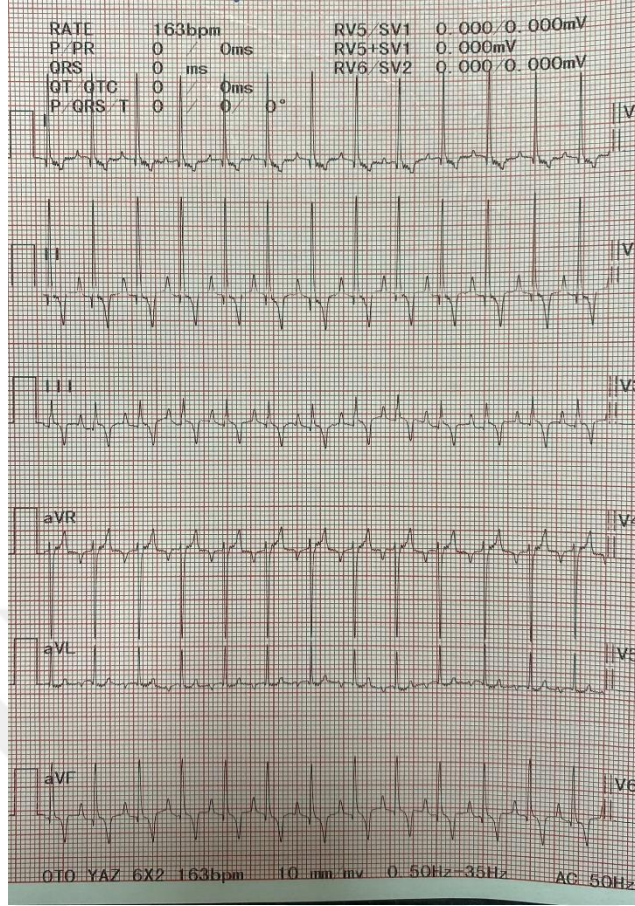
3.4.2. Ultrasonografik ve Elektrokardiyografik Bulgular

Hastalarda ultrasonografik muayeneler sonucunda, 2 boyutlu (2d) ile bakıldığı zaman kapakların sistolde açık kaldığı görüldü. Sol ventrikül iç çapında ve sol atriyum (LA) basınçta diastolik artış ile karşılaşıldı. İntramural arteriyel daralma ve mitral kaçak görüldü. M-mode ile bakıldığında sol atrial dilatasyon ve mitral kapak yapraklarında kalınlaşma ile karşılaşıldı. EKG de bazı hastalarda kardiyak aritmi, sürekli

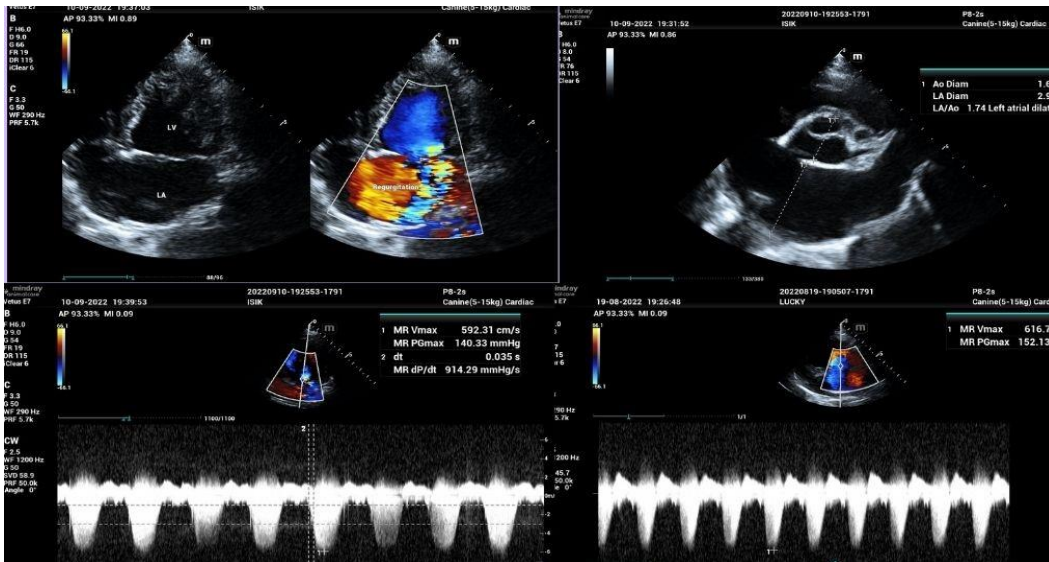
supraventriküler ekstrasistoller, taşikardi, P dalgasında genişleme, R dalgasında uzama kaydedildi (çizelge 3.5.). Bu şekilde bakılan 10 hastaya mitral kapak yetmezliği (%50) ve 4 hastaya sağ kalp yetmezliği (%20) tanısı konuldu.

5 hastada düzensiz mitral kapak hareketleri, LA da dilatasyon, atriyal ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerinde azalma, ilerleyici atriyal fibrilasyon (AF) ve sol ventrikül dilatasyonu görüldü. AF'de genişleme görüldü. Bu belirtilere ek olarak 2 (%10) hastada sol ventrikül (LV) çapında artış görüldü. EKG'de nadiren ventriküler aritmiler, kardiyak aritmi, atrial fibrilasyon, düzensiz R dalgası, QRS kompleksinde anormal ve 3 hastada (%15) QRS kompleksinde uzama kaydedildi. 2 (%10) hastada QRS kompleksi küçük kaydedildi (çizelge 10). Bu belirtileri gösteren 5 hastaya DCM (%20) tanısı konuldu.

Bir hastada ventrikül duvarında kalınlaşma, mitral kapak ve E dalgasının interventriküler septuma olan uzaklığı (E-IVS) mesafelerinde yaklaşma görüldü. HCM (%5) tanısı konuldu.



Şekil 3.5. Miksamatöz kapak hastalığı bulunan çalışma grubuna ait bir hastanın EKG'si (orijinal)



Şekil 3.6. Çalışma grubunda bulunan hastaların Ekokardiyografi örnekleri ve ölçüm örnekleri (orijinal)

Çizelge 3.5. Çalışma grubuna ait hayvanlarda EKG bulgularının değerlendirilmesi

EKG Bulgusu	Çalışma Grubu (n:20)	%
S-T Değişkenliği	5	%25
R Dalgası Uzama	8	%40
QRS Kısalma	5	%25
QRS Uzama	11	%55
P Dalga Genişleme	7	%35
Aritmi	14	%70
Ventriküler Taşikardi	4	%20



4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Adrenomedullin (ADM), orijinal olarak insan feokromositoma dokusunun ekstraktlarından izole edilen bir bileşiktir, güçlü vazodilatör aktiviteye sahip bir nörohumoral faktör olarak tanımlanmıştır (Kanno vd., 2012).

Kanno ve arkadaşları (2012) vazodilatör ve natriüretik etkilere sahip olduğu belirlenen bir peptit olan ADM'nin kardiyovasküler sistemin düzenlenmesinde rol oynadığını bildirmişlerdir.

Köpeklerde sistolik kalp yetmezliği olgularının, popülasyon göz önüne alındığında oldukça sık karşılaşılmamasına rağmen kesin tanısı oldukça zordur. Bununla birlikte hastalığın özellikleri ve sonuçlarının tanıdan tedaviye kadar değerlendiren tasarlanmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu durumda sistolik kalp yetmezlikleri ile ilgili kayda değer çalışmaların azlığı neticesinde Veteriner Hekimler hastalığın tanı ve tedavisinde zorluklar yaşamaktadırlar (Schober vd., 2022).

Yaşlı köpeklerde gözlenen kalp yetmezliği vakaları, kliniklerde oldukça sık rastlanan bir durumdur. Tüm kalp yetmezliğinde klinik belirti olarak sol ve sağ karıncık kalp yetmezliklerinde görülen belirtiler ile birlikte görülür. Kalp yetmezliğinin klinik bulguları; öksürük ve takipne, sol kalp yetmezliğinde karşılaştığımız bir semptom iken egzersiz intoleransı kalp yetmezliğinde ilk ortaya çıkan semptomlardandır. (Aytekin, 2009)

Köpeklerde sağ kalp yetmezliği (R-CHF)'nin en yaygın tezahürü asitistir; sıvı birikiminin diğer yerleri (birlikte meydana gelebilir) pleural efüzyon, küçük hacimli perikardiyal efüzyon (tamponad olmadan) ve nadiren periferik ödemdir. R-CHF'nin ek klinik belirtileri arasında senkop, egzersiz intoleransı, hiporeksi ve kaşeksi yer alabilir. (DeFrancesco ve Ward, 2021)

Onmaz ve arkadaşları (2011) yaptıkları çalışma da, . Klinik olarak dispne, öksürük, bayılma, egzersizi tolere edememe, abdominal gerginlik ve kısmi anoreksi, ağırlık kaybı ile birlikte orta dereceli letarji ile karşılaştıklarını belirtmişlerdir.

Yapılan bu çalışmada kontrol grubu, klinik muayenelerine kontrol, kısırlaştırma ve aşı amacı ile getirilen hayvanlar ile oluşturuldu. Yapılan kan sayımı ve laboratuvar sonuçları ile fiziksel muayenelerde vital bulguların hepsinin sağlıklı hayvan profiline uyulmasına dikkat edildi. Çalışma grubuna dahil edilen cinsiyet ve ırk predispozisyonu bulunmayan kalp yetmezliği görülen köpeklerde (n=20) tespit edilen klinik belirtiler; çabuk yorulma, öksürük, nefes darlığı, uyuma güçlüğü, kilo kaybı, bayılma, solunum güçlüğü, mukozalar da siyanoz tespit edildi. Bu klinik belirtiler her hayvanda değişkenlik göstermekle birlikte Aytekin'in (2009), Onmaz ve arkadaşları (2011) ve DeFrancesco ve Ward'ın (2021) yaptıkları çalışmalar ile uyumlu bulundu.

Ok ve arkadaşları (2010)'in konjestif kalp yetmezliği bulunan üç köpekte yaptıkları çalışmada kalp EKG'sinde bir köpekte atriyal fibrilasyon ve iki köpekte ventriküler taşikardi ile saptamışlardır. Radyografide kalpte aşırı büyüme (yaklaşık sekiz kosta genişliğinde) kaydetmişlerdir ve ultrasonografik muayenede ventriküllerde genişleme, kalp kesesinde ve karın boşluğunda sıvı tespit etmişlerdir.

Brownlie ve Cob (1999), yaptıkları 10 yıllık araştırmada, CHF'li on sekiz köpeğin ilk muayenelerinde atriyal fibrilasyon (AF) geçirildiğini tespit etmişlerdir. Tespit edilen diğer EKG anormallikleri ventriküller ve supraventriküler erken kasılmalar, birinci ve ikinci derece atriyoventriküler blok, P mitrale ve sol ön fasiküller ve sağ dal blokları kaydetmişlerdir.

Bu çalışmada, kalp yetmezliği bulunan (n=20) köpeklerden; 4 hastada (%20) ventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon 5 hastada (%20) tespit edildi. Sağ dal blokları 3 hastada (%15) kaydedildi. Radyografik muayene de 12 hastada (%60) kalp boyutlarında büyüme görüldü. Ultrasonografik muayenede 5 hastada (%20) sol ventrikül dilatasyonu kaydedildi. Bu bulgular, Brownlie ve Cob (1999) ile Ok ve arkadaşlarının (2010) yapmış oldukları çalışmalarda gözlemledikleri bulgular ile benzerlik göstermektedir.

Dilate kardiyomiyopati bulunan köpeklerde, Sol atrium ya da ventrikülün sistolik ve diyastolik iç çapları, mitral kapak E noktası ile inter ventriküler septum uzaklığı ve eğer sağ ventrikül etkilenmiş ise sağ ventrikül iç çapının artışı ile birlikte ventriküler kasılma gücünde azalmaya (hipokinezi) bağlı M-mod ekokardiyografik anormallikler olduğu belirtilmiştir. DCM'ye bağlı olarak görülen belirgin kalp yetmezliği olan köpeklerin EKG sonuçlarında çoğunlukla, sol ventriküler genişleme, yüksek

amplitüdü R dalgası, genişlemiş QRS kompleksi ve genişlemiş P dalgası karşılaşılır. (Onmaz, vd., 2011)

Bu çalışmada, 5 hastada düzensiz mitral kapak hareketleri, LA da dilatasyon, EF değerinde azalma, ilerleyici atriyal fibrilasyon (AF) ve sol ventrikül dilatasyonu görüldü. AF' de genişleme görüldü. Bu belirtilere ek olarak 2 hastada (%10) LV çapında artış görüldü. EKG'de nadiren ventriküler aritmiler, kardiyak aritmi, atrial fibrilyal fibrilasyon, düzensiz R dalgası, QRS kompleksinde anormal ve 3 hastada (%15) QRS kompleksinde uzama kaydedildi. 2 hastada (%10) QRS kompleksi küçük kaydedildi.

Gönül ve arkadaşları (2017), 10 kardiyak dispneli,10 respiratorik dispneli ve 10 sağlıklı köpek üzerinde yaptıkları araştırmada, hematolojik ve biyokimyasal analiz sonuçlarına bakmışlardır. Sırası ile kardiyak dispneli ve respiratorik dispneli köpeklerde yaptıkları analizlerin ortalama sonuçları; Ure (mg/dL): 29.75 - 24.25, Kreatinin (mg/dL): 0.82 - 0.85, ALT (IU/L): 40.25 - 44, ALP (IU/L): 58.75 - 64.25,- GGT (IU/L): 4.75 - 4.25, Kolesterol (mg/dl): 209.75 - 237.50 olarak kaydetmişlerdir ve bu analiz sonuçları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görmediklerini belirtmişlerdir.

Bu çalışmada 20 kalp yetmezliği bulunan köpekte hematolojik ve biyokimyasal analizlere bakıldı. Bakılan biyokimyasal analizlerde; BUN-P (mg/dL) ortalama 24,885 (min. 17 - max. 35.7) TP-P III (g/dL) ortalama 6,886 (min. 5,1 - max. 11,2), ALP-III (IU/L) ortalama 77,605 (min. 30,8 - max. 236,8), GGT-P III (IU/L) ortalama 9,88 (min. 3,8 - max. 14), T. BİL III (mg/dL) ortalama 0,32 (min. 0,1 - max. 0,5), ALB-P (g/dL) ortalama 5,485 (min. 2,5 - max. 24,8), CRE-P III (mg/dL) ortalama 1,27 (min. 0,48 - max. 2,32), GPT/ALT-P (IU/L) ortalama 46,7 (min. 16 - max. 78), TCHO-P III ortalama 285,7 (min. 114 - max. 785) olarak kaydedildi. Kontrol grubunda (n=10) olan sağlıklı köpekler de yapılan hematolojik analiz sonuçlarında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu sonuçlar Gönül ve arkadaşlarının çalışmasını desteklemektedir.

Gönül ve arkadaşları (2017), NT-proBNP'nin ölçülmesinin, dispne, öksürme, pulmoner ödem gibi klinik belirtilerin non-kardiyak respiratorik stresten kardiyak kaynaklı olanların ayırt edilebilmesi, kalp hastalığının şiddetinin belirlenmesi, konjestif kalp yetmezliğinin başlangıcının tahmin edilmesi, dilate kardiyomyopati ve

miksomatöz mitral kapak hastalıklarında öngörüm bilgilerinin sağlanmasında ve tedavi kararının verilmesinde yardımcı ve yararlı olabileceğini belirtmişlerdir.

Raffan ve arkadaşları (2009), N-terminal pro-B tipi natriüretik peptid (NT- proBNP), beşeri hekimlikte prognostik bir gösterge olarak ve hastalığın ilerlemesini izlemek için nefes darlığının kardiyak ve kardiyak olmayan nedenlerini ayırt etmek için kullanıldığını ve yapılan çalışmalar da, NT-proBNP'nin son zamanlarda kalp hastalığı olan köpeklerde arttığının gözlemlendiğini belirtmişlerdir.

Bu çalışmada CHF'li köpeklerde NT- proBNP değerlerine bakıldı. NT-proBNP (pmol/L) değerleri ortalama 1105,565 (min. 382,7 - max. 1919,1) olarak hesaplandı ve sağlıklı köpeklere göre NT-proBNP değerinin arttığı gözlemlendi. Buna karşın kontrol grubunda NT-proBNP değeri riskli ya da anormal değerlerde saptanmadı ve bu bulgular Raffan ve arkadaşlarının (2009) çalışmasındaki bulgular ile benzer olarak uyumlu bulundu

Jougasaki ve arkadaşları (2001) enfarktüs sonrası kalp yetmezliği sırasında sıçan ventrikülünde ADM ve ADM reseptör sisteminin arttığını belirtmişlerdir. Etöz ve Büyükcöskün (2005) ADM'nin plazma konsantrasyonunun çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda arttığı gözlemlenmiştir. Aynı şekilde, Voors ve arkadaşları (2019) akut kalp yetmezliği olan hastalarda ADM miktarının kuvvetli bir şekilde yükseldiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada, yukarıda anılan araştırmalarla uyumlu olarak kalp yetmezliği tanısı bulunan köpeklerde kan serumundan ölçülen adrenomedullin (ADM) seviyelerinin arttığı görüldü.

Kanno ve arkadaşları (2012) mitral yetersizlik bulunan hayvanlarda dolaşımdaki ADM konsantrasyonları ile ilgili verileri yetersiz bulmuşlardır. Aynı şekilde, konjestif kalp yetmezliği (CHF) olan insanlarda yüksek plazma ADM konsantrasyonları bildirilmiştir. Köpek kalp yetmezliği örneklerinde ADM konsantrasyonları hakkındaki raporları az sayıda bulmuşlardır. CHF'li köpeklerde dolaşımdaki ADM konsantrasyonları hala belirlenmediğini ve ADM'nin CHF'li köpeklerin tanısında yararlı bir biyobelirteç olma potansiyeline sahip olup olmadığı bilinmemekte olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada literatürü destekler nitelikte mitral kapak yetersizliği bulunan 10 olguda (%50) ADM seviyesinin yüksek olduğu saptandı.

Jougasaki ve arkadaşları (2001), kalp yetmezliği bulunan 17 erkek köpek üzerinde yaptıkları çalışmada, radyoimmünoassay, immünohistokimya, in situ hibridizasyon ve

Northern blot analizi yöntemleriyle pacing ile indüklenen deneysel CHF'nin bir hayvan modelinde dolaşımdaki ve ventriküler ADM'nin aktivasyonunu gösterdiğini belirtmişlerdir. İmmünohistokimya ve in situ hibridizasyon, radyoimmunoassay ile belirlenen ventriküler ADM konsantrasyonlarındaki artışlarla bağlantılı olarak ventriküler miyositlerde artmış ADM ekspresyonunu kaydetmişlerdir. Yaptığımız çalışmada, konjestif kalp yetmezliği (CHF) bulunan 20 köpekte ADM seviyesi incelendi ve kandaki ADM konsantrasyonlarında artış tespit edildi.

Haehling ve arkadaşları (2010), yaptıkları çalışmada kalp yetmezliği bulunan insanlarda NT-proBNP'nin prognostik değerinin MR-proADM ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. NT-proBNP değerinin, temel model olarak MR-proADM'ye göre destekleyici bir prognostik faktör olmadığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada, çalışma grubundaki hastaların NT-proBNP değerlerine bakıldı. Kalp yetmezliği bulunan köpeklerde artmış gözlenen ADM değeriyle orantılı olarak NT-proBNP değerinin de arttığı gözlemlendi.

Hinson ve arkadaşları (2000), adrenomedullin'deki sistemik artışların yerel üretim ve etki alanlarından bir taşmayı yansıtmadığı veya belirli koşullarda artan plazma adrenomedullinin vasküler dirençte genel bir düşüşe ve kan basıncında bir düşüşe neden olan hormonal bir işlevi olup olmadığı konusunun henüz bilinmediğini savunmuşlardır.

Haehling ve arkadaşları (2010), MR-proADM'nin, düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), New York kalp derneği (NYHA) sınıfı, kreatinin, yaş veya NT-proBNP gibi belirlenmiş belirteçlerden bağımsız olarak, CHF'li hastalarda mortalitenin bir göstergesi olduğunu savunmuşlardır.

Hinson ve arkadaşları (2000), yüksek adrenomedullin'in patolojinin bir nedeni olmaktan çok bir sonucu olduğunu ve adrenomedullinde ki sistemik artışların yerel üretim ve etki alanlarından bir taşmayı yansıtmadığını veya belirli koşullarda artan plazma adrenomedullinin genel vasküler dirençte ve kan basıncında olan düşüşe sebebiyet veren hormonal bir işlevinin olup olmadığının belli olmadığını savunmuşlardır.

Voors ve arkadaşları (2019), biyolojik olarak aktif ADM'yi (biyo-ADM) spesifik olarak ölçen yeni bir immünojenik test geliştirildiğini ve bu immünojenik testin ADM, doku tıkanıklığı için bir biyobelirteç haline gelebileceğini öne sürmüşlerdir.

ADM'nin en umut verici klinik uygulaması ise, kardiyovasküler hastalıklarda bir biyobelirteç olarak proadrenomedullinin plazma seviyesinde bir ölçüm yöntemi olarak değerlendirilmesidir. Koroner arter hastalığı veya kalp yetmezliği olan hastalarda prognoz ve sağkalım için proadrenomedüllin seviyesi iyi bir belirteçtir (Beetowski ve Jamroz, 2004).

İçen ve arkadaşları (2009), kalp yetmezliğinin kesin tanısını koyacak bir kan testinin bulunmadığını buna karşın biyobelireç olarak adlandırılan dolaşımda bulunan hormon ve enzimlerin, kalp yetmezliklerinin tanısında kullanılabilecek bir biyobelirteç olabileceğinden bahsetmişlerdir. Ayrıca kalp hastalarının patofizyolojisinde miyokarttaki hücre dejenerasyonunu gösteren iki önemli test tipi bulunduğunu ve bunların nörohormonal ya da yangı belirteci olduğunu belirtmişlerdir.

Yapmış olduğumuz bu çalışma, güçlü vazodilatör aktiviteye sahip bir nörohumoral faktör olarak da tanımlanan ADM'nin, CHF'nin ilerlemesinde nörohumoral aktivasyonda potansiyel bir rolü olduğunu desteklemektedir. Sonuç olarak günümüzde Veteriner sahada köpeklerde gözlenen kalp yetmezliklerinin tanı ve takibinde hala zorluklar yaşandığı aşikar bir durumdur. Bu çalışma ile serum ADM ölçümlerinin köpeklerde kalp yetmezliğinin tanısına ve hastalığın patogenezinine ışık tutabileceği ön görülmekle birlikte gelecekte daha ileri bilimsel çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

- A. A. Voors, D. Kremer, C. Geven, J. M. ter Maaten, J. Struck, A. Bergmann, P. Pickkers, M. Metra, A. Mebazaa, H.-D. Düngen, J. Butler, Adrenomedullin in heart failure: pathophysiology and therapeutic application, *Heart Failure*, Volume21, Issue2, February 2019, Pages 163-171
- A. B. Saunders, Key considerations in the approach to congenital heart disease in dogs and cats, *JASP*, Volume62, Issue8, August 2021, Pages 613-623
- A. Beaumier, J. E. Rush, V. K. Yang, L. M. Freeman, Clinical findings and survival time in dogs with advanced heart failure, *J Vet Intern Med.* 2018;32:944–950.
- A. C. Meyers, E. E. Edwards, J. P. Sanders, A. B. Saunders, S. A. Hamer, Fatal Chagas myocarditis in government working dogs in the southern United States: Cross-reactivity and differential diagnoses in five cases across six months, t: Department of Veterinary Integrative Biosciences, Texas A&M College of Veterinary Medicine and Biomedical Sciences, 4458 TAMU, College Station, TX 77843-4458, USA, Received 17 August 2020; Accepted 12 February 2021
- A. C. Onmaz, M. Kibar, V. Güneş, A. Atasever, G. ATALAN, DilatE Kardiyomiyopati İki Adet Köpekte Klinik, Radyolojik Elektrokardiyografi ve Ekokardiyografik Bulgular, Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal Of Health Sciences) 20(3) 247 – 255 (2011)
- B. Çam Etöz, N. İşbil Büyükcoşkun, Adrenomedullin ve Etkileri, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 31,2005 (2) 127 – 132, 200
- B. W. Keene, C. E. Atkins, J. D. Bonagura, P. R. Fox, J. Häggström, V. L. Fuentes, M. A. Oyama, J. E. Rush, R. Stepien, M. Uechi, ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs, *J Vet Intern Med.* 2019 May-Jun; 33(3): 1127–1140. Published online 2019 Apr 11. doi: 10.1111/jvim.15488
- B. Verk, A. N. Svete, J. Salobir, V. Rezar, A. D. Petrič, Markers of oxidative stress in dogs with heart failure, *Journal of Veterinary Diagnostic, Investigation* Volume 29, Issue 5, september 2017, Pages 636-644
- B. Temmesfeld-Wollbrück, Hocke AC, Suttorp N, Hippenstiel S. Adrenomedullinand endothelial barrier function, *Thromb Haemost* 2007;98:944–951
- C. Geven, M. Kox, P. Pickkers, (2018) Adrenomedullin and Adrenomedullin-Targeted Therapy As Treatment Strategies Relevant for Sepsis. *Front. Immunol.* 9:292. doi: 10.3389/fimmu.2018.00292

- C. R. Parrish, Pathogenesis of feline panleukopenia virus and canine parvovirus, *Baillidre' s Clinical Haematology*-- 57 Vol. 8, No. 1, March 1995
- D. F. Patterson, Pathologic and Genetic Studies of Congenital Heart Disease in the Dog, *Comparative Pathology of the Heart Adv. Cardiol.*, vol. 13, pp. 210--249 (Karger, Basel 1974)
- D. Cihakova, N. R. Rose, Pathogenesis of Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy, *Advances in Immunology*, Volume 99, ISSN 0065-2776, DOI: 10.1016/S0065-2776(08)00604-4
- E. Raffan, J. Loureiro, J. Dukes-McEwan, S. Fonfara, R. James, S. Swift, N. Bexfield, ME Herrtage ve J. Archer, The Cardiac Biomarker NT-proBNP Is Increased in Dogs with Azotemia, *J Vet Intern Med* 2009;23:1184–1189
- E. W. Fisher, Heart disease in the dog, 3. small Anirn. Pract. (1972) 13, 553-560, doi:10.1111/j.1748-5827.1972.tb06884.x
- G. Wess, Domenech, O., Dukes-McEwan, J., Häggström, J., & Gordon, S. (2017). European Society of Veterinary Cardiology screening guidelines for dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *Journal of Veterinary Cardiology*, 19(5), 405–415. doi:10.1016/j.jvc.2017.08.006
- H. K. Wong, T. T. Cheung, B. M. Y. Cheung, Adrenomedullin and Cardiovascular Diseases, *J R Soc Med Cardiovasc Dis* 2012;1:14
- H. İcen, Ö. Y. Çelik, A. Şimşek, kedi ve Köpeklerde Kardiyovasküler Hastalıkların Tanısında Natriüretik Peptidler'in Önemi, *YYU Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2009, 20(2), 85- 89
- I. Janus, A. Noszczyk-Nowak, M. Nowak, A. Cepiel, R. Ciaputa, U. Paławska, P. Dzięgiel, K. Jabłońska, Myocarditis in dogs: etiology, clinical and histopathological features (11 cases: 2007–2013), *Janus et al. Irish Veterinary Journal* (2014) 67:28, DOI 10.1186/s13620-014-0028-8
- İ. Aytekin, Evcil Hayvanlarda Kalp Yetmezliği ve Klinik Önemi, *Kocatepe Vet J* (2009) 2 (2): 49-55
- J. Beetowski, A. Jamroz, Adrenomedullin – what do we know 10 years since its discovery?, *Pol J. Pharmacol.* 2004, 56, 5 – 2
- J. P. Hinson, S. Kapas, D. M. Smith, Adrenomedullin, a Multifunctional Regulatory Peptide, *Endocrine Reviews*, 2000; 21(2): 138–167.
- J. Kato, K. Kobayashi, T. Etoh, M. Tanaka, K. Kitamura, T. Imamura, Y. Koiwaya, K. Kangawa, T. Eto, Plasma Adrenomedullin Concentration in Patients with Heart Failure, First Department of Internal Medicine, Miyazaki Medical College, Kiyotake, Miyazaki 1996;889-16; and the National Cardiovascular Center Research Institute (K.Ka.), Fujishirodai, Suita, Osaka 565, Japan

- J. Kato, T. Tsuruda, T. Kita, K. Kitamura, T. Eto, Adrenomedullin A Protective Factor for Blood Vessels, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2005;25:2480–2487
- J. Sakata, T. Shimokubo, K. Kitamura, M. Nishizono, Y. Iehiki, Kangawa, H. Matsuo, T. Eto, Distribution and characterization of immunoreactive rat adrenomedullin in tissue and plasma, FEBS Letters Volume 352, Issue 2, 26 September 1994, Pages 105-108
- J. Häggström, A. Boswood, M. O'Grady, O. Jöns, S. Smith, S. Swift, M. Borgarelli, B. Gavaghan, J.-G. Kresken, M. Patteson, B. Açıçak, CM Bussadori, T. Glaus, A. Kováčik, M. Rapp, RA Santilli, A. Tidholm, A. Eriksson, MC Belanger, M. Deinert, CJL Little, C. Kvart, A. French, M. Rønn-Landbo, G. Wess, AV Eggertsdóttir, ML O'Sullivan, M. Schneider, CW Lombard, J. Dukes-McEwan, R. Willis, A. Louvet ve R. DiFrancia, Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: the QUEST study, J Vet Inter Med 2008;22:1124–1135
- J. Cops, S. Haesen, B. D. Moor, W. Mullens, D. Hansen, Current animal models for the study of congestion in heart failure: an overview, Heart Failure Reviews (2019) 24:387–397
- J. Seo, L. Matthewman, D. Xia, J. Wilshaw, Y. Chang, D. J. Connolly, The gut microbiome in dogs with congestive heart failure: a pilot study, Scientific Reports (2020) 10:13777
- J. Guo, H. Jiang, K. Oguntuyo, B. Rios, Z. Boodram, N. Huebsch, Interplay of Genotype and Substrate Stiffness in Driving the Hypertrophic Cardiomyopathy Phenotype in iPSC-Micro-Heart Muscle Arrays, Biomedical Engineering Society, Vol. 14, No. 5, October 2021
- K. L. Baughman, Diagnosis of Myocarditis, Death of Dallas Criteria, Circulation. 2006;113:593–595
- K. Kitamura, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, Eto T. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. Biochem Biophys Res Commun 1993; 192:553-560
- K. Kobayashi, K. Kitamura, N. Hirayama, H. Date, T. Kashiwagi, I. Ikushima, Y. Hanada, Y. Nagatomo, M. Takenaga, T. Ishikawa, T. Imamura, Y. Koiwaya, T. Eto, Increased plasma adrenomedullin in acute myocardial infarction, American Heart Journal Volume 131, Issue 4, April 1996, Pages 676-680
- K. Kitamura, K. Kangawa, T. Eto, Adrenomedullin and PAMP: Discovery, Structures, and Cardiovascular Functions, Microscopy Research And Technique, 57:3–13(2002) DOI 10.1002/jemt.10052 ©2002 WILEY-LISS, INC.
- K. E. Schober, P. R. Fox, J. Abbott, E. Côté, V. Luis-Fuentes, J. N. Matos, J. A. Stern, L. Visser, K. F. Scollan, V. Chetboul, D. Schrope, T. Glaus, R. Santilli, R. Pariaut, R. Stepien, V. Arqued-Soubeyran, M. B. Toaldo, A. Estrada, K.

- MacDonald, E. T. Karlin, J. Rush, Retrospective evaluation of hypertrophic cardiomyopathy in 68 dogs, *J Vet Intern Med.* 2022;36:865–876.
- K. J. Freid, L. M. Freeman, J. E. Rush, S. M. Cunningham, M. S. Davis, E. T. Karlin, V. K. Yang, Retrospective study of dilated cardiomyopathy in dogs, *J Vet Intern Med.* 2021;35:58–67
- K. Shimizu, R. Suzuki, Y. Ikeda, Y. Mochizuki, T. Teshima, M. Michishita, H. Matsumoto, H. Koyama, A case of juvenile form of dilated cardiomyopathy in a 6-month-old Shiba Inu dog, *Can Vet J, Vol 63,* 2022;63:152–156
- L. T. Cooper Jr., Myocarditis, *N Engl J Med.* 2009 April 09; 360(15): 1526–1538. doi:10.1056/NEJMra0800028
- M. Ok, A. S. Öztürk, C. Er, Üç köpekte konjestif kalp yetmezliği, *Eurasian J Vet Sci,* 2010, 26, 1, 57-62
- M Jougasaki , D M Heublein, S M Sandberg, J C Burnett Jr, Attenuated natriuretic response to adrenomedullin in experimental heart failure, 2001 Mar;7(1):75-83. doi: 10.1054/jcaf.2001.23233.
- M. T Rademaker , C. J Charles, G. J S Cooper, D. H Coy, E. A Espiner, L. K Lewis, M G. Nicholls, A M. Richards, Combined angiotensin-converting enzyme inhibition and adrenomedullin in an ovine model of heart failure, *Clin Sci (Lond)* 2002 Jun;102(6):653-60.
- M. Kohno, T. Hanehira, H. Kano, T. Horio, K. Yokokawa, M. Ikeda, M. Minami, K. Yasunari, J. Yoshikawa, Plasma Adrenomedullin Concentrations in Essential Hypertension, *American Heart Association, Volume 27, Issue 1, January 1996; Pages 102-107* <https://doi.org/10.1161/01.HYP.27.1.102>
- M. LóJ, M. Garncarz, M. Jank, Genomic and genetic aspects of heart failure in dogs - a review, *Acta Vet Hung.* 2012 Mar;60(1):17-26. doi: 10.1556/AVet.2012.002.
- M. Washizu, Takemura, N., Machida, N., Nawa, H., Yamamoto, T., Mitake, H., & Washizu, T. (2003). Hypertrophic Cardiomyopathy in an Aged Dog. *Journal of Veterinary Medical Science*, 65(6), 753–756. doi:10.1292/jvms.65.753
- M. Borgarelli, Ferasin, L., Lamb, K., Bussadori, C., Chiavegato, D., D’Agnolo, G., ... Baron Toaldo, M. (2020). DELay of appearance of sYmptoms of canine degenerative mitral valve disease treated with spironolactone and benazepril: The DELAY study. *Journal of Veterinary Cardiology.* doi:10.1016/j.jvc.2019.12.002
- M. Borgarelli, J. Haggstrom, Canine Degenerative Myxomatous Mitral Valve Disease: Natural History, Clinical Presentation and Therapy, *Vet Clin Small Anim* 40 (2010) 651–663
- M. R. O’Grady, M. L. O’Sullivan, Dilated cardiomyopathy: an update, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 34 (2004) 1187–1207

- M. Chauhan, A. Betancourt, M. Balakrishnan, A. Mishra, J. Espinosa, A. A. Shamshirsaz, K. tilki, M. Belfort, C. Yallampalli, Calcitonin Gene Related Peptide, Adrenomedullin, and Adrenomedullin 2 Function in Uterine Artery During Human Pregnancy, National Library of Medicine, Endocrinology, 2022 Jan 1;163(1):bqab204. doi: 10.1210/endo/bqab204.
- M. Özenci, Akut miyokardit tanısının kardiyolojinin en zorlandığı konulardan biridir, Kalp Yetersizliği Elektronik Haber Bülteni Yıl: 1 Sayı: 3 / 2008
- M. Jougasaki, J. A. Grantham, M. M.Redfield, J. C.Burnett Jr, Regulation of cardiac adrenomedullin in heart failure, Peptides, Volume 22, Issue 11, November 2001, Pages 1841-1850
- M. Jougasaki, J. C. Burnett Jr., Adrenomedullin: potential in physiology and pathophysiology, LIFE SCIENCES, Volume 66, Issue 10, 28 January 2000, Pages 855-872.
- N. Nagaya, T. Nishikimi, M. Uematsu, T. Satoh, H. Oya, S. Kyotani, F Sakamaki, K. Ueno, N. Nakanishi, K. Miyatake, K. Kangawa, Haemodynamic and hormonal effects of adrenomedullin in patients with pulmonary hypertension, Heart 2000;84:653–658
- N. Kanno, K. Asano, K. Teshima, M. Seki, K. Edamura, M. Uechi, S. Tanaka, Plasma Adrenomedullin Concentration in Dogs with Myxomatous Mitral Valvular Disease, Laboratories of Veterinary Surgery, Department of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture, Miyazaki University, 1–1 Gakuen Kibanadai Nishi, Miyazaki, 2012; 889–2192, Japan.
- N. J. Summerfield, A. Boswood, M. R. O’Grady, S. G. Gordon, J. Dukes-McEwan, M. A. Oyama, S. Smith, M. Patteson, A. T. French, G. J. Culshaw, L. Braz-Ruivo, A. Estrada, M. L. O’Sullivan, J. Loureiro, R. Willis, and P. Watson, Efficacy of Pimobendan in the Prevention of Congestive Heart Failure or Sudden Death in Doberman Pinschers with Preclinical Dilated Cardiomyopathy (The PROTECT Study), J Vet Intern Med 2012;26:1337–1349
- O. D. Arkadievich, Metabolic markers of myocardium insulin resistance in dogs with heart failure, Open Veterinary Journal, (2020), Vol. 10(4): 363–370
- P. Levent, Kalp Yetmezlikli Köpeklerde Hemostazisin Değerlendirilmesine Yeni Bir Yaklaşım: Platelet Proteomik Profili, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Doktora Tezi, Bursa 2019
- P. Levent, M. Kocatürk, E. Akgün, A. Sarıl, Ö. Çevik, A. T. Baykal, R. Tanaka, J. J. Ceron, Z. Yılmaz, Platelet proteome changes in dogs with congestive heart failure, BMC Vet Res 2020 Nov 30;16(1):466. doi: 10.1186/s12917-020-02692-x.
- R. Schönauer, S. Els-Heindl, A. G. Beck-Sickinger, Adrenomedullin–new perspectives of a potent peptide hormone, Published online in Wiley Online Library: 2 February 2017; 23: 472–485

- R. Gönül, L. Koenhemi, K. Yıldız, O. İskefli, E. OR, Dispneli Köpeklerin Ayırıcı Tanısında Kullanılan Troponin I ve NT-proBNP Düzeylerinin Immuno Assay Rotatorik Test Kitleri ve Cihazı ile Belirlenebilirliğinin İncelenmesi, F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg. 2017; 31 (1): 39 - 42
- S. Liu, B. J. Maron, L. P. Tilley, Hypertrophic Cardiomyopathy in the Dog, American Journal of Pathology, Vol. 94, No. 3 March 1979
- S. G. Gordon, A. B. Saunders, S. R. Wesselowski, Asymptomatic Canine Degenerative Valve Disease. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 47(5),2022. 955-975
- S. B. Lucina, A. P. Sarraff, M. Wolf, V. B. C. Silva, M. G. Sousa, T. R. Froes, Congenital heart disease in dogs: a retrospective study of 95 cases, Journal Pre-proof, S1938-9736(2020)30103-3
- S. Travers, L. Martinerie, Q. Xue, J. Perrot, S. Viengchareun, K. M. Caron, E. S. Blakeney, P. Boileau, M. Lombès, E. Pussard, Adrenomedullin: new inhibitory regulator for cortisol synthesis and secretion, in Journal of Endocrinology, Volume 251: Issue 1 (2021), Pages 97–109
- S. v. Haehling, G. S. Filippatos, J. Papassotiriou, M. Cicoira, E. A. Jankowska, W. Doehner, P. Rozentryt, C. Vassanelli, J. Struck, W. Banasiak, P. Ponikowski, D. Kremastinos, A. Bergman, N. G. Morgenthaler, S. D. Anker, Mid-regional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure, European Journal of Heart Failure Volume 12, Issue 5 May 2010 Pages 417-525
- S. E. Brownlie, m. A. Cob, Observations on the development of congestive heart failure in Irish wolfhounds with dilated cardiomyopathy, Journal of Small Animal Practice (1999), 40, 371-377
- T. C. DeFrancesco, J. L. Ward, Focused Canine Cardiac Ultrasound, Vet Clin Small Anim- (2021) <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2021.07.005>
- T. Eto, J. Kato, K. Kitamura, Regulation of adrenomedullin production and secretion in the cardiovascular system, Volume 112, Issue 1-3, April 15, 2003, Page 61-69.
- T. Koyama, T. Sakurai, A. Kamiyoshi, Y. Ichikawa-Shindo, H. Kawate, T. Shindo, Adrenomedullin-RAMP2 System in Vascular Endothelial Cells, 2015, Volume 22, Issue 7, pages 647-653.

ÖZGEÇMİŞ

