



T.C.

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ**

**HİPERTROFİK KARDİYOMİYOPATİ VE ARTERİYEL
TROMBOEMBOLİLİ KEDİLERDE TİYOL DİSÜLFİT DENGESİ
VE İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN SEVİYELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

CANSU TOKSÖZ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Serkal GAZYAĞCI

KIRIKKALE-2023



T.C.

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ**

**HİPERTROFİK KARDİYOMİYOPATİ VE ARTERİYEL
TROMBOEMBOLİLİ KEDİLERDE TİYOL DİSÜLFİT DENGESİ
VE İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN SEVİYELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

CANSU TOKSÖZ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Serkal GAZYAĞCI

KIRIKKALE-2023

Cansu TOKSÖZ tarafından hazırlanan “HİPERTROFİK KARDİYOMİYOPATİ VE ARTERİYEL TROMBOEMBOLİLİ KEDİLERDE TİYOL DİSÜLFİT DENGESİ VE İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman:

Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale Üniversitesi

İmza

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

Başkan:

Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi

İmza

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

Üye:

Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale Üniversitesi

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

Üye:

Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale Üniversitesi

İmza

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

Tez Savunma Tarihi: 11/01/2023

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

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYANI

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

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

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

Cansu TOKSÖZ

11/01/2023

ÖZET

HIPERTROFİK KARDİYOMİYOPATI VE ARTERİYEL TROMBOEMBOLİLİ KEDİLERDE TIYOL DISÜLFİT DENGESİ VE İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMIN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Kırıkkale Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Serkal GAZYAĞCI

Ocak 2023 47 sayfa

Bu çalışmada amaç oksidatif stresi değerlendirmek için tiyol disülfid dengesinde (TDH) meydana gelen değişiklikler ve iskemi modifiye albumin (IMA) seviyelerinin hipertrofik kardiyomiyopatili, arteriyel tromboembolili ve sağlıklı kedilerde değerlendirilmesidir. Kedilerde en yaygın görülen kalp hastalıklarından olan hipertrofik kardiyomiyopati ve bunun en ölümcül komplikasyonlarından olan arteriyel tromboemboli ile ilgili oksidatif stres çalışması çok azdır. Oksidatif stresin kardiyomiyopatilerin patogeneğinde ve hastalığın seyrinde büyük önem taşıdığı bilinmektedir. Günümüzde beşeri hekimlikte oksidatif stres parametrelerinin aktif kullanımına dair pek çok çalışma mevcuttur. Son yıllarda tiyol disülfid seviyesi ve iskemi modifiye albumin seviyelerinde ki değişimin teşhis ve prognoz tayini için önemi anlaşılmaktadır. Hayvanlarda tiyol disülfid dengesi ve iskemi modifiye albumin seviyesini kardiyolojik hastalıklarda değerlendiren az sayıda çalışma vardır fakat kedilerde hipertrofik kardiyomiyopatide değerlendiren çalışma mevcut değildir.

Materyal ve yöntem: Bu çalışmada sol ventrikül interventriküler duvar kalınlığı (IVSd) ve sol ventrikül serbest duvar kalınlığı (LVWd) 6mm' den kalın olan kediler (n=11) hipertrofik kardiyomiyopatili kabul edilerek çalışmaya dahil edildi. Anemnez, fiziksel muayene ve şüpheli ekokardiyografik muayene sonuçları ile arteriyel tromboembolili kediler (n=11) tespit edilerek çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubuna genel muanelerinde ve ekokardiyografik muayeneleri sonucu sağlıklı olduğu tespit edilen kediler (n=10) dahil edildi. Hayvanlardan serum biyokimyasal kan testleri amacıyla alınan kan örneklerinden artan serum örnekleri -80°C 'de saklandıktan sonra tüm parametreler aynı seansta ve aynı serum örneğinde çalışıldı. Erel ve Neşelioğlu'nun tarafından geliştirilen yöntemle serum natif tiyol (Nt), total tiyol (Tt), disülfid (Dis), % disülfid/total tiyol (%Dis/Tt) ve %

disülfid/natif tiyol (%Dis/Nt) oranı ölçüldü. IMA düzeyleri Bar-Or ve ark. tarafından oluşturulan yeni yöntemle değerlendirildi.

Tiyol disülfid dengesi ile alakalı parametreleri incelediğimizde Tukey'in çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre natif tiyol değişkeni açısından HCM ile SAG arasında ($p=0,0180$), ATE ile SAG arasında ($p<0,0001$), total tiyol değişkeni açısından da natif tiyolde oluşan tabloya paralel olarak yine HCM ile SAG arasında ($p=0,0213$), ATE ile SAG arasında ($p=0,0002$) istatistiki olarak anlamlı fark bulunurken (çizelge4), her iki değişken açısından da HCM ve ATE grubu arasında herhangi bir fark oluşmadığı görülmüştür. TDH'nin diğer parametrelerinde gruplar arasında herhangi bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre en yüksek Nt seviyesinin sağlıklı grupta olduğu, HCMg'da daha düşük ve en düşük olarak da ATEg'da olduğu görüldü. Tt seviyelerinde de beklendiği üzere; Nt seviyeleriyle korele değişiklikler oluştu. Dis seviyeleri ise en düşük SAGg'da görülürken, en yüksek ATEg'da belirlendi. %Dis/Nt ve %Dis/Tt oranlarının ise Dis seviyelerinde oluşan sonuca benzer şekilde olduğu belirlendi. Nt ve Tt için yapılan çoklu karşılaştırma testleri sonucunda SAGg ile karşılaştırıldığında HCMg ve ATEg'da söz konusu parametrelerin daha düşük olduğu ve bu farkın istatistiki olarak anlamlı olduğu görülmektedir. Dis, %Dis/Nt ve %Dis/Tt sonuçlarının tiyol sonuçlarından farklı olarak, en yüksek Dis seviyesinin ATEg'da olduğu tespit edildi. Fakat oluşan bu değişikliğin istatistiki olarak anlamlı olmadığı görüldü. IMA seviyelerinin SAGg'da en düşük, HCMg' daha yüksek ve ATEg'da en yüksek olduğu, ancak bu farkın istatistiki olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,5$).

Anahtar Kelimeler: Kedi, Kardiyomiyopati, Tiyol, Albumin, İskemi, Emboli.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THIOL DISULFIDE BALANCE AND ISCHEMIA-MODIFIED ALBUMIN LEVELS IN CATS WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY AND ARTERIAL THROMBOEMBOLISM

Kırıkkale University

Institute Of Health Science

Department of Internal Medicine

Advisor: Prof. Dr. Serkal GAZYAĞCI

January 2023 47 pages

The aim of this study is to evaluate changes in thiol disulfide homeostasis (TDH) and ischemia modified albumin (IMA) levels in cats with hypertrophic cardiomyopathy, arterial thromboembolism and healthy cats to evaluate oxidative stress. Oxidative stress studies on hypertrophic cardiomyopathy, one of the most common heart diseases in cats, and arterial thromboembolism, one of its deadliest complications, are very scarce. It is known that oxidative stress is of great importance in the pathogenesis of cardiomyopathies and in the course of the disease. Today, there are many studies on the active use of oxidative stress parameters in human medicine. In recent years, the importance of changes in thiol disulfide level and ischemia modified albumin levels for diagnosis and prognosis has been understood. There are few studies evaluating thiol disulfide balance and ischemia modified albumin level in animals in cardiological diseases, but there are no studies evaluating hypertrophic cardiomyopathy in cats.

Material method: In this study, cats (n=11) with left ventricular interventricular wall thickness (IVSd) and left ventricular free wall thickness (LVWd) greater than 6 mm were considered to have hypertrophic cardiomyopathy and were included in the study. Cats with arterial thromboembolism (n=11) were identified and included in the study, based on anamnesis, physical examination, and suspicious echocardiographic examination results. Cats (n=10) who were found to be healthy as a result of their general examinations and echocardiographic examinations were included in the control group. After the remaining serum samples from the blood samples taken from the animals for serum biochemical blood tests were stored at -80oC, all parameters were studied in the same session and in the same serum sample. With the method developed by Erel and Neseliođlu, serum native thiol (Nt), total thiol (Tt), disulfide (Dis), % disulfide/total thiol (%Dis/Tt) and % disulfide/native thiol (%Dis/Nt) ratio measured. IMA levels Bar-Or et al. evaluated by the new method created by When we examined the parameters related to thiol disulfide

balance, according to Tukey's multiple comparison results, between HCM and SAG in terms of native thiol variable ($p=0.0180$), between ATE and SAG ($p<0.0001$), and in terms of total thiol variable in native thiol.

Parallel to the table, while there was a statistically significant difference between HCM and SAG ($P=0.0213$), ATE and SAG ($P=0.0002$) (table4), there was no difference between HCM and ATE groups in terms of both variables. seen. It was determined that there was no difference between the groups in other parameters of TDH. According to the results obtained in this study, it was seen that the highest Nt level was in the healthy group, lower in HCMg and lowest in ATEg. As expected at Tt levels; There were changes that correlated with Nt levels. Dis levels were the lowest in SAGg and the highest in ATEg. It was determined that %Dis/Nt and %Dis/Tt ratios were similar to the results in Dis levels. As a result of the multiple comparison tests for Nt and Tt, when compared with SAGg, it is seen that these parameters are lower in HCMg and ATEg and this difference is statistically significant. Dis, %Dis/Nt and %Dis/Tt results were different from the thiol results, the highest Dis level was found in ATEg. However, this change was not found to be statistically significant. It was observed that IMA levels were lowest in SAGg, higher in HCMg and highest in ATEg, but this difference was not statistically significant ($p>0.5$).

Key Words: Cat, Cardiomyopathy, Embolic, Thiol, Albumine, Ischemia.

TEŞEKKÜR

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de kedilerde en sık karşılaşılan ve sıklıkla ölümcül olabilen kardiyomiyopati fenotipi hipertrofik kardiyomiyopatidir. Hipertrofik kardiyomiyopatili ve/veya arteriyal tromboembolili kedilerde tiyol disülfid ve iskemi modifiye albumin seviyesi ile ilgili ayrıntılı bir çalışma mevcut değildir. Kedilerde görülen en yaygın kalp hastalığı olan hipertrofik kardiyomiyopati ve bunun ölümcül komplikasyonlarından olan arteriyal tromboemboli ülkemizde özel kliniklerde ve fakülte hastanemizde sıklıkla görülmektedir.

Bu çalışmada hipertrofik kardiyomiyopatili ve/veya arteriyal tromboembolili kedilerde önemli oksidatif stres parametrelerinden olan tiyol disülfid dengesi (TDD) ve iskemi modifiye albumin (IMA) seviyeleri ölçülerek oksidatif stres durumunun ve tayini yapılarak bu konuyla ilgili literatüre katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

Bu araştırma konusunun seçimi, planlanması, araştırılması, yürütülmesi ve oluşumunda her türlü bilgi ve tecrübesinden yararlandığım danışmanım Prof. Dr. Serkal GAZYAĞCI'ya teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimini almış olduğum Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında görevli öğretim üyeleri; Sayın Prof. Dr. Buğrahan Bekir YAĞCI, Prof. Dr. Naci ÖCAL, Doç. Dr. Sibel YASA DURU, Dr. Öğr. Üyesi Erdal kara, Dr. Öğr. Üyesi Yasin PARLATIR, Dr. Öğr. Üyesi Yasin şenel ve meslektaşlarıma teşekkür ederim. Ayrıca Ankara Üniversitesinde öğretim üyesi olan Dr. Öğr. Üyesi Osman Safa TERZİ'ye bana verdiği tüm emeklere ve Prof. Dr. Ebubekir CEYLAN'a çalışma boyunca verdiği destekler nedeniyle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
ÇİZELGELER DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Kedilerde Kalp Anatomisi	1
1.2. Hipertrofik Kardiyomiyopati	4
1.3. Arteriyel Tromboemboli	7
1.4. Oksidatif Stres	10
1.4.1. Kardiyovasküler Sistemde Oksidatif Stres	11
1.4.2. Antioksidan Maddeler	11
1.4.3. Oksidatif Stres Parametreleri	13
1.4.3.1. Süperoksit Dismutaz	13
1.4.3.2. Katalaz	14
1.4.3.3. Glutatyon Peroksidaz	14
1.4.3.4. Tiyol Disülfit	14
1.4.3.4.1. Dinamik Tiyol Disülfid Homeostazi	15
1.4.3.4.2. Kardiyak Hastalıklarda Tiyol Disülfid İlişkisi	16

1.4.3.5. İskemi Modifiye Albumin.....	16
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	18
2.1. Hayvanlar	18
2.1.1. Ekokardiyografik Muayene	19
2.1.2. Kan Analizleri.....	21
3. SONUÇLAR	22
4. TARTIŞMA	27
KAYNAKÇA	31
ÖZGEÇMİŞ.....	47

KISALTMALAR DİZİNİ

HCM	Hipertrofik Kardiyomiyopati
ATE	Arteriyel Tromboemboli
RCM	Restriktif (kısıtlayıcı) Kardiyomiyopati
UCM	Sınıflandırılmamış Kardiyomiyopati
ARVC	Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomiyopati
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
SATE	Arteriyel Tromboembolizm
FATE	Kedi Arteriyel Tromboembolizmi
CE	Kardiyojenik Emboli
USG	Ultrason Muayenesi
EKO	Ekokardiyografide
SATE	Sistemik Arteriyel Tromboembolizm
FATE	Kedi Arteriyel Tromboembolizmi
ROS	Serbest Oksijen Türleri
CoQ10	Koenzim Q10
TAC	Toplam Antioksidan Kapasitesinin
SOD	Süperoksit Dismutazlar
GSH	Redükte Glutasyon
GSSG	Okside Glutasyon

-SH	Tiyol Grubu
SH	Sülfidril
TDH	Dinamik Tiyol-Disülfid Homeostazi
Nt	Natif Tiyol
Tt	Total tiyol
COP	Kolloid Ozmotik Basıncın
IMA	İskemi Modifiye Albumin
ACB	Albümin Kobalt Bağlama
FDA	Gıda ve İlaç Dairesi
DVT	Derin Ven Trombusu
LVIDd	Sol Ventrikülün Diyastol Sonu İç Çapı
LVPWd	Sol Ventrikül Serbest Duvarının Diyastol Sonu Kalınlığı
IVSs	İnterventriküler Septumun Sistol Sonu Kalınlığı
LVIDs	Sol Ventrikülün Sistol Sonu İç Çapı
LVPWs	Sol Ventrikül Serbest Duvarının Sistol Sonu Kalınlığı
HR	Kalp Atış Hızı
EDV	Diyastol Sonu Hacim
ESV	Sistol Sonu Hacim
SV	Atım Hacmi
CO	Kardiyak Output
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
FS	Fraksiyonel Kısalma
la fs%	Sol Atriyum Azalmış Kısa Aks

LA	Sol Atriyum
AO	Aort
ACVIM	American College Of Veterinary Internal Medicine
DİS	Disülfid
%Dis/Tt	% Disülfid/Total Tiyo
%Dis/Nt	%Disülfid/Natif Tiyo
SAGg	Sağlıklı Hayvan Grubu
HCMg	Hipertrofik Kardiyomiyopatili Hayvan Grubu
ATEg	Arteriyel Tromboembolili Hayvan Gurubu
NAC	N-asetilsistein

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. A sol ventrikül, B sağ ventrikül, C sol atriyum, D pulmoner kapak, F sağ atriyum, E mitral kapak, H korda tendinae, L aortik kapak, G tricüspit kapak, A' sol ventrikül serbest duvarı, B' interventriküler septum	2
1.2. A) Ultrasonografide kısa eksen hipertrofik kalp kası görünümü, B) ultrasonografide kısa aksen normal kalp kası görünümü diyastol sonu, C) hipertrofik bir kedi nekropsisinde kalp kası kesiti.....	6
1.3. Virchow triadı	8
1.4. İlyak-Aortik Bifürkasyo	9
1.5. ROS oluşumuna katkıda bulunan çoklu oksidan sistemler	10
2.1. A) M mode görüntü diyastol sonu sol ventrikül duvar kalınlığı ölçümü ventrikül duvar kalınlığı ölçümü, B) B mode görüntü diyastol sonu sol ventrikül duvar kalınlığı ölçümü	20

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. ATE'li kedilerde cinsiyet dağılımı.....	22
3.2. Grupların yaş bilgileri	23
3.3. HCM Nt ve HCM Tt korelasyon.....	23
3.4. HCM IMA korelasyon	24
3.5. M mode ekokardiyografi verilerinden; IVSd, LVPWd, La/Ao ortalamaları ve standart sapmaları.....	24
3.6. Tiyol disülfid dengesi ile alakalı parametrelerin, iskemi modifiye albumin seviyesinin (IMA), kreatin (CK) ve kreatin (KREA) seviyelerinin ortalamaları ve standart sapmaları.....	25
3.7. Nt ve Tt korelasyon.....	25
3.8. Tiyol disülfid dengesi ile alakalı parametrelerin, iskemi modifiye albumin seviyesinin (IMA) Tukey çoklu karşılaştırma testi sonuçları	26

1. GİRİŞ

Kedilerde kardiyovasküler hastalıklar çok yaygındır ve yapılan çalışmalarda kedilerde en yaygın 10 ölüm nedeni arasında olduğu bildirilmiştir (Egenvall vd., 2009; Fox vd., 2019). Kardiyomiyopati, miyokardiyal anormalliğe neden olabilecek kadar ciddi başka bir kardiyovasküler hastalığın yokluğunda, kalp kasının yapısal ve işlevsel olarak anormal olduğu bir miyokardiyal bozukluk olarak tanımlanır (Elliott vd., 2008).

Avrupa Kardiyoloji Derneğinin yaptığı sınıflandırmada kardiyomiyopatileri fenotipik kategorilere göre; hipertrofik kardiyomiyopati (HCM), kısıtlayıcı kardiyomiyopati (RCM), dilate kardiyomiyopati (DCM), sınıflandırılmamış kardiyomiyopati (UCM) ve aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati (ARVC) şeklinde sınıflandırmıştır (Luis Fuentes vd., 2020).

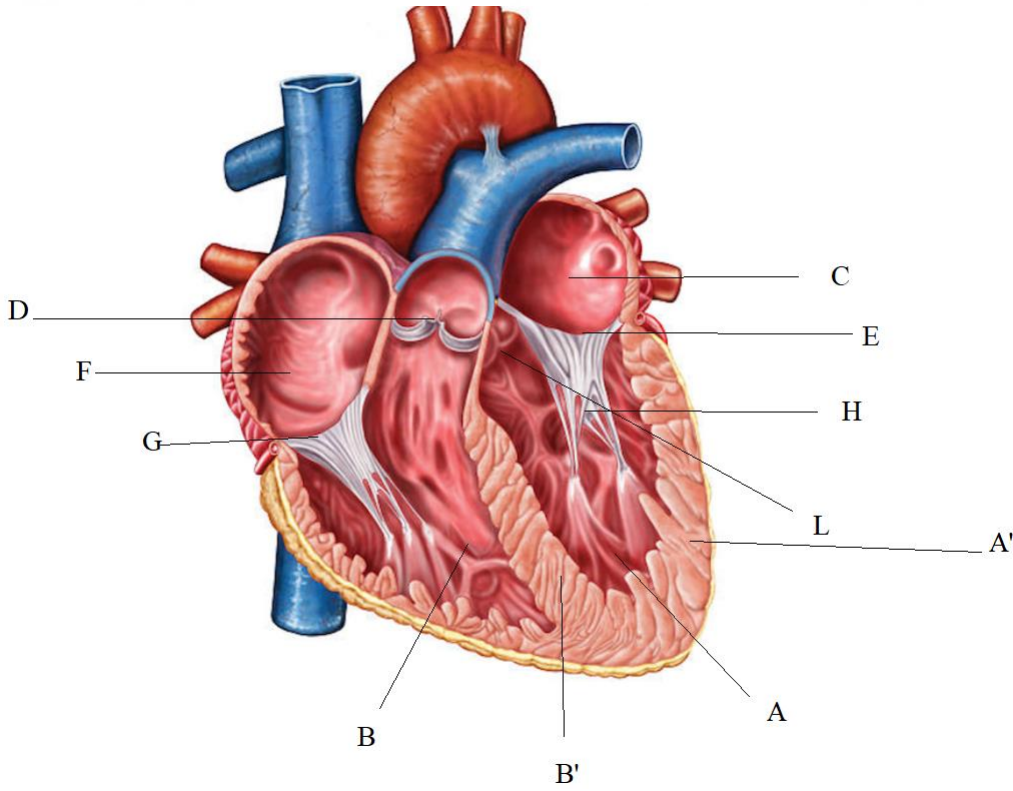
1.1. Kedilerde Kalp Anatomisi

Kalp, kardiyovasküler sistemin merkez organıdır ve dolaşım sistemi için pompa görevi görür. Kalbin anatomisi dört kompartmandan oluşmaktadır. Bunlar sağ ve sol ventrikül (karıncık), sağ ve sol atriyum (kulakçık) dur (Hudson & Hamilton, 2017).

Sağ atriyum, sağ ventriküle dorsokranial uzanır ve akciğerler dışındaki tüm venöz kan vücuttan buraya gelir. Kranial ve ventral olarak uzanan sağ aurikula, sağ atriyumdan çıkan küçük kulak şeklinde, kör uçlu bir çıkıntıdır. Koroner sinüs, kaudal vena kava girişinin hemen ventralinde sağ atriyuma açılır. Kranial vena kava sağ atriyuma dorsokranial yönünden girer (Hudson & Hamilton, 2017).

Sağ ve sol atriyum interatriyal septum ile ayrılır. Küçük bir çukur olan fossa ovalis, intervenöz tüberkülün kaudalinde interatriyal septal duvarda bulunur. Bu, kanın doğrudan sağdan sol atriyuma geçmesine izin veren embriyonik foramen ovale'nin bir kalıntısıdır. Foramen doğumdan kısa bir süre sonra fonksiyonel olarak kapanır ve bir hafta içinde fibroz doku oluşur (Oyama & Bailey, 2022). Sağ atriyumun ana bölümünün duvarı

düzdür; sağ kulak kepçesinin duvarı, pektinat kasları adı verilen dallanmış kas bantlarıyla kaplıdır. Sağ atriyumdan gelen kan, sağ atriyovenriküler (triküspit) kapak aracılığıyla sağ ventriküle boşalır (Oyama & Bailey, 2022). Bu kapak ventriküler sistol (kasılma) sırasında kapanır ve ventriküler kanın sağ atriyuma geri kaçmasını önler. Kapakçık uçları, kapakçıkların serbest sınırına bağlanan bağ dokusu şeritleri olan korda tendinealar tarafından stabilize edilir. Korda tendinealar, sağ ventrikülün duvarlarını kaplayan konik kas çıkıntıları olan papiller kasların uçlarından uzanır. Sağ ventrikül U şeklinde olup, sağ atriyovenriküler kapaktan apekse doğru uzanır (şekil 1.1.) (Hudson & Hamilton, 2017).



Şekil 1.1. A sol ventrikül, B sağ ventrikül, C sol atriyum, D pulmoner kapak, F sağ atriyum, E mitral kapak, H korda tendinae, L aortik kapak, G tricüspit kapak, A' sol ventrikül serbest duvarı, B' interventriküler septum (Applegate, 2010).

İnterventriküler septum, sağ ve sol ventrikülleri ayırır. İnteratriyal ve interventriküler septumun konjenital lezyonları küçük, önemsiz kusurlar olarak ortaya çıkabilir veya ortak bir atriyovenriküler sulcus gibi daha belirgin anomalilere neden olabilir. Sağ ventrikül sistolü sırasında kan, sağ ventrikülden pulmonik kapak yoluyla pulmonik gövdeye

pompalanır (Hudson & Hamilton, 2017). Pulmonik kapak yarım ay şeklinde üç kapaktan (sağ, sol ve orta) oluşur. Ventriküler sistol sırasında kan, kapakları açmaya ve pulmoner gövde duvarına karşı zorlar. Ventriküler diyastol (gevşeme) sırasında pulmoner gövdeden geri akış pulmoner sinüsleri doldurur ve pulmoner kapağı kapatır (Hudson & Hamilton, 2017).

Sol atriyum, sol ventrikülün dorsal ve kaudalinde yer alır ve kalbin sol dorsokaudal tabanını oluşturur. Çoklu pulmoner vv. sol atriyuma akciğerlerden oksijenden zengin kan getirir. Sol aurikula şekil olarak sağ aurikulaya benzer ve her ikisinde de pektinat kaslar bulunur. Atriyumlar, pulmoner gövde ile ayrılan kalbin sol yan yüzeyinde birbirine yakın uzanır (Oyama & Bailey, 2022). Sol atriyumdan gelen kan, sol atriyovertriküler (mitral, biküspit) kapaktan sol ventriküle geçer. Bu kapak, septal ve parietal olmak üzere iki uçtan oluşur. Kapak uçları, sağ ventrikülde olduğu gibi papiller kaslara yapışık korda tendinealar tarafından stabilize edilir (Hudson & Hamilton, 2017).

Sol ventrikül duvarı, sağ ventrikülün duvar kalınlığının yaklaşık üç katı kadardır ve koni şeklindedir. Sol ventrikül, kanı aort kapağından ve aort yoluyla sistemik dolaşıma pompalar. Aort kapağında, pulmonik kapakta olduğu gibi üç kapak bulunur, ancak sistemik dolaşımdaki daha yüksek basınçlar nedeniyle aort kapakları daha fazla gelişmiştir (Hudson & Hamilton, 2017).

Kedide çok sayıda doğuştan kalp kusuru ortaya çıkabilirken, edinilmiş kalp hastalıkları daha yaygındır. Kardiyomiyopati (miyokard hastalığı) kedide çeşitli şekillerde ortaya çıkar; DCM ve HCM en iyi tanımlanmış olanlardır (Sukumolanan & Petchdee, 2020; Visser vd., 2017). DCM; sol ventrikül, sol atriyumun genişlemesi ve sol ventrikül fonksiyonunun azalması ile karakterizedir. Sağ atriyum ve ventrikül de dilate olabilir ve bu da genel kardiyomegali ile sonuçlanır (Visser vd., 2017). DCM tanısı en iyi sol ventrikül genişlemesinin ve azalmış fonksiyonun doğrudan görüntülenebildiği ekokardiyografi ile konur. Birçok DCM vakasının düşük plazma taurin seviyeleri ile ilişkili olduğu ve modern kedi mamalarında taurin artışına yol açan taurin takviyesi ile iyileştirildiği gösterilmiştir (Larsen & Fascetti, 2020).

Kedilerde HCM, sol ventrikül serbest duvarı, interventriküler septum ve papiller kasların belirgin hipertrofisi ve sol atriyal dilatasyon ile karakterizedir. Sol ventrikül, kalp

ağırlığının vücut ağırlığına oranlarına göre ağırlıkça artar (Godiksen vd., 2011). DCM'den farklı olarak sol ventrikül fonksiyonu normaldir. Aort trombozu hem DCM hem de HCM ile ortaya çıkabilir. Trombus herhangi bir yere yerleşebilir, ancak en sık aort bifurkasyonunda iliak arterlere yerleşerek akut pelvik ekstremite parezisine/felce (iskemik nöronomyopati) neden olur (Baty vd., 2001; Borgeat vd., 2014; Flanders, 1986).

1.2. Hipertrofik Kardiyomiyopati

Kedilerde en yaygın görülen kardiyomiyopati fenotipi HCM'dir. HCM'nin genel kedi popülasyonunda tahmini prevalansı yaklaşık %15'tir (Cote vd., 2004; Wagner vd., 2010). Yaşlı kedilerde bu oran çok daha yüksek olup hipertansiyon ve hipertiroidizmi olmayanlarda bile %29'a civarında olduğu bildirilmiştir (Payne vd., 2015). Erkek kedilerde HCM riskinin ve klinik belirti gösterme oranının daha yüksek olduğu düşünülmektedir (Luis Fuentes vd., 2020).

HCM, kedilerde genetik kalp problemlerinin başında gelir (Sukumolanan & Petchdee, 2020). İnsanlarda HCM ve kedilerde HCM klinik ve fizyolojik olarak bir birine benzerlik göstermektedir. İnsanlarda HCM ile ilişkili kardiyak sarkomer proteinlerini kodlayan 11 genin sorumlu olduğu tespit edilmiştir. Kedilerde ise HCM otozomal dominant geçişli ailesel bir hastalıktır (Maron & Fox, 2015). Başlıca predispoze ırklar; maine coon, ragdoll ve iran kedileri, british shorthair, domestic shorthair ve sphinyxtir (Abbott, 2010). Maine Coon ırkı kedilerde A31P mutasyonu ve ragdoll ırkı kedilerde R820W mutasyonu HCM ile alakalı olduğu kanıtlanmıştır. (Godiksen vd., 2011; Longeri vd., 2013). Bugüne kadar, diğer kedi ırklarında nedensel mutasyonlar henüz bulunamamıştır.

HCM'li kediler (%53,5) solunum sıkıntısı, pulmoner ödem, plevral efüzyon ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) gibi klinik belirtiler gösterebilir (Sukumolanan & Petchdee, 2020). HCM'li kedilerde en sık görülen klinik belirti konjestif kalp yetmezliğidir (%37) (Payne vd., 2013; Payne vd., 2010). Ayrıca, sol atriyumda kan pıhtısı oluşumu veya ATE, HCM'li kedilerde en sık görülen komplikasyondur ve tromboembolizm genellikle tek taraflı veya iki taraflı arka bacak parezisi ile sonuçlanır (Baty vd., 2001; Smith vd., 2003). Bununla birlikte, HCM'nin erken evrelerindeki kediler (%46,4) genellikle asemptomatiktir (Payne vd., 2010). Bu durumda teşhis genellikle zordur ve preoperatif muayene gibi durumlarda

teşhis edilir. Az sayıda kedi ise klinik belirti göstermeden ölür şekillenir (Fox vd., 2018; Payne vd., 2015; Wilkie vd., 2015).

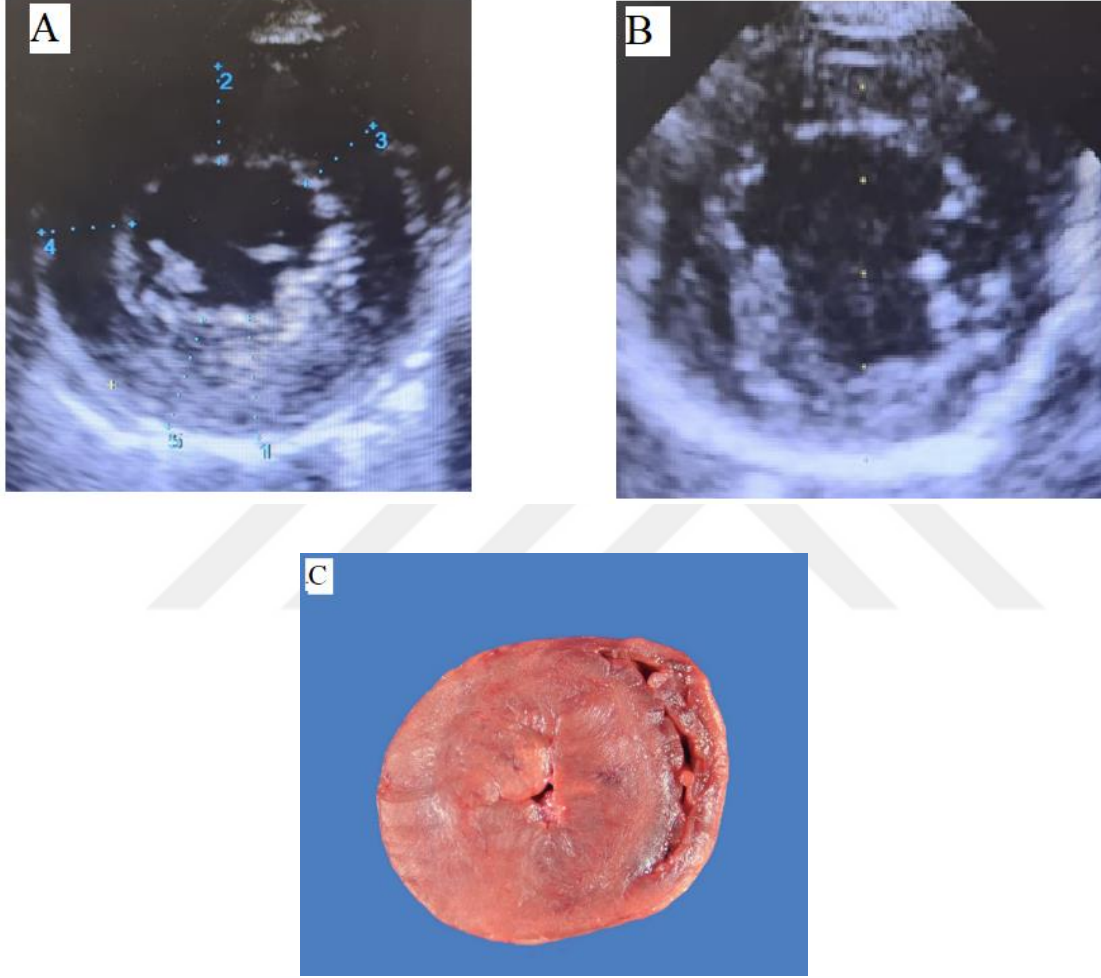
Yapılan muayenelerde oskültasyonda gallop ritim duyulması, aritmi, taşikardi, bazı durumlarda murmur, subklinik seyretmeyen kedilerde oyun oynamaya isteksizlik, genel durum bozukluğu gibi şikayetler HCM şüphesi oluşturur (Visser vd., 2017). HCM tanısında altın standart ekokardiyografidir ve kesin teşhis ekokardiyografide sol ventrikül duvar kalınlığının artışının görülmesiyle konulur.

Ekokardiyografi ideal olarak; tecrübeli operatörler tarafından kedinin sakin olduğu sessiz koşullarda yapılmalı ve kedilere minimum seviyede zorlama uygulanmalıdır (Chetboul vd., 2003). Gerekli görüldüğünde, stres kaynaklı hayati tehlike oluşturabilecek durumlarda ekokardiyografik inceleme için sedasyon uygulanabilir (Ward vd., 2012). Muayene kedi sağ yada sol parasternal yatış pozisyonunda veya ayakta dururken yapılabilir.

Sol ventrikül (LV) duvar kalınlığının ölçümleri geleneksel olarak 2D (B mod) kılavuzlu M modu ekokardiyografik görüntüler üzerinden yapılır. Ancak bu ölçüm LV'nin odak örnekleme ile sınırlıdır. HCM'li birçok kedide LV hipertrofisinin bölgesel heterojenliği nedeniyle, M-mod ekokardiyografi kullanılarak yapılan ölçümler fokal duvar kalınlaşmasını gözden kaçırabilir (Chetboul vd., 2003). İki boyutlu ekokardiyografide ise birden çok noktada LV duvar kalınlığının ölçümü yapılabilir (şekil1.2.). Kalbin atım sırasındaki hareketinin bir sonucu olarak papiller kasların yanlılıkla ölçülebileceği ve hatalı sonuçlar elde edilebileceği için iki yöntemle elde edilen ölçümlerle teşhisin kesinleştirilmesi önerilmektedir (Luis Fuentes vd., 2020). 2D ekokardiyografi ile diyastol sonunda duvar kalınlıklarının en az 2 sağ parasternal görünümde (uzun eksen ve kısa eksen) ve interventriküler septumun en kalın kısmı ile serbest duvarın ölçülmesi önerilir (Luis Fuentes vd., 2020).

Diyastol sonu LV duvar kalınlığının en az 3 kardiyak döngüde yapılan ölçümlerinin ortalamasının; normal büyüklükteki kedilerde <5 mm olması normal ve ≥ 6 mm olması ise hipertrofi olarak kabul edilir (Luis Fuentes vd., 2020). Ancak duvar kalınlığı vücut büyüklüğü arttıkça artabilir (Chetboul vd., 2012; Freeman vd., 2015; Häggström vd.,

2016) ve hidrasyondan (Campbell & Kittleson, 2007; Sugimoto vd., 2019), kalp atış hızından gibi durumlardan etkilenebilir (Sugimoto vd., 2017).



(Freeman vd., 2017)

Şekil 1.2. A) Ultrasonografide kısa eksen hipertrofik kalp kası görünümü, B) ultrasonografide kısa eksen normal kalp kası görünümü diyastol sonu, C) hipertrofik bir kedi nekropsisinde kalp kası kesiti

Fiziksel muayenede; disritmi ya da aritminin duyulması, ileri seviye sol atriyum genişlemesi, sol atrium azalmış kısa aks (1a fs%), ileri seviye sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül sistolik fonksiyonunda azalma, anormal eko kontrastı ya da kalp içi trombus, hipokinesisle birlikte bölgesel duvar incelmeleri ve kısıtlayıcı diyastolik dolum görülmesi

KKY ya da ATE riskinin yüksek olduğunun göstergesi olabilir (Luis Fuentes vd., 2020; Payne vd., 2013; Payne vd., 2015; Spalla vd., 2016). Yapılan çalışmalarda ileri seviye hipertrofi varlığı (≥ 9.0 mm) prognostik bir gösterge olduğu ve bu durumun yüksek mortalite ile ilişkilendirildiği görülmüştür (Payne vd., 2013).

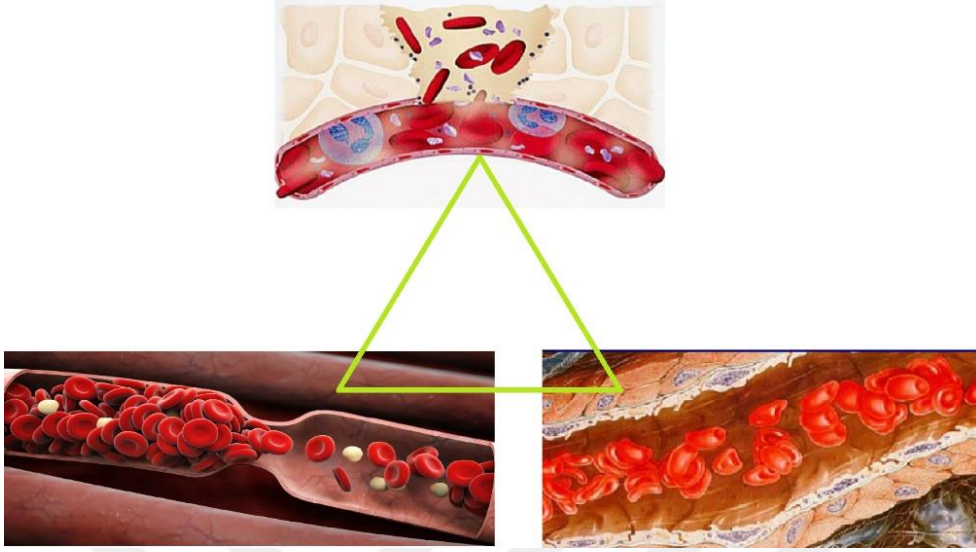
1.3. Arteriyel Tromboemboli

Sistemik arteriyel tromboembolizm (SATE), kedi arteriyel tromboembolizmi (FATE) ve aortic tromboembolizm olarak da adlandırılan kardiyojenik emboli (CE), intrakardiyak bir trombusun ayrılan bir parçanın arteriyel dolaşıma katılarak periferel bir arteri tıkamasıyla ortaya çıkar (Hogan & Brainard, 2015).

Vücutta normal durumda endotel hasarının onarımı için gerekli olan trombus oluşumu ile trombusun çözünmesi mekanizmaları arasında sürekli bir denge vardır. Primer hemostaz, trombositlerin subendotelyal duvara yapışması ve dolaşımdaki plazma pıhtılaşma faktörleriyle bağlantılı olarak, pıhtılaşma mekanizması (kaskadı) ve ikincil hemostaz başlar (Gürler vd., 2021). Hemostatik tıkaç oluşturulduktan ve endotelyal iyileşme tamamlandıktan sonra, hemostatik tıkaçı parçalamak için profibrinolitik mekanizmalar aktive edilir.

Patolojik tromboz, trombus oluşumu ile fibrinoliz arasındaki denge bozulduğunda meydana gelir. On dokuzuncu yüzyılda Berlinli bilim adamı ve doktor olan Rudolf Virchow, venöz tromboz ve arteriyel tromboz patogenezi ile de ilgili faktörleri tanımlamıştır. Bu faktörlere Virchow triad'ı adı (şekil 1.3.) verilmektedir ve bu faktörler (Bagot & Arya, 2008; Kushner vd., 2019);

- Endotel hasarı
- Kan stazı
- Hiper pıhtılaşma durumudur (Kushner vd., 2019).



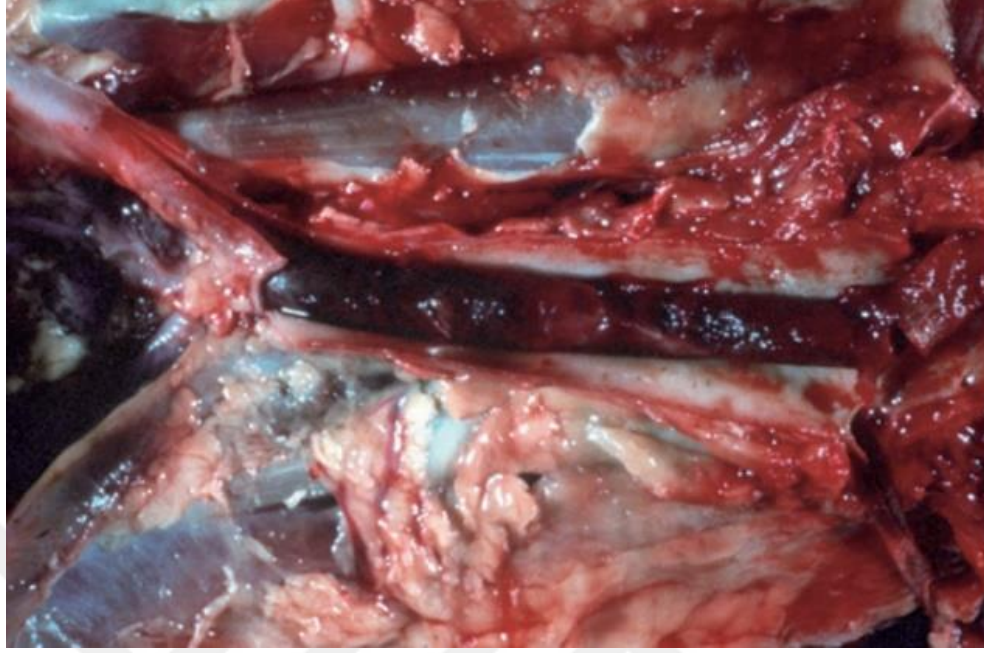
Şekil 1.3. Virchow triadı (Ruffin, 2009)

Kedi kardiyomiyopatilerinde dilate bir sol atriyum, özellikle sol atriyal disfonksiyonda endotel hasarı ve kan stazı meydana gelebilir (Payne vd., 2013).

Kardiyomiyopati ve dilate bir sol atriyumu olan bir kedide endotel hasarı ve kan stazı olabilir, bu durum trombotik riskin artmasına neden olur. Kalp hastalığı ve dilate bir sol atriyum bulunan bir kedide aynı zamanda bir hiper pıhtılaşma durumu (yani antitrombin eksikliği) mevcut olduğunda, trombotik risk daha da artar (Hogan & Brainard, 2015).

Arteriyel tromboembolizm (ATE) kedilerde sıklıkla ölümlle sonuçlanan, bir veya daha fazla ekstremitenin etkilendiği, akut şekillenen ve son derece ağrılı bir klinik tabloyla kendini gösteren komplikasyondur (Borgeat vd., 2014). ATE HCM'nin sık karşılaşılan bir komplikasyonudur.

Kedilerde en sık karşılaşılan enfarktüs bölgesi, pelvik uzuvlarda bilateral enfarktüsün %60-%71 oranında meydana geldiği terminal aorttur (ilyak-aortik bifurkasyo)(Hogan vd., 2015; Smith vd., 2003) (şekil1.4.). Terminal aortun embolik obstrüksiyonu, segmental reflekslerin kaybı, sert ve ağrılı kas yapısı, dokuda soğukluk, femoral arter nabzının olmaması veya zayıf olması, siyanotik tırnak yatakları ile pelvik uzuvların parezisi veya felç görülmesi klinik olarak teşhisin konulmasını sağlayan belirgin bir tablodur. (Flanders, 1986; Hogan & Brainard, 2015; Smith & Tobias, 2004).



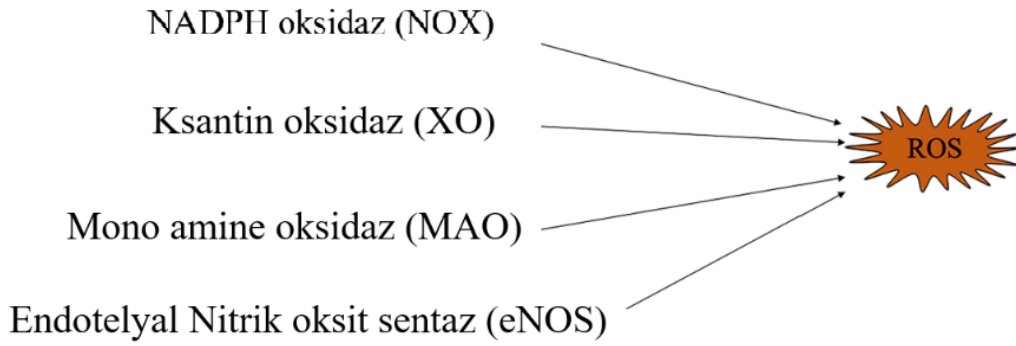
Şekil 1.4. İlyak-Aortik Bifürkasyo (Mosier, 2017)

Ultrason muayenesi (USG) gibi ileri tetkikler kedinin durumu stabil hale getirildiğinde ve tutulma stresinin tehlike oluşturmayacağı emin olduğunda yapılmalıdır. Yapılan ekokardiyografide (EKO) klinik tablo ile uyuşan kardiyolojik bulgular; orta ile şiddetli sol atriyal genişleme (sistol sonu sol atriyum çapı:1,7 cm'den büyük veya sol atriyum-aort oranı: 2,0'den büyük) veya kan stazı bulgusu (spontan kontrast veya “duman” görünümü) olan kedilerde ATE'nin kalp kaynaklı olduğunu doğrulayabilir (Harpster & Baty, 1995).

Akut tedavi ile dolaşımı yerine getirilemeyen ATE vakalarında durum kronikleşerek iskemi/ nekroz şekillenir. Enfarktüsli uzuvlara arteriyel akışın yeniden başlamasıyla, potasyum ve organik asitler gibi metabolik ürünler iskemik/nekrotik dokulardan sistemik dolaşıma geçer. Bu, yaşamı tehdit eden hiperkalemi ve reperfüzyon hasarı olarak bilinen ciddi metabolik asidozun şekillenmesine neden olabilir (Hogan & Brainard, 2015). Iskemi alanı büyüdükçe ve süresi uzadıkça reperfüzyon hasarı görülme riski artmaktadır (E Moore vd., 2000; Pion & Kittleson, 1989). Bu nedenle iskeminin miktarının tespiti tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde (cerrahi veya medikal) büyük önem taşımaktadır.

1.4. Oksidatif Stres

Oksidatif stres; serbest radikal türlerinin (reactive oxygen species (ROS)) üretimi ile antioksidan sistem arasındaki dengenin kaybolması sonucu moleküler ve hücrel fonksiyonlarda bozulma olarak tanımlandığı gibi, ROS üretimi ile nötralizasyonu arasındaki dengesizlik olarak da tanımlanır (Ahmed & Tang, 2012; Ateş vd., 2018). ROS, normal oksijen metabolizmasının yan ürünleridir ve çoklu oksidan sistemler ROS oluşumuna katılır (Şekil1.5.). Organizmanın oksidatif durumu, oksidan reaktanlar ve antioksidan savunmalar arasındaki dengeye bağlıdır (Castillo vd., 2013). Organizmanın antioksidan savunmasını oksidan reaktanlara yeterli gelemediğinde oksidatif stres meydana gelir.



Şekil1.5. ROS oluşumuna katkıda bulunan çoklu oksidan sistemler (Fei vd., 2022).

Serbest oksijen türleri hücrel işleve özgüdür, hücre sinyalizasyonu ve homeostazında rolleri vardır (Devasagayam vd., 2004). Sağlıklı hücrelerde düşük ve sabit seviyelerde bulunur (Herb vd., 2021). Oksidatif stres, hücrel metabolizmada değişikliklere ve hücrel hasara neden olur (Figueiredo, 2017; Rubio vd., 2016). Bununla birlikte ROS; bazı hücrel bileşenleri oksitledikleri, değiştirdikleri ve orijinal işlevlerini yerine getirmelerini engelledikleri için DNA'da geri dönüşü olmayan hasara neden olabilir (Edreva, 2005).

Antioksidatif maddelerle takviyenin, aşırı oksidatif stresin verdiği hasarı azaltarak hastalıkların prognozu üzerinde olumlu bir etkisi olabileceği bildirilmiştir (Herb vd., 2021). Antioksidan takviyelerinin damar fonksiyonlarında iyileşme sağlayabildiği yapılan çalışmalarda görülmüştür (Herb vd., 2021).

1.4.1. Kardiyovasküler Sistemde Oksidatif Stres

Kardiyovasküler sistemde oksidatif stres, kronik kardiyomiopatlere katkıda bulunan miyokardın sistolik fonksiyonunun bozulması, patolojik remodeling, fibroblast stimülasyonundan ve metalloproteinazların aktivasyonundan sorumlu yolları aktive eder (Tsutsui vd., 2011). ROS, kinaz sinyal yollarının aktivasyonu yoluyla kardiyak hipertrofiyi de uyandırabilir (Dhalla vd., 1996; Sari vd., 2021; Steinberg, 2013) ve kardiyak miyositlerde hipertrofiye, yaralanmaya, apoptoza ve nekroza neden olabileceğinden (Jonas vd., 2002; Sugden & Clerk, 2006) değişmiş oksidatif stres HCM patogenezinin veya HCM' nin hastalık progresyonuna önemli seviyede katkıda bulunabilir (Patel vd., 2001).

İskemi durumunda arteriyel dolaşımın durması ile oluşan hipoksi nedeniyle doku metabolizması hasar görerek ROS oluşumunu ve çok erken dönemde yangısal yanıtı tetikler (Gürler vd., 2021; Taskiran-Sag vd., 2018). İnsanlarda yapılan çalışmalarda görüldüğü gibi ROS'un oluşması damar içi hasara neden olarak, sekonder geri dönüşümsüz mikrovasküler tıkaç oluşturmaktadır. Aynı zamanda vasodilatatör olan nitrik oksit miktarını azaltarak damar kontraksiyonuna katkıda bulunur ve böylece damar lümenini daraltır (Zhang vd., 1999) (Yemisci vd., 2009).

1.4.2. Antioksidan Maddeler

Antioksidanlar, nükleik asitlerin, proteinlerin, lipidlerin veya karbonhidratların oksidasyonunu önleyebilen maddelerdir. Antioksidanlar oluşum şekillerine göre ikiye ayrılır;

- Endojen antioksidanlar
- Ekzojen antioksidanlar (Majumder vd., 2021).

Serbest oksijen türlerinin homeostatik dengesi, antioksidanlara karşı etkili endojen savunma mekanizmaları tarafından düzenlenir (McMichael, 2007). Genel olarak antioksidanlar 3 grupta incelenir;

- Antioksidan proteinler,
- Enzimatik antioksidanlar

- Küçük molekülü antioksidanlar (McMichael, 2007).

Antioksidan proteinler; albumin, haptoglobin, ferritin, seruloplazmin gibi maddelerdir ve plazmada bol miktarda bulunurlar (Halliwell, 1999). Enzimatik antioksidanlara örnek; süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidazdır (Halliwell, 1999). Enzimatik antioksidanlar çoğu memeli hücrelerinde salgılanır ve ROS oluşumunu engellemede rol oynar. Küçük molekülü antioksidanlar; suda ve yağda çözünenler olarak katagorize edilir (McMichael, 2007).

Suda çözünen antioksidanlar arasında; askorbik asit (C vitamini), ürik asit, bilirubin, glutatyon, çinko ve selenyum bulunur (Zicker vd., 2006). Yağda çözünen antioksidanlar arasında tokoferoller (örn. a-tokoferol [E vitamini]), β -karoten, ubikinol-10 (koenzim Q10) ve likopen (Zicker vd., 2006) bulunur. Kardiyak hastalıklarda en sık kullanılan antioksidanlar; resveratrol (Cheng vd., 2020), koenzimQ10 (Druzhaeva vd., 2022), N-asetilsisteindir (Wilder vd., 2015).

Koenzim Q10 (CoQ10) takviyesinin; insanlarda koroner arter hastalığı (KAH) ve diğer kronik enflamatuar hastalıklarda enflamatuar belirteçler üzerinde azaltıcı etkisi olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür (Mantle vd., 2021; Sue-Ling vd., 2022). Miksamatöz mitral kapak hastalıklı köpeklerde yapılan bir çalışmada da CoQ10 kullanımının enflamatuar belirteçlerin seviyesinde azalma sağladığı ve böylece kalp üzerinde olumlu etkilerinin olabileceğine dair pozitif sonuçlar elde edilmiştir (Druzhaeva vd., 2022).

Resveratrol; (trans-3,4',5-trihidroksistilben), doğal fitoaleksiner ailesine giren, stilbenin hidroksillenmiş bir türevidir (Cheng vd., 2020). Resveratrol kardiyovasküler hastalıkları, diabetes mellitus, hipertansiyon, Alzheimer hastalığı, karaciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları ve kansinömler gibi pek çok hastalıkta faydalı olabileceği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Singh ve diğerleri, 2019). Resveratrol kardiyovasküler sistemde 5' AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) sinyalleri düzenler (Ruderman vd., 2010).

N-asetilsisteinin (NAC) HCM'de hipertrofi ve fibrozisin önlenmesinde ve tersine çevrilmesi faydalı etkileri olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Wilder vd., 2015). NAC ile tedavi tiyol ve antioksidan olan glutatyon için bir öncü olduğu, kardiyak hipertrofi ve fibrozisi tersine çevirdiği, tiyole duyarlı bir mekanizmalar aracılığıyla HCM'nin tavşan modeli ile yapılan bir çalışmada sistolik disfonksiyonu önlediği bildirildi

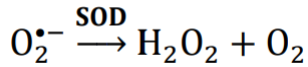
(Lombardi vd., 2009). Antifibrinolitik etkisinin yanı sıra, deneysel bir HCM hayvan çalışmasında NAC ile tedavi diyastolik disfonksiyonu tersine çevirdiği bildirildi (Marian vd., 2006; Wilder vd., 2015).

1.4.3. Oksidatif Stres Parametreleri

Beşeri ve veteriner hekimlikte organizmanın oksidan/antioksidan durum parametrelerinin farklı hastalıkların teşhisinde, hastalığın prognozunun takibinde ve tedaviye yanıtının izlenmesinde klinik olarak faydalı biyobelirteçler olduğu kanıtlanmıştır (Branter vd., 2012). Daenen ve ark'ın 2019 yılında yaptığı kronik böbrek yetmezliğinde oksidatif stresi araştıran çalışma (Daenen vd., 2019), Tecles ve ark'ın 2015 yılında Felin infeksiyöperitonitisli kedilerde oksidatif stresi inceledikleri çalışma (Tecles vd., 2015), Web ve Falkowski'nin 2009 yılında diyabetik kedilerde oksidatif stresi araştırdığı çalışma (Webb & Falkowski, 2009) gibi yangısal ve yangısal olmayan pek çok çalışma mevcuttur. Organizmanın antioksidan tepkisi, toplam serum tiyoller (Tiyol), süperoksit dismutaz, katalaz, glutatasyon peroksidaz gibi bireysel parametrelerin belirlenmesi ve/veya organizmanın toplam antioksidan kapasitesinin (TAC) belirlenmesi ile değerlendirilebilir (Rubio vd., 2016).

1.4.3.1. Süperoksit Dismutaz

Süperoksit dismutazlar (SOD'ler), oksijen varlığında canlıların evrensel enzimleridir. Süperoksitin oksijen ve hidrojen peroksite dönüşümünü katalize ederler (El-Beltagi & Mohamed, 2013).



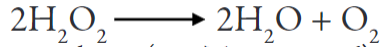
(El-Beltagi & Mohamed, 2013)

Süperoksit anyonları, özel sinyal enzimlerinin amaçlanan ürünü ve ayrıca mitokondriyal solunum da dahil olmak üzere çeşitli metabolik süreçlerin yan ürünüdür. SOD enzimleri, aktiviteleri aracılığıyla çeşitli reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve reaktif nitrojen türlerinin seviyelerini kontrol ederler (Covarrubias vd., 2008). SOD'lerin serbest oksijen radikallerine karşı ilk savunma hattı olduğu tespit edilmiştir. SOD özellikle vasküler düz

kas hücreleri tarafından sentezlenen aktif bölgesinde Cu ve Zn içeren hücre dışı antioksidan enzimdir (Örsoğlu, 2022).

1.4.3.2. Katalaz

Katalaz hidrojen peroksitin, su ve oksijene dismutasyonunu katalize eden bir enzimdir (Örsoğlu, 2022). Tüm organlarda bulunmakla birlikte ağırlıklı olarak karaciğerde bulunur (Dröge, 2002)



(El-Beltagi & Mohamed, 2013)

Katalaz, oksidatif doku hasarı kaynaklı çeşitli hastalıklarda önemli bir enzimdir. Örneğin, nefrektomi yapılan ve katalaz eksikliği olan farelerle yapılan bir çalışmada, bu farelerin oksidatif doku hasarına ve renal fibroze daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (Santo vd., 2016).

1.4.3.3. Glutasyon Peroksidaz

Peroksidaz glutasyonla olan reaksiyonu ile ayrıştırılır, ayrıca glutasyon peroksidazla katalize edilir (El-Beltagi & Mohamed, 2013). Glutasyon; glisin, sistein ve glutamik asit aminoasitlerinden oluşan düşük moleküler ağırlıklı bir tripeptittir (Mirończuk-Chodakowska vd., 2018). Glutasyon en çok hepatositlerde olmak üzere, vücutta bir çok dokuda sentezlenmektedir. İnsan vücudunda glutasyon, redükte glutasyon (GSH) ve okside glutasyon (GSSG) olarak farklı formlarda bulunabilmektedir (Mirończuk-Chodakowska vd., 2018). Yapısında bulunan sistein bölümünde ki tiyol grubu (-SH) hem oksitlenebilen hem de indirgenebilen bir ajan olduğu için non-enzimatik olarak diğer tiyol gruplarını oksidatif hasara karşı koruma yeteneğine sahiptir (Örsoğlu, 2022).

1.4.3.4. Tiyol Disülfid

Tiyoller, bir sülfidril (SH) grubu içeren, serbest radikal süpürücüler ve antioksidanlar olarak işlev gören bir grup organik bileşimdir (Sari vd., 2021). Tiyoller, SH grupları nedeniyle oksidasyona karşı yüksek hassasiyete sahiptir (Erel & Erdoğan, 2020). Sistein kalıntılarının oksidasyonu, protein tiyolleri ve düşük moleküler kütleli tiyoller arasında

karışık disülfid oluşumlarına yol açabilir. Oluşan disülfür bağları yeniden tiyol gruplarına indirgenebilir, böylece dinamik tiyol disülfid homeostazı korunmuş olur (Sari vd., 2021). İnsan tıbbında tiyol, protein oksidasyonunun en önemli biyobelirteçlerinden biri olarak kabul edilir (Costa vd., 2006) ve hem oksidan hem de antioksidan durum tayini olarak kullanılır (Jansen & Ruskovska, 2015). Tiyol antioksidanları, ROS ile etkileşime girerek hücreleri oksidatif hasarlardan korur. Bu etkileşim, oksidatif stres varlığında tiyol antioksidanlarının tüketilmesine ve dolayısıyla tiyol konsantrasyonlarının azalmasına neden olur (Dickinson & Forman, 2002; Yardim-Akaydin vd., 2003).

1.4.3.4.1. Dinamik Tiyol Disülfid Homeostazi

Dinamik tiyol-disülfid homeostazı (TDH), proteinlerdeki tiyol oksidasyonunun tersine çevrilmesidir, ayrıca tiyollerin ve disülfidlerin seviyelerini temsil eder (Erel & Erdoğan, 2020). TDH sayesinde ortamdaki tiyollerin oksidasyonu ile indirgenebilir disülfid oluşur (Sari vd., 2021).

Tiyol-disülfid homeostazı; antioksidasyon, detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptoz ve enzimatik aktivitelerin düzenlenmesi gibi mekanizmalarda kritik rol oynar (Erel & Neselioglu, 2014). Ayrıca, bozulmuş dinamik tiyol-disülfid homeostazı, akut miyokard enfarktüsü, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, uterin miyom ve multipl miyelom gibi birçok hastalıkta rol oynadığına dair çalışmalar mevcuttur (Altıparmak vd., 2016; Dirican vd., 2016).

Yakın zamanda Erel ve Neşelioglu (Erel & Neselioglu, 2014) tiyol disülfid tespiti için yeni bir yöntem geliştirmiştir. Bu yeni yöntemde kandaki tiyol ve disülfid düzeylerinin ikisinin de tespiti amaçlanmıştır. İlk olarak, natif tiyol (Nt) serum/plazmada mevcut tiyol seviyesi ön işlem yapılmadan tespit edilmiş hali olarak kabul edilmiştir. Daha sonra, sodyum borohidrat (NaBH₄) kullanılarak dinamik disülfid bağlarını serbest sülfidril gruplarına indirmek için bir ön işlem yapılarak elde edilen sonuç total tiyol (Tt) olarak kabul edilmiştir (Erel & Erdoğan, 2020). Oluşan disülfid bağlarının daha fazla indirgenmesini engellemek amacıyla kalan NaBH₄ kalıntıları formaldehit kullanılarak tamamen yok edildi ve elde edilen sonuç Tt ve Nt arasındaki farkın yarısı disülfid kabul edilmektedir (Longeri vd., 2013).

1.4.3.4.2. Kardiyak Hastalıklarda Tiyol Disülfid İlişkisi

TDH pek çok hastalıkta olduğu gibi kardiyak hastalıkların prognostik incelenmesinde etkin olabileceği bilinmektedir. İnsanlarda yapılan bir çalışmada TDH ile koroner aterosklerozun şiddeti ile azalmış NT düzeyi ve NT/disülfid oranı arasında ilişkili olduğu bulunmuştur (Kundi vd., 2015). İnsanlarda yapılan başka bir çalışmada akut miyokard enfarktüsli hastaların NT, TT ve disülfid düzeylerinin kontrol hastalarına göre istatistiki olarak anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür (Altıparmak vd., 2016; Kundi vd., 2015). Yine insanlarda yapılan bir çalışma da disülfid/doğal tiyol ve disülfid/toplam tiyol oranları HCM hastalarında HCM olmayanlara göre daha düşük olduğu görülmüştür (Campbell & Kittleson, 2007).

Akut veya kronik kardiyovasküler hastalıklarda dinamik tiyol disülfid homeostazını değerlendiren önceki çalışmalardan elde edilen ortak sonuç sağlıklı kontrol gruplarına göre hastalarda tiyol düzeylerinin azalmasıydı (Altıparmak vd., 2016; Dirican vd., 2016). Yapılan bir çalışmada da, HCM'li hastalarda serum disülfid ve serum tiyol seviyeleri arasında güçlü bir pozitif korelasyon görüldü (Sari vd., 2021).

1.4.3.5. İskemi Modifiye Albumin

Albumin karaciğerden sentezlenir ve vücuttaki en önemli proteinlerden biridir. Albuminin intravasküler ve ekstrasvasküler vücut kompartmanlarında kolloid ozmotik basıncın (COP) korunması, endojen hormon ve iyonların yanı sıra eksojen ilaçların taşınması, inflamasyon bölgelerinde oksijen türevli serbest radikal türlerinin süpürücülüğü, atık ürünlerin vücuttan atılması, pıhtılaşma mekanizmalarında mediatörlük, vücuttaki asit baz dengesinin korunması gibi çok sayıda önemli işlevi vardır (Mazzaferro vd., 2002; Nicholson vd., 2000).

Akut iskemik vakalarda albuminin metal bağlama kapasitesi azalır, bu da iskemik modifiye albumin (İMA) olarak bilinen metabolik maddenin oluşumuna neden olur (Montagnana vd., 2018; TERZİ vd., 2022).

İskemi; kardiyak kan dolaşımında yetersizlik olduğunda ortaya çıkar. İskemi geri dönüşümlü ise miyokardiyal hasar oluşmaz ancak uzarsa, hücrel nekroz ve miyokard hasarı şekillenebilir. Bu nedenle, nekroz oluşmadan önce iskemi tespit etmek önemlidir ve hastalığı erken tespit edebilmek için biyobelirteçlere ihtiyaç vardır (Gaze, 2009). Şu anda insan tıbbında bu amaçla kullanılan 3 biyobelirteç mevcuttur ancak yalnızca iskemi ile modifiye edilmiş albumin, Albumin Kobalt Bağlama (ACB) testi kullanılarak ölçülen rutin klinik uygulama için lisanslı bir testtir (Gaze, 2009). Albumin Kobalt Bağlama testi olan İMA için bir test, 2003 yılında Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylandı (Schnelle, 2013).

İskemi modifiye albumin testi; insan tıbbında miyokard hasarında da kullanılan, kan serumunda albuminin geri dönüşümlü iyonize kobalt bağlama yeteneğindeki değişikliklerini kolorimetrik bir yöntem ile ölçen bir biyobelirteçtir (Schnelle, 2013).

Fibrin yıkım ürünü olan D-dimer pulmoner emboli, derin ven trombusu (DVT), arteriyel tromboemboli gibi hastalıklarda insanlarda kullanılmaktadır ancak yapılan çalışmalarda bu hastalıkların hepsinde yükselebileceği için spesifikliğin düşük olduğu görülmüştür (Turedi vd., 2009). İskemi ile modifiye edilmiş albumin hızlı, pratik ve D-dimer ile karşılaştırıldığında maliyetler yaklaşık 100 ila 200 kat daha düşük olduğu için kullanımı tercih edilebilir (Turedi vd., 2009).

İnsan albumini ile hayvan albumini arasında bazı farklar mevcuttur. İnsanlarda albuminin yarılanma ömrü ortalama 15-23 gün arasında değişmektedir (Berson vd., 1953). Kedi serum albumininin yarılanma ömrü tam olarak tanımlanmamıştır, ancak köpeklerde 8.2 gün olarak tanımlanmıştır (Dixon vd., 1953). İnsan serum albumini, 3 homojen alandan oluşan 585 aminoasit kalıntısı (Sokołowska vd., 2009) varken kedi serum albumininin 584 aminoasit kalıntısı vardır. Proteinler, benzer amino terminal kalıntıları ile %81 homolog görünür; insan albumini Asp-Ala-His iken kedi albumini Glu-Ala-His'dir (Payne vd., 2013).

Çeşitli dokularda deneysel iskemi modelleri olarak laboratuvar hayvanlarını (tavşanlar ve sıçanlar) kullanan sınırlı çalışmalar dışında (Mentese vd., 2012; Uygun vd., 2011), veteriner hekimlik alanında serum kobalt bağlanmasını değerlendiren çok az çalışma vardır. Hayvanlarda kardiyolojik hastalıklarda iskemi modifiye albumin ile ilgili çok fazla çalışma mevcut değildir.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu yüksek lisans tez çalışması Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalına gelen HCM ve/veya ATE şüphesi olan kedilerde yapılan ekokardiyografi muayeneleri sonucu ve teşhis amacıyla alınan kan serumları toplanarak gerçekleştirildi.

2.1. Hayvanlar

Çalışmanın materyalini Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı Kliniklerine muayene amacı ile getirilen sahipli ATE'li, HCM'li ve kardiyolojik açıdan sağlıklı olan kediler oluşturdu. Hasta sahipleri öncelikle çalışma hakkında bilgilendirildi ve gönüllü olmayı kabul edenler çalışmaya alındı. Her bir kedi için hasta sahibine onam formu imzalatıldı. Kırıkkale Üniversitesi söz konusu çalışma 15.02.2014 tarih ve 28914sayılı Resmi Gazetede yayımlanmış olan “Hayvan Deneyleti Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik'in” 8'inci fıkrasının “k” bendinde geçen HAYDEK iznine tabi olmayan “Teşhis ve Tedavi amaçlı klinik uygulamalar” kapsamında değerlendirilmiş olup HAYDEK kararına gerek olmadığına karar verilmiştir. Çalışmaya alınan hastalara, güncel bilimsel bilgi birikimi dahilinde tetkik ve tedavi için yapılan işlemlere ve hastaların tedavi modalitelerine hiçbir şekilde müdahale edilmedi.

Çalışmada yer alan tüm kediler genel muayeneleri ve anemnezleri alındıktan sonra ekokardiyografi muayeneleri yapıldı. Solunum stresi altındaki kediler muayene öncesi oksijen kabine alınarak oksijen saturasyonları arttırıldı ve emboli şüpheli kediler ağrı kesici ilaç (butarfanol) yapıp sakinleştikten sonra ekokardiyografiye alındı.

Çalışmaya dahil edilen kediler; kardiyolojik olarak sağlıklı (SAGg n=10), arteriyel Tromboembolizm’li kediler (ATEg n=11) ve HCM’li kediler (HCMg n=11) olarak 3 grupta incelendi. Gruplardan başka hastalık sebebiyle çıkarılan olmadı.

2.1.1. Ekokardiyografik Muayene

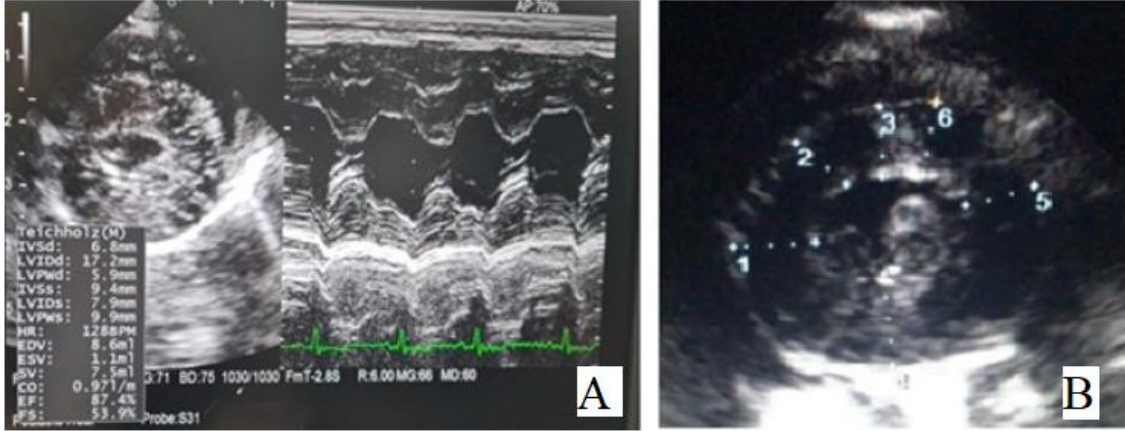
Ekokardiyografik inceleme Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğindeki ultrasonografi cihazı ile yapılmıştır. Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları kliniğine solunum güçlüğü, erken yorulma, arka bacakların tutmaması gibi klinik bulgular ile gelen kedilerin anemnezleri dinlenerek kardiyolojik hastalık yönünden şüpheli bulunanlar muayeneye alındı.

Klinik bulgular ile gelen kedilerin yaşam fonksiyonları stabil hale geldikten ve genel muayeneleri yapıldıktan sonra ekokardiyografik muayeneye alındı. Hastalar sağ parasternal pozisyonda yatırılarak ve yatma pozisyonunda solunum sıkıntısı yaşayan kediler oksijen desteği ile muayene edildi.

Ekokardiyografide kısa eksen papiller kas seviyesi ve kısa eksen beş odacık görüntüleri kaydedildi. Kısa eksen papiller kas seviyesinde “B” mode ve “M” mode görüntüleri kaydedilerek diyastol sonunda sol ventrikül serbest duvar kalınlığı ve interventriküler septum kalınlığı ölçüldü.

M mode görüntülemesinde interventriküler septumun diyastol sonu kalınlığı (IVSd), sol ventrikülün diyastol sonu iç çapı (LVIDd), sol ventrikül serbest (posterior) duvarının diyastol sonu kalınlığı (LVPWd), interventriküler septumun sistol sonu kalınlığı (IVSs), sol ventrikülün sistol sonu iç çapı (LVIDs), sol ventrikül serbest (posterior) duvarının sistol sonu kalınlığı (LVPWs), kalp atış hızı(HR), diyastol sonu hacim (EDV), sistol sonu hacim (ESV), atım hacmi (SV), kardiyak output (CO), ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FS) verileri alındı. M mode görüntülerinden 6 kalp siklusundan ölçüm yapılarak ortalama kalınlıklar alındı. Ancak şiddetli hipertrofik duvar kalınlıklarında M mode görüntüleri papiller kasların aşırı kalınlaşarak ölçümde hatalara sebep olabilmesi nedeniyle (Luis Fuentes vd., 2020) ölçümlere B mode görüntüleri dahil edilmiştir.

B mode (Şekil 2.1.) video görüntülerinden diyastol sonunda 4 farklı bölgeden ve 4 kalp siklusundan yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak sol ventrikül duvar kalınlıkları M mode görüntülerinden alınan ölçümlerle karşılaştırıldı ve hatalı sonuç olanlar çalışmaya dahil edilmedi.



Şekil 2.1. A) M mode görüntü diyastol sonu sol ventrikül duvar kalınlığı ölçümü, B) B mode görüntü diyastol sonu sol ventrikül duvar kalınlığı ölçümü

Beş odacık kısa eksen görüntülerde sol atriyum çapı (La) ve aort çapı (Ao) ölçülerek La/Ao oranı hesaplandı.

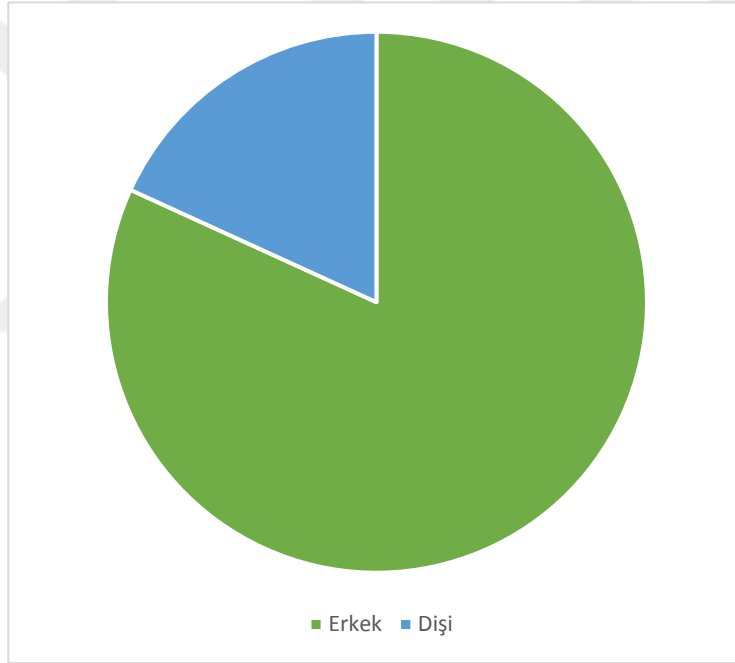
Fuentes ve ark.'ın 2020 yılında yaptığı American College Of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) kedilerde kardiyomyopatilerin teşhisi ve yönetimi konulu konsesusunda (Luis Fuentes vd., 2020) elde edilen sonuç doğrultusunda; sol ventrikül duvar kalınlıkları ortalaması 6mm' den büyük olan kediler HCM (n=11) ve altında olan altıncı olan kediler sağlıklı (n=10) olarak kabul edildi. Borgeat ve ark.'ın 2014 yaptığı 2004–2012 yılları arasında arteriyel tromboembolizmlili 250 kedide yaptığı çalışma (Borgeat vd., 2014), Smith ve Tobias'ın 2004 yılında yayınladığı Feline arteriyel tromboembolizm (Smith & Tobias, 2004) adındaki çalışması göz önünde bulundurularak ATE'li kediler (n=10) klinik muayene, anemnez ve kardiyolojik bulgularla teşhis edilerek çalışmaya dahil edildi. Ağrı yönetimleri 1mg/kg dozunda butarfanol ile sağlandıktan sonra ATE'li kediler ekokardiyografik muayeneye alındı.

2.1.2. Kan Analizleri

HCM'li, ATE'li ve sağlıklı kontrol guruplarında vena cephalica'dan 21 gauge boyutunda iğne ile kırmızı kapaklı serum biyokimya kan tüpüne kan alındı. Kan örneklere 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları çıkarıldı. Kan serumlarından kreatin,  k seviyelerine bakıldı ve kalan kan serumları ayrılarak TDH ve İMA testleri için -80 C'de saklandı. Daha sonra tüm parametreler aynı seansta ve aynı serum örneğinde çalışılmak üzere laboratuvara gönderildi. Erel ve Neşelioğlu (Erel & Neselioglu, 2014), yeni geliştirilen yöntemle serum natif tiyol (Nt), total tiyol (Tt), disülfid (Dis), % disülfid/total tiyol (%Dis/Tt) ve % disülfid/natif tiyol (%Dis/Nt) oranı ölçüldü. İMA düzeyleri Bar-Or ve ark. tarafından oluşturulan yeni yöntemle değerlendirildi (Bar-Or vd., 2000).

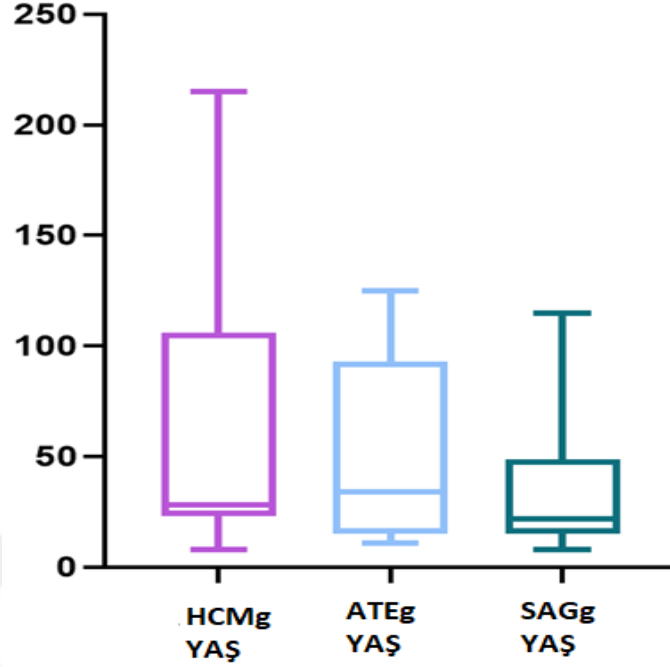
3. SONUÇLAR

Bu çalışmaya 32 kedi dahil edildi: bu kediler 11 kedi (%34,37) HCMg, 11 kedi (%34,37) ATEg ve 10 kedi (%31,25) SAGg olarak 3 gruba ayrıldı. SAGg'da erkek kedilerin oranı %50 (5/10), ATEg'da erkek kedilerin oranı %81,81(9/11) (çizelge3.1.) ve HCMg'da erkek kediler %72,72 (8/11) oranındadır.



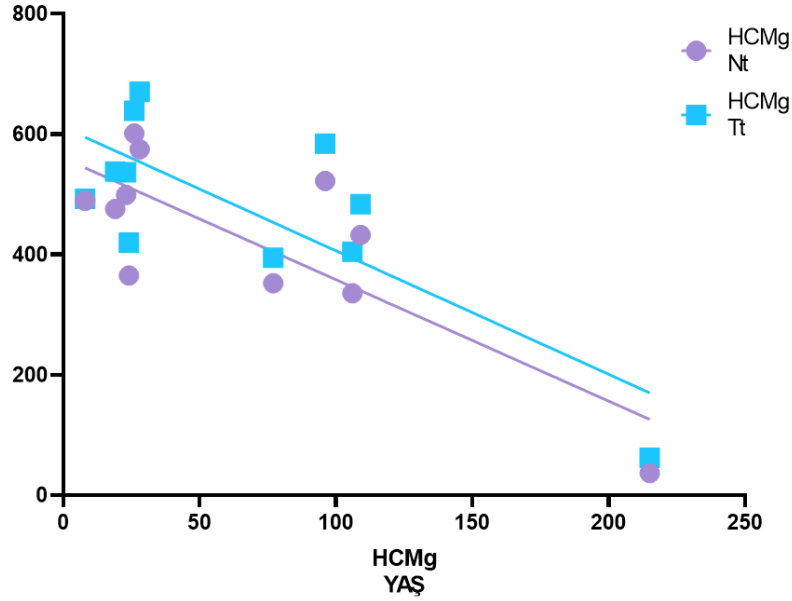
Çizelge 3.1. ATE'li kedilerde cinsiyet dağılımı

Sağlıklı hayvan grubunda (SAGg) bulunan kedilerin ortalama yaşı $36,5 \pm 34,82$ ay, HCMg'da $66,45 \pm 62,37$ ay ve ATEg'da $53,91 \pm 44,13$ aydır. Yaş değişkeni temelinde gruplar arasında yapılan one way ANOVA testi neticesinde istatistiki olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p=0,3845$) ortaya çıkmıştır. Çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre HCMg ile ATEg arasında ($p=0,8202$), HCMg ile SAGg grubu arasında ($p=0,3528$) ve ATEg ile SAGg arasında ($p=0,6968$) herhangi bir fark olmadığı görülmüştür (çizelge3.2.).

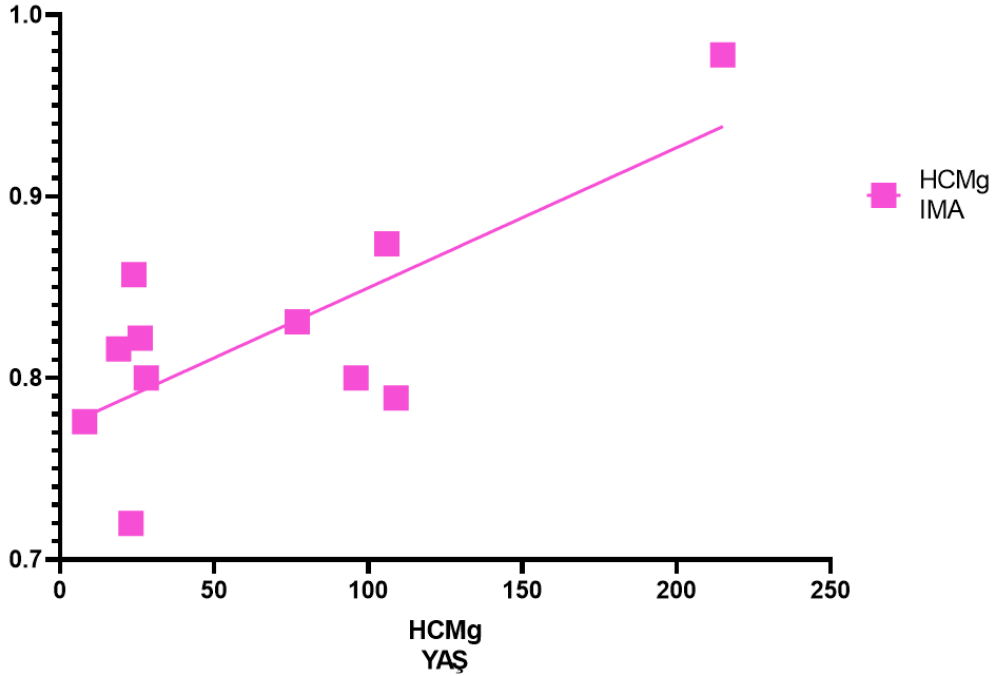


Çizelge 3.2. Grupların yaş bilgileri

Gruplar içerisinde yaş verisiyle yapılan korelasyon testleri sonucunda yalnızca HCM grubunda natif tiyol ($p < 0,01$) ve total tiyol ($p < 0,01$) ile negatif yönlü (çizelge3.3.), IMA ($p < 0,01$) verileri ile pozitif yönlü bir korelasyon olduğu görülmüştür (çizelge3.4.).



Çizelge 3.3. HCM Nt ve HCM Tt korelasyon



Çizelge 3.4. HCM IMA korelasyon

	HCM		ATE		SAG	
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD
IVSd	7,272	1,202	7,163	0,9913	4,267	0,7331
LVPWd	7,767	1,03	7,888	0,8202	4,468	0,722
La/Ao	2,234	0,6108	2,445	0,5096	1,217	0,1895

Çizelge 3.5. M mode ekokardiyografi verilerinden; IVSd, LVPWd, La/Ao ortalamaları ve standart sapmaları

Gruplar arasında M mode ekokardiyografi verilerinden IVSd, LVPWd ve La/Ao oranları karşılaştırıldığında; IVSd değişken parametresi için HCM ve SAG arasında ($p < 0,0001$), ATE ve SAG arasında ($p < 0,0001$) istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilirken, HCM ve ATE grupları arasında ($P = 0,9580$) fark olmadığı görülmüştür (çizelge3.5.).

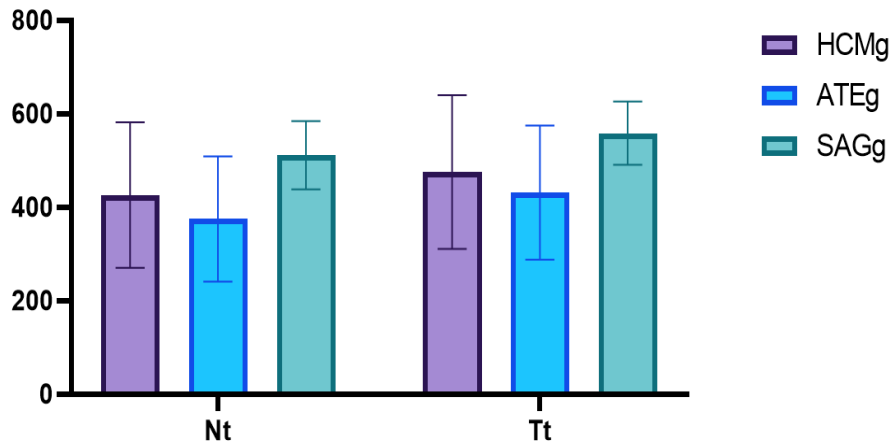
LVPWd değişken parametresi için HCM ve SAG arasında ($p < 0,0001$), ATE ve SAG arasında ($p < 0,0001$) istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilirken, HCM ve ATE grupları arasında ($P = 0,9493$) fark olmadığı görülmüştür.

La/Ao değişken parametresi için HCM ve SAG arasında ($p < 0,0001$), ATE ve SAG arasında ($p < 0,0001$) istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilirken, HCM ve ATE grupları arasında ($P = 0,8542$) fark olmadığı görülmüştür.

	HCM		ATE		SAG	
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD
Nt	426	155,8	375,2	134,1	511,4	72,98
Tt	475,1	164,3	431,2	143,7	558,6	67,68
Dis	24,55	12,16	28	8,185	23,61	7
%Dis/Nt	5,761	2,81	7,033	1,382	4,794	1,943
%Dis/Tt	5,059	2,323	6,142	1,064	4,323	1,58
%Nt/Tt	89,88	4,645	87,72	2,128	91,35	3,16
IMA	0,8239	0,06551	0,8029	0,06613	0,8356	0,0155
CK	403,1	234,4	587,1	1020	216,5	124,1
KREA	1,214	0,2962	1,45	0,6479	1,064	0,2027

Çizelge 3.6. Tiyol disülfid dengesi ile alakalı parametrelerin, iskemi modifiye albumin seviyesinin (IMA), kreatin (CK) ve kreatin (KREA) seviyelerinin ortalamaları ve standart sapmaları

Tiyol disülfid dengesi ile alakalı parametreleri incelediğimizde Tukey'in çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre natif tiyol değişkeni açısından HCM ile SAG arasında ($p=0,0180$), ATE ile SAG arasında ($p<0,0001$), total tiyol değişkeni açısından da natif tiyolde oluşan tabloya paralel olarak yine HCM ile SAG arasında ($P=0,0213$), ATE ile SAG arasında ($P=0,0002$) istatistiki olarak anlamlı fark bulunurken (çizelge3.7.), her iki değişken açısından da HCM ve ATE grubu arasında herhangi bir fark oluşmadığı görülmüştür. TDH'nin diğer parametrelerinde gruplar arasında herhangi bir fark olmadığı tespit edilmiştir.



Çizelge 3.7. Nt ve Tt korelasyon

	HCM			ATE			SAG			Çoklu Karşılaştırma		
Nt	425,982	155,803	11	375,182	134,15	11	511,35	72,9802	10	HCM-ATE	p=0,2173	
										HCM-SAG	p=0,0180*	
										ATE-SAG	p<0,0001*	
Tt	475,073	164,27	11	431,191	143,714	11	558,57	67,6801	10	HCM-ATE	p=0,3189	
										HCM-SAG	p=0,0213*	
										ATE-SAG	p=0,0002*	
Dis	24,5455	12,1612	11	28,0045	8,18503	11	23,61	7,00039	10	HCM-ATE	p=0,9929	
										HCM-SAG	p=0,9995	
										ATE-SAG	p=0,989	
%Dis/Nt	5,761	2,8104	10	7,033	1,38175	10	4,794	1,94274	10	HCM-ATE	p=0,9991	
										HCM-SAG	p=0,9995	
										ATE-SAG	p=0,9973	
%Dis/Tt	5,059	2,32257	10	6,142	1,06429	10	4,323	1,5795	10	HCM-ATE	p=0,9994	
										HCM-SAG	p=0,9997	
										ATE-SAG	p=0,9982	
%Nt/Tt	89,878	4,64538	10	87,717	2,1283	10	91,354	3,15987	10	HCM-ATE	p=0,9975	
										HCM-SAG	p=0,9988	
										ATE-SAG	p=0,9928	
İMA	0,82391	0,06551	11	0,8029	0,06613	10	0,8356	0,0155	10	HCM-ATE	p>0,9999	
										HCM-SAG	p>0,9999	
										ATE-SAG	p>0,9999	

Çizelge 3.8. Tiyol disülfid dengesi ile alakalı parametrelerin, iskemi modifiye albumin seviyesinin (İMA) Tukey çoklu karşılaştırma testi sonuçları

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada amaç oksidatif stresi değerlendirmek için TDH'de meydana gelen değişiklikler ve IMA seviyelerinin hipertrofik kardiyomiyopati, arteriyel tromboembolili ve sağlıklı kedilerde değerlendirilmesidir.

Çalışmaya dahil edilen HCM'li ve ATE'li kedilerin cinsiyet dağılımı literatürle (Luis Fuentes vd., 2020) uyumlu şekilde erkek ağırlıkta ve ATEg'da erkek kedilerin oranı %81,81 (9/11) (çizelge3.1.) ve HCMg'da erkek kediler %72,72 (8/11) oranındaydı.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre en yüksek Nt seviyesinin sağlıklı grupta olduğu, HCMg'da daha düşük ve en düşük olarak da ATEg'da olduğu görüldü. Tt seviyelerinde de beklendiği üzere; Nt seviyeleriyle korele değişiklikler oluştu. Dis seviyeleri ise en düşük SAGg'da görülürken, en yüksek ATEg'da belirlendi. %Dis/Nt ve %Dis/Tt orantılarının ise Dis seviyelerinde oluşan sonuca benzer şekilde olduğu belirlendi. Nt ve Tt için yapılan çoklu karşılaştırma testleri sonucunda SAGg ile karşılaştırıldığında HCMg ve ATEg'da söz konusu parametrelerin daha düşük olduğu ve bu farkın istatistiki olarak anlamlı olduğu görüldü. Dis, %Dis/Nt ve %Dis/Tt sonuçlarının tiyol sonuçlarından farklı olarak, en yüksek Dis seviyesinin ATEg'da olduğu tespit edildi. Fakat oluşan bu değişikliğin istatistiki olarak anlamlı olmadığı görüldü. IMA seviyelerinin SAGg'da en düşük, HCMg' daha yüksek ve ATEg'da en yüksek olduğu, ancak bu farkın da istatistiki olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,5$).

Kedilerde oksidatif stresi kronik böbrek yetmezliği (Keegan & Webb, 2010), diabetes mellitus (Webb & Falkowski, 2009), kedi enfeksiyöz peritonitisi (Tecles vd., 2015), feline immunodeficiency virüs (FIV)(Webb vd., 2008) ve kedilerde pyometra (Figueiredo, 2017) gibi pek çok hastalıkta değerlendirilmiş olup hastalık patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir.

Yapılan literatür taraması sonucunda veteriner kardiyolojide kedilerde; Michalek ve ark. 2020 yılında semptomatik, asemptomatik HCM'li kedilerde (Michalek vd., 2020),

Christiansen ve ark'ın 2015 yılında yaptığı kedi hipertrofik kardiyomyopatisinde bozulmuş kardiyak mitokondriyal oksidatif fosforilasyon ve artmış mitokondriyal oksidatif stres (Christiansen vd., 2015), Yokota ve ark'ın 2014 yılında yaptığı “Kendiliğinden Oluşan Feline Hipertrofik Kardiyomyopatide Gelişmiş Mitokondriyal Oksidatif Stres ile Bozulmuş Mitokondriyal Oksidatif Fosforilasyon ve Yağ Asidi Oksidasyonu” adlı çalışma (Yokota vd., 2014), Szygula ve ark'ın 2021 yılında yaptığı “Hipertrofik Kardiyomyopatide Oksidatif Stres Belirteçleri” adlı çalışma (Szygula-Jurkiewicz vd., 2021) ve köpeklerde Rubio ve ark'ın 2020 yılında kalp yetmezliğinin farklı aşamalarında olan köpeklerde oksidatif stresi değerlendiren (Rubio vd., 2020), Pongkan ve ark.'nın 2022 yılında dejeneratif miksomatöz mitral kapak hastalıklı köpeklerde melatonin takviyesinin oksidatif stres üzerindeki etkisini araştıran bir çalışma (Pongkan vd., 2022), Cesselli ve ark'ın 2001 yılında yaptığı “Oksidatif stres aracılı kardiyak hücre ölümü, köpek dilate kardiyomyopatisinde ventriküler disfonksiyonun ve başarısızlığın ana belirleyicisidir” adlı çalışma (Cesselli vd., 2001) gibi çalışmalar dışında çok fazla çalışma bulunmadığı ve benzeri alanlarda yapılan çalışmalara göre sayıca yetersiz olduğu anlaşıldı.

Yapılan literatür taraması sonucunda kedilerde hipertrofik kardiyomyopati ve arteriyel tromboembolili kedilerde tiyol disülfid dengesi ve iskemi modifiye albumin seviyesini değerlendiren çalışma bulunmadığı görülmüştür.

Beşeri hekimlikte ise kardiyoloji alanında oksidatif stresi inceleyen; Bar-Or ve ark.'ın 2000 yılında yaptığı miyokardiyal istemi ile kobalt bağlama kapasitesi arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışma (Bar-Or vd., 2000), Ahmed ve Tang'ın 2012 yılında yaptığı kalp yetmezliğinde oksidatif stresi hedefleyen farmakolojik stratejileri araştıran çalışma (Ahmed & Tang, 2012), Apple ve ark'ın 2005 yılında akut koroner sendromda iskeminin saptanması ve risk sınıflandırması ile ilgili çalışma (Apple vd., 2005), Fei ve ark.'nın 2022 yılında yaptığı kardiyovasküler hastalıklarda reaktif oksijen türlerini araştıran çalışma (Fei vd., 2022), Sugden ve Clerk'nın 2006 yılında oksidatif stresin kardiyak miyositlerin büyümesi üzerine etkisini araştıran çalışma (Sugden & Clerk, 2006), Tsutsui ve ark.'ın 2011 yılında yaptığı oksidatif stresin kalp yetmezliği üzerine etkisini araştıran çalışma (Tsutsui vd., 2011), 2016 yılında Altıparmak ve ark.'ın yaptığı serum tiyol seviyeleri ve tiyol/disülfid homeostazının koroner arter hastalığının şiddeti ile ilişkisini inceleyen

çalışma (Altıparmak vd., 2016) ve yine 2016 yılında Altıparmak ve ark.'ın yaptığı Kardiyak sendrom X'te tiyol düzeyleri, tiyol/disülfid homeostazı ve bunların inflamasyon ile ilişkisinin değerlendirilmesi, 2018 yılında Ateş ve ark.'ın yaptığı hiper tansiyonlu hastalarda tiyol disülfid dengesinin incelendiği çalışma gibi pek çok çalışma mevcuttur.

Sarı ve ark.'ın 2021 yılında 119 hastada yaptığı HCM'li insalarda ve HCM'li olmayan insanlarda tiyol disülfid seviyelerini değerlendirdikleri bir çalışmada (Sarı vd., 2021) serum natif ve total tiyol seviyeleri düşerken, serum indirgenabilir disülfid seviyelerinin de ilişkili bir şekilde azaldığı ve disülfid/natif tiyol ve disülfid/toplam tiyol oranları HCM'li hastalarda; ortalama Nt=321.5 ve ortalama Tt=844.68±195.99, HCM'li olmayan kontrol grubunda; ortalama Nt=421 ve ortalama Tt=1158.92±243.97 ölçülmüş ve HCM'li hastaların HCM'li olmayanlara göre daha düşük olduğu görülmüştür. Yaptığımız çalışmada Sarı ve ark. 'nın (Sarı vd., 2021) yaptığı çalışma ile uyumlu olarak HCM'li kedilerde; ortalama Nt=426 ve ortalama Tt=475.1, HCM'li olmayan kedilerde ortalama Nt=511.4 ve ortalama Tt=558.6 ölçülmüş olup HCM'li kedilerde HCM'li olmayanlara göre Nt ve Tt seviyelerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Kedilerde HCM ve insanlarda HCM'nin patogenezi arasındaki benzerlikler (Maron & Fox, 2015) bilindiği halde literatürün aksine; SAGg ile HCMg karşılaştırıldığında Dis, %Dis/Nt ve %Dis/Tt seviyelerinin SAGg'da daha düşük olduğu görüldü.

Dueirodo'nun 2017 yılında yaptığı pyometralı kedilerde oksidatif stresi değerlendirdiği çalışmasında pyometralı kedilerde ve sağlıklı kedilerde tiyol seviyelerine bakılmış; pyometralı kedilerde ortalama Tt=146.8, sağlıklı kedilerde ortalama Tt=298.1 ölçülmüş ve bizim çalışmamızla uyumlu olarak sağlıklı kedilerde Tt pyometralı kedilere göre daha yüksek çıkmıştır (Figueiredo, 2017).

Liselotte ve ark. 2015 yılında yaptığı hipertrofik kardiyomyopati kedilerde bozulmuş kardiyak mitokondriyal oksidatif fosforilasyon ve artmış mitokondriyal oksidatif stresi araştıran bir çalışmada artan mitokondriyal ROS salınımı ile ilişkili olarak HCM'li kedilerde miyokardiyal oksidatif hasarın daha yüksek olduğu görülmüştür (Christiansen vd., 2015). Bu çalışma da oksidatif stresin HCM'nin gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunan moleküler mekanizmalardan olduğu hipotezini desteklemektedir.

Apple ve ark. 2005 yılında ve Bar-Or ve ark 2000 yılında yaptığı çalışmaların sonucunda iskemi modifiye albumin seviyesinin (Apple vd., 2005; Bar–Or vd., 2000) miyokardiyal hasar durumunda, sağlıklı hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak bu çalışmada HCM’li kediler ile sağlıklı kediler arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Schenelle’nin 2013 yılında farklı hastalıklara sahip 176 kedide IMA seviyelerinin ölçtüğü çalışmada; enflamatuvar ve enflamatuvar olmayan gruplar arasında önemli ölçüde fark olmadığı, Terzi ve ark. 2021 yılında Yenidoğan buzağı ishalinde dinamik tiyol-disülfid homeostazı ve iskemi ile modifiye edilmiş albümin seviyelerini araştırdığı çalışmada bu çalışma ile uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ishali buzağılarda disülfid düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu görülmüş (TERZİ vd., 2022).

Canine distemper’lı (Değirmençay vd., 2021) köpeklerde yapılan bir çalışmada IMA, disülfid, % disülfid/natif tiyol oranı ve % disülfid/total tiyol oranı seviyeleri daha yüksek bulunurken, natif tiyol, total tiyol, % natif tiyol/toplam tiyol oranı kontrol grubuna göre daha düşük ve albümin kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek çıktığı bulunmuştur. Bu canine distemper hastalığının köpeklerde oksidatif stresi arttırdığı şeklinde yorumlanmıştır (Değirmençay vd., 2021). Ancak bu çalışmada HCM’li, ATE’li ve sağlıklı kedilerde IMA seviyelerinde istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak mevcut literatürle uyumlu olarak kedilerde HCM ve ATE durumunda da oksidatif stres parametrelerinden olan TDH parametreleri’nin gelecekte teşhis ve prognoz takibi açısından klinik kullanıma sahip olabileceği, IMA seviyesi ile TDH düzeyindeki değişiklikler ile ilgili kedilerde HCM ve ATE’de daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Abbott, J. A. (2010). Feline hypertrophic cardiomyopathy: an update. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 40(4), 685-700.
- Ahmed, Z., & Tang, W. (2012). Pharmacologic strategies to target oxidative stress in heart failure. *Current heart failure reports*, 9(1), 14-22.
- Altıparmak, I. H., Erkuş, M. E., Sezen, H., Demirbag, R., Kaya, Z., Sezen, Y., Gunebakmaz, O., Asoglu, R., Besli, F., & Neselioglu, S. (2016). Evaluation of thiol levels, thiol/disulfide homeostasis and their relation with inflammation in cardiac syndrome X. *Coronary artery disease*, 27(4), 295-301.
- Altıparmak, I. H., Erkuş, M. E., Sezen, H., Demirbag, R., Gunebakmaz, O., Kaya, Z., Sezen, Y., Asoglu, R., Dedeoglu, I. H., & Neselioglu, S. (2016). The relation of serum thiol levels and thiol/disulphide homeostasis with the severity of coronary artery disease. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*, 74(11), 1346-1353.
- Apple, F. S., Wu, A. H., Mair, J., Ravkilde, J., Panteghini, M., Tate, J., Pagani, F., Christenson, R. H., Mockel, M., & Danne, O. (2005). Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clinical chemistry*, 51(5), 810-824.
- Applegate, E. (2010). *Study Guide for the Anatomy and Physiology Learning System*. Elsevier Health Sciences.
- Ateş, İ., Özkayar, N., İnan, B., Yılmaz, F. M., Topçuoğlu, C., EREL Ö, D. F., & Yılmaz, N. (2018). Yeni Tanı Hipertansiyon Hastalarında Tiyol Disülfid Dengesi. In.
- Bagot, C. N., & Arya, R. (2008). Virchow and his triad: a question of attribution. *British journal of haematology*, 143(2), 180-190.

- Bar-Or, D., Lau, E., & Winkler, J. V. (2000). A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *The Journal of emergency medicine*, 19(4), 311-315.
- Baty, C. J., Malarkey, D. E., Atkins, C. E., DeFrancesco, T. C., Sidley, J., & Keene, B. W. (2001). Natural history of hypertrophic cardiomyopathy and aortic thromboembolism in a family of domestic shorthair cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15(6), 595-599.
- Berson, S. A., Yalow, R. S., Schreiber, S. S., & Post, J. (1953). Tracer experiments with I 131 labeled human serum albumin: distribution and degradation studies. *The Journal of Clinical Investigation*, 32(8), 746-768.
- Borgeat, K., Wright, J., Garrod, O., Payne, J., & Fuentes, V. (2014). Arterial thromboembolism in 250 cats in general practice: 2004–2012. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(1), 102-108.
- Branter, E., Drescher, N., Padilla, M., & Trepanier, L. (2012). Antioxidant status in hyperthyroid cats before and after radioiodine treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(3), 582-588.
- Campbell, F. a., & Kittleson, M. D. (2007). The effect of hydration status on the echocardiographic measurements of normal cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(5), 1008-1015.
- Castillo, C., Pereira, V., Abuelo, A., Guimarey, R., García-Vaquero, M., Benedito, J. L., & Hernández, J. (2013). Preliminary results in the redox balance in healthy cats: influence of age and gender. *Journal of feline medicine and surgery*, 15(4), 328-332.
- Cesselli, D., Jakoniuk, I., Barlucchi, L., Beltrami, A. P., Hintze, T. H., Nadal-Ginard, B., Kajstura, J., Leri, A., & Anversa, P. (2001). Oxidative stress-mediated cardiac cell death is a major determinant of ventricular dysfunction and failure in dog dilated cardiomyopathy. *Circulation research*, 89(3), 279-286.

- Cheng, C. K., Luo, J. Y., Lau, C. W., Chen, Z. Y., Tian, X. Y., & Huang, Y. (2020). Pharmacological basis and new insights of resveratrol action in the cardiovascular system. *British Journal of Pharmacology*, *177*(6), 1258-1277.
- Chetboul, V., Concordet, D., Pouchelon, J., Athanassiadis, N., Muller, C., Benigni, L., Munari, A., & Lefebvre, H. (2003). Effects of inter- and intra- observer variability on echocardiographic measurements in awake cats. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, *50*(6), 326-331.
- Chetboul, V., Petit, A., Gouni, V., Trehiou-Sechi, E., Misbach, C., Balouka, D., Sampedrano, C. C., Pouchelon, J.-L., Tissier, R., & Abitbol, M. (2012). Prospective echocardiographic and tissue Doppler screening of a large Sphynx cat population: reference ranges, heart disease prevalence and genetic aspects. *Journal of Veterinary Cardiology*, *14*(4), 497-509.
- Christiansen, L. B., Dela, F., Koch, J., Hansen, C. N., Leifsson, P. S., & Yokota, T. (2015). Impaired cardiac mitochondrial oxidative phosphorylation and enhanced mitochondrial oxidative stress in feline hypertrophic cardiomyopathy. *American journal of physiology-Heart and circulatory physiology*, *308*(10), H1237-H1247.
- Costa, C. M. d., dos Santos, R. C., & Lima, E. S. (2006). A simple automated procedure for thiol measurement in human serum samples. *Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial*, *42*, 345-350.
- Cote, E., Manning, A. M., Emerson, D., Laste, N. J., Malakoff, R. L., & Harpster, N. K. (2004). Assessment of the prevalence of heart murmurs in overtly healthy cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *225*(3), 384-388.
- Covarrubias, L., Hernández-García, D., Schnabel, D., Salas-Vidal, E., & Castro-Obregón, S. (2008). Function of reactive oxygen species during animal development: passive or active? *Developmental biology*, *320*(1), 1-11.

- Daenen, K., Andries, A., Mekahli, D., Van Schepdael, A., Jouret, F., & Bammens, B. (2019). Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatric nephrology*, *34*(6), 975-991.
- Değirmençay, Ş., Çamkerten, G., Çamkerten, İ., & Aktaş, M. S. (2021). An investigation of thiol/disulfide homeostasis and ischemia-modified albumin levels to assess the oxidative stress in dogs with canine distemper. *Veterinarski arhiv*, *91*(1), 39-49.
- Devasagayam, T., Tilak, J., Boloor, K., Sane, K. S., Ghaskadbi, S. S., & Lele, R. (2004). Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *Japi*, *52*(794804), 4.
- Dhalla, A. K., Hill, M. F., & Singal, P. K. (1996). Role of oxidative stress in transition of hypertrophy to heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, *28*(2), 506-514.
- Dickinson, D. A., & Forman, H. J. (2002). Cellular glutathione and thiols metabolism. *Biochemical pharmacology*, *64*(5-6), 1019-1026.
- Dirican, N., Dirican, A., Sen, O., Aynali, A., Atalay, S., Bircan, H. A., Oztürk, O., Erdogan, S., Cakir, M., & Akkaya, A. (2016). Thiol/disulfide homeostasis: a prognostic biomarker for patients with advanced non-small cell lung cancer? *Redox Report*, *21*(5), 197-203.
- Dixon, F. J., Maurer, P. H., & Deichmiller, M. P. (1953). Half-lives of homologous serum albumins in several species. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, *83*(2), 287-288.
- Dröge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*.
- Druzhaeva, N., Nemeč Svete, A., Tavčar-Kalcher, G., Babič, J., Ihan, A., Pohar, K., Krapež, U., & Domanjko Petrič, A. (2022). Effects of Coenzyme Q10 Supplementation on Oxidative Stress Markers, Inflammatory Markers,

Lymphocyte Subpopulations, and Clinical Status in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. *Antioxidants*, 11(8), 1427.

E Moore, K., Morris, N., Dhupa, N., J Murtaugh, R., & E Rush, J. (2000). Retrospective study of streptokinase administration in 46 cats with arterial thromboembolism. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 10(4), 245-257.

Edreva, A. (2005). Generation and scavenging of reactive oxygen species in chloroplasts: a submolecular approach. *Agriculture, Ecosystems & Environment*, 106(2-3), 119-133.

Egenvall, A., Nødtvedt, A., Häggström, J., Ström Holst, B., Möller, L., & Bonnett, B. (2009). Mortality of life-insured Swedish cats during 1999–2006: Age, breed, sex, and diagnosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(6), 1175-1183.

El-Beltagi, H. S., & Mohamed, H. I. (2013). Reactive oxygen species, lipid peroxidation and antioxidative defense mechanism. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 41(1), 44-57.

Elliott, P., Andersson, B., Arbustini, E., Bilinska, Z., Cecchi, F., Charron, P., Dubourg, O., Kühl, U., Maisch, B., & McKenna, W. J. (2008). Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European heart journal*, 29(2), 270-276.

Erel, O., & Erdoğan, S. (2020). Thiol-disulfide homeostasis: an integrated approach with biochemical and clinical aspects. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(10), 1728-1738.

Erel, O., & Neselioglu, S. (2014). A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical biochemistry*, 47(18), 326-332.

Fei, J., Demillard, L. J., & Ren, J. (2022). Reactive oxygen species in cardiovascular diseases: an update. *Journal: Exploration of Medicine*, 188-204.

- Figueiredo, M. d. S. (2017). *Oxidative status in feline pyometra*
- Flanders, J. (1986). Feline aortic thromboembolism. *The Compendium on continuing education for the practicing veterinarian (USA)*.
- Fox, P. R., Keene, B. W., Lamb, K., Schober, K. A., Chetboul, V., Luis Fuentes, V., Wess, G., Payne, J. R., Hogan, D. F., & Motsinger- Reif, A. (2018). International collaborative study to assess cardiovascular risk and evaluate long- term health in cats with preclinical hypertrophic cardiomyopathy and apparently healthy cats: the REVEAL study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(3), 930-943.
- Fox, P. R., Keene, B. W., Lamb, K., Schober, K. E., Chetboul, V., Luis Fuentes, V., Payne, J. R., Wess, G., Hogan, D. F., & Abbott, J. A. (2019). Long- term incidence and risk of noncardiovascular and all- cause mortality in apparently healthy cats and cats with preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(6), 2572-2586.
- Freeman, L., Rush, J., Feugier, A., & Van Hoek, I. (2015). Relationship of body size to metabolic markers and left ventricular hypertrophy in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(1), 150-156.
- Freeman, L. M., Rush, J. E., Stern, J. A., Huggins, G. S., & Maron, M. S. (2017). Feline hypertrophic cardiomyopathy: a spontaneous large animal model of human HCM. *Cardiology research*, 8(4), 139.
- Gaze, D. C. (2009). Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. *Drug metabolism and pharmacokinetics*, 24(4), 333-341.
- Godiksen, M. T., Granstrøm, S., Koch, J., & Christiansen, M. (2011). Hypertrophic cardiomyopathy in young Maine Coon cats caused by the p. A31P cMyBP-C mutation-the clinical significance of having the mutation. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 53(1), 1-11.
- Gürler, G., Soylu, K. O., & Yemişçi, M. (2021). İskemik inmenin gizemli fenomeni: No-reflow. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi*, 27(3), 179-190.

- Hägström, J., Andersson, Å., Falk, T., Nilsfors, L., Olsson, U., Kresken, J., Höglund, K., Rishniw, M., Tidholm, A., & Ljungvall, I. (2016). Effect of body weight on echocardiographic measurements in 19,866 pure-bred cats with or without heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *30*(5), 1601-1611.
- Halliwell, B. (1999). Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning). *Free radical research*, *31*(4), 261-272.
- Harpster, N., & Baty, C. (1995). Warfarin therapy of the cat at risk of thromboembolism. *Kirk's Current Veterinary Therapy XII: Small Animal Practice*. Philadelphia, WB Saunders Co, 868-873.
- Herb, M., Gluschko, A., & Schramm, M. (2021). Reactive oxygen species: not omnipresent but important in many locations. *Frontiers in cell and developmental biology*, 2503.
- Hogan, D. F., & Brainard, B. M. (2015). Cardiogenic embolism in the cat. *Journal of Veterinary Cardiology*, *17*, S202-S214.
- Hogan, D. F., Fox, P. R., Jacob, K., Keene, B., Laste, N. J., Rosenthal, S., Sederquist, K., & Weng, H.-Y. (2015). Secondary prevention of cardiogenic arterial thromboembolism in the cat: the double-blind, randomized, positive-controlled feline arterial thromboembolism; clopidogrel vs. aspirin trial (FAT CAT). *Journal of Veterinary Cardiology*, *17*, S306-S317.
- Hudson, L., & Hamilton, W. (2017). *Atlas of feline anatomy for veterinarians*. CRC Press.
- Jansen, E., & Ruskovska, T. (2015). Serum biomarkers of (anti) oxidant status for epidemiological studies. *International Journal of Molecular Sciences*, *16*(11), 27378-27390.
- Jonas, C. R., Ziegler, T. R., Gu, L. H., & Jones, D. P. (2002). Extracellular thiol/disulfide redox state affects proliferation rate in a human colon carcinoma (Caco2) cell line. *Free Radical Biology and Medicine*, *33*(11), 1499-1506.

- Keegan, R., & Webb, C. (2010). Oxidative stress and neutrophil function in cats with chronic renal failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(3), 514-519.
- Kundi, H., Erel, Ö., Balun, A., Çiçekçioğlu, H., Cetin, M., Kiziltunç, E., Neşelioğlu, S., Topçuoğlu, C., & Örnek, E. (2015). Association of thiol/disulfide ratio with syntax score in patients with NSTEMI. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 49(2), 95-100.
- Kushner, A., West, D., & Pillarisetty, L. S. (2019). Virchow triad.
- Larsen, J. A., & Fascetti, A. J. (2020). The Role of Taurine in Cardiac Health in Dogs and Cats. *Advances in Small Animal Care*, 1, 227-238.
- Lombardi, R., Rodriguez, G., Chen, S. N., Ripplinger, C. M., Li, W., Chen, J., Willerson, J. T., Betocchi, S., Wickline, S. A., & Efimov, I. R. (2009). Resolution of established cardiac hypertrophy and fibrosis and prevention of systolic dysfunction in a transgenic rabbit model of human cardiomyopathy through thiol-sensitive mechanisms. *Circulation*, 119(10), 1398-1407.
- Longeri, M., Ferrari, P., Knafelz, P., Mezzelani, A., Marabotti, A., Milanese, L., Pertica, G., Polli, M., Brambilla, P., & Kittleson, M. (2013). Myosin-binding protein C DNA variants in domestic cats (A 31 P, A 74 T, R 820 W) and their association with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(2), 275-285.
- Luis Fuentes, V., Abbott, J., Chetboul, V., Côté, E., Fox, P. R., Häggström, J., Kittleson, M. D., Schober, K., & Stern, J. A. (2020). ACVIM consensus statement guidelines for the classification, diagnosis, and management of cardiomyopathies in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(3), 1062-1077.
- Majumder, D., Nath, P., Debnath, R., & Maiti, D. (2021). Understanding the complicated relationship between antioxidants and carcinogenesis. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 35(2), e22643.

- Mantle, D., Heaton, R. A., & Hargreaves, I. P. (2021). Coenzyme Q10 and Immune Function: An Overview. *Antioxidants*, *10*(5), 759.
- Marian, A. J., Senthil, V., Chen, S. N., & Lombardi, R. (2006). Antifibrotic effects of antioxidant N-acetylcysteine in a mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy mutation. *Journal of the American College of Cardiology*, *47*(4), 827-834.
- Maron, B. J., & Fox, P. R. (2015). Hypertrophic cardiomyopathy in man and cats. In (Vol. 17, pp. S6-S9): Elsevier.
- Mazzaferro, E. M., Rudloff, E., & Kirby, R. (2002). The role of albumin replacement in the critically ill veterinary patient. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *12*(2), 113-124.
- McMichael, M. A. (2007). Oxidative stress, antioxidants, and assessment of oxidative stress in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *231*(5), 714-720.
- Mentese, A., Turkmen, S., Karaguzel, E., Karaca, Y., Tatli, O., Sumer, A. U., Yulug, E., & Turedi, S. (2012). The predictive value of ischemia-modified albumin in long-term results of ischemia-reperfusion injury in an experimental testicular torsion model. *Urology*, *80*(3), 689-694.
- Michałek, M., Tabiś, A., Paśławska, U., & Noszczyk-Nowak, A. (2020). Antioxidant defence and oxidative stress markers in cats with asymptomatic and symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: a pilot study. *BMC veterinary research*, *16*(1), 1-9.
- Mirończuk-Chodakowska, I., Witkowska, A. M., & Zujko, M. E. (2018). Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Advances in medical sciences*, *63*(1), 68-78.

- Montagnana, M., Danese, E., & Lippi, G. (2018). Biochemical markers of acute intestinal ischemia: possibilities and limitations. *Annals of translational medicine*, 6(17).
- Mosier, D. A. (2017). Vascular disorders and thrombosis. *Pathologic basis of veterinary disease*, 6, 44-72.
- Nicholson, J., Wolmarans, M., & Park, G. (2000). The role of albumin in critical illness. *British journal of anaesthesia*, 85(4), 599-610.
- Oyama, M., & Bailey, S. (2022). Feline Cardiomyopathy. In *Comparative Veterinary Anatomy* (pp. 243-250). Elsevier.
- Örsoğlu, Ö. Z. (2022). Oksidatif Stres Kaynaklı Nöron Hasarında Antioksidanların Koruyucu Etkisinin İncelenmesi.
- Patel, R., Nagueh, S. F., Tsybouleva, N., Abdellatif, M., Lutucuta, S., Kopelen, H. A., Quinones, M. A., Zoghbi, W. A., Entman, M. L., & Roberts, R. (2001). Simvastatin induces regression of cardiac hypertrophy and fibrosis and improves cardiac function in a transgenic rabbit model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 104(3), 317-324.
- Payne, J., Borgeat, K., Connolly, D., Boswood, A., Dennis, S., Wagner, T., Menaut, P., Maerz, I., Evans, D., & Simons, V. (2013). Prognostic indicators in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(6), 1427-1436.
- Payne, J., Luis Fuentes, V., Boswood, A., Connolly, D., Koffas, H., & Brodbelt, D. (2010). Population characteristics and survival in 127 referred cats with hypertrophic cardiomyopathy (1997 to 2005). *Journal of Small Animal Practice*, 51(10), 540-547.

- Payne, J. R., Brodbelt, D. C., & Fuentes, V. L. (2015). Cardiomyopathy prevalence in 780 apparently healthy cats in rehoming centres (the CatScan study). *Journal of Veterinary Cardiology*, *17*, S244-S257.
- Pion, P., & Kittleson, M. (1989). Therapy for feline aortic thromboembolism. *Current veterinary therapy X. Philadelphia: WB Saunders*, 295-302.
- Pongkan, W., Piamsiri, C., Dechvongya, S., Punyapornwitthaya, V., & Boonyapakorn, C. (2022). Short-term melatonin supplementation decreases oxidative stress but does not affect left ventricular structure and function in myxomatous mitral valve degenerative dogs. *BMC veterinary research*, *18*(1), 1-11.
- Rubio, C. P., Hernández-Ruiz, J., Martínez-Subiela, S., Tvarijonaviciute, A., & Ceron, J. J. (2016). Spectrophotometric assays for total antioxidant capacity (TAC) in dog serum: an update. *BMC veterinary research*, *12*(1), 1-7.
- Rubio, C. P., Saril, A., Kocaturk, M., Tanaka, R., Koch, J., Ceron, J. J., & Yilmaz, Z. (2020). Changes of inflammatory and oxidative stress biomarkers in dogs with different stages of heart failure. *BMC veterinary research*, *16*(1), 1-14.
- Ruderman, N. B., Xu, X. J., Nelson, L., Cacicedo, J. M., Saha, A. K., Lan, F., & Ido, Y. (2010). AMPK and SIRT1: a long-standing partnership? *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*.
- Ruffin, K. (2009). The latest on preventing venous thromboembolism. *Nursing2020 Critical Care*, *4*(2), 18-22.
- Santo, A., Zhu, H., & Li, Y. R. (2016). Free radicals: From health to disease. *React. Oxyg. Species*, *2*, 245-263.
- Sari, M., Erkorkmaz, U., Kocayigit, I., Omar, B., Alizade, E., Aksoy, M., Uslu, A., Cakar, G. C., & Pala, S. (2021). Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Herz*, *46*(2), 164-171.

- Schnelle, A. (2013). Assessment of serum cobalt binding with diseases of domestic cats.
- Smith, S. A., & Tobias, A. H. (2004). Feline arterial thromboembolism: an update. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 34(5), 1245-1271.
- Smith, S. A., Tobias, A. H., Jacob, K. A., Fine, D. M., & Grumbles, P. L. (2003). Arterial thromboembolism in cats: acute crisis in 127 cases (1992–2001) and long- term management with low- dose aspirin in 24 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(1), 73-83.
- Sokołowska, M., Wszelaka-Rylik, M., Poznański, J., & Bal, W. (2009). Spectroscopic and thermodynamic determination of three distinct binding sites for Co (II) ions in human serum albumin. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 103(7), 1005-1013.
- Spalla, I., Locatelli, C., Riscuzzi, G., Santagostino, S., Cremaschi, E., & Brambilla, P. (2016). Survival in cats with primary and secondary cardiomyopathies. *Journal of feline medicine and surgery*, 18(6), 501-509.
- Steinberg, S. F. (2013). Oxidative stress and sarcomeric proteins. *Circulation research*, 112(2), 393-405.
- Sue-Ling, C. B., Abel, W. M., & Sue-Ling, K. (2022). Coenzyme Q10 as Adjunctive Therapy for Cardiovascular Disease and Hypertension: A Systematic Review. *The Journal of Nutrition*.
- Sugden, P. H., & Clerk, A. (2006). Oxidative stress and growth-regulating intracellular signaling pathways in cardiac myocytes. *Antioxidants & redox signaling*, 8(11-12), 2111-2124.
- Sugimoto, K., Fujii, Y., Ogura, Y., Sunahara, H., & Aoki, T. (2017). Influence of alterations in heart rate on left ventricular echocardiographic measurements in healthy cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 19(8), 841-845.

- Sugimoto, K., Kawase, N., Aoki, T., & Fujii, Y. (2019). Effects of dehydration on echocardiographic diastolic parameters in healthy cats. *Journal of veterinary science*, 20(3).
- Sukumolanan, P., & Petchdee, S. (2020). Feline hypertrophic cardiomyopathy: genetics, current diagnosis and management. *Veterinary Integrative Sciences*, 18(2), 61-73.
- Szygła-Jurkiewicz, B., Szczurek-Wasilewicz, W., Osadnik, T., Frycz-Kurek, A. M., Macioł-Skurk, K., Małyszek-Tumidajewicz, J., Skrzypek, M., Romuk, E., Gąsior, M., & Banach, M. (2021). Oxidative Stress Markers in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Medicina*, 58(1), 31.
- Taskiran-Sag, A., Yemisci, M., Gursoy-Ozdemir, Y., Erdener, S. E., Karatas, H., Yuçe, D., & Dalkara, T. (2018). Improving microcirculatory reperfusion reduces parenchymal oxygen radical formation and provides neuroprotection. *Stroke*, 49(5), 1267-1275.
- Tecles, F., Caldín, M., Tvarijonavičiute, A., Escribano, D., Martínez-Subiela, S., & Cerón, J. (2015). Serum biomarkers of oxidative stress in cats with feline infectious peritonitis. *Research in veterinary science*, 100, 12-17.
- TERZİ, O. S., Erdal, K., ŞENEL, Y., CEYLAN, E., NEŞELİOĞLU, S., & Özcan, E. (2022). Dynamic thiol-disulphide homeostasis and ischemia modified albumin levels in neonatal calf diarrhea. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*.
- Tsutsui, H., Kinugawa, S., & Matsushima, S. (2011). Oxidative stress and heart failure. *American journal of physiology-Heart and circulatory physiology*, 301(6), H2181-H2190.
- Turedi, S., Patan, T., Gunduz, A., Mentese, A., Tekinbas, C., Topbas, M., Karahan, S. C., Yulug, E., Turkmen, S., & Ucar, U. (2009). Ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism: an experimental study. *The American journal of emergency medicine*, 27(6), 635-640.

- Uygun, M., Yilmaz, S., Pekdemir, M., Duman, C., & Gürbüz, Y. S. (2011). The Diagnostic Value of Ischemia- modified Albumin in a Rat Model of Acute Mesenteric Ischemia. *Academic Emergency Medicine*, 18(4), 355-359.
- Visser, L. C., Sloan, C., & Stern, J. A. (2017). Echocardiographic assessment of right ventricular size and function in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(3), 668-677.
- Wagner, T., Fuentes, V. L., Payne, J. R., McDermott, N., & Brodbelt, D. (2010). Comparison of auscultatory and echocardiographic findings in healthy adult cats. *Journal of Veterinary Cardiology*, 12(3), 171-182.
- Ward, J. L., Schober, K. E., Fuentes, V. L., & Bonagura, J. D. (2012). Effects of sedation on echocardiographic variables of left atrial and left ventricular function in healthy cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 14(10), 678-685.
- Webb, C., Lehman, T., McCord, K., Avery, P., & Dow, S. (2008). Oxidative stress during acute FIV infection in cats. *Veterinary immunology and immunopathology*, 122(1-2), 16-24.
- Webb, C. B., & Falkowski, L. (2009). Oxidative stress and innate immunity in feline patients with diabetes mellitus: the role of nutrition. *Journal of feline medicine and surgery*, 11(4), 271-276.
- Wilder, T., Ryba, D. M., Wieczorek, D. F., Wolska, B. M., & Solaro, R. J. (2015). N-acetylcysteine reverses diastolic dysfunction and hypertrophy in familial hypertrophic cardiomyopathy. *American journal of physiology-Heart and circulatory physiology*, 309(10), H1720-H1730.
- Wilkie, L., Smith, K., & Fuentes, V. L. (2015). Cardiac pathology findings in 252 cats presented for necropsy; a comparison of cats with unexpected death versus other deaths. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17, S329-S340.

- Yardim-Akaydin, S., Özkan, Y., Özkan, E., Torun, M., & Şimşek, B. (2003). The role of plasma thiol compounds and antioxidant vitamins in patients with cardiovascular diseases. *Clinica Chimica Acta*, 338(1-2), 99-105.
- Yemisci, M., Gursoy-Ozdemir, Y., Vural, A., Can, A., Topalkara, K., & Dalkara, T. (2009). Pericyte contraction induced by oxidative-nitrative stress impairs capillary reflow despite successful opening of an occluded cerebral artery. *Nature medicine*, 15(9), 1031-1037.
- Yokota, T., Christiansen, L. B., & Dela, F. (2014). Impaired Mitochondrial Oxidative Phosphorylation and Fatty Acid Oxidation with Enhanced Mitochondrial Oxidative Stress in Spontaneously-occurring Feline Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of Cardiac Failure*, 20(10), S147.
- Zhang, Z. G., Chopp, M., Goussev, A., Lu, D., Morris, D., Tsang, W., Powers, C., & Ho, K.-L. (1999). Cerebral microvascular obstruction by fibrin is associated with upregulation of PAI-1 acutely after onset of focal embolic ischemia in rats. *Journal of Neuroscience*, 19(24), 10898-10907.
- Zicker, S. C., Wedekind, K. J., & Jewell, D. E. (2006). Antioxidants in veterinary nutrition. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 36(6), 1183-1198.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı :

Doğum Tarihi :

Yabancı Dil :

Eğitim Durumu

Lisans :

Çalıştığı Kurumlar: