



AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI
ANA BİLİM DALI DOKTORA PROGRAMI
DR-2025-0029

KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ BULUNAN
KÖPEKLERDE İNTESTİNAL MORFOLOJİK
DEĞİŞİKLİKLERİN GÖRÜNTÜLENMESİ:
KALP-BAĞIRSAK EKSENİNDE
ULTRASONOGRAFİK YAKLAŞIM

Cansu BALIKÇI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Songül ERDOĞAN

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI
ANA BİLİM DALI DOKTORA PROGRAMI
DR-2025-0029

KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ BULUNAN KÖPEKLERDE
İNTESTİNAL MORFOLOJİK DEĞİŞİKLİKLERİN
GÖRÜNTÜLENMESİ: KALP-BAĞIRSAK EKSENİNDE
ULTRASONOGRAFİK YAKLAŞIM

CANSU BALIKÇI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Songül ERDOĞAN

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından VTF-25019 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2025

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde Cansu BALIKÇI tarafından hazırlanan “Konjestif Kalp Yetmezliği Bulunan Köpeklerde İntestinal Morfolojik Değişikliklerin Görüntülenmesi: Kalp-Bağırsak Ekseninde Ultrasonografik Yaklaşım” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 18/06/2025

Üye (T.D.) : Doç. Dr. Songül ERDOĞAN Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye : Prof. Dr. Kerem URAL Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye : Prof. Dr. Serdar PAŞA Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye : Prof. Dr. Didem PEKMEZCİ Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Üye : Doç. Dr. Lora KOENHEMSİ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınan nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın en kıymetli mihenk taşlarından biri olan Prof. Dr. Kerem URAL’a en içten teşekkürlerimi sunuyorum. Kendisi, benim için yalnızca akademik bir rehber değil; adeta "godfather" gibi bir mentor, bir aile büyüğü, hayatın her alanında yanımda olan ve koruyup kollayan bir figür olmuştur. Mesleki duruşu, bilgi birikimi ve ilham veren yaklaşımıyla yalnızca akademik gelişimime değil, kişisel olgunlaşmama da büyük katkı sağlamıştır. Güçlü karakteriyle bana her zaman güven vermiş, potansiyelimin ötesine geçmem için cesaret aşılamıştır. Onunla geçirdiğim süreç, yalnızca bir tez çalışmasından ibaret değil; kendi mesleki kimliğimi inşa ettiğim bir yolculuktu. Bana kazandırdığı tüm değerler için kendisine gönülden minnettarım.

Doç. Dr. Songül ERDOĞAN’a, bu zorlu süreç boyunca bana gösterdiği sabır, anlayış ve içten desteği için en derin teşekkürlerimi sunuyorum. Onun derin akademik birikimi, öğretmeye olan içten yaklaşımı, sabrı ve sakinliği bu süreç boyunca bana daima ilham verdi. Yalnızca bir akademisyen değil, aynı zamanda bir abla sıcaklığında yaklaşarak zorlandığım anlarda beni sabırla dinledi ve kaybolduğumda bana yol gösterdi. Her daim kararlı ve destekleyici tavrıyla yanımda olduğunu hissettirmesi, bu süreci benim için çok daha değerli ve özel kıldı.

Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN’a tez sürecimdeki desteği için sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Derin bilgisi, güven veren rehberliği, zekası, analiz yeteneği ve pozitif yaklaşımıyla hem akademik gelişimime hem de kişisel olgunlaşmama büyük katkı sağlamıştır. Yeri geldiğinde bir abi gibi akıl vererek, zorlandığım anlarda gösterdiği sabır ve sağladığı destekle çalışmalarımı daha sağlıklı bir şekilde ilerletmeme yardımcı olmuştur. Akademik yolculuğumda bana sunduğu perspektifler ve yardımları için minnettarım.

Prof. Dr. Mehmet GÜLTEKİN, Prof. Dr. Serdar PAŞA ve Prof. Dr. Deniz ALIÇ URAL’a, doktora eğitimim boyunca sundukları değerli destekleri için teşekkür ederim.

Doç. Dr. Canberk BALIKÇI’ya, hem abim hem de değerli bir meslektaşım olarak, bana verdiği sonsuz destek ve rehberlik için en içten teşekkürlerimi sunuyorum. Her zaman sabırla dinleyip, zorlandığım anlarda beni cesaretlendirip, bana her zaman güven verdi. En önemlisi, bana bir araştırmacı gibi düşünmeyi, doğruyu bulmayı öğretti. Onun engin bilgisi ve derin bakış açısı, sadece mesleki değil, kişisel gelişimimde de önemli bir rol oynadı. Bu yolculukta bana

sağladığı güç, güven ve ilham için ne kadar teşekkür etsem azdır. Yanımda olduğu, bana her daim destek verdiği için kendisine minnettarım.

2 yıl önce asistan arkadaşlarım olan, şimdi ise Uzm. Vet. Hek. olan Gamze GÖKÇAY, Zeynep USTAER ve Sena KAYA'ya bu süreçte verdikleri destek için teşekkür ederim. Onlar sadece çalışma arkadaşlarım değil, aynı zamanda bana moral kaynağı olan, her anımda destek veren dostlarım oldular. Şimdi farklı şehirlerde olsalar da onların desteği her zaman yanımda oldu ve olmaya devam edecektir. Aramızdaki bu dostluk ve iş birliği, en değerli kazancım olmuştur. Doktora sürecim olan 4 yıl boyunca birçok değerli meslektaşım ile çalışma şansı buldum. Dr. Tahir ÖZALP, Vet Hek. İlayda TENDAR, Dr. Ali AYDIN, Dr. Nilay ARSLAN, Vet. Hek. Nidal MUTAF, Vet. Hek. Gülşah BAY ve Vet. Hek. İdil KIZILKANAT'a destekleri için teşekkür ederim. İsmi burada tek tek anamasam da bu yolculukta yolu benimle kesişen tüm asistan arkadaşlarıma da samimiyetleri, yardımları ve katkıları için içtenlikle teşekkür ederim.

Bu süreçte her zaman yanımda olan, desteğiyle ve anlayışıyla beni güçlendiren değerli meslektaşım Vet. Hek. Halil Emre CENGİZ'e teşekkür ederim. Zor zamanlarımda sakinliğiyle dengeyi sağladı. Motivasyonumu yitirdiğim anlarda yönümü bulmama yardımcı oldu. Varlığı, bu yolculuğu benim için daha anlamlı ve huzurlu kıldı.

Bu zorlu ve uzun yolculuk boyunca, her zaman yanımda olan canım ailem; varlıklarıyla bana güç verdiler, inançlarıyla hep daha iyisini yapmam için cesaretlendirdiler. Yorulduğumda beni yeniden ayağa kaldıran, vazgeçmek üzereyken beni kendime getiren onların sevgisi, desteği ve koşulsuz inancıydı. Değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY)	2
2.1.1. Prevalans	2
2.1.2. Predispozisyon	3
2.1.3. Risk Faktörleri	3
2.1.4. Etiyoloji	4
2.1.5. Patofizyoloji	5
2.1.6. Klinik Bulgular	8
2.1.7. Tanı	9
2.1.7.1. Radyografi	10
2.1.7.2. Ultrasonografi	13
2.1.7.3. Elektrokardiyografi	16
2.1.7.4. Ekokardiyografi	17
2.1.7.5. Kardiyak Biyobelirteçler	24

2.1.7.5.1. Kardiyak Troponin	24
2.1.7.5.2. Natriüretik Peptitler.....	27
2.1.7.5.3. Kreatin Kinaz Miyokard Bandı (CK-MB)	30
2.1.7.5.4. Miyogloblin.....	31
2.1.7.5.5. D-dimer	32
2.2. Kalp-Bağırsak Eksenini	34
2.2.1. Kalp Hastalıklarında Bağırsak Epitel Disfonksiyonu	35
2.2.2. Kalp Hastalıklarında Bağırsak Mikrobiyotası.....	37
2.2.2.1. Bütirat Üreten Bakteriler	38
2.2.2.2. Bağırsak Mikrobiyotası ve Safra Asitleri.....	40
2.2.2.3. Kalp Hastalıklarında Bağırsak Mikrobiyotası Türevli Metabolitler	41
2.2.2.3.1. PAGln.....	41
2.2.2.3.2. LPS.....	42
2.2.2.3.3. Üremik Toksinler	42
2.2.2.3.4. TMAO	43
2.2.3. Bağırsak Geçirgenliği Biyobelirteçleri	45
2.2.3.1. Zonulin	46
2.2.3.1. Diamin Oksidaz.....	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM	49
3.1. Gereç	49
3.1.1. Hayvan Materyali ve Gruplandırma.....	49
3.2. Yöntem.....	52
3.2.1. Kan Örneklerinin Toplanması.....	52
3.2.2. Kardiyovasküler ve Bağırsak Geçirgenliğine İlişkin Biyobelirteçlerin Analizi ...	52
3.2.2.1. cTnI Analizi	53
3.2.2.2. NT-proBNP Analizi	53

3.2.2.3. CK-MB Analizi	54
3.2.2.5. Miyogloblin Analizi	54
3.2.2.6. D-dimer Analizi	54
3.2.2.7. Floresan İmmünoassay Analiz Yöntemi	54
3.2.2.8. Zonulin Analizi	55
3.2.2.9. DAO Analizi	59
3.2.3. Radyografi.....	59
3.2.4. Ekokardiyografi.....	61
3.2.5. İntestinal USG	66
3.2.5. İstatiksel Analizler	67
4. BULGULAR.....	69
4.1. Demografik Dağılım ve Klinik Bulgular	69
4.2. Radyografik Bulgular.....	71
4.3. Ekokardiyografik Bulgular.....	72
4.4. Kardiyovasküler ve Bağırsak Geçirgenliği İlişkin Biyobelirteç Bulguları	75
4.5. İntestinal Ultrasonografi Bulguları	77
5. TARTIŞMA	82
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	98
KAYNAKLAR	99
EKLER.....	141
BİLİMSEL ETİK BEYANI	142
ÖZ GEÇMİŞ	143

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	: Geç diyastolik akış
ANP	: Atriyal natriüretik peptit
AO	: Aort
BNP	: Beyin natriüretik peptit
CK-MB	: Kreatin kinaz miyokard bandı
CNP	: C tipi natriüretik peptit
CRP	: C reaktif protein
CW	: Continuous wave (Sürekli dalga)
cTnI	: Kardiyak troponin I
cTnI	: Kardiyak troponin
cTnT	: Kardiyak troponin T
DAO	: Diamin oksidaz
DCM	: Dilate kardiyomiyopati
DT	: Deselerasyon süresi
E	: E dalgası-Erken diyastolik akış
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKH	: Edinsel kalp hastalığı
ELISA	: Enzim bağlantılı immünosorbent analizleri
EPSS	: E noktası ile septal ayırım
ESV	: Sistol sonu hacim
EDV	: Diyastol sonu hacim
FS	: Fraksiyonel kısalma
GİS	: Gastrointestinal sistem
HCM	: Hipertrofik kardiyomiyopati
IAS	: İnteratriyal septum
IL	: İnterlökün
IS	: İndoksil sülfat
IVRT	: İzovolümetrik relaksasyon süresi
IVS	: İntervenatriküler septum

IVSd	: Diyastolik interventriküler septum kalınlığı
IVSs	: Sistolik interventriküler septum kalınlığı
KKH	: Koroner kalp hastalığı
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
KY	: Kalp yetmezliği
LA	: Sol atriyum
LPS	: Lipopolisakkarit
LVID	: Sol ventrikül iç çapı
LVIDd	: Diyastolik sol ventrikül iç çapı
LVIDdN	: Normalize diyastolik sol ventrikül iç çapı
LVIDs	: Sistolik sol ventrikül iç çapı
LV	: Sol ventrikül
LVDB	: Sol ventrikül dolum basıncı
LVOT	: Sol ventrikül çıkış yolu
LVPWd	: Diyastolik sol ventrikül posterior duvar kalınlığı
LVPWs	: Sistolik sol ventrikül posterior duvar kalınlığı
Mİ	: Miyokard infarktüsü
MKH	: Mitral kapak hastalığı
MR	: Mitral regüritasyon
MV	: Mitral kapak
MY	: Mitral yetersizlik
MMKH	: Miksamatöz mitral kapak hastalığı
Nt-proBNP	: N-terminal pro B tipi natriüretik peptid
OD	: Optik yoğunluk
PA	: Pulmoner arter
PAGln	: Fenilasetilglutamin
PCS	: P-Krestil sülfat
PW	: Pulse wawe (Atımlı dalga)
RA	: Sağ atriyum
RAAS	: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
RV	: Sağ ventrikül
SB	: Sıkı bağlantılar
SCFA	: Kısa zincirli yağ asitleri

SV	: Strok volüm (Atım hacmi)
TMA	: Trimetilamin
TMAO	: Trimetilamin N-Oksit
TNF-α	: Tümör nekroz faktörü-alfa
TV	: Triküspit kapak
USG	: Ultrasonografi
VKS	: Vertebral kalp skoru
Vp	: Akım ilerleme hızı
VTI	: Hız zaman integrali
Vmax	: Maksimum hız

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1.	Normal bir melez köpekte torasik lateral radyografiden vertebral kalp skorunun (VKS) hesaplanması	11
Resim 2.	Köpekte kardiyojenik pulmoner ödem radyografisi	12
Resim 3.	DCM nedenli akut sol KKY görülen bir Doberman'a ait torasik radyografiler	13
Resim 4.	Kardiyojenik pulmoner ödemli köpeğin akciğer USG'sinde birden fazla B çizgisi	14
Resim 5.	KY olan hastada yankısız plevral efüzyon	15
Resim 6.	Sağ KY mevcudiyeti bulunan köpeğin USG'sinde karaciğer sahasında anekoik sıvı görünümü	15
Resim 7.	KKY'li köpeğin USG'sinde hepatomegali	16
Resim 8.	Bir köpekte LV seviyesinde M-mod görünümünde Teicholz ölçümü	18
Resim 9.	Sol parasternal uzun eksenle transmitral akış profilinin belirlenmesi	20
Resim 10.	E ve A dalgası tepe noktalarının belirlenmesi	20
Resim 11.	Ventrikül dolumunun kısıtlandığını gösteren yüksek tepe E hızları ve düşük A hızları	21
Resim 12.	İzovolümik gevşeme süresi (IVRT)'nin belirlenmesi	22
Resim 13.	İzovolümik gevşeme süresinin (IVRT) ölçümü	23
Resim 14.	Kontrol Denekleriyle (A) karşılaştırılan KKY hastalarında (B) bağırsak duvar kalınlığı	36
Resim 15.	Canine Zonulin ELISA kitinin bileşenleri	56
Resim 16.	Kuyucuklara standart solüsyonun eklenmesi	57
Resim 17.	Örnek kuyucuklarına serum örneklerinin eklenmesi	57

Resim 18.	Plakanın yıkanması işleminde kuyucuklara yıkama tamponunun eklenmesi ve 5 kez yıkamanın ardından plakanın görünümü	57
Resim 19.	Durdurma solüsyonu eklenmesinin ardından kuyucuklarda maviden sarıya renk dönüşümü	58
Resim 20.	Mikroplaka okuyucuda optik yoğunluk ölçümlerinin gerçekleştirilmesi..	58
Resim 21.	KKY grubu köpeklerde değerlendirilen bazı toraks radyografileri	60
Resim 22.	KKY grubu köpeklerde değerlendirilen bazı abdominal radyografiler	61
Resim 23.	Köpeklerde gerçekleştirilen ekokardiyografik görüntüleme işlemleri	62
Resim 24.	KKY’li bir köpekte sağ-parasternal uzun (a,b) ve kısa (c,d) ekseninde gerçekleştirilen ekokardiyografik değerlendirme	62
Resim 25.	KKY’li bir köpekte sol-parasternal apikal dört boşluklu görünümde gerçekleştirilen ekokardiyografik değerlendirme	63
Resim 26.	KKY’li bir köpekte gösterilen kolon duvar katmanları ve mukozal arayüzden serozanın dış yönüne doğru gerçekleştirilen duvar kalınlığı ölçümü	66
Resim 27.	Sağ ve sol KKY bulunan bir köpekte radyografik görüntülemeler	72
Resim 28.	KKY grubundan farklı köpeklerde belirlenen MV patolojileri	73

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	KKY'ye yönelik sınıflandırma ve gruplar	51
Tablo 2.	MR şiddetine göre sınıflandırma ve gruplar	52
Tablo 3.	Tez kapsamında KKY'li ve sağlıklı köpeklerde kardiyovasküler ve bağırsak geçirgenliğine ilişkin biyobelirteç ölçüm metotları	53
Tablo 4.	Kardiyopulmoner muayene formu	64
Tablo 5.	Ekokardiyografi muayene formu	65
Tablo 6.	Köpeklerde USG ile normal GİS duvar kalınlığı ölçümleri	67
Tablo 7.	İntestinal ultrasonografi muayene formu	67
Tablo 8.	KKY'li ve sağlıklı köpeklerin yaş ve canlı ağırlık ortalama değerleri	69
Tablo 9.	KKY'li köpeklerin cinsiyet dağılımı	70
Tablo 10.	KKY grubu köpeklerin ırk dağılımı	70
Tablo 11.	KKY'li köpeklerde belirlenen bulgular	71
Tablo 12.	KKY grubu köpeklerde MR şiddeti dağılımı	73
Tablo 13.	KKY ve sağlıklı köpek gruplarında değerlendirilen ekokardiyografik parametreler	75
Tablo 14.	KKY ve sağlıklı grupta kardiyovasküler biyobelirteçler	76
Tablo 15.	KKY ve sağlıklı grupta bağırsak geçirgenliğine ilişkin biyobelirteçler	77
Tablo 16.	KKY ve sağlıklı grup köpeklerde bağırsak duvar kalınlıkları	77
Tablo 17.	KKY'li köpeklerde ekokardiyografik parametreler ve bağırsak duvar kalınlıkları arasındaki korelasyon analizi	79
Tablo 18.	KKY'li köpeklerde MR şiddetine göre bağırsak duvar kalınlıkları ve biyobelirteç değerlerinin karşılaştırılması	80
Tablo 19.	KKY'li köpeklerde bağırsak duvar kalınlıkları ile kardiyovasküler ve intestinal biyobelirteçler arasındaki korelasyon analizi	81

ÖZET

KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ BULUNAN KÖPEKLERDE İNTESTİNAL MORFOLOJİK DEĞİŞİKLİKLERİN GÖRÜNTÜLENMESİ: KALP-BAĞIRSAK EKSENİNDE ULTRASONOGRAFİK YAKLAŞIM

Balıkçı C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Doktora Programı, Doktora Tezi, Aydın, 2025.

Amaç: Bu tez çalışmasında KKY mevcudiyeti olan köpeklerde kardiyovasküler (cTnI, Nt-proBNP, CK-MB, Miyogloblin ve D-dimer) ve intestinal (Zonulin ve DAO) biyobelirteçler ile ekokardiyografik ve intestinal ultrasonografik değişimlerin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Araştırmaya Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Küçük Hayvan Polikliniği'ne başvuran KKY'li köpekler (n=25) ile sağlıklı köpekler (n=10) dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen köpekler, radyografik, ekokardiyografik, intestinal ultrasonografik bulgular ile kardiyovasküler ve bağırsak geçirgenliğine ilişkin biyobelirteçler yönünden değerlendirildi. Verilerin analizinde SPSS programı kullanılarak, Mann-Whitney U, Ki-kare ve Spearman's rho testleri gerçekleştirildi.

Bulgular: Çalışma kapsamında KKY grubu köpekler kendi içerisinde ve sağlıklı grup köpekler ile karşılaştırıldı. Ekokardiyografik verilerin değerlendirilmesi ile KKY grubunda sağlıklı gruba kıyasla daha yüksek sol atriyum/aort LA/Ao (p=0,000), EDV (p=0,045), SV (p=0,019), E/A (p=0,001) ve E/IVRT (p=0,001) değerleri; daha düşük IVSd (p=0,001), IVRT (p=0,000) ve IVRT/(E/A) (p=0,000) değerleri saptandı. Değerlendirilen kardiyovasküler ve bağırsak geçirgenliğine ilişkin biyobelirteçlerden her biri KKY grubunda sağlıklı gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek belirlendi. İntestinal ultrasonografi ile belirlenen kolon duvar kalınlığı, KKY' köpeklerde sağlıklılara göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,000), ancak duodenum ve jejunum duvar kalınlıklarında anlamlı bir fark gözlenmedi. KKY'li köpeklerde bağırsak duvar kalınlığının, duodenum ve jejunum kalınlığı ile diyastolik fonksiyon indeksleri arasında zayıf ila orta düzeyde ilişki ve kolon kalınlığı ile E dalgası hızı arasında orta düzeyde pozitif ilişki dahil olmak üzere çeşitli ekokardiyografik

parametrelerle anlamlı korelasyonlar gösterdiği görüldü. KKY'li köpeklerde bağırsak duvar kalınlığı ile çeşitli ekokardiyografik parametreler arasında anlamlı korelasyonlar saptandı. Duodenum duvar kalınlığı E, E/A, DT, E/IVRT (zayıf negatif) ve IVRT/(E/A) (orta pozitif) ile korelasyon gösterdi. Jejunum duvar kalınlığı LA/Ao, E/A, DT, E/IVRT (negatif); A, IVRT/(E/A), LVIDs, EF (pozitif) ile koreleydi. Kolon duvar kalınlığı ise E (orta pozitif), IVRT ve E/IVRT (zayıf) ile korelasyon gösterdi. Duodenum ve kolon duvar kalınlığı ile kardiyovasküler ve bağırsak geçirgenliğine yönelik biyobelirteçlerden herhangi biri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptanmadı. Jejunum duvar kalınlığı ile cTnI düşük pozitif, miyoglobin ve DAO düşük negatif korelasyon gösterdi.

Sonuç: KKY grubu köpeklerde belirgin ve güçlü istatistiksel düzeyde kardiyovasküler ve bağırsak geçirgenliğine ilişkin biyobelirteçlerin sağlıklılara göre yüksek değerleri eşliğinde, kolon duvar kalınlığı artışı belirlenmesi ve bu artışla birlikte ekokardiyografik parametrelerden E dalgası hızının orta düzeyde artışı, IVRT ve E/IVRT değerinin zayıf düzeyde azalışı; düşük örneklem havuzu ile ilişkilendirilmekle birlikte diyastolik disfonksiyon ile kolon disfonksiyonu arasındaki ilişkinin varlığına işaret etmektedir. Kalp-bağırsak eksenine yönelik söz konusu bulgulara yönelik daha geniş örneklem gruplarıyla yapılacak ileri düzey araştırmalar, bu eksen içerisindeki çift yönlü etkileşimlerin patofizyolojik mekanizmalarının aydınlatılmasına ve KY'de GİS değişimlerin potansiyel tanısal ve prognostik değerinin belirlenmesine katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Diyastolik Disfonksiyon, İntestinal Duvar Kalınlığı, Kalp-Bağırsak Eksen, Konjestif Kalp Yetmezliği, Köpek

ABSTRACT

IMAGING INTESTINAL MORPHOLOGICAL CHANGES IN DOGS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE: ULTRASONOGRAPHIC APPROACH IN THE GUT-HEART AXIS

Balıkçı C. Aydın Adnan Menderes University, Aydın Adnan Menderes University, Institute of Health Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Internal Medicine, PhD Program, PhD Thesis, Aydın, 2025.

Objective: The aim of this thesis study was to evaluate cardiovascular (cTnI, Nt-proBNP, CK-MB, Myoglobin and D-dimer) and intestinal (Zonulin and DAO) biomarkers and echocardiographic and intestinal ultrasonographic changes in dogs with CHF.

Materials and Methods: Dogs with CHF (n=25) and healthy dogs (n=10) that applied to Adnan Menderes University, Faculty of Veterinary Medicine, Internal Medicine Small Animals Polyclinic were included in the study. The dogs included in the study were evaluated in terms of radiographic, echocardiographic, intestinal ultrasonographic findings and biomarkers related to cardiovascular and intestinal permeability. In the analysis of the data, Mann-Whitney U, Chi-square and Spearman's rho tests were performed using SPSS program.

Results: In the study, CHF group dogs were compared with each other and with healthy group dogs. Evaluation of echocardiographic data revealed higher left atrium/aorta LA/Ao ($p=0.000$), EDV ($p=0.045$), SV ($p=0.019$), E/A ($p=0.001$) and E/IVRT ($p=0.001$) values in the CHF group compared to the healthy group; lower IVSd ($p=0.001$), IVRT ($p=0.000$) and IVRT/(E/A) ($p=0.000$) values. Each of the evaluated cardiovascular and intestinal permeability biomarkers was determined to be statistically significantly higher in the CHF group compared to the healthy group. Colon wall thickness determined by intestinal ultrasonography was found to be significantly higher in CHF dogs compared to healthy groups ($p=0.000$), but no significant difference was observed in duodenum and jejunum wall thicknesses. In dogs with CHF, intestinal wall thickness was found to correlate significantly with various echocardiographic parameters, including weak to moderate correlations between duodenal and jejunal thickness and diastolic function indices and moderate positive correlations between colonic thickness and

E wave velocity. In dogs with CHF, intestinal wall thickness correlated significantly with various echocardiographic parameters. Duodenal wall thickness correlated with E, E/A, DT, E/IVRT (weakly negative), and IVRT/(E/A) (moderately positive). Jejunal wall thickness correlated with LA/Ao, E/A, DT, E/IVRT (negative); A, IVRT/(E/A), LVIDs, EF (positive). Colonic wall thickness correlated with E (moderately positive), IVRT, and E/IVRT (weakly). No statistically significant correlations were found between duodenal and colonic wall thickness and any of the cardiovascular and intestinal permeability biomarkers. Jejunal wall thickness showed low positive correlation with cTnI, low negative correlation with myoglobin and DAO.

Conclusion: The determination of colon wall thickness increase accompanied by significant and strong statistically high values of cardiovascular and intestinal permeability biomarkers in CHF group dogs compared to healthy individuals and the moderate increase in E wave velocity and weak decrease in IVRT and E/IVRT values among echocardiographic parameters with this increase; although it is associated with a low sample pool, it indicates the existence of a relationship between diastolic dysfunction and colon dysfunction. Further studies with larger sample groups regarding the findings regarding the heart-gut axis will contribute to the elucidation of the pathophysiological mechanisms of bidirectional interactions within this axis and to the determination of the potential diagnostic and prognostic value of GIS changes in HF.

Keywords: Congestive Heart Failure, Diastolic Dysfunction, Dog, Heart-Gut Axis, Intestinal Wall Thickness

1. GİRİŞ

Gastrointestinal sistem (GİS), fizyolojik ve patolojik süreçlerde kilit rol oynayan, bağırsak mikrobiyotası olarak adlandırılan çeşitli mikroorganizmalar tarafından kolonize edilmektedir (Kamo ve diğerleri, 2017). Bağırsak-kalp eksenini adı altında, bağırsak mikrobiyotası ile kardiyovasküler sistem arasındaki çift yönlü etkileşim; bağırsağın kalp hastalıklarının patofizyolojik süreci üzerindeki potansiyel rolü merak konusudur. Kalp yetmezliği (KY) patofizyolojisinde azalan perfüzyon, artan konjesyon ve sempatik aracılı vazokonstriksiyonun neden olduğu bağırsakta mikrosirkülasyon disfonksiyonları sonucunda intestinal malabsorbsiyon, duvar ödemi, bariyer işlev bozukluğu ve dolayısıyla bağırsak permeabilitesinde artış meydana gelmektedir (Rogler ve Rosano, 2014; Sandek ve diğerleri, 2007).

Köpeklerde konjestif kalp yetmezliği (KKY), sıklıkla mitral kapak hastalığı ve dilate kardiyomiyopati (DCM) gibi primer kalp hastalıklarının ilerlemesi sonucu gelişen, kompleks ve mortalitesi yüksek bir sendromdur (Ames ve diğerleri, 2018; Newhard ve diğerleri, 2018; Meurs ve diğerleri, 2018). KY ile benzer fizyopatolojik mekanizmalar gösteren KKY’de, azalan kardiyak debi, konjesyon ve sistemik inflamasyon bağırsak mikrobiyotasında değişikliklere ve bağırsak bariyer fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilir (Salzano ve diğerleri, 2020a). Bununla birlikte, köpeklerde KKY ile GİS arasındaki ilişkiye dair çalışmalar son derece sınırlıdır ve bu alandaki bilgiler büyük ölçüde insan tıbbındaki araştırmalardan elde edilen çıkarımlara dayanmaktadır (Lerner ve diğerleri, 2021).

Literatür taraması ile desteklenen, köpeklerdeki KKY’nin insanlardaki ile örtüşen fizyopatolojisi ışığında ve insanlarda KY-KKY hastalarında yapılan ultrasonografik çalışmalar neticesinde; kalp-bağırsak ekseninin çift yönlü etkileşimi köpeklerde de önem arz etmekle birlikte veteriner hekimliğinde bu konuda bir çalışma bulunmamaktadır (Lang, 2006; Larson ve Biller, 2009). Söz konusu tez kapsamında, KKY hastası olan köpeklerde intestinal USG ve biyobelirteçler ile intestinal değişikliklerin belirlenerek; kalp-bağırsak ekseninin aydınlatılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY)

Konjestif kalp yetmezliği (KKY), kalp fonksiyonlarının ileri derecede bozulduğu durumlarda ortaya çıkan, venöz ve kılcal basınçların artışı sonucu dokularda sıvı birikimi (ekstravazasyon) ile seyreden, kompleks bir klinik sendromdur (Jericó ve diğerleri, 2017). Köpeklerde KKY, sol ve/veya sağ kalp disfonksiyonu, atriyal basınç artışı, kardiyohemodinamik dengesizlikler ve nöroendokrin sistemlerin aktivasyonu ile ilişkilidir. Bu durum pulmoner ödem, asites, kaşeksi, dispne ve aritmiler gibi ciddi klinik belirtilere yol açar (Ames ve diğerleri, 2017; Meurs ve diğerleri, 2018; Newhard ve diğerleri, 2018).

2.1.1. Prevalans

Hem insan hem de veteriner hekimliğinde kalp hastalıkları, hastalıklara bağlı morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir. Kardiyovasküler hastalık, köpeklerde önemli bir sağlık sorunudur ve genel köpek popülasyonunun en az %11'ini etkilediği tahmin edilmektedir (Buchanan, 1992). Köpeklerde en yaygın görülen edinsel kalp hastalığı (EKH), endokardiyoz veya miksomatoz mitral kapak hastalığıdır (MMKH). EKH'ler, özellikle küçük köpek ırklarında yaygındır ve bu ırkların popülasyonunda görülme sıklığı %14 ile %40 arasında değişebilir (Boswood ve diğerleri, 2016; Keene ve diğerleri, 2019; Sargent ve diğerleri, 2015). Mitral yetersizlik (MY), EKH nedeniyle ortaya çıkan ve köpeklerde kalp hastalığı vakalarının %75'ini oluşturan bir durumdur. Ayrıca, EKH prevalansı yaşla birlikte belirgin bir şekilde artar (Atkins ve diğerleri, 2009). EKH, kronik bir şekilde ilerleyen bir hastalık olduğu için, hastalık sürecini değiştirmek adına yapabilecekler çok sınırlı kalmaktadır (Kraus ve diğerleri, 2014).

2.1.2. Predispozisyon

KY'ye genetik riski olan köpekler arasında Minyatür Kaniş, Cocker Spaniel, Terrier gibi küçük ırklar ve Danua veya Doberman gibi bazı büyük köpekler bulunur (Heidenreich ve diğerleri, 2022). Kronik Kapak Hastalığı geliştirmeye yatkınlığı bilinen ırklar Cavalier King Charles Spaniels, Dachshund, Minyatür ve Toy Poodle dahil olmak üzere başlıca küçük ırk köpeklerdir (Atkins ve diğerleri, 2009). Rudenko ve meslektaşlarının (2020) yaptığı çalışmada, mitral kapak endokardiyozunun arka planında KKY, küçük ve cüce ırk köpeklerde, ancak çoğu zaman Rusya Federasyonu'nda oldukça popüler olan Dachshundlarda kaydedilmiştir. Aynı zamanda söz konusu çalışmada (Rudenko ve diğerleri 2020), hastalık literatürdeki verilerin de desteklediği (Boswood ve diğerleri, 2016; Hezzell ve diğerleri, 2017; Thassakorn ve diğerleri, 2019) üzere erkeklerde daha yaygın olduğu belirlenmiştir.

2.1.3. Risk Faktörleri

American College of Cardiology ve American Heart Association'a göre, KY risk faktörleri arasında kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, tip 2 diyabet, kardiyotoksik maddelere maruz kalma ve genetik ya da kalıtsal kardiyomiyopatileri bulunan birinci derece akrabalar yer almaktadır (Heidenreich ve diğerleri, 2022). Genel obezite yerine abdominal obezitenin köpeklerde kalp hastalığı ile ilişkili bir risk faktörü olduğunu bildirilmiştir (Thengchaisri ve diğerleri, 2014).

Kraus ve meslektaşlarının (2014) yaptığı araştırma, düşük 25(OH)D seviyelerinin köpeklerde KY için bir risk faktörü olabileceğini öne sürmektedir. Düşük serum 25(OH)D seviyeleri, kalp yetmezliği olan köpeklerde olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Epidemiyolojik veriler, D vitamini eksikliğinin insanlarda DCM, koroner arter hastalığı ve hipertansiyonla ilişkili KY ile bağlantılı olduğunu göstermektedir (Lee ve diğerleri, 2008; Zittermann ve diğerleri, 2009). Ayrıca, D vitamini reseptörü olmayan nakavt farelerde hipertansiyon, kardiyak hipertrofi ve artmış atriyal natriüretik peptid seviyeleri gibi tipik KY belirtilerinin gelişmesi, bu verilerin daha da ikna edici olduğunu göstermektedir (Xiang ve diğerleri, 2005).

Hipotansiyon, azotemi, hiponatremi, ileri yaş ve kanser mevcudiyetinin, KY nedeniyle hastaneye yatırılan insanlarda artan ölüm oranlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (Adams ve diğerleri, 2005; Yancy ve diğerleri, 2006). KY olan 59 köpeğin incelendiği bir çalışmada, %44'lük bir ölüm oranı bildirilmiş ve hiponatremi ile hipergliseminin artan mortalite riskiyle bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (Brady ve diğerleri, 2004).

2.1.4. Etiyoloji

KY sendromu, genellikle kardiyak yapı, fonksiyon, ritim veya iletimdeki bir bozukluğun bir sonucu olarak ortaya çıkar (Figuerola & Peters, 2006). Miyokardiyal iskemi ve bunu takip eden sol ventrikül (LV) yeniden şekillenmesi, KKY'nin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır (Pfeffer & Braunwald, 1990). Kalp yetmezliğinde azalan kalp debisinin iki ana mekanizması vardır: sistolik disfonksiyon ve diyastolik disfonksiyon. Sistolik disfonksiyon genellikle, LV ejeksiyon fraksiyonunun (EF) %50'nin altında olmasıyla tanımlanır ve en yaygın nedenleri arasında iskemik kalp hastalığı, kalp kapak hastalıkları, hipertansiyon ve idiyopatik DCM bulunur. Diyastolik disfonksiyon ise korunmuş sistolik fonksiyonla birlikte LV dolumunun bozulması olarak tanımlanır ve kalp yetmezliği olan hastaların %40-50'sinde görülebilir. Diyastolik disfonksiyon, sıklıkla sistolik disfonksiyona yol açan benzer hastalıklarla ilişkilidir ve en yaygın nedenleri iskemik kalp hastalığı, restriktif kardiyomiyopati, hipertrofik kardiyomiyopati ve hipertansiyondur. Kalp yetmezliği belirtileri gösteren, ancak korunmuş LV fonksiyonuna sahip olan birçok hastada diyastolik disfonksiyon bulunmayabilir; bu hastalarda belirtilerin nedeni genellikle akciğer hastalığı, obezite veya gizli koroner iskemi gibi diğer etiyolojilerdir (Caruana ve diğerleri, 2000).

Köpeklerde KKY'nin en sık karşılaşılan sebepleri arasında mitral kapak endokardiyozu, primer ve sekonder kardiyomiyopatiler, miyokardit ve endokardit gibi durumlar yer almaktadır (Rudenko ve diğerleri, 2020). Primer kardiyomiyopatiler arasında DCM ve aritmojenik sağ ventrikül (RV) kardiyomiyopatisi köpeklerde yaygındır (Boswood ve diğerleri, 2018; Keene ve diğerleri, 2019). Sekonder kardiyomiyopatiler, arteriyel hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, hipotiroidizm, lenfoma, diyabet gibi durumların yanı sıra kortikosteroid ve antitümör tedavilerinin etkisi ile ortaya çıkmaktadır (Rudenko ve diğerleri, 2020). DCM'li köpeklerde genellikle ani ölüm ya da KKY gelişimi söz konusu olabilir (Calvert ve diğerleri, 1997). Hem

MMKH hem de DCM, etkilenen köpeklerde benzer şekilde ilerlemesi görülen ve KKY'ye yol açan ciddi hastalıklardır (Borgarelli ve diğerleri, 2006, 2008).

136 KKY hastasının (84 köpek, 48 kedi) ekokardiyografisinin değerlendirildiği bir çalışmada (Goutal ve diğerleri, 2010), köpeklerde, temsil edilen hastalıkların; KKH (n=54), DCM (n=16), perikardiyal efüzyon (n=10), konjenital hastalık (n=3) kor triatriatum dexter ve pulmonik stenoz (n=1), ventriküler septal defekt, atriyal septal defekt ve triküspit displazisi (n=1), nedeni belirlenemeyen konjenital hastalık (n=1), pulmoner hipertansiyon (n=3), aritmojenik RV kardiyomiyopatisi (n=1) ve kalp kurdu hastalığı (n=1) olduğu belirlenmiştir.

2.1.5. Patofizyoloji

KY, yalnızca kalbin yeterli oksijen dağıtımını sağlayamaması olarak tanımlanmaz; aynı zamanda bu yetersizliği telafi etmeye yönelik sistemik bir yanıtı da içerir. Kalp debisi, kalp hızı ve atım hacmi gibi iki temel faktörle belirlenir. Atım hacmi ise ön yük (LV'ye giren hacim), kasılma yeteneği ve art yük (LV'den kan akışına karşı oluşan direnç) gibi unsurlardan etkilenir. Bu değişkenler, KY'nin patofizyolojik etkilerini ve tedavi yaklaşımlarını anlamak açısından kritik öneme sahiptir. Ayrıca, kardiyopulmoner etkileşimlerin incelenmesi, KY'yi kavramada önemli bir role sahiptir. Basit bir bakış açısıyla, kalp dinamik bir pompa olarak düşünülebilir ve işlevi yalnızca kendi iç özelliklerine değil, aynı zamanda pompaladığı hacme ve karşılaştığı dirence de bağlıdır. Ön yük, pompanın iletmesi gereken hacmi ifade ederken; kasılma, pompanın çalışma kapasitesini tanımlar ve art yük, kalbin karşı koyması gereken direnci belirler (Figuerola & Peters, 2006).

Ön yük, sıklıkla LV'nin diyastol sonu basıncı veya hacmi ile tanımlanır ve genellikle sağ atriyum (RA) basıncının ölçülmesiyle klinik olarak değerlendirilir. Ancak, ön yük yalnızca intravasküler hacimle sınırlı değildir; ventriküler dolumu engelleyen herhangi bir faktör de bu durumu etkileyebilir. Kalbin göğüs boşluğunda yer alması nedeniyle, pozitif plevral basıncın artışı (örneğin, kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya astıma bağlı dinamik hiperinflasyonda olduğu gibi), RA basıncını azaltabilir. RA basıncı, merkezi venöz basınç ile plevral basınç arasındaki fark olarak tanımlanır ve bu azalmanın sonucunda ventriküler dolum da olumsuz etkilenir. Kalp, kas yapısına sahip bir pompa gibi çalışır ve kendisine ulaşan hacme göre bir çıktı üretir. Gelen hacim arttığında, normal fizyolojik koşullarda kalbin pompaladığı kan

miktarı da belirli bir sınıra kadar artar. Bu ilişki, Frank-Starling yasası ile açıklanır (Braunwald, 1998).

Diyastolik fonksiyon, iki ana faktör tarafından şekillendirilir: birincisi, pasif bir süreç olan LV elastikiyeti veya esneyebilme yeteneği, ikincisi ise metabolik enerji gerektiren aktif bir süreç olan miyokardiyal gevşemedir (Aurigemma & Gaasch, 2004). Miyokardın gevşemesi, erken diyastol sırasında gerçekleşir ve LV'nin "açılmasını" sağlayarak dolumu artıran bir emme etkisi oluşturur. Ancak, normal LV esnekliğinin kaybı veya yapısal (örneğin LV hipertrofisi) ya da fonksiyonel (örneğin iskemi) değişiklikler, ventriküler dolumu yani ön yükü olumsuz yönde etkiler. Diyastolik disfonksiyonun yol açtığı egzersiz intoleransı, büyük oranda ventriküler dolumun bozulmasından kaynaklanır. Bu durum, LA basıncının ve pulmoner venöz basıncın artmasına, dolayısıyla pulmoner konjesyona neden olur (Kitzman, 2005). Bunun yanı sıra, egzersiz sırasında kalp debisinin yetersiz olması, iskelet kasları ve solunuma yardımcı pektoral kasların yetersiz perfüzyonuna yol açar (Mancini, 1995).

Atım hacminin ikinci belirleyicisi, kalbin kasılma yeteneğini ifade eden ve genellikle ejeksiyon fraksiyonu olarak tanımlanan kardiyak kontraktilitedir. Bu özellik, kalbin otonom sinir sistemi girdileri ve kendi fizyolojik özelliklerine bağlı olarak, aynı ön yük altında farklı atım hacimlerini üretmesini sağlar. Normal sistolik fonksiyona sahip bir kalp, %50-55'in üzerinde bir ejeksiyon fraksiyonunu korur. Ancak, geçirilmiş bir miyokard enfarktüsü (ME), işlevsiz hale gelen miyokard bölgeleriyle kasılmayı olumsuz etkileyebilir. Ek olarak, miyokardiyal sistolik fonksiyonu azaltan diğer faktörler arasında hipoksemi ve asidoz gibi patolojilere ilaveten bazı farmakolojik ajanlar da (örneğin, kalsiyum kanal blokerleri), yer alır (Figueroa ve Peters, 2006).

Atım hacmini etkileyen üçüncü önemli faktör art yük olarak tanımlanır. Art yük, kalbin karşı koymak zorunda olduğu dirençtir ve genellikle klinik ortamda ortalama arter basıncı ile değerlendirilir. Normal koşullarda, kalp debisi 140 mm Hg'ye kadar olan art yük değişimlerine büyük ölçüde duyarsızdır. Ancak, art yük yalnızca damar direncini değil, aynı zamanda miyokardın karşı çalıştığı duvar gerilimi ve intratorasik basıncı da kapsar. Bu üç değişken, kalp yetmezliği olan hastalarda genellikle birlikte bozulur (Braunwald, 1998). Kalp yetmezliğinin değerlendirilmesi, bu faktörlerin birlikte ele alınmasıyla daha iyi bir şekilde yapılabilir (Jessup & Brozena, 2003).

Kalp debisinde bir azalma meydana geldiğinde, vücut perfüzyonu sürdürmek için kalp hızını veya atım hacmini değiştirmek zorundadır. Atım hacmi korunamıyorsa, kardiyak outputu

telafi etmek için kalp hızı artar (Jessup ve Broena, 2003). KY erken evrelerinde, vücut kardiyak çıktıyı korumak ve sistemik ihtiyaçları karşılamak için çeşitli telafi edici mekanizmalar devreye sokar. Ancak, sempatik sinir sisteminin sürekli aktivasyonu, beta reseptör duyarlılığında azalmaya ve adrenal rezervlerinin tükenmesine yol açar. Bu süreç, miyosit rejenerasyonunda bozulmalara, miyokardiyal hipertrofiye ve miyokardiyal hiperkontraktiliteye neden olur (Opie ve diğerleri, 2006). Artan sempatik sinir sistemi aktivitesi aynı zamanda renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonunu, sistemik vazokonstriksiyonu ve sodyum tutulmasını tetikler (Kemp & Conte, 2012; Opie ve diğerleri, 2006). Kalp debisindeki azalma, sempatik uyarıyı daha da artırarak RAAS'ı aktive eder. Bu durum, artmış vazokonstriksiyonun yanı sıra tuz ve su tutulmasını artırır ve kalbin uyumsuz mekanizmalarını besleyerek KY'nin ilerlemesine neden olur. RAAS ayrıca, miyokardiyal hücrel hipertrofi ve interstisyel fibrozun artmasına yol açan anjiyotensin II salgılar ve bu süreç, miyokardiyal yeniden şekillenmeyi hızlandırır. Kalp debisindeki düşüş, epinefrin, norepinefrin, endotelin-1 ve vazopressin gibi nöroendokrin mediatörlerin salınımını uyarır. Bu mediatörler vazokonstriksiyona neden olarak son yükü artırır. Artan son yük ve sitozolik kalsiyum seviyeleri, miyokardiyal kontraktiliteyi artırırken miyokardiyal gevşemeyi engeller. Bu durum, miyokardiyal oksijen ihtiyacını artırır ve paradoksal bir şekilde, artan oksijen talebini karşılamak için daha fazla kardiyak debi ihtiyacına yol açar. Ancak bu süreç, miyokardiyal hücre ölümünü ve apoptozu tetikler. Apoptoz devam ettikçe, azalan kardiyak debi, artan nörohumoral aktivasyon ve uyumsuz hemodinamik yanıtlar arasında bir kısır döngü oluşur (Kemp & Conte, 2012). Miyosit kaybı, EF'nin düşmesine neden olarak sol ventrikülün tam boşalmasını engeller. Bunun sonucunda artan sol ventrikül hacmi ve basıncı pulmoner konjesyona yol açar (Ait Mou ve diğerleri, 2015). Böbreklerde azalan perfüzyon, antidiüretik hormon salınımını tetikleyerek sodyum ve su tutulmasını daha da artırır. Yükselen santral venöz ve intraabdominal basınç, böbrek kan akışını azaltır ve glomerüler filtrasyon hızını düşürür (Abassi ve diğerleri, 2022).

KY'de etkin olan diğer nörohormonal mekanizmalar da bulunmaktadır. Bu mekanizmaların başında, daha önce tartışılan nörohormonal sistemlerin vazokonstriktör etkilerini dengelemeye yardımcı olan natriüretik peptitler gelir. Bu peptitler arasında atriyal natriüretik peptit (ANP), beyin natriüretik peptit (BNP) ve c tipi natriüretik peptit (CNP) bulunur. ANP ve BNP sırasıyla atriyum ve ventriküllerde üretilir ve atriyal ya da ventriküler gerilme sonrasında salgılanır. CNP ise daha çok merkezi sinir sisteminde bulunur. Bu hormonlar, doğrudan kan damarları üzerinde etkili olarak vazodilatasyon oluşturur; ayrıca tuz ve su atılımını artırır ve renin, aldosteron ile vazopressin salınımını inhibe eder (Taylor ve

diğerleri, 2023). Dekompanse KKY, periferik vazokonstriksiyon ve aşırı dolmuş bir kalpte ön yük artışıyla karakterizedir. BNP ve ANP gibi natriüretik peptitler salgılanır ancak aşırı sodyum ve su tutulmasını engellemekte etkisiz kalır (Abassi ve diğerleri, 2022).

2.1.6. Klinik Bulgular

KKY, köpeklerde genellikle pulmoner ödem, plevral efüzyon, asites veya abdominal distansiyon gibi şiddetli solunum sıkıntısı ile kendini gösteren bir kardiyak durumdur. KKY, köpeklerde genellikle kronik bir kalp rahatsızlığının klinik bir sonucu olarak ortaya çıkar, çünkü köpekler semptomlarını gizleme eğilimindedir ve hafif KKY çoğu zaman taşipne ve belirgin egzersiz intoleransı gibi daha belirgin belirtiler gelişene kadar fark edilmez (Seo ve diğerleri, 2020). Kalp kapak hastalığına bağlı KKY belirtileri gelişen köpeklerde genellikle semptomlar ilerleyicidir ve çoğu hasta, belirtilerin ortaya çıkmasından bir yıl içinde yaşamını yitirir (Bench, 1999; Ettinger ve diğerleri, 1998).

Pulmoner ödem, sol kalp yetmezliğinde sık görülür ve aynı zamanda pulmoner hipertansiyona bağlı olarak da gelişebilir. Alveollerdeki sıvı birikimi, oksijen difüzyonunu bozar ve hipoksemiye yol açar. Pulmoner ödemi olan köpeklerde artmış veziküler sesler duyulurken, daha şiddetli vakalarda raller de görülebilir. Plevral efüzyonu olan hastalarda akciğer hacmindeki azalma ve hipoventilasyon nedeniyle hipoksemi gelişebilir. Solunum sayısının izlenmesi, pulmoner ödem tanısı ve tedaviye yanıtın takibinde faydalıdır. Sol kalp yetmezliği tanısı konan köpeklerde taşipne yaygındır. Pulmoner ödemi olmayan KKY hastalarında ise solunum hızı genellikle dakikada 30 bpm'nin altındadır. Dispne, egzersiz veya hafif fiziksel hareketle ortaya çıkabilir ve uyandıran paroksizmal nokturnal dispneye dönüşebilir. Ortopne, hastanın yatmayı istememesi ve oturmayı veya ayakta durmayı tercih etmesiyle karakterizedir. Dispne yaşayan köpekler, solunumlarını rahatlatmak için çeşitli pozisyonlar alır. KKY hastalarında öksürük, pulmoner ödem veya bronşiyal kompresyon nedeniyle gelişebilir (Rudenko ve diğerleri, 2020).

Fiziksel muayenede, düşük kardiyak debiye bağlı bulgular arasında soluk mukoz membranlar, uzamış kapiller dolum zamanı, zayıf femoral nabız, hipotansiyon ve taşikardi yer alır. Kardiyovasküler sistemin yeterli doku perfüzyonunu sağlayamaması, idrar çıkışında azalma ve hiperlaktatemi gibi hipoperfüzyon bulgularına yol açarak kardiyojenik şoka neden olabilir. KKY hastalarında egzersiz intoleransı ve güçsüzlük, pulmoner ödem nedeniyle gelişen

hipoksemiye ve kaslara giden kan akışının azalmasına bağlıdır; bu durum, kaslara oksijen dağılımını ve enerji üretimini kısıtlar. Senkop, serebral kan akımındaki ani azalmaya bağlı olarak ortaya çıkan geçici bilinç kaybıdır ve genellikle bayılma, opistotonus, ön ekstremitte spastisitesi ve ürinasyon şeklinde görülür. Bu durum hızla düzelir ve efor sırasında ya da dinlenme halindeyken gerçekleşebilir. Ataklar nadiren meydana gelebileceği gibi, günde birkaç kez de olabilir (Velarde, 2022).

İştah kaybı ve kaşeksi, edinilmiş mitral kapak hastalığına (MKH) bağlı sol kalp yetmezliği olan köpeklerde yaygın olarak görülür ve bu durum sonuçları bağımsız olarak etkileyebilir (Ineson ve diğerleri, 2019; López-Alvarez ve diğerleri, 2015). KKY'nin hem köpeklerde hem de insanlarda yaygın bir sistemik etkisi, kas kaybı ile karakterize olan kardiyak kaşeksidir (Freeman, 2012; von Haehling ve diğerleri, 2017). Kardiyak kaşeksinin patogenezi karmaşık ve çok faktörlüdür; bu süreç enerji alımındaki ve besin emilimindeki azalma, artan enerji ihtiyacı ve metabolizmada değişiklikleri içerir (Freeman, 2012). İnflamatuar sitokinler, özellikle tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), İnterlökin (IL)-1 β ve IL-6, kardiyak kaşeksisinde önemli bir rol oynar ve gıda alımının azalmasına, kas protein sentezinin düşmesine ve protein katabolizmasının artmasına yol açar (von Haehling ve diğerleri, 2017). İnsanlarda kaşeksi, zayıf yara iyileşmesi, daha düşük egzersiz kapasitesi, güç kaybı, zayıf bağışıklık fonksiyonu ve algılanan düşük yaşam kalitesi ile ilişkilidir (Freeman, 2012; von Haehling ve diğerleri, 2017). Bu bulguların çoğu kardiyak kaşeksi yaşayan köpeklerde de görülür (Freeman, 2012).

2.1.7. Tanı

KKY tanısında; klinik bulgular, radyografi, ultrasonografi (USG), elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve kardiyak biyobelirteçlerin beraber değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

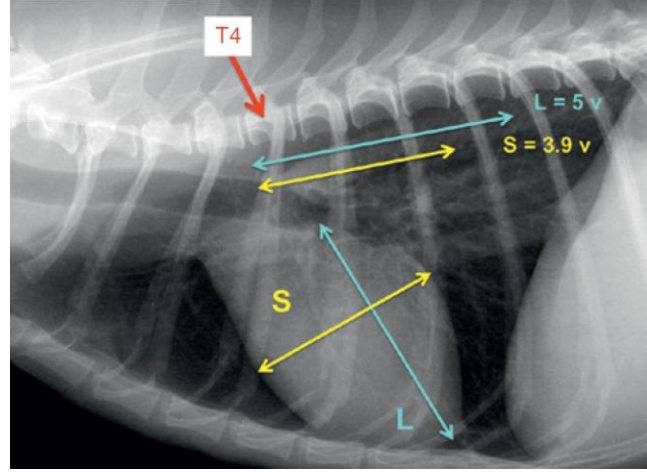
Solunum hareketlerinin sıklığındaki artış, mitral kapak endokardiyozu da dahil olmak üzere çeşitli kardiyopatolojilerde yüksek duyarlılık ve özgüllük ile köpeklerde pulmoner ödem gelişme riskinin tahmin edilmesini mümkün kılmaktadır (Rudenko ve diğerleri, 2020). Son yıllarda, veteriner hekimliği uygulayıcıları, KKY olan köpekler için tedavinin etkinliğini izlemeyi, diüretiklerin rasyonel kullanımını, dekompanseasyonun başlangıcını tahmin etmeyi ve tedaviyi zamanında ayarlamayı sağlayan uyku sırasında solunum hareketlerinin sıklığı gibi değerli bir gösterge geliştirdiler (Johnson ve diğerleri, 2016; Patel ve diğerleri, 2016).

KKY'nin tahmin edicileri, pimobendan ile erken tedavinin olmaması (Baron Toaldo ve diğerleri, 2018; Boswood ve diğerleri, 2016; Keene ve diğerleri, 2019), N-terminal pro B tipi natriüretik peptid (Nt-proBNP) plazma konsantrasyonunda önemli bir artış (Malcolm ve diğerleri, 2018), torasik bir radyografide sol atriyumun 2,3 birim artmış vertebral boyutu (Ames ve diğerleri, 2017), aldosteron hiper üretimi (Newhard ve diğerleri, 2018), sol atriyal disfonksiyon (Sargent ve diğerleri, 2015), sol atriyum boyutunun aort kökü çapına oranı 1,6 birimden fazla, LV diyastol sonu boyutunun aort kökü çapına oranı 2,87'den fazla birimleri (Hezzell ve diğerleri, 2017), RV sistolik disfonksiyonu (Höllmer ve diğerleri, 2017; Olsen ve diğerleri, 2003), önemli miktarda mitral regüritasyon (MR) (Reimann ve diğerleri, 2017), yüksek pulmoner hipertansiyon (Dickson ve diğerleri, 2017; Nakamura ve diğerleri, 2017), yüksek plazma laktat konsantrasyonu (Brüler ve diğerleri, 2018), bir elektrokardiyogramda QT aralığının kararsızlığı (Baron Toaldo ve diğerleri, 2018), serumda yüksek troponin I konsantrasyonu (Kim & Park, 2015), belirgin LV miyokardiyal disfonksiyonu (Nakamura ve diğerleri, 2016), %50'den fazla MY jet alanı (Porciello ve diğerleri, 2016) ve pulmoner ödem varlığıdır (Ljungvall ve diğerleri, 2014).

2.1.7.1. Radyografi

Radyografik bulgular genellikle belirli bir kalp hastalığını kesin olarak teşhis etmek için yeterince spesifik değildir. Ancak, toraks radyografisi; kardiyomegalinin tespit edilmesi, konjestif kalp yetmezliğinin varlığının veya yokluğunun değerlendirilmesi ve solunum sistemi hastalıkları ile kardiyovasküler hastalıkların ayırt edilmesinde yardımcı bir yöntemdir (Chetboul ve diğerleri, 2020).

Kardiyomegali mevcudiyetinin belirlenmesi için vertebral kalp skoru (VKS) değerlendirilmelidir (Resim 1). Köpeklerde lateral radyografide öncelikle, kalbin apeksi ile trakeal bifürkasyon noktası arasında kalan uzun eksen ölçülür. Ardından, bu uzun eksene dik olarak, kalbin en geniş noktasından kısa eksen ölçülür. L ve S ölçümleri vertebral kolon üzerine taşınır ve dördüncü torasik vertebranın kraniyal kenarından kaudale doğru ölçülerek karşılık gelen vertebra sayısı belirlenir. Bu iki değer toplanarak VKS hesaplanır. VKS'nin değeri, köpek ırkları arasında farklılık gösterebilir (Chetboul ve diğerleri, 2020).



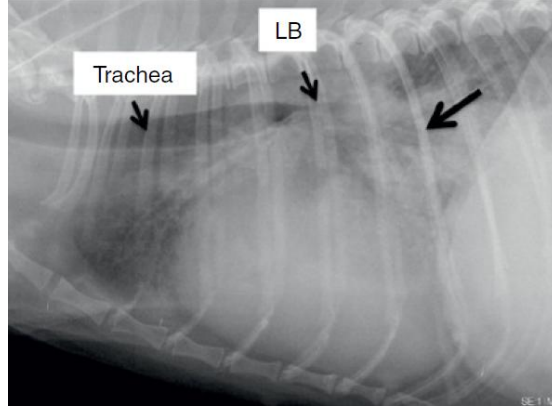
Resim 1. Normal bir melez köpekte torasik lateral radyografiden vertebral kalp skorunun (VKS) hesaplanması.

L: Kardiyak uzun eksen boyutu; S: Kardiyak kısa eksen boyutu; T4: Dördüncü torasik vertebra; v: Vertebra sayısı. VKS= 8,9 (Chetboul ve diğerleri, 2020). Medical Imaging Unit, ENVA.

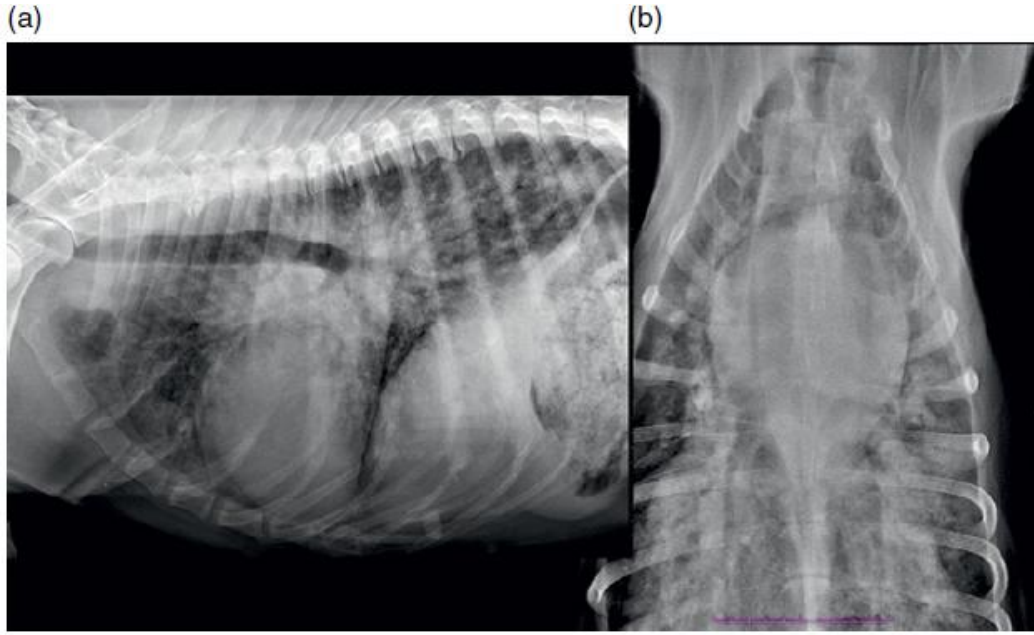
Sol taraflı KKY'de, lateral radyografik görüntülerde özellikle LA girişinde hiler bölgede venöz konjesyona bağlı olarak belirginleşmiş pulmoner venler görülür. Bu durumun radyografik bulguları arasında, pulmoner ödem nedeniyle hafif ila şiddetli interstisyel, peribronşiyal ya da alveolar pulmoner opasitelerin oluşumu yer alır (Resim 2, 3) (Chetboul ve diğerleri, 2020). Ödem sıvısı başlangıçta pulmoner damarlar ve bronşların etrafındaki gevşek dokulara sızar ve bu durum bronş duvarı kalınlaşmasını andıran bir görünüm oluşturabilir. Ödem genellikle önce hilus bölgesinde toplanır, ancak bu bölge genişlemiş damarlar ve sol atriyumun üst üste gelmesi nedeniyle zaten artmış bir opasiteye sahip olduğundan, tanımlanması zor olabilir. Daha sonra sıvı alveolar septalarda birikerek kalınlaşmaya neden olur ve dağınık bir interstisyel desen ortaya çıkarır. Son aşamada ise sıvı, alveolar kanallardan sızarak alveolleri doldurur. Bu durum, yeterli sayıda alveol dolduğunda, akciğerlerin konsolide bir görünüm almasına neden olur ve hava bronkogramları ile birlikte radyografide alveolar bir patern olarak sınıflandırılır (Lamb & Boswood, 2002).

Kardiyojenik pulmoner ödem, köpeklerde genellikle lateral görüntülerde dorsal perihiler bölgede daha belirgin olup, dorsoventral görünümde her iki tarafta da simetrik bir dağılım gösterir. Ancak bazı durumlarda köpeklerde asimetrik bir yapı gözlenebilir ve sağ akciğer alanları sol taraftan daha ciddi şekilde etkilenebilir. Alveolar ödem durumunda, alveolar boşluklar sıvı ile dolduğundan pulmoner damarların sınırları tamamen kaybolur ve hava bronkogramları (beyaz radyopak akciğer dokusu ile çevrili siyah hava dolu bronşlara karşılık gelen görüntüler) tespit edilir (Chetboul ve diğerleri, 2020).

KY olan bir hayvanda, eşlik eden bir hastalık gibi nedenlerle hipovolemi gelişirse, dolaşımdaki kan hacmindeki azalma kalp büyümesi ve pulmoner tıkanıklık belirtilerini gizleyebilir, bu da radyografilerin normal görünmesine yol açabilir. Ancak, böyle bir durumda rehidrasyon uygulandığında pulmoner konjesyon ve ödem hızla ortaya çıkabilir (Lamb ve diğerleri, 2002).



Resim 2. Köpekte kardiyojenik pulmoner ödem radyografisi. Lateral radyografide, kaudodorsal perihiler bölgede yoğunlaşan yaygın kardiyojenik pulmoner ödem (ok) görülmektedir. Sol taraflı kardiyomegali, intratorasik trakeanın, karinanın ve sol ana bronşun (LB) dorsal yönde yer değiştirmesine neden olmuştur. Ayrıca, RV genişlemesine işaret eden ve pulmoner arteriyel hipertansiyonla ilişkilendirilen artmış sternal temas da dikkat çekmektedir (Chetboul ve diğerleri, 2020. Medical Imaging Unit, ENVA).



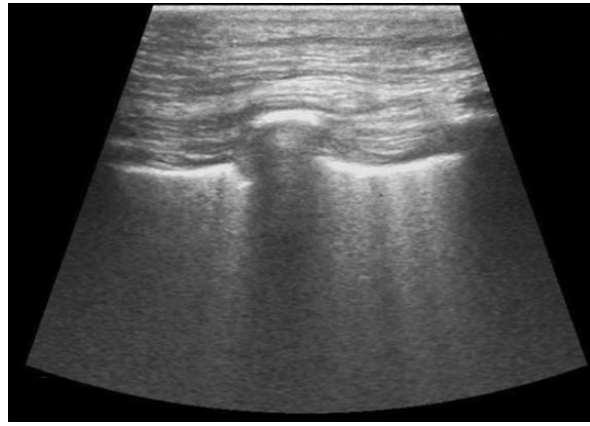
Resim 3. DCM nedenli akut sol KKY görülen bir Doberman'a ait torasik radyografiler. Lateral görüntüde, kardiyak silüetin kaudal kısmının düzleşmesi ile birlikte trakea ve karinanın dorsal yükselmesi, sol taraflı kardiyomegliyi işaret etmektedir (a). Ayrıca, kardiyojenik pulmoner ödemle uyumlu yaygın yamalı interstisyel ve alveolar opasiteler gözlemlenmiştir. Dorsoventral görünümde bu opasiteler, sağ ve sol akciğer alanlarında simetrik dağılım göstermektedir (b). (Chetboul ve diğerleri, 2020. Medical Imaging Unit, ENVA).

Sağ taraflı KKY’de, torasik radyografilerde sağ taraflı kardiyomegali ile birlikte kaudal vena kavanın genişlemesi ve plevral efüzyona bağlı olarak interlobar plevral fissürlerin görünümünü dikkati çeker. İleri vakalarda akciğer kollapsı ve yuvarlak pulmoner sınırlar da gözlemlenebilir. Ekstratorasik bulgular arasında, abdominal distansiyon, artmış sıvı opasitesi ve intraabdominal detay kaybıyla birlikte görülen hepatomegali (karaciğerin yuvarlak kenarları, midenin kaudal yer değiştirmesi ve son kaburgaya kadar uzanması) ve asites bulunur (Chetboul ve diğerleri, 2020). Peritoneal sıvıyı tespit etmede radyografinin fizik muayeneye göre daha duyarlı olduğu genel olarak kabul edilir, ancak peritoneal sıvı çeşitli nedenlerle oluşabileceğinden, KKY’ye özgü bir bulgu değildir (Lamb ve diğerleri, 2002).

2.1.7.2. Ultrasonografi

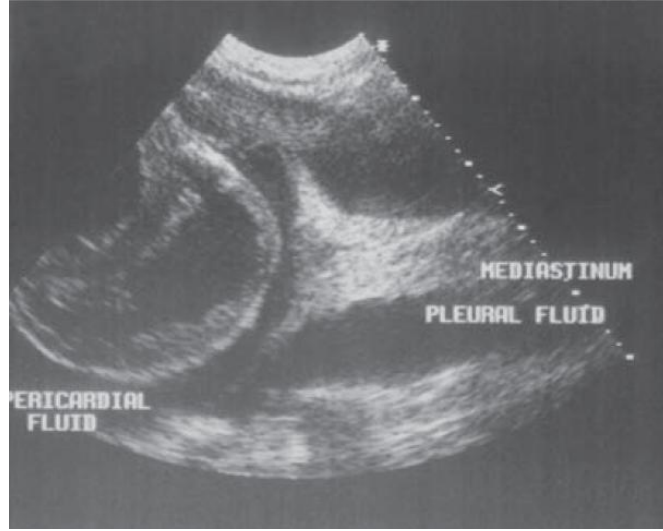
KY hastalarında pulmoner ödemin güvenilir bir şekilde değerlendirilmesi ve evrelendirilmesi için akciğer USG’si yaygın olarak kullanılmaktadır (Lichtenstein & Mezière, 1998; Volpicelli ve diğerleri, 2006, 2012). Pulmoner ödemli hastalarda USG, plevra

yüzeyinden başlayarak ekranın distal kenarına doğru uzanan dar tabanlı, dikey ve hiperekoik artefaktlar olan B-çizgilerini tespit eder (Resim 4) (Baldi ve diğerleri, 2013; Lichtenstein ve diğerleri, 1997; Volpicelli ve diğerleri, 2008). Bu B-çizgileri, subplevral alan ile interlobüler septanın kalınlaşmasını veya akciğerlerde ekstrasvasküler sıvı birikimini yansıtır (Volpicelli ve diğerleri, 2006; Lichtenstein ve diğerleri, 1997). Bazı hastalarda, interstisyel pulmoner ödemin radyografik ya da klinik belirtileri ortaya çıkmadan önce B-çizgileri görülebilir; bu da akciğer USG'sinin, pulmoner ödemin erken tanısında değerli bir araç olmasını sağlar (Agricola ve diğerleri, 2005).



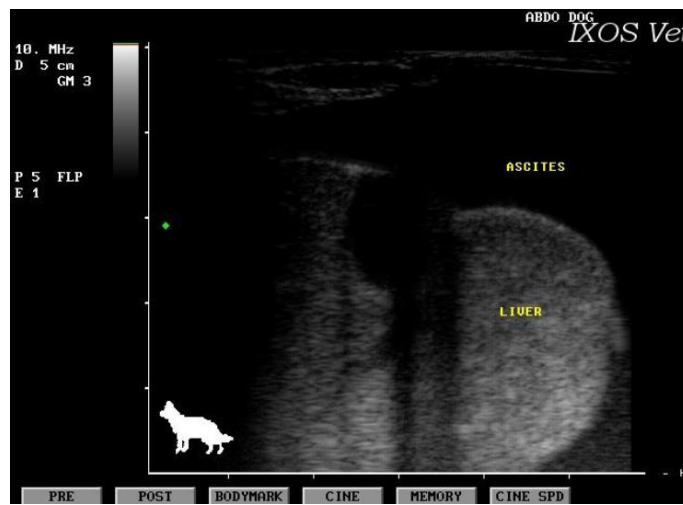
Resim 4. Kardiyojenik pulmoner ödemli köpeğin akciğer USG'sinde birden fazla B çizgisi (Vezzosi ve diğerleri, 2017).

Plevral efüzyonun USG görünümü, sıvının miktarına ve özelliklerine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Transüdat ve modifiye transüdat gibi sıvılar genellikle tamamen siyah anekoik bir görüntü oluşturur ve bu sıvılar içinde "yüzen" ince ekojenik çizgiler şeklinde plevral yansımalar görülebilir (Resim 5). Sıvının hücresel içeriği arttıkça, USG görüntüsünde daha ekojenik hale gelir ve bazı durumlarda granüler bir doku görünümü alabilir. Eğer sıvı lokalize ise, bu durum USG'de bir hipoekoik kitle ile karıştırılabilir (Lang, 2006).



Resim 5. KY olan hastada yankısız plevral efüzyon. Plevral kesede iki tarafta anekoik görünümde transüdat efüzyon, daha ekojenik olan mediasteni belirginleştirmiştir. Orta düzeyde perikardiyal efüzyon da gözlemlenmiştir (Lang, 2006).

Asites, abdominal yapılar arasında anekoik, açısısal veya üçgen alanlar şeklinde görüntülenir (Resim 6). Eğer bol miktarda serbest sıvı mevcutsa, karın yapıları geniş anekoik alanlarla birbirinden ayrılır ve yüksek ekojeniteye sahip bir mezentere bağlı ince bağırsakların sıvı içerisinde serbestçe hareket ettiği gözlemlenebilir. USG ışını sıvı içinde ilerlerken minimum zayıflama gösterdiği için, abdominal yapılar normalden daha ekojenik bir şekilde görünür (Lang, 2006).



Resim 6. Sağ KY mevcudiyeti bulunan köpeğin USG'sinde karaciğer sahasında anekoik sıvı görünümü (Kumar & Srikala, 2014).

Kronik sağı KY olan hastalarda yaygın bir bulgu olan hepatomegali (Resim 7), genellikle hepatik konjesyon ve azalmış hepatik perfüzyon nedeniyle ortaya çıkar (Dini ve diğerleri, 2023). RV disfonksiyonunun herhangi bir nedeni, genellikle şiddetli hepatik konjesyon ile ilişkilidir (Goel, 2021). RV disfonksiyonuna bağlı olarak artan venöz basınç, hepatositlerin atrofisine yol açarak oksijen ile besinlerin hepatositlere difüzyonunu engelleyebilecek perisinüzoidal ödemi tetikler (Dunn ve diğerleri, 1973; Safran & Schaffner, 1967). Karaciğer fonksiyon bozukluğunun temel patofizyolojisi, artan dolum basınçları sonucu pasif konjesyon ya da düşük kardiyak debi ve bozulmuş perfüzyonun bir sonucu olarak gelişir (Goel, 2021). KKY'ye bağlı karaciğerin, hiperekoik odaklar içeren dilate portal ve hepatik venlerin yanı sıra yuvarlak sınırları olan genişlemiş hepatik loblarla birlikte tespit edildiği köpeklerde rapor edilmiştir (Kumar & Srikala, 2014).



Resim 7. KKY'li köpeğin USG'sinde hepatomegali. Karaciğer, hiperekoik sınırları olan genişlemiş portal ile hepatik venlerle belirgin şekilde büyümüş görünümde (Kumar ve Srikala, 2014).

2.1.7.3. Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi (EKG), kalp hastalıklarının tanısında kullanılan invaziv yöntemler arasında yer almakla beraber, KY tanısında tek başına yeterli olmamaktadır (Kumar ve diğerleri, 2011). KKY'de EKG, hafif değişiklikler gösterebilir, ancak bu değişiklikler tanı için spesifik değildir. Bazı KKY hastalarında, EKG, LV yeniden şekillenmesi nedeniyle yüksek

prekordiyal QRS voltajı veya zayıf R dalgası ilerlemesi gösterebilir (Jahmunah ve diğerleri, 2019).

KKY olan 90 köpek ve 55 kediye yapılan EKG değerlendirmesi sonucunda kaydedilen ritimler şunlar olmuştur: normal sinüs ritmi (n=84; 49 köpek, 35 kedi), sinüs taşikardisi (n=20; 12 köpek, 8 kedi), atriyal fibrilasyon (n=19; 12 köpek, 7 kedi), ventriküler erken depolarizasyonlar (n=8; 5 köpek, 3 kedi), ventriküler taşikardi (n=5; 3 köpek, 2 kedi), atriyal erken depolarizasyonlar (n=5 köpek), supraventriküler taşikardi (n=3 köpek) ve üçüncü derece atriyoventriküler blok (n=1 köpek) (Goutal ve diğerleri, 2010).

KKY tanısı konulan 78 köpekte EKG değerlendirmesini inceleyen bir başka çalışmada (Deepti ve diğerleri, 2015), vakaların 49'unda aritmi, 17'sinde ise komplekslerin anormal morfolojisi tespit edilmiştir. En sık görülen anormallik, sinüs taşikardisi olup, bunun sempatik girdilerin parasempatik girdilerden daha baskın olmasından kaynaklandığı belirtilmiştir. Atriyal fibrilasyon ise ikinci en yaygın aritmi olarak kaydedilmiştir ve bu durum kalp debisinin azalması ve kalp yetmezliğinin klinik belirtilerinin gelişmesine yol açmaktadır. Ayrıca, bazı köpeklerin normal EKG'ye sahip olabileceği veya normal köpeklerde nonspesifik EKG anormallikleri görülebileceği ifade edilmiştir. Çalışma, EKG'nin kardiyak sorunların tanısında önemli bir araç olduğunu, ancak kalp boyutunu doğru şekilde yansıtamadığını vurgulamaktadır. Bu nedenle, kalbin işlevsel durumunu değerlendirmek için uzun süreli izlemeler önerilmektedir (Cote, 2010; Johnson, 2008; Tilley, 1992).

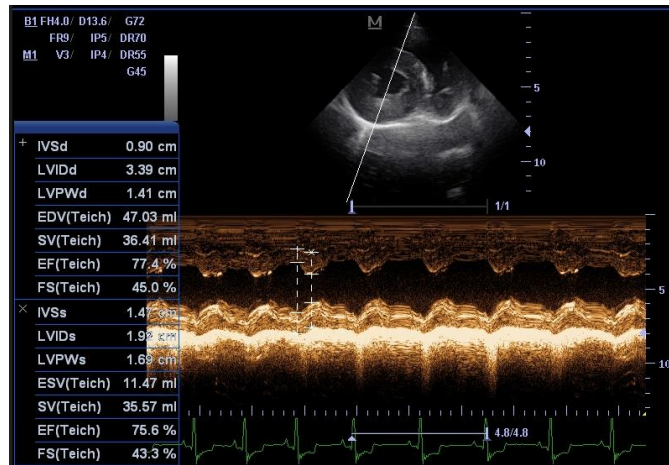
2.1.7.4. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, köpeklerde KKY tanısında, kardiyak yapıların ve hemodinamik fonksiyonların non-invaziv, gerçek zamanlı ve kapsamlı değerlendirilmesini sağlayarak tanı ve tedavi sürecinde vazgeçilmez bir yöntemdir.

KKY olan köpeklerin ekokardiyografi değerlendirmesinde şu görüntülerden faydalanılmaktadır: Tüm LV dahil olmak üzere odakta mitral kapak ile 2D sağ para-sternal uzun eksen görünümü; papiller kas ve sol atriyal/aort kökü seviyelerinde 2D sağ para-sternal kısa eksen görüntüleri; mitral kapağın hemen altında bir sağ para-sternal kısa eksen görünümü kullanılarak LV boyunca yönlendirilen M-modu; atımlı dalga (pulse wave-PW) doppler için dönüştürücünün aortik akış doğrultusunda öne doğru eğildiği (değiştirilmiş beş odacıklı

görünüm) renk akışına sahip 2D sol apikal para-sternal uzun eksenli 'dört odalı' görünüm (Falk ve diğerleri, 2010).

KKY tanısında, ekokardiyografi ile kalp hastalığına bağlı kardiyak yeniden şekillenme ve artmış ventriküler diyastol sonu basınçları değerlendirilmelidir. Kardiyak yeniden şekillenmeyi tespit etmek için LV yapısal değerlendirmesi, sağ parasternal kısa ekseninde LV seviyesindeki M-mod görüntüsü üzerinden Teicholz yöntemiyle yapılabilir (Resim 8). LV sistolik fonksiyonunu belirlemek amacıyla yine Teicholz yöntemi kullanılarak EF ve fraksiyonel kısalma (FS) oranları hesaplanır. EF'nin %50'nin, FS'nin ise %30'un altında olması sistolik disfonksiyonun bir göstergesi olarak kabul edilir (Velarde, 2022). KKY olan köpeklerde LV miyokardiyal kısalma fraksiyonundaki azalma, sistolik fonksiyonda önemli bir azalmaya işaret eder. Hasta köpeklerde triküspit yetersizliği jetinin yüksek hızı, yüksek kardiyojenik pulmoner hipertansiyon gelişimini gösterir. Köpeklerde MY jetinin hızındaki bir azalma, bir yandan sol atriyal boşlukta diyastol sonu basıncında önemli bir artışa ve diğer yandan LV sistolik fonksiyonunda klinik olarak anlamlı bir azalmaya işaret edebilir (Rudenko ve diğerleri, 2020).



Resim 8. Bir köpekte LV seviyesinde M-mod görünümünde Teicholz ölçümü.

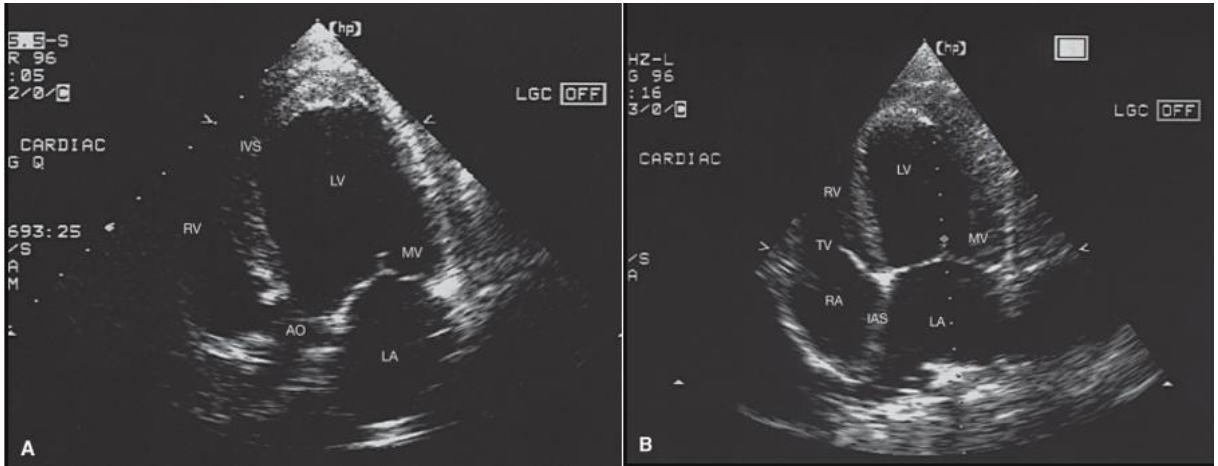
Normal diyastolik fonksiyon, kalbin normal dolum basıncında uygun şekilde dolmasını sağlar. Diyastolik yetmezlik, doluma karşı artan direncin ve artan LV dolum basıncının bir sonucudur (DeMaria ve diğerleri, 1991; Federmann & Hess, 1994). Diyastolik KKY, normal sistolik fonksiyon karşısında KKY veya semptomlarının varlığıdır. Diyastolik disfonksiyon, basitçe diyastol sırasında normalden miyokardiyal değişikliklerin varlığını ifade eder, ancak hastanın klinik durumu ile ilgili herhangi bir şey göstermez (Lester ve diğerleri, 2008).

İnsanlarda yapılan araştırmalar, diyastolik disfonksiyonun KY'nin klinik tezahüründe sıklıkla büyük bir rol oynadığını göstermiştir. KKY olan birçok hastada sistolik fonksiyon aslında normal olabilir (Dougherty ve diğeri, 1984; Soufer ve diğeri, 1985). Kalbin diyastolik işlevi çok karmaşıktır ve birkaç etkileşimli bileşen içerir. Bunlar miyokardiyal gevşeme, atriyal kasılma, hızlı ve yavaş dolum aşamaları, yükleme koşulları, perikardiyal kese ve kalbin elastik özelliklerini içerir. Diyastolik dolum anormallikleri, LV içinde bozulmuş veya gecikmiş gevşeme veya azalmış kompliyansa ikincil olabilir. Gevşeme bozulduğunda, diyastolün başlarında LV basıncı yüksek kalır ve LV dolumu diyastolik zaman periyodunun ilerleyen zamanlarına kadar ertelenir ve bu da atriyal kontraksiyondan LV dolumuna daha fazla katkı sağlar. Kalbin uyumu, onun genişletilebilirliğinin bir yansımasıdır. Uyumlu bir ventriküler oda, normal basınçta uygun doldurmaya izin verirken, uyumlu olmayan bir ventriküler oda serttir ve oda dolduğunda basınç hızla yükselir (Boon, 2011).

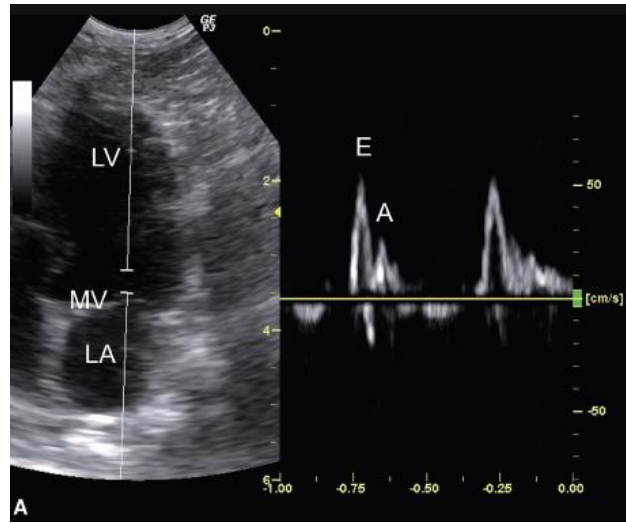
LV dolumu, transmitral diyastolik akımın incelenmesiyle değerlendirilebilir. Bu değerlendirme sırasında E ve A dalga hızlarının ölçülmesi, E:A oranının hesaplanması, izovolümetrik relaksasyon süresi (IVRT) ve E dalgasının deselerasyon süresi (DT)'nin belirlenmesi önem taşır (Velarde, 2022). LV dolumunun kısıtlanması IVRT'nin kısalmasına, E hızının artmasına ve A hızının azalmasına neden olur. (Boon, 2011)

Mitral kapak akış profilleri pozitifdir ve mitral kapak hareketinin M modu görüntülerine benzer şekilde M harfine benzer. İçeri akışın iki aşaması kaydedilir. Hızlı ventriküler dolum E tepe noktasıdır ve tepe erken diyastolik hıza karşılık gelir. "M"nin ikinci piki, atriyal kontraksiyona sekonder olarak meydana gelir ve elektrokardiyogramdaki P dalgasından hemen sonra yukarı doğru hareket meydana gelir. QRS kompleksinin başlamasından hemen sonra sistolün başlamasıyla LV girişı durur. (Boon, 2011)

LV girişini kaydetmek için sol parasternal apikal dört ve beş boşluklu düzlemler kullanılır (Resim 9). Hangi görüntüleme düzleminin kullanılacağına karar verilirken en yüksek hızlara, en az spektral genişlemeye ve E ve A tepe noktalarının iyi tanımlanmasına sahip en iyi akış profilleri aranmalıdır. Mitral kapakların maksimum açıldığı noktaya kursor yerleştirilir (Resim 10). Mitral kapak açılış klik sesi net bir şekilde duyulmalı ve kapanış klik sesi zar zor duyulmalıdır. Açılma sesinin olmaması, kursorün LV'ye çok uzak olduğunu gösterirken, kursor mitral anulusa çok yakın yerleştirildiğinde genellikle yüksek bir kapanma sesi duyulur. Numune geçidinin yanlış yerleştirilmesi mitral akış profilini önemli ölçüde değiştirecek ve diyastolik disfonksiyon görünümü oluşturacaktır. Mitral halkaya çok yakın yerleştirilen kursor tipik olarak E hızlarını ve DT'yi azaltacaktır. (Boon, 2011)



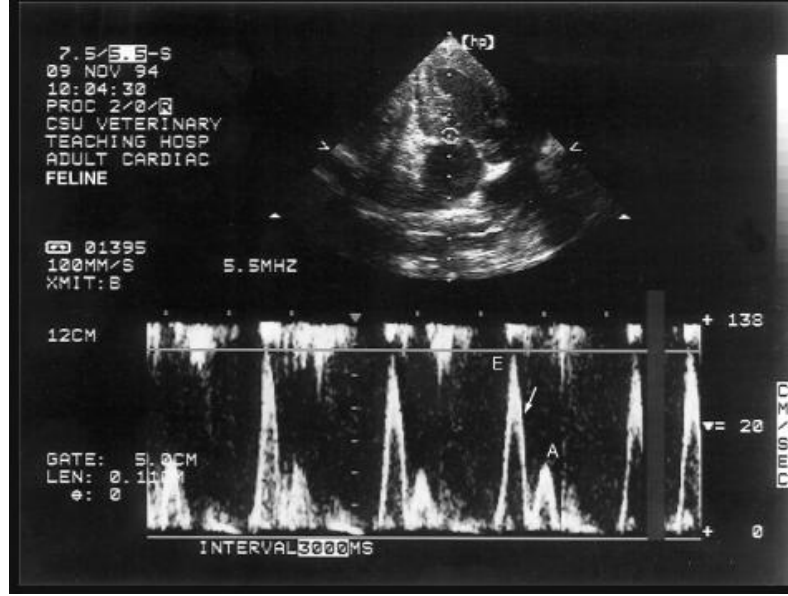
Resim 9. Sol parasternal uzun ekseninde transmitral akış profilinin belirlenmesi. Transmitral akış, (A) sol parasternal apikal beş-boşluk görünümünden veya (B) apikal dört-boşluk görünümünden kaydedilir. LV = sol ventrikül, MV = mitral kapak, LA = sol atriyum, IVS = interventriküler septum, RV = sağ ventrikül, RA = sağ atriyum, AO = aort, IAS = interatriyal septum, TV = triküspit kapak (Boon, 2011)



Resim 10. E ve A dalgası tepe noktalarının belirlenmesi. (A) Verici akış için örnek kapısı, açık olduklarında mitral yaprakçıkların uçlarına yerleştirilir. MV = mitral kapak, LA = sol atriyum, LV = sol ventrikül, E = E dalgası-erken diyastolik akış, A = A dalgası-geç diyastolik akış (Boon, 2011).

Sağlıklı köpeklerde E dalga hızı A dalga hızından daha büyüktür, E:A oranı 1-2 değerlerindedir ve maksimum E hızı 0,6-1,1 m/sn'dir (Turgut, 2017). KKY'de, LA basıncı, daha yüksek E dalga hızına ve azalmış E, DT'de görülebilen LV ve sol atriyal basınç arasında daha hızlı bir dengeye neden olur (Resim 11) (Boon, 2011). Bu, kısıtlayıcı bir doldurma modeli olarak adlandırılır (Wilansky, 1998). Sistolik miyokard yetmezliği olan insan hastalarda DT ile

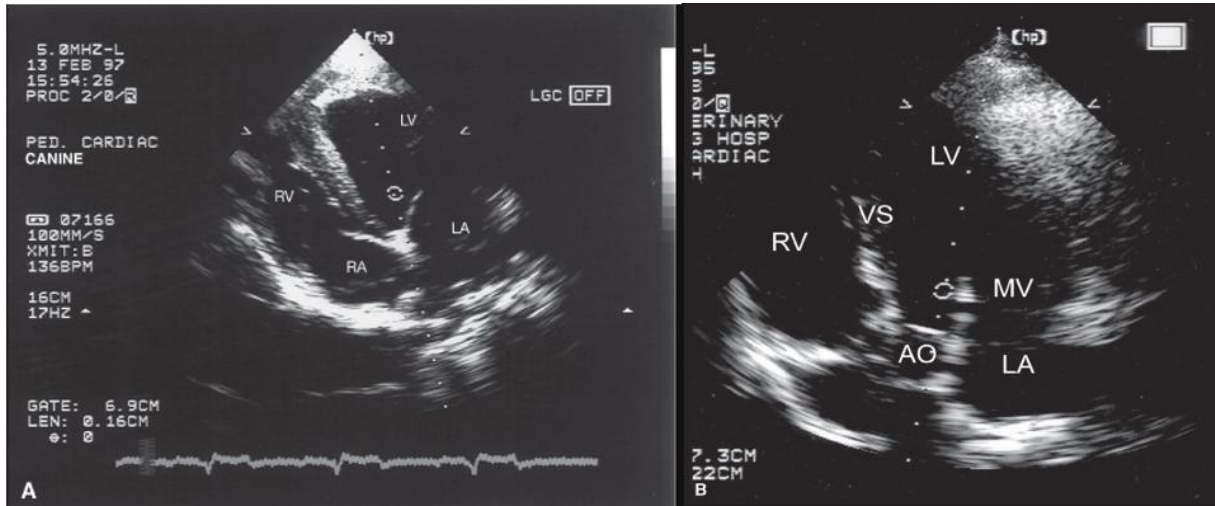
LV dolum basıncı arasında ters bir ilişki vardır (Nishimura ve diğerleri, 1996; Wilansky, 1998). Bu parametrenin yüksek LV dolum basıncının daha spesifik göstergelerinden biri olduğu kabul edilir ve hem insanlarda hem de köpeklerde yapılan çalışmalar hızlı E dalgası deselerasyonu ile mortalite arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermektedir (Borgarelli ve diğerleri, 2006; Wilansky, 1998).



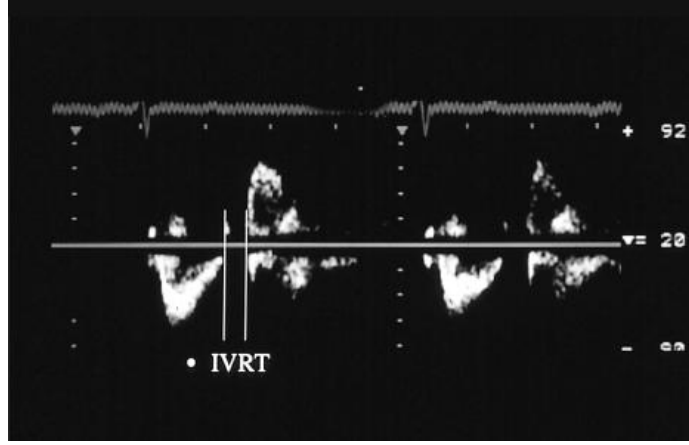
Resim 11. Ventrikül dolumunun kısıtlandığını gösteren yüksek tepe E hızları ve düşük A hızları. Atriyal ve ventriküler basınç hızla eşitlendiğinden (ok) kısıtlayıcı fizyolojiye sahip kalplerde DT tipik olarak hızlıdır. (Boon, 2011)

IVRT bir gevşeme indeksidir ve LV izovolümetrik gevşemesinin zaman sabiti olan tau ile doğrusal olarak ilişkilidir. Bununla birlikte, ön yük, ard yük, kalp hızı ve yaş gibi çok sayıda başka faktörden de etkilenir (Myreng & Smiseth, 1990; Ohno ve diğerleri, 1994). Bu nedenle IVRT, yalnızca biri gevşeme olan birçok belirleyicinin net etkisini temsil eder (Diwan ve diğerleri, 2005). IVRT, mitral kapağın yakınındaki apikal dört veya beş odalı görüntüleme düzlemlerinde LV çıkış yoluna bir devamlı dalga (continuous wave-CW) veya PW sinyali yerleştirilerek ve hem aort akış profilinin hem de verici akış profilinin bir kısmının kaydedilmesiyle ölçülür. (Resim 12). Aort akışının kesilmesinden iletili akışın başlangıcına kadar geçen zaman aralığı, izovolümetrik gevşeme zaman periyoduna karşılık gelir (Resim 13). LV basıncı sol atriyum basıncının altına düştüğünde mitral kapak açılır. (Boon, 2011) Kalp yetmezliğinin erken evrelerinde görüldüğü gibi LV dolum basıncı (LVDB) tau'yu kısaltır (yani gevşemeyi iyileştirir) ancak IVRT'nin kısalması ile ilişkili değildir, KKY'de görüldüğü gibi

dolum basıncında orta ve şiddetli artış tau'yu uzatır (yani gevşemeyi kötüleştirir) ancak IVRT'yi doğrusal bir şekilde kısaltır (Appleton ve diğerleri, 2000; Diwan ve diğerleri, 2005; Myreng & Smiseth, 1990; Ohno ve diğerleri, 1994). Kısaltılmış IVRT, tanım gereği kısıtlayıcı LV dolumunun ayrılmaz bir parçasıdır, ileri diyastolik disfonksiyon, yüksek LVDB ve KKY'ye özgü olarak kabul edilen bir verici akış modelidir (Appleton ve diğerleri, 2000; Ohno ve diğerleri, 1994; Olson ve diğerleri, 2006). Yani yüksek dolum basıncı, gevşemenin IVRT üzerindeki etkisini en aza indirerek, onu LVDB'nin ve dolayısıyla KKY'nin daha spesifik bir göstergesine dönüştürebilir (Diwan ve diğerleri, 2005). Sağlıklı köpeklerde IVRT değeri 38-54 msn'dir. (Turgut, 2017).



Resim 12. İzovolümetrik gevşeme süresi (IVRT)'nin belirlenmesi. (A) Doppler imleci sol parasternal apikal dört boşluklu görüntülerde sol ventrikül çıkış yolu boyunca veya (B) apikal beş boşluklu görüntülerde yerleştirilerek kaydedilebilir. Bu, darbeli dalga veya sürekli dalga Doppler ile yapılabilir. LV = sol ventrikül, RV = sağ ventrikül, VS = ventriküler septum, AO = aort, MV = mitral kapak, LA = sol atriyum, RA = sağ atriyum. (Boon, 2011)



Resim 13. İzovolümetrik gevşeme süresinin (IVRT) ölçümü. Sistolik akımın bitiminden mitral akımın başlangıcına kadar geçen süre IVRT'ye karşılık gelir (Boon, 2011).

Kardiyojenik pulmoner ödem gelişimi, büyük ölçüde hacim yüklenmesinin büyüklüğü ve sonuçta LVDB'de artış ile tahmin edilir (Guyton & Lindsey, 1959; Myreng & Smiseth, 1990; Ohno ve diğerleri, 1994). Doldurma basıncındaki artış, altta yatan nedene bakılmaksızın KKY'nin birleştirici özelliğidir (Guyton ve Lindsay, 1959; Ohno ve diğerleri, 1994). Değişkenlerden biri, erken diyastolik verici akışının tepe hızı (Pik E) ile tepe erken doku Doppler mitral anulus hızı (Pik Ea; E: Ea) arasındaki oran, köpeklerde LVDP tahmininde en fazla ilgiyi çekmiştir (Masutani ve diğerleri, 2008; Oyama ve diğerleri, 2008; Schober ve diğerleri, 2008a, 2008b). Deneysel köpeklerde yapılan önceki doğrulama çalışmaları artmış LVDB tanısında IVRT ve Tepe E ile IVRT (E:IVRT) arasındaki oranı rapor etmiştir (Schober ve diğerleri 2008a, 2008b). KKY olan köpeklerde yapılan çalışma sonucu; artan dolum basıncı, KKY'nin ana hemodinamik bir özelliği hem artmış pik E hem de azalmış IVRT ile ilişkili olduğundan E:IVRT oranı KKY'li köpeklerde yüksek iken kompanse kalp hastalığı olan köpeklerde düşük olduğu bildirilmektedir (Schober ve diğerleri, 2010).

E: Ea oranı ve E: Vp (Renkli M-mod akım ilerleme hızı) oranının klinik çalışmalarda LVDB ve KKY'nin diyastolik evreleme indeksleri olduğu bildirilmiştir (Appleton ve diğerleri, 2000; Feissel ve diğerleri, 2009) ve E: Ea çoğu kişi tarafından tercih edilmektedir (Feissel ve diğerleri, 2009; Nagueh ve diğerleri, 1997). Hem Ea hem de Vp'nin, LV gevşemesinin nispeten önceden yükten bağımsız indeksleri olduğu gösterilmiştir, bu da onları, gevşeme etkileri için Tepe E'yi doğrulamaya uygun hale getirmektedir (Nagueh ve diğerleri, 1977; Garcia ve diğerleri, 1977). Şiddetli iatrojenik MY'ye sekonder akut LV hacim yüklenmesinin köpek modelini kullanan çalışmalarda, ortalama sol atriyal basınç ile E: Ea arasında yakın bir doğrusal ilişki bildirilmiştir (Oyama ve diğerleri, 2004). 13,0'lık bir kesme kullanılarak E: Ea'nın,

KKY'yi 0,80 duyarlılık ve 0,83 özgüllük ile tanımladığı rapor edilmiştir (Schober ve diğerleri, 2010). DCM'nin aksine, sistolik fonksiyonu korunmuş ve normal ile sadece hafif etkilenen diyastolik fonksiyonu olan kalplerde Ea'nın ön yük bağımlılığı, orantısız hacim aşırı yüklenmesi ile uyumlu olarak, MKH'li köpeklerde KKY tahmininde E:Ea kullanımını sınırlayabilmektedir (Bruch ve diğerleri, 2004; Jacques ve diğerleri, 2004; Olson ve diğerleri, 2006; Opdahl ve diğerleri, 2009).

Deneyssel köpeklerde ve insanlarda yapılan erken çalışmalar, iletimsel akış paternlerini kullanarak LV diyastolik fonksiyonunu değerlendirmeye yönelik tanısal yeteneğin en iyi EF azaldığında olduğunu ortaya çıkardı (Ohno ve diğerleri, 1994; Appleton ve diğerleri, 2000). Pseudonormal ve hatta kısıtlayıcı LV dolumu, hacim aşırı yüklenmesinin tek sonucu olabilir (Masutani ve diğerleri, 2008). Gerçek kısıtlayıcı dolum, belirgin şekilde artan E:A, çok kısa bir DTE (erken diyastolik transmitral akışın yavaşlama zamanı) ve azaltılmış bir Peak Ea ile karakterize edilir (Masutani ve diğerleri, 2008; Whalley ve diğerleri, 2002). Dejeneratif MKH ve DCM nedeniyle, KKY'si olan köpeklerde yapılan araştırma sonucu; E: IVRT, Diyastolik Fonksiyonel Sınıf ve IVRT'nin, sol taraflı KKY'nin varlığını en iyi öngören Doppler endeksleri olduğu bildirilmektedir (Schober ve diğerleri, 2010).

2.1.7.5. Kardiyak Biyobelirteçler

Mevcut teşhis araçları, kesin olmayan ve yoruma tabi olan radyografiyi ve karmaşık ekipman ve uzman yorumu gerektiren ekokardiyografiyi içerir. Bu nedenle, bu durumların erken tespiti için ucuz ve invaziv olmayan biyokimyasal testler aranmıştır (Archer, 2003).

Kalp hastalığını tespit etme ve evreleme yeteneğine sahip kan bazlı biyobelirteçler oldukça ilgi çeken bir konudur. Küçük hayvanlarda en kapsamlı değerlendirmeye sahip 2 kardiyak biyobelirteç, kardiyak troponin-I (cTnI) ve B-tipi natriüretik peptitin (BNP) N-terminal fragmanıdır (NT-proBNP) (Oyama, 2015).

2.1.7.5.1. Kardiyak Troponin

Kardiyak troponinler (cTn), miyokardiyosit hasarına spesifik biyobelirteçlerdir ve troponin-I (cTnI), troponin-T (cTnT) ve troponin-C (cTnC) olmak üzere üç alt birimden oluşur.

TnI ve TnT, aktive ettikleri kas türüne bağlı olarak kardiyak ve iskelet kasına özgü izoformlara ayrılır (O'Brien, 2008). Kardiyak troponin T (cTnT) ve troponin I (cTnI), aktin-miyozin etkileşiminde kalsiyum bağlanmasını düzenleyen miyokardiyal proteinlerdir. Kardiyak TnI yalnızca miyokardda bulunurken, cTnT düşük miktarlarda iskelet kasında da tespit edilebilir (Sharma ve diğerleri, 2004).

cTn'ler, kardiyomiyosit hasarına spesifik biyobelirteçlerdir (Liquori ve diğerleri, 2014). Miyokard hasarı, miyositlerin parçalanmasına ve hücre membranlarının bütünlüğünün bozulmasına yol açar, bu da serbest kardiyak troponinlerin yüksek konsantrasyonlarda dolaşıma salınmasına neden olur. Bunun ardından, yapıya bağlı troponinlerin yavaş ve sürekli bir şekilde salınması devam eder ve bu da uzun süreli yüksek serum seviyelerini açıklar (Wells & Sleeper, 2008). Sağlıklı memelilerde hem cTnT hem de cTnI'nin dolaşımdaki seviyeleri son derece düşüktür veya mevcut tahlil yöntemleriyle saptanamaz (Archer, 2003). Ancak miyokardiyal iskemi ve nekroz durumlarında, her iki troponin de dolaşıma salınır. Salınım, bifazik bir seyir izleyerek yaralanma ve reperfüzyonun ciddiyetine bağlı olarak 5 ila 20 gün boyunca yüksek seviyelerde kalabilir (Wu & Ford, 1999). Köpeklerde cTnI, serumda hasardan yaklaşık 4-6 saat sonra tespit edilebilir ve deneysel ME sonrası 10-16 saat içinde en yüksek seviyeye ulaşır. Ayrıca, serum cTnI seviyelerinin 200 saate kadar yüksek kaldığı gösterilmiştir (Cummins & Cummins, 1987). cTnT seviyesindeki artış ise miyokard hasarının derecesiyle doğrudan ilişkili olup prognostik değerlendirmelerde önemli bir belirteç olarak kabul edilir (Tarducci ve diğerleri, 2004). Kardiyak doku için yüksek özgüllüğü nedeniyle, dolaşımdaki cTnI veya cTnT'nin tespiti, acil servis klinisyenleri tarafından insan hastalarda akut ME'yi teşhis etmek için kullanılan birincil tanı araçlarından biridir (Oyama, 2015).

Sağlıklı köpeklerde cTnI seviyeleri genellikle 0,03–0,07 ng/ml arasında bulunmak ile birlikte, çoğu testin alt tespit limiti ise 0,02 ng/ml olarak belirlenmiştir (Sleeper ve diğerleri, 2001; Tarducci ve diğerleri, 2004). Bir çalışmada, sağlıklı köpeklerde cTnI seviyesinin ortalama $0,02 \pm 0,02$ ng/ml olduğu belirtilmiştir (Oyama ve diğerleri, 2004). Troponin seviyeleri, türler arasındaki benzer protein yapılarına dayanarak, insan tıbbında yaygın olarak kullanılan enzim bağlantılı immünosorbent analizleri (ELISA) ile ölçülmektedir (Wells & Sleeper, 2008). Ayrıca, veteriner tıbbında kullanıma özel olarak geliştirilmiş farklı cTnI testleri de mevcuttur (Oyama, 2013).

cTn seviyelerinin yükselmesi, miyokard hasarının hassas bir göstergesi olsa da, spesifik bir hastalığı ayırt etme yeteneği sınırlıdır ve tanısal özgüllüğü düşüktür (Oyama, 2013). Küçük hayvan pratiğinde yaygınlaşan bu biyobelirteç, insan tıbbında ME'nin teşhisinde altın standart

olarak kabul edilmektedir ve yapılan araştırmalara göre %97 duyarlılığa ve %95 özgüllüğe sahiptir (Alpert ve diğerleri, 2000; Wong, 1996). Ayrıca, cTnI'nin miyokard hasarını belirlemede cTnT'ye kıyasla daha duyarlı olduğu kanıtlanmıştır (Linklater ve diğerleri, 2007). Veteriner hastalarda cTn kullanımını sınırlayan çeşitli faktörler mevcuttur; her ne kadar hassas bir biyobelirteç olsa da spesifikliğı her zaman yeterli olmayabilir (Gavazza ve diğerleri, 2020). cTn, kısmen böbrekler aracılığıyla atıldığından, kronik veya akut böbrek hastalığı bulunan bireylerde kalp hasarı olmaksızın yanlış yüksek değerler görülebilir (Sharkey ve diğerleri, 2009). Ayrıca, pankreatit, piyometra, parvoviral enterit, leptospiroz, leishmaniasis, babesiosis ve ehrlichiosis gibi çeşitli kardiyak olmayan hastalıklarda da artmış cTnI seviyeleriyle ilişkili miyokard hasarı bildirilmiştir (Langhorn & Willesen, 2016). Bunun yanı sıra, belirgin anemi, lenfoma, neoplazi, solunum hastalıkları, pankreatit, addison hastalığı, cushing sendromu ve böbrek yetmezliği gibi farklı patogenetik mekanizmalara sahip bazı hastalıkların miyokardiyal hasara katkıda bulunabileceğı gösterilmiştir. Ayrıca, ileri yaştaki hayvanlarda ve kalp hastalığı bulunmayan ancak genetik olarak yatkın köpek ırklarında da kardiyak troponin seviyelerinin daha yüksek olabileceğı gözlemlenmiştir (Serra ve diğerleri, 2010).

MMKH olan köpeklerde, miyokardiyal arterioskleroz ve fibroz ile ilişkili olarak yüksek cTnI seviyeleri gözlemlenmiştir (Falk ve diğerleri, 2013). cTn düzeylerinin kan konsantrasyonları üzerine yapılan bir çalışmada, New York Kalp Derneğı sınıflamasına göre IV. sınıf yani KKY bulunan köpekler incelenmiş ve bu köpeklerin %40'ında ölçülebilir cTnI düzeyleri (medyan 0,24 ng/ml, aralık 0,12-0,31 ng/ml), %7'sinde ise ölçülebilir cTnT düzeyleri (0,02 ng/ml) bulunmuştur. Ayrıca, cTnI seviyeleri tespit edilebilen köpeklerin medyan sağkalım süresi 67,5 gün iken, cTnI seviyesi tespit edilemeyen köpeklerin medyan sağkalım süresi 390 gün olmuştur (Linklater ve diğerleri, 2007). MMKH'li köpeklerde serum cTnI seviyelerinin sol ventrikül ve atriyum boyutları ile pozitif bir korelasyon gösterdiğini bildirilmiştir (Oyama ve diğerleri, 2004).

Subklinik DCM hastalığına sahip köpeklerde, sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin bir şekilde daha yüksek cTnI düzeyleri saptanmıştır ($0,21 \pm 0,10$ ng/ml'ye karşılık $0,06 \pm 0,01$ ng/ml) (Oyama ve diğerleri, 2007). Özellikle klinik DCM tanısı konmuş Doberman Pinscher köpeklerinde subklinik DCM'lilere kıyasla cTnI serum seviyelerinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca, bu hastalığın subklinik dönemindeki köpeklerde de cTnI seviyelerinde artış olduğu ve bu artışın 1,5 yıl içinde DCM gelişimiyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, cTnI'nin DCM'nin her türlü formunun tanısında değerli bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir (Wess ve diğerleri, 2010). İlaveten, LA ve ventrikül

boyutlarının cTnI ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (Oyama ve diğerleri, 2004). cTnT'nin ise, miyokard hasarı olan köpeklerde, daha önce yaşanan bir kalp yaralanmasının belirlenmesinde önemli bir gösterge olabileceği öne sürülmüştür (Tarducci ve diğerleri, 2004).

Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi teşhisi konmuş Boxer cinsi köpeklerde, sağlıklı köpeklerle göre cTnI serum düzeylerinde anlamlı bir artış gözlemlenmiştir (Baumwart ve diğerleri, 2007). Ayrıca, perikardiyal efüzyon yaşayan köpeklerde de kardiyak troponin seviyelerinin yükseldiği saptanmıştır (Shaw ve diğerleri, 2004). Linde (2006) tarafından gerçekleştirilen bir araştırmada, sağlıklı köpeklerde cTnI düzeylerinin ortalama değeri 0,03 ng/ml iken, perikardiyal efüzyonlu köpeklerde bu değer 0,19 ng/ml olarak kaydedilmiştir. Bununla birlikte, neoplazik perikardiyal efüzyon ile neoplaziye bağlı olmayan perikardiyal efüzyon arasında anlamlı bir fark bulunmaması, bazı agresif inflamatuvar hastalıkların da troponin seviyelerini artırarak, neoplazilerle benzer bir etki yaratabileceğini göstermektedir (Linde ve diğerleri, 2006).

Köpeklerde deneysel olarak oluşturulan ME'nin ardından, cTn kaybı nedeniyle serum cTn seviyeleri ile doku içindeki cTn düzeylerinin azaldığı ve bu durumun enfarktüs boyutunu tahmin etme yeteneğini ortaya koyduğu gösterilmiştir (Ricchiuti ve diğerleri, 1998). Ayrıca, eforla gelişen sıcak çarpması, kardiyak troponin plazma seviyelerini artırarak ciddi miyokard hasarına yol açabilir. Bir vaka raporunda, sıcak çarpması nedeniyle cTnI seviyesinin son derece yüksek (180 ng/ml) olduğu ve 16 günden fazla süreyle yüksek kaldığı bildirilmiştir (Mellor ve diğerleri, 2006). Kardiyak ve kardiyak olmayan solunum sıkıntıları arasındaki farkı belirlemek amacıyla cTnI üzerine yapılan birkaç çalışma bulunmakta, ancak bu test tek başına kesin bir tanı koymak için yeterli olmayıp, genellikle ileri tetkikler (tanısal görüntüleme gibi) gereklidir, çünkü birçok sistemik durum, hipoksi ve miyokardiyal iskemiye neden olarak dolaşımdaki kardiyak troponin seviyelerini yükseltebilir (Connolly ve diğerleri, 2009; Oyama, 2013).

2.1.7.5.2. Natriüretik Peptitler

Natriüretik peptitler, natriüretik ve diüretik özellikleriyle vücut sıvı dengesini düzenleyen ve aynı zamanda renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen bir grup hormondur (Liquori ve diğerleri, 2014). ANP ve B tipi natriüretik peptit BNP, kalp hastalıklarının teşhisi için değerli biyobelirteçler olarak kabul edilirken, CNP öncelikli olarak parakrin sinyalleme ve vasküler ton düzenlemesiyle ilişkilidir (Ciaramella vd. 1995; De Luna vd. 1992, 1993; Van Kimmenade

ve Januzzi 2009). ANP esas olarak atriyal miyokardda lokalizedir, oysa BNP hem atriyumlarda hem de ventriküllerde bulunur ve ikincisinde daha yüksek bir konsantrasyona sahiptir (Sudoh ve diğerleri, 1988; van Kimmenade & Januzzi, 2009). BNP'nin dolaşıma salındıktan sonra ANP'den daha kararlı olduğu gösterilmiştir. Pro-BNP'nin N-terminal parçası (NT-proBNP), aktif BNP'ye yapısal olarak benzer, her ikisi de pro-BNP'nin parçalanmasından türetilen inaktif bir moleküldür (Van Kimmenade ve Januzzi 2009). NT-proBNP, BNP ile aynı duyarlılığı ve özgüllüğü gösterir ancak daha uzun bir biyolojik yarı ömre sahiptir ve bu da onu tanı amaçları için avantajlı hale getirir (Fox ve diğerleri, 2009). Hem BNP hem de NT-proBNP, KY'yi, akut koroner sendromu ve iskemik kalp hastalığını değerlendirmek için başarıyla kullanılmıştır. Bunlar ayrıca insan tıbbında KY tedavisine rehberlik etmede kullanılır ve veterinerlik uygulamaları için bir model sağlamıştır (Braunwald, 2008; Januzzi ve diğerleri, 2005; Liquori ve diğerleri, 2014; Maisel ve diğerleri, 2002).

Veteriner hekimliğinde, NT-proBNP konsantrasyonları, önerilen normal ve patolojik referans aralıklarıyla ELISA testleri kullanılarak ölçülür. Köpeklerde, 900 pmol/L'nin altındaki NT-proBNP seviyeleri önemli miyokardiyal stresin olmadığını gösterirken, Doberman Pinscher'larda 735 pmol/L'yi aşan seviyeler DCM riskinin arttığını gösterir. Kedilerde, 100 pmol/L'nin altındaki NT-proBNP konsantrasyonları kardiyomiyopati ile bağlantılı değildir, 100-270 pmol/L arasındaki değerler klinik olarak anlamlı kardiyomiyopatinin olası olmadığını ancak erken hastalık olabileceğini ve 270 pmol/L'nin üzerindeki seviyeler klinik olarak anlamlı kardiyomiyopatinin varlığını gösterir. MMKH veya DCM olan köpeklerdeki NT-proBNP seviyelerini sağlıklı köpeklerle karşılaştıran çalışmalar, etkilenen bireylerde yüksek serum konsantrasyonları göstermiştir. Ek olarak, kardiyak rahatsızlıkları olan köpeklerde NT-proBNP seviyeleri kalp hızı, solunum hızı, ekokardiyografi bulguları ve böbrek fonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular, NT-proBNP'nin kalp hastalıklarını teşhis etmek ve ciddiyetini değerlendirmek için yararlı bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir (Oyama ve diğerleri, 2008).

Uluslararası Küçük Hayvan Kalp Sağlığı Konseyi'ne (ISACHC) göre KKY'nin farklı evrelerinde sınıflandırılan köpekler arasında NT-proBNP konsantrasyonlarında önemli bir fark gözlenmiştir; hemodinamik durum kötüleştikçe seviyeler giderek artmıştır. Ek olarak, NT-proBNP seviyeleri LA/Ao oranı ile önemli ölçüde korelasyon göstermiş ve bu, hacim aşırı yüklenmesinden kaynaklanan intrakardiyak basınca duyarlılığı ortaya koymuştur (Piantedosi ve diğerleri, 2009). Erken MKH olan köpeklerde yapılan çalışmalar, NT-proBNP seviyelerinin zamanla arttığını, MR'nin şiddetiyle korelasyon gösterdiğini ve hastalığın ilerlemesini tahmin

etme potansiyelini öne sürdüğünü bildirmektedir (Tarnow ve diğerleri, 2009). Başka bir çalışma, NT-proBNP konsantrasyonu ile yetersizlik fraksiyonu, LA/Ao oranı, kısalma fraksiyonu ve vücut yüzey alanına endeksli son diyastolik LV hacmi arasında önemli bir korelasyon tanımlanmıştır. Ayrıca, bir yıl içinde MKH dekompanseasyonu yaşayan köpeklerde daha yüksek NT-proBNP seviyeleri gözlemlenmiştir (Chetboul ve diğerleri, 2009). NT-proBNP konsantrasyonunda 100 pmol/L'lik bir artış, MKH'li köpeklerde ölüm riskinde %7'lik bir artışla da ilişkilendirilmiştir (Moonarmart ve diğerleri, 2010).

DCM'nin çeşitli evrelerinde 328 köpeği kapsayan bir çalışma, NT-proBNP'nin tanı değerini değerlendirdi ve etkilenen köpeklerde sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek seviyeleri ortaya koymuştur. 400 pmol/L'lik bir kesme noktası kullanılarak, NT-proBNP tüm DCM formlarını tespit etmek için %81'lik bir duyarlılık ve %75'lik bir özgüllük saptanmıştır (Wess ve diğerleri, 2011). Gizli DCM'li 21 köpekte, 6,21 pg/mL'yi aşan NT-proBNP seviyeleri %95,2'lik bir duyarlılık ve %61,9'luk bir özgüllük belirlenmiştir. 24 saatlik Holter izleme ile birleştirildiğinde, duyarlılık %94,5'e ve özgüllük %87,8'e yükselirken, BNP düzeyleri yaşla ilişkilendirilmemiştir (Oyama ve diğerleri, 2007; Singletary ve diğerleri, 2012). Başka bir çalışma, NT-proBNP konsantrasyonlarının, DCM'ye bağlı kalp yetmezliği olan köpeklerde hayatta kalma süresiyle ilişkili olduğu için hayatta kalmanın değerli bir öngörücüsü olabileceğini öne sürmektedir (Noszczyk-Nowak, 2011).

Deneyssel olarak oluşturulan embolik pulmoner hipertansiyon, RV miyokard gerilmesi ve yeniden şekillenmesi nedeniyle artan NT-proBNP seviyeleriyle de ilişkilendirilmiştir. Bir çalışmada NT-proBNP konsantrasyonlarının şiddetli kronik pulmoner hipertansiyon vakalarında önemli ölçüde yüksek olduğu ancak hafif vakalarda değişmeden kaldığı bulundu ve bu da NT-proBNP ile kronik RV basınç yüklenmesi altında miyokardiyal yeniden şekillenme arasında bir korelasyon olduğunu düşündürmektedir (Hori ve diğerleri, 2012).

Birkaç çalışma BNP'nin kardiyak ve solunum hastalıkları arasında ayırım yapma yeteneğini araştırmıştır. Konjestif kalp yetmezliği ile ilişkili dispnesi olan köpeklerde ve kardiyak olmayan dispnesi olan köpeklerde BNP konsantrasyonlarını karşılaştıran bir çalışmada, birincisinde önemli ölçüde daha yüksek BNP seviyeleri bulunmuştur (ortalama 34,97 pg/mL'ye karşı 12,8 pg/mL) (Prošek ve diğerleri, 2007). Kardiyak ve kardiyak olmayan dispneyi ayırt etmek için NT-proBNP kullanan başka bir çalışmada da benzer bulgular bildirilmiştir. Ek olarak, NT-proBNP seviyeleri ile artmış kreatinin arasında bir ilişki gözlemlendi ve bu da NT-proBNP'nin yararlı bir kardiyak biyobelirteç olmasına rağmen,

yorumlanmasının böbrek fonksiyonunu göz önünde bulundurması gerektiğini göstermiştir (Boswood ve diğerleri, 2008).

2.1.7.5.3. Kreatin Kinaz Miyokard Bandı (CK-MB)

CK-MB, Hem erken hem de güncel kılavuzlarda kardiyak hasarın belirteçlerinden biri olarak önerilmektedir (Alpert ve Thygesen, 2000; Jaffe ve diğerleri, 2010). CK-MB, akut koroner sendrom ve miyokard infarktüsü (Mİ) değerlendirilmesinde önemli bir biyobelirteçtir. Kardiyak hasar sonrası yükselme gösteren CK-MB, özellikle akut ve subakut evrelerde teşhis için yararlı olabilmektedir, çünkü kısa süreli bir seyir gösterir ve erken tanı koymaya yardımcı olur. Geçmişte, CK-MB, ME için "altın standart" serum belirteci olarak kabul edilmekteydi, ancak kardiyak dokuya özgüllüğünün düşük olması ve akut Mİ başlangıcından sonra 6-8 saat geçmeden yükselmemesi nedeniyle bazı sınırlamaları bulunmaktadır (Hamm, 1994). Troponinlerin, miyokardiyal hasarın 10 gün öncesine kadar tespit edilebilmesi nedeniyle, troponinler son yıllarda CK-MB'nin yerini almış ve akut koroner sendromda standart belirteç haline gelmiştir (Sato ve diğerleri, 2004). Ancak, re-enfarktüs tespiti söz konusu olduğunda, CK-MB'nin daha uygun bir belirteç olduğu bildirilmiştir (Peela ve diğerleri, 2010).

CK-MB'nin, özellikle Mİ tanısında kullanılan önemli bir karşılaştırmalı değer olarak kabul edilmesinin yanı sıra, serum düzeylerinin zamanla seriler halinde ölçülerek izlenmesi, patognomonik bir belirteç olarak hala kabul edilmektedir (Christenson ve Azzazy, 1998). Düşük riskli Mİ hastalarında yapılan çalışmalarda, CK-MB'nin sırasıyla %100 ve %98,3 duyarlılık ve özgüllük gösterdiği bulunmuştur (Gibler ve diğerleri, 1995). Bu bulgular, CK-MB'nin tanıdaki kritik rolünü sürdürdüğünü, özellikle troponinlerin olmadığı durumlar ve re-enfarktüs vakalarında önemli bir belirteç olduğunu göstermektedir (Peela ve diğerleri, 2010).

KY hastalarında yapılan insan çalışmalarında, CK-MB ve troponin I (Tn-I) konsantrasyonlarının yüksek olduğu bulunmuştur (Ishii ve diğerleri, 2003; Goto ve diğerleri, 2003). Özellikle sınıf III-IV KY olan hastalarda CK-MB seviyelerinin önemli ölçüde arttığı ve bu artışın hastalığın klinik şiddetiyle ilişkilendirilebileceği gösterilmiştir (Yılmaz ve diğerleri, 2006). Şiddetli KY vakalarında, serumda bulunan CK-MB gibi miyokardiyal sitoplazmik proteinlerin varlığı, hasar görmüş miyositlerin membran geçirgenliğinin bozulmuş olabileceğini ve bu proteinlerin dolaşıma sızmasının miyokard hasarının bir göstergesi olabileceğini işaret etmektedir (Sato ve diğerleri, 2004). Bu bulgular, KY'nin klinik şiddeti ile

CK-MB ve Tn-I gibi miyokardiyal enzimlerin artışı arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (Yılmaz ve diğerleri, 2006).

DCM, MMKH ve hipertrofik kardiyomiyopati (HCM) gibi kalp hastalıkları olan köpeklerde CK-MB düzeylerindeki değişikliklerin incelendiği bir çalışmada, akut ve subakut kalp hastalıklarında CK-MB seviyelerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu; ancak hastalık kronik evreye girdiğinde bu düzeylerin azaldığı gözlemlenmiştir. CK-MB seviyelerinin KY evrelerinde ve erken KKY evresinde yüksek, ancak ileri KKY evresinde azaldığı belirlenmiştir. KKY'nin ileri evrelerinde CK-MB düzeylerindeki azalma, miyokardiyal hasardaki azalma veya kalbin uzun süreli strese verdiği yanıtla ilgili değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. CK-MB'nin kısa yarı ömrü nedeniyle tanısal kullanımının sınırlı olduğunu, tek başına köpeklerde KY'yi tanılamak veya evrelemek için güvenilir bir belirteç olmadığı çünkü seviyelerinin kan örneği alım zamanlamasına ve enzimin hızla dolaşımdan temizlenmesine bağlı olarak değişebileceği yazarlarca ifade edilmiştir (Sagar ve diğerleri, 2021).

2.1.7.5.4. Miyoglobinin

Miyoglobinin, yalnızca kardiyak miyositlerde ve oksidatif iskelet kası liflerinde bulunan koyu kırmızı bir sitoplazmik hemoproteindir (Ordway ve Garry, 2004). Moleküler ağırlığının düşük olması nedeniyle, kas yaralanmalarından sonra hızla salınarak, ME ve rabdomiyolizin erken biyolojik belirteçlerinden biri haline gelir. Serum miyoglobinin seviyesindeki belirgin artış, akut Mİ'nin erken dönemdeki en önemli göstergelerinden biridir (Aydın ve diğerleri, 2019). Miyoglobininemi ve miyoglobininüri, miyopati ve kardiyomiyopati tanılarında kullanılmaktadır (Nance ve Mammen, 2015). Serum miyoglobinin düzeyleri akut Mİ'de, toplam kreatin kinaz ve CK-MB izoenziminin seviyelerinden daha hızlı normale döner (Woo ve diğerleri, 1995). Miyoglobininüri, özellikle akut Mİ'nin ilk 3 saati içinde alınan kan örneklerinde, serum CK-MB izoenziminin artışıyla karşılaştırıldığında, daha hassas bir klinik belirti olarak öne çıkmaktadır (Fan ve diğerleri, 2017). Miyoglobininin kandan daha hızlı atılması, re-infarktüslerin değerlendirilmesinde avantaj sağlayabilir, çünkü enzim aktivitelerinin arttığı dönemde bu daha hızlı tespit edilebilir (Hasić ve diğerleri, 2006). Bununla birlikte, bu analizler özgüllük açısından sınırlıdır çünkü hiçbir test, miyokardiyal miyoglobini iskelet kası miyoglobiniinden ayırt edemez (Montague ve Kircher, 1995).

Miyogloblin analizleri hızla yapılabilse d iskelet kası hastalıkları, nöromüsküler bozukluklar, yoğun egzersiz, böbrek yetmezliği, intramüsküler enjeksiyonlar ve kardiyak baypas cerrahisi gibi faktörler, serum miyogloblin seviyelerinin yükselmesine neden olabilir ve bu durum, kardiyospesifite eksikliğine yol açar (Bhayana ve Henderson, 1995). Bu nedenle, akut Mİ'nin erken dönemde, özellikle ilk 18 saat içinde, miyogloblin düzeylerinin kullanılması, bu tür altta yatan hastalıkları olmayan hastalarla sınırlı olmalıdır (Gondal ve diğerleri, 2023). Her ne kadar miyogloblin, akut Mİ tanısında mükemmel bir kardiyak belirteç olmasa da miyokard hücrelerinin yıkımının en erken ve önemli göstergelerinden biridir (Bhayana ve Henderson, 1995). Hızla yükselen seviyeleri nedeniyle, akut olayın başlangıcından sonraki ilk 30 dakika içinde, kardiyak hasarın erken tespiti ve dışlanması için önemli bir biyobelirteçtir (Klocke ve diğerleri, 1982). Ancak özgüllük eksikliği nedeniyle, klinik pratiğe göre negatif sonuçlar daha fazla önem taşır (Mair ve diğerleri, 1992).

2.1.7.5.5. D-dimer

D-dimer, fibrinolitik sistemin trombüsü parçalama süreci sırasında oluşan çözünür bir fibrin yıkım ürünüdür. D-dimer seviyeleri sağlıklı bireylerde düşükken, trombozla ilişkili durumlarda yükselir (Weitz ve diğerleri, 2017). Tromboembolik komplikasyonlar, trombositoz, hemokonsantrasyon, hiperviskozite ve immobilizasyon gibi faktörler nedeniyle prokoagülan ve antikoagülan etmenler arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanmaktadır (Cıtak ve diğerleri, 2000). Venöz tromboembolizm tanısında yaygın olarak kullanılan bu belirteç, antikoagülasyon süresinin belirlenmesi, dissemine intravasküler koagülasyonun takibi ve tromboemboli riski taşıyan hastaların değerlendirilmesinde de önem taşımaktadır (Weitz ve diğerleri, 2017).

Tromboz gelişiminde vasküler anormallikler, artmış koagülasyon ve bozulmuş kan akışı önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır (Tarnow ve diğerleri, 2007). KKY hastalarında trombin aktivitesi, fibrinolitik aktivite ve trombosit aktivasyonuna işaret eden yüksek plazma belirteçleri tespit edilmiştir (Davis ve diğerleri, 2000; De Lorenzo ve diğerleri, 2003; Marcucci ve diğerleri, 2006). Benzer şekilde, KKY'li köpeklerde genişlemiş kalp odacıkları, düşük kardiyak çıktı ve kan stazisi akış dinamiklerini bozarak trombüs oluşumuna zemin hazırlayabilir (Tarnow ve diğerleri, 2007). Bunun yanı sıra, bu hastalarda plazma katekolamin seviyelerinin yükselmesi ve renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu, hemostatik süreçleri

tetikleyerek tromboz riskini artırabilir (Borgarelli ve diğerleri, 1999; Ware ve diğerleri, 1990). Klinik olarak belirgin tromboembolizm vakaları KKY'li köpeklerde nadiren bildirilse de, arteriyel ve venöz tromboembolinin görülme sıklığını değerlendiren prospektif çalışmaların eksikliği, köpeklerde bazı tromboz türlerinin göz ardı edilebileceğini düşündürmektedir (Tarnow ve diğerleri, 2007). Köpeklerde KKY'deki protrombotik durum, hemodinamik bozukluklar, nöroendokrin aktivasyon veya intramiyokardiyal koroner arterlerin arteriyoskleroza ile ilişkili olabilir (Falk ve diğerleri, 2006; Patterson ve diğerleri, 1961). Endotel disfonksiyonu ve hemostatik değişiklikler mikro tromboza katkıda bulunabilir ve bu da miyokard oksijenlenmesini azaltarak kalp hastalığını kötüleştirebilir (Tarnow ve diğerleri, 2007). Bir çalışmada, KKY nedeniyle ani ölen veya ötenazi uygulanan 65 köpeğin 51'inde ME tespit edilmiştir (Falk ve diğerleri, 2000).

Köpeklerde KKY ile hemostatik biyobelirteçler arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, DCM ve MMKH nedeniyle KKY teşhisi konulan 34 köpek ile 23 sağlıklı kontrol köpeğinde D-dimer seviyeleri karşılaştırılmıştır. KKY olan köpeklerde D-dimer seviyeleri sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek tespit edilmiş ve tromboz gelişimine yatkınlık ile ilişkilendirilmiştir fakat prognoz üzerine etkisi belirlenmemiştir (Tarnow ve diğerleri, 2007). Bir başka çalışmada, MKH kaynaklı KKY olan köpeklerde D-dimer düzeyleri incelenmiştir. Sonuçlara göre, KKY'li köpeklerde D-dimer seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuş ve hastalığın şiddeti arttıkça D-dimer düzeylerinin de yükseldiği belirlenmiştir. Ayrıca, D-dimer'in toplam plazma proteini ile doğrusal bir korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Bu bulguların, D-dimer'in artan kan viskozitesiyle hiperkoagülabiliteye katkıda bulunarak KKY'li köpeklerde trombotik eğilimi artırabileceğini gösterdiği bildirilmiştir (Prihirunkit ve diğerleri, 2014). İnsanlarda idiyopatik DCM nedeni son evre KY olan hastalarda D-dimer düzeylerinin prognostik önemini incelenmiştir. Sonuçlar, hayatta kalmayan hastalarda D-dimer seviyeleri belirgin şekilde daha yüksek olduğunu ve tüm nedenlere bağlı ölüm riski ile majör kardiyovasküler olayların bağımsız bir göstergesi olduğu göstermiştir. Geleneksel belirteçlere (BNP, cTnI, LVEF, diyastolik sol ventrikül iç çapı (LVIDd) kıyasla D-dimer'in eklenmesi risk değerlendirmesini iyileştirmiştir. Yükselmiş D-dimer düzeyinin, uzun vadeli kötü sonuçlarla güçlü bir ilişki gösterdiği ve prognostik değerinin diğer biyobelirteçlerden üstün olduğu sonucuna varılmıştır (Huang ve diğerleri, 2019). Yükselmiş D-dimer seviyeleri, kısa ve uzun vadeli artmış mortalite ile ilişkilendirilmektedir (Becattini ve diğerleri, 2012; Cohen ve diğerleri, 2014).

2.2. Kalp-Bağırsak Eksen

Memelilerin GİS'1, bağırsak mikrobiyotası adı verilen çok sayıda mikroorganizma tarafından kolonize edilir ve bu mikrobiyota fizyolojik ve patolojik süreçlerde kritik bir rol oynar (Mondo ve diğerleri, 2019). Bağırsak mikrobiyotasının dengesi, sindirim, vitamin-hormon üretimi, patojen kolonizasyonunun önlenmesi ve immünomodülasyon için gereklidir (Lerner ve diğerleri, 2021).

Kalp-bağırsak eksen, bağırsak mikrobiyotası ile kardiyovasküler sistem arasındaki çift yönlü etkileşimi tanımlar. KY hastalarında bağırsak mikrodolaşımı, azalmış perfüzyon, artan konjesyon ve sempatik vazokonstriksiyon nedeniyle bozulur (Kamo ve diğerleri, 2017a). Bağırsak epitel hücreleri, iskeminin etkisiyle hasar görebilir ve artan bağırsak geçirgenliği inflamatuvar ve otoimmün yanıtları tetikleyerek hastalığın seyrini kötüleştirebilir (Lerner ve diğerleri, 2021; Rogler ve Rosano, 2014; Sandek ve diğerleri, 2007). KY hastalarında TNF- α , interlökin-6, ST2, galektin-3 ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar belirteçlerin seviyeleri artar ve kötü prognozla ilişkilendirilir (Mann, 2015; Hori ve Yamaguchi, 2013). KY sırasında bağırsaktaki hipoperfüzyon ve konjesyon, epitel bariyerinde bozulmaya yol açarak zararlı bakteriyel metabolitlerin (örn. lipopolisakkaritler, trimetilamin N-oksit) sistemik dolaşıma geçmesine neden olur (Sandek ve diğerleri, 2007). Bu süreç kronik inflamasyonu tetikleyerek kardiyak fonksiyonu daha da kötüleştirebilir (Trøseid ve diğerleri, 2020). KY'de sıvı dengesi değişiklikleri, gastrointestinal dismotilite ve besin yoksunluğu bağırsak mikrobiyotasını etkileyerek bakteriyel aşırı çoğalma ve translokasyona yol açabilir (Salzano ve diğerleri, 2020a). KKY hastalarında mukozal biyofilmdeki bakteri yoğunluğu daha yüksektir ve bu durum inflamasyona katkıda bulunabilir (Sandek ve diğerleri, 2007). Bakterilerin bağırsak epiteline yapışması inflamatuvar yanıtı tetikleyebilir veya mikrobiyal ürünlerin sistemik dolaşıma geçmesine neden olabilir (Alverdy ve diğerleri, 1994; Conraads ve diğerleri, 2004).

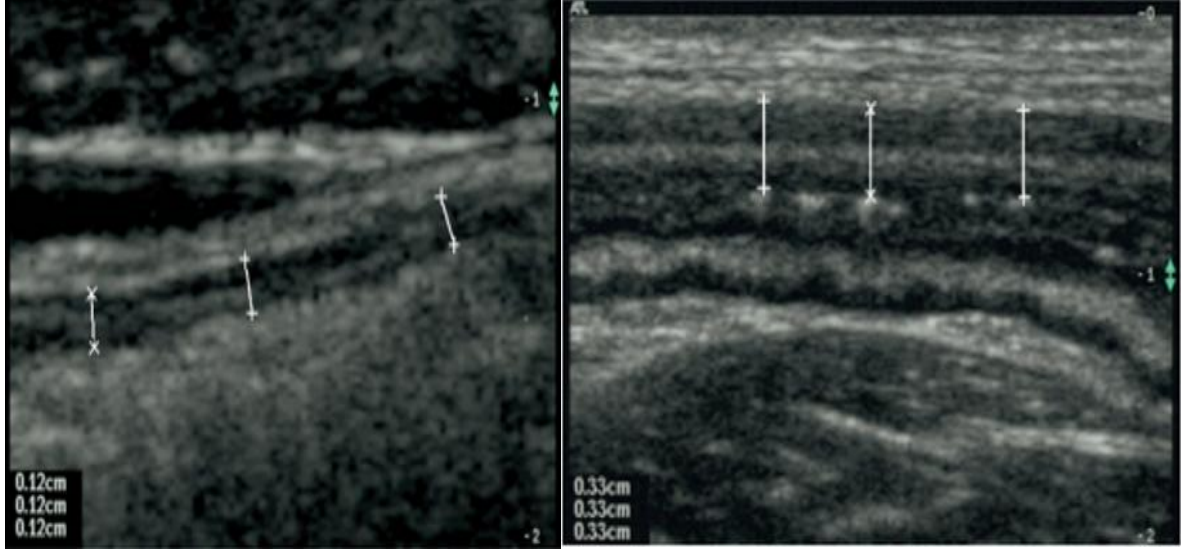
Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitleri (SCFA), bağırsak bariyer bütünlüğünü korur ve kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini düzenler (Edwards ve diğerleri, 2017). Butirat, sıkı bağlantıları güçlendirerek bağırsak geçirgenliğini azaltır ve endotoksinlerin dolaşıma girmesini önler (Bastin ve Andreelli, 2019; Fluitman ve diğerleri, 2018). Diyet lifindeki azalma butirat üretimini düşürerek disbiyozisi artırır ve inflamasyonu şiddetlendirir (Trøseid ve diğerleri, 2020). Bağırsak bariyerinin bütünlüğü bozulduğunda Trimetilamin N-Oksit (TMAO), lipopolisakkarit (LPS), Fenilasetilglutamin (PAGln), indoksil

sülfat (IS) ve P-Krestil sülfat (PCS) gibi toksik maddeler kana karışarak ateroskleroz gelişiminde rol oynayan tromboz, inflamasyon ve oksidatif stres süreçlerini tetikleyebilir (Bischoff ve diğerleri, 2014; Chen ve diğerleri, 2020). Kalp-bağırsak ekseninin bu şekilde bozulması, KY'nin ilerlemesine katkıda bulunarak hastalığın yönetimini zorlaştırabilir.

2.2.1. Kalp Hastalıklarında Bağırsak Epitel Disfonksiyonu

KY hastalarında, azalmış perfüzyon, konjesyon ve vazokonstriksiyon nedeniyle bağırsak mikrodolaşımının bozulduğu bildirilmiştir (Kamo ve diğerleri, 2017a). Özellikle kaşektik hastalarda çölyak gövdesi ve mezenterik arterlerde kan akışının belirgin şekilde azaldığı USG ile ortaya konulmuştur (Sandek ve diğerleri, 2014). Villusların fonksiyonel iskekiye yatkın olduğu ve bağırsak epitel hücrelerinin iskeiminin sonucu olarak hasar görebilmektedir (Rogler ve Rosano, 2014; Takala, 1996). KKY'de D-ksiloz taşınmasındaki azalmanın bağırsak iskemisinin belirteci olup taşıma proteinlerinin işlev bozukluğunu gösterdiği ortaya konulmuştur (Johnston ve diğerleri, 1996). Bu işlev bozukluklarının, beslenme yetersizliklerine ve kardiyak kaşeksi gelişimine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (Anker ve diğerleri, 1997a; Strassburg ve diğerleri, 2005).

Bağırsak perfüzyonunda azalma ile bağırsak duvarında ödem, mukozal malabsorbsiyon ve bariyer işlev bozukluğunun katkıda bulunabilmektedir. KY hastalarında terminal ileum ve kolon duvar kalınlığının arttığı (Resim 14) ve ince bağırsak mukozasında kolajen birikiminin görüldüğü belirlenmiştir (Arutyunov ve diğerleri, 2008; Sandek ve diğerleri, 2007). Sağ KY'ye bağlı venöz tıkanıklığın, bağırsak lümeninde düşük pH'a ve anaerobik bakteri büyümesine yol açabileceği öne sürülmüştür (Polsinelli ve diğerleri, 2019; Sandek ve diğerleri, 2014). Hayvan çalışmalarında, düşük oksijen basıncının bağırsak motilitesini bozarak mukozal asidozis ve artmış geçirgenliğe neden olduğu gösterilmiştir (Fruhwald ve diğerleri, 2007). KKY'ye bağlı nöroendokrin değişikliklerin, bağırsak florasını ve fonksiyonlarını olumsuz etkileyebileceği bildirilmektedir (Ralls ve diğerleri, 2014).



Resim 14. Kontrol Denekleriyle (A) Karşılaştırılan KKY Hastalarında (B) Bağırsak Duvar Kalınlığı (Sandek ve diğerleri 2007).

Artan bağırsak geçirgenliği, patojenler ve inflamatuvar faktörlerin bağışıklık sistemini aktive etmesine yol açar (Lerner ve diğerleri, 2021). KY'ye bağlı inflamasyonun bağırsaktan dolaşıma giren endotoksinlerden kaynaklandığı hipotezi öne sürülmüştür (Anker ve diğerleri, 1997b). Sitokinlerin, kardiyomiyosit apoptozu, hipertrofi ve fibroz sürecinde yer aldığı, ayrıca bağırsak bariyer işlevini bozarak geçirgenliği artırdığı bildirilmiştir (Mann, 2015; Sandek ve diğerleri, 2007). Endotoksemi, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riskini artıran kronik inflamasyona neden olur (Cox ve diğerleri, 2014). KY hastalarında bağırsak geçirgenliğinin artışı gösterilmiştir ve bu durum, RA basını ve CRP seviyeleriyle ilişkilendirilmiştir (Pasini ve diğerleri, 2015; Sandek ve diğerleri, 2007). Endotoksinlerin mononükleer hücreleri uyarak inflamatuvar sitokin üretimini artırabileceği öne sürülmüştür (Anker ve diğerleri, 1997b). KY hastalarında TNF- α , IL-6 ve CRP düzeyleri artmıştır ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (Hori ve Yamaguchi, 2013; Mann, 2015). Akut dekompanasyon sırasında endotoksin seviyelerinin yükseldiği, ancak tedavi sonrası normale döndüğü bildirilmiştir (Niebauer ve diğerleri, 1999; Peschel ve diğerleri, 2003). Ayrıca hepatik venöz kandaki endotoksin seviyeleri LV'ye göre daha yüksektir, bu da bağırsaktan sistemik dolaşıma geçişi düşündürmektedir (Peschel ve diğerleri, 2003).

2.2.2. Kalp Hastalıklarında Bağırsak Mikrobiyotası

Disbiyozis olarak bilinen bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve işlevindeki dengesizliklerin, mide-bağırsak hastalıklarından inflamatuvar, metabolik ve nörolojik hastalıklara kadar geniş bir konakçı bozuklukları yelpazesi ile ilişkili olduğuna dair artan kanıtlar vardır (Kamo ve diğerleri, 2017b). İnsan bağırsak mikrobiyotası, kardiyovasküler hastalık için olası yeni bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. (Forkosh ve Ilan, 2019). Bağırsak florasını değiştirebilen diğer birçok faktör (örneğin, sıvı dengesindeki akut değişiklikler, asit/baz bozukluğu, gastrointestinal dismotilite ve besin yoksunluğu) KY'de yaygındır ve bakteriyel aşırı büyüme veya translokasyon ile sonuçlanabilir (Salzano ve diğerleri, 2020a). Disbiyozis, aterosklerotik vasküler hastalık için risk faktörlerinin gelişmesine yol açabilir, akut koroner sendromlar ve kalp yetmezliği gibi patogenetik hastalık süreçlerini doğrudan etkileyebilir (Yu ve diğerleri, 2019). Sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında, kalp hastalığı olan hastalarda daha yüksek konsantrasyonlarda bakteri DNA'sı ölçülmüştür ve bakterilerin bileşimleri bile bu gruplar arasında farklı bulunmuştur (Dinakaran ve diğerleri, 2014). Ayrıca, bağırsak aerobik gram-negatif basillerin enteral emilemeyen polimiksin B ile seçici eradikasyonu, fekal endotoksin konsantrasyonlarında azalma, KY hastalarında bazı proinflamatuvar sitokinlerin monosit üretiminde ve endotel fonksiyonunun bir belirteci olan akış aracılı dilatasyonda iyileşme ile sonuçlanmıştır. Bu bulgular, dolaşımdaki endotoksin veya proinflamatuvar sitokin düzeylerinde önemli değişikliklere dönüşme de KY hastalarında bağırsak mikrobiyotasının sistemik inflamatuvar yanıtı etkileyebileceği kavramının kanıtını sağlamıştır (Conraads ve diğerleri, 2004).

Sandek ve diğerlerinin (2007) yaptığı çalışma ile mukozal biyofilmdeki bakteri konsantrasyonu ve adezyonun boyutu, KKY hastalarında kontrol deneklerine göre daha yüksek bulunmuştur. Adeziv bakterilerin (örn., *Bacteroides*, *Prevotella*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*) KKY'de görülen kronik inflamasyona katkıda bulunabileceği 2 yol vardır. Birincisi, bir mikrobun invazyon veya translokasyon olmaksızın barsak epiteline sadece yapışması, mukozal sitokin salınımını indükleyebilir ve epitel bariyer fonksiyonunu bozabilir (Alverdy ve diğerleri, 1994). İkincisi, adeziv bakterilerin mikrobiyal ürünleri, bozulmuş bağırsak epitel bariyeri yoluyla sistemik dolaşıma girebilir (Conraads ve diğerleri, 2004).

KKY'li köpeklerde disbiyozisin olduğu ve bu hastalarda *Proteobakterlerden*, *Enterobacteriaceae* ve *Escherichia coli*'nin artış gösterdiği yapılan pilot çalışmayla ortaya

konulmuştur (Seo ve diğerleri 2020). Başka bir çalışmada ise yapışık invaziv *E. coli* tanımlanmıştır (Darfeuille-Michaud ve diğerleri, 2004) *Enterococcaceae* ve patolojik *E. coli* suşları, KKY'li köpeklerde görülen iştahsızlık, yetersiz beslenme ve kaşeksiye katkıda bulunabilen inflamasyonu indükleyebileceği bildirilmiştir (AlShawaqfeh ve diğerleri, 2017)

12 KY hastası ve 12 yaş uyumlu sağlıklı kontrol deneğin bağırsak mikrobiyal topluluklarının bileşiminin araştırıldığı bir çalışmada, *Eubacterium rectale* ve *Dorea longicatena*, KY hastalarının bağırsak mikrobiyotasında kontrol deneklerine göre daha az miktarda bulunmuştur. *Eubacterium rectale* ve *Faecalibacterium prausnitzii* ana fermentasyon ürünü olarak SCFA olan bütiratı üretir (Louis ve diğerleri, 2009). *Dorea longicatena* fermentasyon ürünü olarak başka bir SCFA olan asetat üretir (Taras ve diğerleri, 2002). Asetat, bütirat oluşturmak için diğer mikroorganizmalar tarafından kullanılabilir (Duncan ve diğerleri, 2004). Ayrıca bu çalışmada elde edilen verilere göre; daha genç KY hastalarıyla karşılaştırıldığında, yaşlı KY hastalarında *Bacteroidetes* oranlarında azalma ve daha büyük miktarlarda *Proteobacteria* saptanmıştır. *Faecalibacterium* cinsi tükenmiş, *Lactobacillus* ise yaşlı KY hastalarının bağırsak mikrobiyotasında zenginleşmiştir. Bu sonuçlar, KY olan hastaların, yaşa göre daha da değişen bağırsak mikrobiyotasını önemli ölçüde değiştirdiğini göstermiştir (Kamo ve diğerleri, 2017b).

Koroner kalp hastalığı (KKH) olan hastaları olmayanlarla karşılaştıran bir çalışmada, KKH olan hastalarda, *Bacteroidetes* filumunun oranının daha düşük, *Firmicutes* oranının ise daha yüksek olduğu bulunmuştur (Cui ve diğerleri, 2017). *Bacteroidetes:Firmicutes* oranının tüm kronik hastalıklarda değiştiği bilinmektedir ve bu nedenle belirli bir hastalığın güvenilir bir tanımlayıcısı olmayabileceği bildirilmiştir (Harikrishnan, 2019). KKH olan hastalarda Jie ve diğerleri (2017), birkaç *Streptococcus* türü ve *Enterobacteriaceae* familyasının cinsinin düzeylerinin arttığını ortaya koymuştur. Pasini ve meslektaşları (2016), geleneksel kültür tekniklerini kullanarak, KY'de *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia Enterolytica* ve *Candida* türleri dahil olmak üzere birçok patojenik bakteri bolluğunun arttığını belirlemiştir.

2.2.2.1. Bütirat Üreten Bakteriler

Diyetteki sindirilemeyen lifler (bitki hücre duvarı polisakkaritleri ve dirençli nişastalar gibi) sağlıklı anaerobik bağırsak bakterileri tarafından SCFA'ya metabolize edilir (Morrison ve Preston, 2016). En bol bulunan SCFA'lar, çoğunlukla kolonda metabolize olan ve büyük ve

ince bağırsak bariyerinin bütünlüğünü korumak da dahil olmak üzere GİS içinde çok sayıda etkiye sahip olan asetat, propiyonat ve bütirat. Sistemik dolaşıma ulaşan SCFA'ların, kan basıncının düşürülmesi ve glukoz ve lipid homeostazının düzenlenmesi dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini modüle etme yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir (Edwards ve diğerleri, 2017).

Bütirat, insan bağırsak sağlığının korunması için gerekli olan kolon mukozasının ana enerji kaynağıdır. Bakteriyel dengenin, bağırsak bariyer fonksiyonunun ve lipid kodlama, inflamasyon, farklılaşma, apoptoz, fagositoz, efferositoz ile ilgili olanlar dahil olmak üzere çeşitli genlerin ekspresyonunun önemli bir düzenleyicisidir. Butirat, çözünen taşıyıcılar yoluyla kolonik epitel hücrelerine girerek, sıkı bağlantıların yukarı regülasyonunu ve bağırsak bariyer fonksiyonunun korunmasını indükler. Bu işlevler geçirgenliği engeller ve böylece daha az sayıda LPS molekülü ve TMAO dahil olmak üzere diğer endotoksinler genel dolaşıma ulaşır (Bastin ve Andreelli, 2019; Fluitman ve diğerleri, 2018).

Diyet lifindeki bir azalma, bütiratın bakteriyel üretiminde bir azalmaya neden olur. Bağırsaktaki bütirat seviyelerinin azalması, köpük hücre oluşumunu destekler, disbiyozisi şiddetlendirir ve bozulmuş bağırsak bariyer fonksiyonuna katkıda bulunur. LPS gibi bakteriyel toksinlerin sızmasına neden olarak, lokal ve sistemik inflamasyonu daha da körükler (Trøseid ve diğerleri, 2020).

KY olan disbiyozis gelişmiş hastalarda bütirat üretme potansiyeli olan *Firmicutes* türlerinin bolluğunda azalma tanımlanmıştır (Cui ve diğerleri, 2018; Kamo ve diğerleri, 2017b; Kummen ve diğerleri, 2018; Luedde ve diğerleri, 2017; Tang ve diğerleri 2019). Bütirat üreten bakteriler; *Roseburia intestinalis*, *Butyrivibrio crossotus* ve *Faecalibacterium cf. prausnitzii*, insan sağlığında önemli bir rol oynar (Jie ve diğerleri, 2017). Bağırsakta bütirat üreten bakterilerin azalan oranları, inflamatuvar barsak hastalıkları, obezite, diyabet ve hipertansiyon gibi çeşitli bağırsak-bağırsak dışı bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (Arora ve Backhed, 2016; Karlsson ve diğerleri, 2013; Santisteban ve diğerleri, 2016; Wright ve diğerleri, 2015; Yang ve diğerleri, 2015a). Bütirat üreten bakteriler, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet örneklerinde nispeten tükendiği belirtilmektedir (Jie ve diğerleri, 2017). Jie ve diğerleri (2017) koroner kalp hastalığı olan hastalarda SCFA bütiratın bilinen üreticileri olan *Roseburia intestinalis* ve *Faecalibacterium prausnitzii*'nin bolluğunun azaldığını bildirmektedir. *Roseburia intestinalis*, farelerde aterosklerotik lezyon gelişimi ile ters orantılıdır ayrıca yüksek lifli bir diyetle birlikte aorttaki aterosklerotik plakların boyutların azaldığı gözlemlenmiştir (Kasahara ve diğerleri, 2018). *Roseburia intestinalis*, bütirat seviyelerini artırarak bağırsak

bariyer fonksiyonunu iyileştirmekte, dolaşımdaki LPS'yi, sistemik inflamasyonu (plaklarda azaltılmış proinflamatuvar sitokin ekspresyonu) ve plaklara makrofaj infiltrasyonunu azaltmaktadır. *Akkermansia muciniphila* da butirat üretir ve apoE^{-/-} farelerde bağırsak geçirgenliğinde, köpük hücre oluşumunda, dolaşımdaki LPS seviyelerinde ve inflamasyonda azalma yoluyla plakların boyutunu azaltmıştır (Depommier ve diğerleri, 2019; Li ve diğerleri, 2016; Lukovac ve diğerleri, 2014; Verhoog ve diğerleri, 2019). *Faecalibacterium prausnitzii*, bütirat üreten anti-enflamasyonla ilişkili bir bakteridir. Atorvastatin ile tedavi edilmemiş 15 hiperkolesterolemik hastada bulunanla karşılaştırıldığında, tedavi edilmiş 27 hiperkolesterolemik hastada *Faecalibacterium prausnitzii* bolluğunun arttığı belirlenmiştir (Khan ve diğerleri, 2018). *Clostridium butyricum*'un butirat üreterek serum lipidleri ve proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerini azalttığı, bağırsak mikrobiyotasının bolluğunu arttırdığı ve özellikle bütirat üreten bakterileri zenginleştirdiği bildirilmiştir (Jia ve diğerleri, 2017; Weng ve diğerleri, 2015).

2.2.2.2. Bağırsak Mikrobiyotası ve Safra Asitleri

Bağırsak mikrobiyomunun safra asidi metabolitleri ile etkileşimi kalp hastalıklarının patogenezi etkilemektedir (Forkosh ve Ilan, 2019). Safra asitleri plazma membranları ve nükleer reseptörler ile etkileşime giren, glukoz-lipid metabolizması, enerji homeostazı ve diğer fizyolojik süreçler üzerinde düzenleyici etkiler uygulayan sinyal molekülleri olarak kabul edilmektedir (Staels ve Fonseca, 2009; Watanabe ve diğerleri, 2006). Aslında, kardiyomiyositlerde birkaç safra asidi reseptörü eksprese edilir ve safra asitlerinin kardiyovasküler fonksiyonu etkilediği öne sürülmüştür (Khurana ve diğerleri, 2011). Bağırsak mikrobiyal tükenmesi, sıçanlarda kalp de dahil olmak üzere çeşitli organların safra asidi alt metabolizmasını etkiler (Swann ve diğerleri, 2011). Konjuge olmayan safra asitleri, kalpte ölçülen toplam safra asidi profilinin en büyük bölümünü oluşturur. Kalpte spesifik mikrobiyal safra asidi kometabolit paternlerinin varlığı, bu bileşikler için bir sinyal rolü olduğunu düşündürür ve bu yollar üzerindeki bağırsak mikrobiyomu etkilerinin kapsamını vurgular (Swann ve diğerleri, 2011).

KY'de sekonder safra asitlerinin primer safra asitlerine oranının arttığını, bunun da genel sağ kalımda azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Mayerhofer ve diğerleri, 2017). Bağırsakta, birincil safra asitleri enterohepatik döngünün bir parçası olarak yeniden emilmeden

önce ikincil safra asitlerine metabolize olur. Bu mikrobiyal safra asidi modifikasyonları, birkaç pleiotropik etkiye sahip olan ve bağırsak mikrobiyomu ile kardiyovasküler sağlık arasında bir bağlantıyı temsil edebilen farnesoid X reseptörü gibi safra asidi reseptörleri üzerindeki agonist aktivite üzerinde büyük bir etkiye sahiptir (Chiang, 2009). İlginç bir şekilde, ursodeoksikolik asit ile safra asidi havuzunu hedef alan bir pilot çalışma, kronik KY hastalarında iyileştirilmiş periferik kan akışının yanı sıra karaciğer fonksiyon belirteçlerinde iyileşme bildirmiştir (Von Haehling ve diğerleri, 2012).

2.2.2.3. Kalp Hastalıklarında Bağırsak Mikrobiyotası Türevli Metabolitler

Bağırsak mikrobiyotasındaki bir dengesizlik, TMAO, LPS, PAGln, IS ve PCS dahil olmak üzere birçok zararlı madde üretir ve SCFA'lar başta olmak üzere birçok faydalı maddeyi azaltır (Cosola ve diğerler 2018; Nemet ve diğerleri, 2020). Sonuç olarak, bağırsak bariyeri zarar görür; PAGln, LPS ve TMAO gibi büyük miktarlarda toksik maddeler kana girer, böylece trombosit istilası, tromboz, köpük hücre oluşumu, inflamatuvar yanıt ve oksidatif stres gibi ateroskleroz için bilinen risk faktörlerini etkiler (Chen ve diğerleri, 2020).

2.2.2.3.1. PAGln

PAGln'nin bağımsız bir kohortta kardiyovasküler hastalık ve ölümle ilişkili olduğu bulunmuştur (Chen ve diğerleri, 2020). PAGln'nin öncüsü olan besinle alınan fenilalanin'in çoğu, ince bağırsaklarda emilir, ancak emilmeyen fenilalanin, kalın bağırsaklarda bağırsak mikrobiyotası tarafından fenilpiruvik aside ve ardından fenilasetik aside metabolize edilir. Portal sisteme emilimini takiben, fenilasetik asit, PAGln üretmek için karaciğerde kolaylıkla metabolize edilir ve PAGln, α 2A, α 2B ve β 2-adrenerjik reseptörler dahil olmak üzere G-proteinine bağlı reseptörler yoluyla trombosit yanıtını ve trombozu artırır (Nemet ve diğerleri, 2020). Bu sonuçlar, PAGln'nin kardiyovasküler hastalığın potansiyel bir biyolojik belirteci olduğunu göstermektedir (Chen ve diğerleri, 2020).

2.2.2.3.2. LPS

Gram negatif bakterilerin hücre duvarı bileşeni olan LPS, yanık yaralanması, sepsis, karaciğer sirozu ve iskemik reperfüzyon hasarı gibi çeşitli hastalıklarda bariyer fonksiyonu bozulursa bağırsak duvarından dolaşıma girebilir. (Cirera ve diğerleri, 2001; Deitch, 2002) LPS, Toll benzeri reseptör 4, model tanıma reseptörleri aracılığıyla doğrudan kardiyomiyositler, kardiyak fibroblastlar ve makrofajlar üzerinde etki ederek çeşitli aşağı yönde inflamatuvar faktörlerin üretimini indüklemektedir (Frangogiannis, 2014; Lu ve diğerleri, 2008).

KKY hastalarının dolaşımında LPS, proinflamatuvar mediatörleri serbest bırakmak için monositleri ve makrofajları aktive edebilir ve böylece bir inflamatuvar duruma yol açabilir (Sandek ve diğerleri, 2007). LPS ve endotoksinler ayrıca yetersiz beslenmeye ve kaşeksiye katkıda bulunur (Seo ve diğerleri, 2020). Ödemli dekompanasyon sırasında KKY hastalarında yüksek plazma LPS konsantrasyonları bulunmuştur (Niebauer ve diğerleri, 1999). Bu bulgu, şiddetli venöz tıkanıklığın hem bağırsak patojenlerinin aşırı büyümesi hem de artan bağırsak geçirgenliği için önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir (Marshall ve Levy, 2011).

516 hastada yapılan araştırma ile, LPS seviyeleri ölçülmüş ve sonuçlar; serum LPS seviyeleri 90 persantilin üzerinde olan hastalarda ateroskleroz insidansı riskinin üç kat arttığını göstermiştir (Forkosh ve Ilan, 2019). Yüksek LPS seviyeleri, 2452 hastayı kapsayan 10 yıllık bir takip çalışmasıyla belirlendiği üzere obezite, metabolik sendrom, diyabet ve KKH olayları ile ilişkilidir ve bu bulgular diğer yerleşik risk faktörlerinden bağımsızdır (Kallio ve diğerleri, 2015). Bu nedenle, bağırsak mikrobiyotasındaki bir dengesizlikten kaynaklanan yüksek serum LPS aktivitesi, ateroskleroz gelişimi ile ilişkilendirilmektedir (Chen ve diğerleri, 2020)

2.2.2.3.3. Üremik Toksinler

Bağırsak bakterilerinden türetilen metabolitlerin hastalık süreçlerine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Schroeder ve Bäckhed, 2016). Geniş bir kütle spektrometrisi tabanlı metabolomik çalışma, mikropsuz ve geleneksel farelerden alınan plazma ekstraktlarını karşılaştırarak, bağırsak mikrobiyomunun, IS gibi indol türevleri ve PCS gibi fenil türevleri dahil olmak üzere kan metabolitleri üzerinde şaşırtıcı derecede büyük bir etkisi olduğunu göstermiştir (Wikoff ve diğerleri, 2009).

Üremik toksinler olarak bilinen IS ve PCS, sırasıyla diyet triptofan ve tirozinin bağırsak mikrobiyotik fermentasyon ürünlerinden türetilir. İndoksil sülfat, kalp ve böbrek üzerinde prohipertrofik ve profibrotik etkilere sahiptir ve indoksil sülfat uygulaması kemirgenlerde kalp hipertrofisi ve böbrek hasarına neden olmaktadır (Lekawanvijit, 2015; Yang ve diğerleri, 2015b). Ayrıca farelerde, IS uygulamasının, kan basıncını veya böbrek fonksiyonunu etkilemeden LV hipertrofisi gelişimini indükleyebileceği bildirilmektedir (Yang ve diğerleri, 2015b). Yüksek sistemik IS seviyeleri, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda daha yüksek kardiyovasküler olay ve mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir (Barreto ve diğerleri, 2009).

2.2.2.3.4. TMAO

Bağırsak mikrobiyotasının aracılık ettiği bir metabolit olan TMAO, kırmızı et, yumurta, balık ve süt ürünlerinde bulunan; kolin, fosfatidilkolin ve karnitin gibi trimetilamin (TMA) besin öncülerinin, TMA'ya metabolizmasından türetilir. TMA öncüleri, spesifik bağırsak mikrobiyal enzimleri yoluyla TMA'ya dönüştürülebilir (Salzano ve diğerleri, 2020b). TMA dolaşıma alınır ve karaciğerde hepatik flavin monooksijenazlar, FMO3 ve FMO1 tarafından TMAO'ya oksitlenir (Bennett ve diğerleri, 2013). Sağlıklı memelilerde, TMAO idrar yoluyla vücuttan hızla temizlenir (Fennema ve diğerleri, 2016) ve büyük ölçüde kolin metabolizmasının bir atık ürünü olarak kabul edilir (Ufnal ve diğerleri, 2015).

Trimetilamin üretebilen bakteriler arasında *Gammaproteobacteria* (*E. coli*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Providencia spp.* ve *Shigella*), *Betaproteobacteria* (*Achromobacter spp.*), *Firmicutes* (*Sporosarcina spp.*) ve *Actinobacteria* bulunur (Janeiro ve diğerleri, 2018; Zeisel ve Warrier, 2017). Başka bir çalışmada da TMA seviyelerinin, artan göreceli *Peptostreptococcaceae*, *Clostridiaceae*, *Clostridium* bolluğu ve azalmış *Lachnospira* ile korele olduğu bildirilmektedir (Bäckhed, 2013).

Batı diyeti olarak bilinen diyet şekerlerinin ve doymuş yağların aşırı tüketimi obezite, metabolik sendrom ve kalp fonksiyonlarında bozulma ile ilişkilendirilmiştir. Batı diyeti tüketiminin, *Bacteroidetes* ve *Bifidobacteria* düzeylerinin azalması ve *Firmicutes* ve *Proteobacteria* düzeylerinin artmasıyla bağırsak mikrobiyota bileşimini değiştirdiği gösterilmiştir; değiştirilmiş bileşimin TMAO sentezini etkilediği düşünülmektedir (Chen ve diğerleri, 2017). Çalışmalar, batı diyeti tüketiminin kanda dolaşımdaki TMAO düzeylerinin

artmasına ve kardiyovasküler hastalık riskine yol açtığını göstermiştir (Boutagy ve diğerleri, 2015; Koeth ve diğerleri, 2013; Trøseid ve diğerleri, 2015).

TMAO'nun KY'yi nasıl etkilediği ile ilgili önerilen teoriler arasında, miyokardiyal fibrozisi şiddetlendirebilen TNF- α gibi sitokinlerin stimülasyonu, proaterosklerotik etkilerinden bağımsız olarak kalpteki mikrovasküler disfonksiyon, nörohormonal düzensizlikler vb. sayılabilir (Nagatomo ve Tang, 2015). Yüksek TMAO seviyeleri, TMAO'nun aterojenik bir etkiye sahip olmasına rağmen hem iskemik hem de iskemik olmayan etiyojileri olan hastalarda eşdeğer olumsuz prognostik değer göstermiştir (Tang ve diğerleri, 2014). Bu nedenle, ayrıntılı mekanizma aydınlatılmamış olmasına rağmen, TMAO'nun aterojenik etkisinden bağımsız olarak kalp üzerinde doğrudan zararlı bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir (Nagatomo ve Tang, 2015).

TMAO seviyelerinin KY hastalarında kontrol grubuna göre yükseldiği ve bu seviyelerin bağırsak mikrobiyomundaki *Escherichia/Shigella* cinsiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (Hayashi ve diğerleri, 2018). Akut KY ve ME hastalarında yüksek TMAO düzeylerinin ölüm ve hastaneye yatış ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Suzuki ve diğerleri, 2016, 2017). Geniş bir kohort çalışmasında, yüksek TMAO seviyelerinin ölüm ve kardiyovasküler riskle ilişkilendirildiği belirtilmiştir (Heianza ve diğerleri, 2017; Tang ve diğerleri, 2013). 26,167 hasta ile yapılan başka bir çalışmada, TMAO seviyeleri ile kardiyovasküler risk ve mortalite arasında pozitif ilişki olduğu ortaya konulmuştur (Schiattarella ve diğerleri, 2017). Artan TMAO seviyelerinin, LV diyastolik disfonksiyonu ile ilişkili olduğu, ancak sistolik disfonksiyonla ilişkilendirilmediği ifade edilmiştir (Tang ve diğerleri, 2015).

TMAO, murin KY modelinde ateroskleroz, trombosit hiper-reaktivitesi ve kardiyak fibrozise neden olarak kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkilendirilmiştir (Zhu ve diğerleri, 2016). TMAO, makrofaj ters kolesterol taşınmasını inhibe edip, kolesterol taşınmasını artırarak endotel duvarında köpük hücreleri oluşturarak inflamasyona ve plak oluşumuna yol açmaktadır (Tang ve diğerleri, 2014; Wang ve diğerleri, 2011). TMAO veya kolin ile beslenen fareler, daha kötü pulmoner ödem, LV genişlemesi, kardiyak fibroz ve yüksek BNP seviyeleri göstermiştir (Organ ve diğerleri, 2016). Artan TMAO, kardiyak enerji metabolizmasını etkileyerek ventriküler yeniden şekillenme ve KKY'ye yol açmıştır (Makrecka-Kuka ve diğerleri, 2017). Başka bir çalışmada da farelerde kolin ve TMAO alımının artması, kardiyak yeniden şekillenmeyi şiddetlendirdiği gözlemlenmiştir (Organ ve diğerleri, 2016). Ayrıca, TMAO'nun kasılma fonksiyonunu ve hücre içi kalsiyum işlemini etkileyerek enerji üretimini azalttığı bildirilmiştir (Savi ve diğerleri, 2018).

Mİ hayvan modellerini ve insanlaştırılmış mikrobiyomu kullanan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasını hedeflemenin; miyokard hipertrofisi ve KY'nin zayıflamasına ve ayrıca TMAO düzeylerinin düşmesine yol açtığını göstermiştir (Martin ve diğerleri, 2008).

2.2.3. Bağırsak Geçirgenliği Biyobelirteçleri

Bağırsak bariyeri, lüminal mukus tabakası, bağırsak epitel tabakası ve mukozal bağışıklık sisteminin iç katmanından oluşan karmaşık ve çok katmanlı bir savunma mekanizmasıdır (Ohlsson ve diğerleri, 2017). Bu yapı, vücudu dış etkenlerden koruyarak, besinlerin, suyun ve elektrolitlerin emilimini sağlarken, aynı zamanda patojen mikroorganizmalar ile toksik lüminal bileşenlerin sistemik dolaşıma geçişini sınırlar (Camilleri ve diğerleri, 2012). Bağırsak epitel bariyeri, sıkı bağlantılar (SB'ler) ile birbirine bağlanan tek katmanlı epitel hücrelerinden meydana gelir. Okludin ve klaudin gibi transmembran proteinler, bu yapının stabilitesini sağlayarak bağırsak geçirgenliğinin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar (Feng ve diğerleri, 2019; Ghosh ve diğerleri, 2021). Bu proteinler, zonula okludens proteinleri aracılığıyla aktin sitoskeletonu ile etkileşime girerek moleküllerin paraselüler yoldan geçişini denetler (Oshima ve Miwa, 2016). Zonulin ise bağırsak bariyerinin geçirgenliğini kontrol eden önemli bir düzenleyici olup, gıda kaynaklı veya bakteriyel toksinlerin etkisiyle SB'leri gevşeterek emilim süreçlerini kolaylaştırır (Fasano, 2012).

Bağırsak geçirgenliği, bağırsak bariyerinin işlevsel durumu hakkında bilgi veren bir parametre olup, mukozal yüzeyin belirli moleküllerin geçişine izin verme kapasitesi olarak tanımlanır. Bağırsak geçirgenliği iki temel yol üzerinden gerçekleşir: Transselüler yol, çözünmüş maddelerin enterosit membranından taşınmasını sağlarken, paraselüler yol SB'ler tarafından düzenlenir ve bağırsak bariyerinin seçici geçirgenliğini belirler (Galipeau ve Verdu, 2016). Epitel bariyerinin bütünlüğü, konağı zararlı mikroorganizmalar ve inflamatuvar süreçlerden korumak için kritik öneme sahiptir. Epitel hücrelerinin ölümü veya apoptozu, SB'lerin bozulmasına ve mukus tabakası dengesinin değişmesine neden olarak bağırsak geçirgenliğini artırabilir (Ghosh ve diğerleri, 2021). Bununla birlikte, enfeksiyonlar, travmatik hasarlar, iskemi ve reperfüzyon gibi çeşitli faktörler de bağırsak epitelinin yapısını zayıflatarak sistemik inflamatuvar yanıtın şiddetlenmesine yol açabilir (Schoultz and Keita, 2020). Bağırsak bariyerindeki yapısal ve fonksiyonel bozulmalar, bağırsak geçirgenliğinin artmasına, konak-mikrobiyal dengenin değişmesine ve inflamatuvar süreçlerin aktive olmasına yol açabilir. Bu

bağlamda, "geçirgen bağırsak hipotezi", farklı hastalıkların patofizyolojisinde etkili bir mekanizma olarak öne sürülmektedir (Camilleri, 2019).

Yapılan sistematik bir meta-analiz çalışması, bağırsak geçirgenliği belirteçlerinin kardiyovasküler hastalığı olan insanlarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek seviyelerde olduğunu ortaya koymuştur. Toplamda 815 kardiyovasküler hastalığı olan hasta ve 506 sağlıklı bireyin dahil edildiği 22 farklı çalışmanın verileri analiz edildiğinde, bağırsak bariyer bütünlüğünün bu hasta grubunda belirgin şekilde bozulduğu görülmüştür. Ayrıca, bağırsak geçirgenliğindeki bu artışın yalnızca hastalığın varlığıyla sınırlı kalmadığı, hastalığın şiddeti arttıkça bağırsak bariyerindeki hasarın da artış gösterdiği tespit edilmiştir. Bu bulgular, kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde bağırsak bariyerinin önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (Xiao ve diğerleri, 2024).

2.2.3.1. Zonulin

Zonulin, bağırsak bariyerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan bir büyüme faktörüdür ve sıkı bağlantıların bütünlüğünü değiştirerek bariyer işlevini etkiler (Drago ve diğerleri, 2006). Zonulin, PAR2 reseptörüne bağlanarak epidermal büyüme faktörü reseptörünü aktive eder, bu da PKC- α 'nın aktivasyonuna yol açan bir hücre içi sinyal yolunu tetikler. Bu sinyal yolları, ZO-1 ve miyozin 1c gibi hedef proteinlerin fosforilasyonunu ve aktin polimerizasyonunu teşvik eder. Sonuç olarak, aktin mikrofilamentlerinin yeniden düzenlenmesi, sıkı bağlantı proteinlerinin yer değiştirmesine neden olur. Zonulinin reseptöre bağlanması sona erdiğinde, bağlantı kompleksi eski formuna geri döner (Fasano, 2011). Zonulinin bağırsak geçirgenliği üzerindeki etkisi, bağırsak bariyerinin bozulması ve farklı hastalıkların etyopatogenezinde kritik bir faktör olarak değerlendirilmiştir (Drago ve diğerleri, 2006). Lümenal antijenlerin paraselüler yol aracılığıyla geçişinin artması, bağışıklık sisteminin kendine ait olmayan antijenlere karşı toleransını kaybetmesine ve sistemik hastalıkları tetikleyen çoklu organ etkilerine yol açabilir (Federico ve diğerleri, 2017). Zonulin düzeylerinin serumda veya dışkıda ölçülmesinin, bağırsak bariyerinin bütünlüğünü değerlendirmek için invaziv olmayan bir yöntem olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (Caviglia ve diğerleri, 2019).

Zonulin, bağırsak geçirgenliğini artıran bir sinyal kaskadını tetikler (Fasano, 2012) ve bu durum, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, ateroskleroz ve ME gibi kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Alamdari ve diğerleri, 2012; Lewis ve Taylor, 2020). Bağırsak

disfonksiyonu, endotoksemi yoluyla tetiklenen sistemik inflamasyonu ile kardiyovasküler hastalık riskinin artmasına neden olabilmektedir. Zonulinin yol açtığı anormal bağırsak geçirgenliği, birçok inflamatuvar hastalığın altında yatan moleküler bir mekanizma olarak kabul edilmektedir (Fasano, 2011).

Akut veya kronik kardiyovasküler hastalığı bulunanlarda, yüksek LPS seviyeleriyle eşzamanlı olarak serum zonulin seviyelerinde bir artış olduğunu belirlenmiştir (Carnevale ve diğerleri, 2020). İskemik ve iskemik olmayan KY hastalarında yapılan çalışmada, plazma zonulin düzeylerinin kardiyak disfonksiyon, özellikle olumsuz yeniden şekillenme ve kasılma bozukluğu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Zonulin ve CRP seviyeleri her iki KY grubunda da yüksek olup, LVEF ile negatif, sol ventrikül iç çapı (LVID) ile pozitif korelasyon göstermiştir. ROC analizi, plazma zonulinin, iskemik ve iskemik olmayan etiyolojilere sahip KY'yi tahmin etmede yüksek doğruluk payına sahip olduğunu göstermiştir (Ahmad ve diğerleri, 2022). Benzer bir çalışmada kronik KY hastalarında zonulin düzeyleri değerlendirilmiş ve bağırsak bariyeri bütünlüğünün bozulduğu gösterilmiştir. Zonulin seviyeleri, kronik KY'li hastalarda kontrollere kıyasla belirgin şekilde yüksek bulunmuş ve bu artış, sistemik inflamasyon belirtici olan CRP ile pozitif korelasyon göstermiştir (Ahmad ve diğerleri, 2023). 68 miyokarditli hasta 70 sağlıklı kontrol grubunda bağırsak geçirgenliğinin akut miyokarditle ilişkisi incelenerek, zonulin düzeylerinin miyokarditli hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğunu belirlenmiştir. Zonulin, presepsin (inflamatuvar biyobelirteç), CK-MB ve troponin seviyeleriyle pozitif korelasyon göstermekle birlikte; regresyon analizleri, zonulinin akut miyokarditi öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bir biyobelirteç olduğunu göstermiştir (Toprak ve diğerleri, 2023).

2.2.3.1. Diamin Oksidaz

Diamin oksidaz (DAO), mukozal villöz epitel hücrelerde bulunan; histamin, putresin ve kadaverin gibi diaminlerin oksidasyonunu katalize bir enzimdir (Shakir ve diğerleri, 1977). Bağırsak mukozasındaki hücrelerin hasar görmesi, nekroze olması veya dökülmesi sonucunda DAO kana karışarak, bağırsak bariyerinin bozulması ve bağırsak geçirgenliğindeki değişimlerin bir göstergesi haline gelebilir (Meng ve diğerleri, 2016). DAO düzeyi, bağırsak hasarını ve onarım sürecini gösteren bir göstergedir (Tan ve diğerleri, 2022). Periferik kandaki DAO düzeyi genellikle sabit kalırken, bağırsak mukozasında bu seviye iskemi, hipoksi veya bağırsak lümenal dokularının beslenme eksikliği nedeniyle azalır; bu durum, kandaki DAO

seviyesinin düşmesine yol açar (Tan ve diğerleri, 2022). DAO aktivitesi ise bağırsak geçirgenliği ile ters korelasyon göstermektedir (Honzawa ve diğerleri, 2011).

Kronik KY ile bağırsak disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma, kronik KY'nin bağırsak bariyer bütünlüğünü bozduğunu ve DAO seviyelerini artırdığını göstermiştir. Artan DAO, epitel hasarı ve bağırsak geçirgenliği bozulmasının bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin ve lipid metabolitlerindeki düzensizliklerin kronik KY gelişimiyle bağlantılı olduğu bulunmuştur (Liu ve diğerleri, 2023).

Kardiyovasküler hastalıkların bağırsak geçirgenliği üzerindeki etkisini değerlendiren bir meta-analiz çalışması, kardiyovasküler hastalığı bulunan bireylerde bağırsak bariyer bütünlüğünün bozulduğunu ve bağırsak geçirgenliğinin arttığını göstermiştir. Özellikle lipopolisakkarit, d-laktat, zonulin ve DAO seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Bulgular, kardiyovasküler hastalıkların bağırsak bariyerinde hasara yol açtığını ve bağırsak geçirgenliğinin artırdığını ortaya koymuştur. Elde edilen bulguların, bu hastalıkların tanı ve tedavisinde yardımcı bir araç olarak değerlendirilebileceği bildirilmiştir (Xiao ve diğerleri, 2024).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Çalışmamıza Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Küçük Hayvan Polikliniği'ne KKY ile uyumlu klinik bulgular (taşıpne, dispne, kardiyak üfürüm, abdominal distansiyon) gösteren köpekler ve sağlık kontrolü için getirilen, herhangi bir şikayeti bulunmayan sağlıklı köpekler dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen bütün köpeklerin klinik muayenesi, radyografik, ekokardiyografik ve ultrasonografik (duodenum, jejunum, kolon duvar kalınlıkları) değerlendirmeleri yapılarak; eşgal ve anamnez bilgileri ile birlikte kayıt altına alındı. Her köpekten kan numunesi (serum) alınarak cTnI, NT-proBNP, CK-MB, Miyogloblin, D-dimer, Zonulin ve DAO analizleri gerçekleştirildi.

Bu tez çalışması için Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 24/08/2023 tarihli 64583101/2023/139 numaralı etik kurul onayı ile gerekli izinler alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır. Hasta sahiplerinden gerekli rıza onam formları temin edildi.

3.1.1. Hayvan Materyali ve Gruplandırma

Araştırmanın hayvan materyalini 25'i KKY'si olan, 10'u da sağlıklı olmak üzere toplam 35 köpek oluşturdu. KKY grubu köpekler, Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Küçük Hayvan Polikliniği'ne KKY ile uyumlu klinik bulgulardan (taşıpne, dispne, kardiyak üfürüm, abdominal distansiyon) bir ya da birkaçını gösteren olgulardan seçildi. Ön tanı kriterleri olan KKY semptomlarını karşılayan köpeklerin radyografik olarak pulmoner ödem ve asites; ekokardiyografik olarak sistolik ve diyastolik disfonksiyon yönünden değerlendirilmesi sonucu söz konusu kriterlerden hem ekokardiyografik hem radyografik anormalliklerden bir veya birkaçının mevcudiyeti söz konusuysa hastalar KKY grubuna dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubu kliniğe sağlık kontrolü amacıyla getirilen, klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik değerlendirilmelerinde herhangi bir anormallik saptanmayan köpeklerden oluşturuldu. Çalışmaya dahil edilen köpekler 1-15 yaş aralığında olup, çeşitli ırklardan ve iki

farklı cinsiyetten oluşturuldu. Köpekler araştırmaya hasta sahiplerinin gönüllülük esasıyla sözlü ve yazılı onamları alınarak dahil edildi.

Çalışma kapsamında kullanılması planlanan hayvanların araştırmaya dahil edilmesi ve araştırmadan çıkarılması kriterleri genel olarak:

1) Klinik muayeneye izin verecek mental durumda bulunan, 2) Primer kalp hastalığı geçmişi olan, 3) KKY semptomları bulunan, 4) Radyografik incelemede kardiyomegali, pulmoner opasite artışı veya asites bulguları mevcut olan, 5) Ekokardiyografik muayenede sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyona ilaveten mitral ve/veya triküspit regürgitasyonu veya kardiyak patolojik değişiklikler belirlenen, 6) Laboratuar bulguları kardiyak hasarı gösteren köpekler araştırmaya dahil edildi. 1) Klinik muayeneye izin vermeyen agresyon gösteren veya bilinci kapalı olan, 2) Şiddetli dispne nedeniyle radyografi ve ekokardiyografinin gerçekleştirilmesi mümkün olmayan, 3) Primer problemin akciğer kaynaklı olduğu hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

KKY'li köpekler major ve minör olmak üzere başlıca iki sınıflandırma yapılmasına ilaveten, minör sınıflandırma altında 3 ayrı sınıflandırma gerçekleştirildi (Tablo 1). Major sınıflandırma disfonksiyon karakterine ve radyografik KKY bulgusu varlığına göre; 1) Sistolik disfonksiyon + radyografik KKY bulgusu mevcut, 2) Sistolik disfonksiyon + Radyografik KKY bulgusu mevcut değil, 3) Diyastolik disfonksiyon + Radyografik KKY bulgusu mevcut, 4) Diyastolik disfonksiyon + Radyografik KKY bulgusu mevcut değil olmak üzere gerçekleştirildi. Minör sınıflandırma içerisindeki ilk sınıflandırmada efor düzeyine göre semptomların şiddeti değerlendirildi: 1) Normalin üstünde eforla KKY semptomları, 2) Sıradan eforla KKY semptomları, 3) Normalin altında eforla KKY semptomları ve 4) İstirahat halinde KKY semptomları. İkinci sınıflandırmada ventriküler disfonksiyon lokalizasyonuna göre gruplandırma yapıldı: 1) Sol KKY, 2) Sağ KKY ve 3) Biventriküler KKY. Üçüncü sınıflandırmada ise gerçekleştirilecek ekokardiyografik muayene ile belirlenen EF değerine göre gruplandırma yapıldı: 1) Azaltılmış EF (<%40) ile KKY, 2) Korunmuş EF (>%50) ile KKY ve 3) Orta Kademe EF (%40-50) ile KKY.

Tablo 1. KKY’ye yönelik sınıflandırma ve gruplar.

Sınıflandırma ve Gruplar					
KKY’li grup (n=25)	Major Sınıflandırma (n=25)	Disfonksiyon tipi ve radyografik KKY bulgusu varlığına göre			
		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
		Sistolik disfonksiyon + radyografik KKY bulgusu mevcut (n=7+2)	Sistolik disfonksiyon + Radyografik KKY bulgusu mevcut değil (n=0)	Diastolik disfonksiyon + Radyografik KKY bulgusu mevcut (n=16+2)	Diastolik disfonksiyon + Radyografik KKY bulgusu mevcut değil (n=0)
	Minör Sınıflandırma (n=25)	Sınıflandırma 1: Efor düzeyine göre semptomların şiddetine göre			
		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
		Normalin üstünde eforla KKY semptomları (n=2)	Sıradan eforla KKY semptomları (n=3)	Normalin altında eforla KKY semptomları (n=1)	İstirahat halinde KKY semptomları (n=19)
		Sınıflandırma 2: Ventriküler disfonksiyon lokalizasyonuna göre			
		Grup 1	Grup 2	Grup 3	
		Sol KKY (n=15)	Sağ KKY (n=0)	Biventriküler KKY (n=10)	
		Sınıflandırma 3: Ejeksiyon fraksiyon (EF) değerine göre			
		Grup 1	Grup 2	Grup 3	
		Azaltılmış EF(<%40) ile KKY (n=2)	Orta dereceli EF (%40-50) ile KKY (n=4)	Korunmuş EF (>%50) ile KKY (n=19)	
Sağlıklı grup (n= 10)					

KKY: Konjestif kalp yetmezliği, EF: Ejeksiyon fraksiyonu

Bir başka sınıflandırma ise başlıca KKY nedenlerinden olan DCM ve MKH’ye bağlı gelişen MR’nın şiddetinin değerlendirilmesine göre gerçekleştirildi. KKY’li köpekler, MR şiddetine göre gruplandırıldı: <%30 (Grup 1), %30-50 (Grup 2), %50-70 (Grup 3), >%70 (Grup 4) (Tablo 2). MR şiddetinin yüzde değeri, LA’daki MR alanının, LA alanına oranlanmasıyla elde edildi.

Tablo 2. MR şiddetine göre sınıflandırma ve gruplar

KKY Grubu (n=25)				Sağlıklı Grup (n=10)
MR <%30 (n=6)	MR %30-50 (n=3)	MR %50-70 (n=3)	MR >%70 (n=13)	

KKY: Konjestif kalp yetmezliği, MR: Mitral regürjitasyon

3.2. Yöntem

3.2.1. Kan Örneklerinin Toplanması

Kliniğe getirilen kontrol grubu sağlıklı köpeklerin ve KKY yönünden değerlendirilen köpeklerin kan örnekleme işlemleri kapsamında, *Vena cephalica antebrachii* veya *Vena saphena* üzerinden; antikoagülsüz tüpe 10 ml kan alındı. Serum örneğinin oda ısısında pıhtılaşması beklendikten sonra, kan örnekleri fakültemiz Merkez Laboratuvarında yer alan santrifüj cihazında 30,000 devir/dk 10 dakikada santrifüj edilerek seruma ayrıştırıldı. Serum örnekleri D-Dimer, CK-MB, cTnI, NT-proBNP, Miyogloblin, Zonulin ve DAO analizleri gerçekleştirilene kadar -20°C’de saklandı.

3.2.2. Kardiyovasküler ve Bağırsak Geçirgenliğine İlişkin Biyobelirteçlerin Analizi

Kardiyovasküler hasar biyobelirteçlerinden cTnI, NT-proBNP, CK-MB, miyogloblin ve D-dimer kantitatif serum konsantrasyonlarının tespit edilmesi Floresan İmmünassay hızlı test cihazı (Finecare, Wondfo Biotech Co. Ltd, Finecare, Atateknik, Türkiye) ve hızlı test kitleri kullanıldı. Bağırsak geçirgenliğine ilişkin biyobelirteçlerden Zonulin ve DAO düzeylerinin serumda kantitatif olarak belirlenmesi için Elx800 Universal Microplate reader cihazında (Bio-Tech instrument, ABD) Canine Zonulin antikor ELISA Kiti (BT Lab, Çin) ve Canine DAO ELISA Kiti (MyBioSource, ABD) ile Sandwich ELISA metodu kullanıldı. Tez kapsamında değerlendirilen biyobelirteçlere ilişkin yöntem ve cihaz bilgileri tablo 3’de sunuldu.

Tablo 3. Tez kapsamında KKY'li ve sağlıklı köpeklerde kardiyovasküler ve bağırsak geçirgenliğine ilişkin biyobelirteç ölçüm metotları.

Biyobelirteç		Yöntem	Cihaz
Kardiyovasküler Biyobelirteçler	cTnI	Floresan İmmünassay	Finecare, Wondfo Biotech
	NT-proBNP	Floresan İmmünassay	Finecare, Wondfo Biotech
	CK-MB	Floresan İmmünassay	Finecare, Wondfo Biotech
	Miyoglobin	Floresan İmmünassay	Finecare, Wondfo Biotech
	D-dimer	Floresan İmmünassay	Finecare, Wondfo Biotech
Bağırsak Geçirgenliği Biyobelirteçleri	Zonulin	Sandwich ELISA	Elx800 Universal Microplate reader, Bio-Tech
	DAO	Sandwich ELISA	Elx800 Universal Microplate reader, Bio-Tech

cTnI: Kardiyak troponin-I, NT-proBNP: N-terminal beyin natriüretik peptit, CK-MB: Kreatin kinaz miyokard bandı, DAO: Diamin oksidaz

3.2.2.1. cTnI Analizi

Myokardiyal hasarın belirteci olan cTnI seviyeleri Floresan İmmünassay hızlı test cihazı (Finecare, Wondfo Biotech Co. Ltd, Finecare, Atateknik, Türkiye) ile analiz edildi. Bu ölçüm sırasında, cihaza özel ticari Floresan İmmünassay test kitleri (cTnI test, Finecare, Wondfo Biotech Co, Ltd) kullanıldı. Serum örnekleri, -20°C'de soğuk zincir koşulları sağlanarak hemoliz oluşmadan laboratuvara ulaştırıldı.

3.2.2.2. NT-proBNP Analizi

Ventriküler gerilmenin belirteci olan NT-proBNP seviyeleri, Floresan İmmünassay hızlı test cihazı (Finecare, Wondfo Biotech Co. Ltd, Finecare, Atateknik, Türkiye) ile analiz edildi. Bu ölçüm sırasında, cihaza özel ticari Floresan İmmünassay test kitleri (NT-proBNP test, Finecare, Wondfo Biotech Co, Ltd) kullanıldı. Serum örnekleri, -20°C'de soğuk zincir koşulları sağlanarak hemoliz oluşmadan laboratuvara ulaştırıldı.

3.2.2.3. CK-MB Analizi

Kardiyak hasarın belirteçlerinden olan CK-MB seviyeleri, Floresan İmmünassay hızlı test cihazı (Finecare, Wondfo Biotech Co. Ltd, Finecare, Atateknik, Türkiye) ile analiz edildi. Bu ölçüm sırasında, cihaza özel ticari Floresan İmmünassay test kitleri (CK-MB test, Finecare, Wondfo Biotech Co, Ltd) kullanıldı. Serum örnekleri, -20°C'de soğuk zincir koşulları sağlanarak hemoliz oluşmadan laboratuvara ulaştırıldı.

3.2.2.5. Miyogloblin Analizi

ME belirteci olan Miyogloblin seviyeleri, Floresan İmmünassay hızlı test cihazı (Finecare, Wondfo Biotech Co. Ltd, Finecare, Atateknik, Türkiye) ile analiz edildi. Bu ölçüm sırasında, cihaza özel ticari Floresan İmmünassay test kitleri (Miyogloblin test, Finecare, Wondfo Biotech Co, Ltd) kullanıldı. Serum örnekleri, -20°C'de soğuk zincir koşulları sağlanarak hemoliz oluşmadan laboratuvara ulaştırıldı.

3.2.2.6. D-dimer Analizi

Prokoagülant aktivitenin belirteçlerinden olan D-dimer seviyeleri, Floresan İmmünassay hızlı test cihazı (Finecare, Wondfo Biotech Co. Ltd, Finecare, Atateknik, Türkiye) ile analiz edildi. Bu ölçüm sırasında, cihaza özel ticari Floresan İmmünassay test kitleri (D-dimer test, Finecare, Wondfo Biotech Co, Ltd) kullanıldı. Serum örnekleri, -20°C'de soğuk zincir koşulları sağlanarak hemoliz oluşmadan laboratuvara ulaştırıldı.

3.2.2.7. Floresan İmmünoassay Analiz Yöntemi

Finecare™ Floresan İmmünoassay Meter kullanım kılavuzuna göre testin 25°C oda sıcaklığında gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Test için kullanılan materyaller arasında test kartuşu, kartuş kimlik çipi, buffer solüsyonu, otomatik transfer pipeti (10-100 µL) ve antikoagülsüz tüpten santrifüj edilerek elde edilen serum bulunmaktadır. Buffer solüsyonu 4-

30°C aralığında saklanarak iki yıla kadar stabilitesini korumuştur. Test kartuşları da 4-30°C sıcaklık aralığında, son kullanma tarihine kadar kapalı bir şekilde muhafaza edilmiştir. Çalışmada kullanılan test kartuşları, oda sıcaklığına yaklaşık 30 dakika adapte edildikten sonra teste alınmıştır.

Hazırlık Aşaması: Test öncesinde, serum örnekleri oda sıcaklığına getirilerek kullanıma hazır hale getirildi. Kimlik çipi kontrol edilerek cihaz içerisine yerleştirildi.

Örnekleme Aşaması: Transfer pipeti kullanılarak; cTnI, CK-MB, Myo ve NT-proBNP testleri için 75 µL, D-dimer testi için ise 10 µL serum örneği buffer tüpüne eklendi.

Karıştırma Aşaması: Serum içeren buffer tüpleri bir dakika süreyle çalkalanarak homojen bir karışım elde edildi.

Yükleme Aşaması: Transfer pipeti ile 75 µL karışım alınarak test kartuşunun örnek bölmesine eklendi.

Test Aşaması: Örnek yerleştirilen test kartuşu cihazın tutucu bölümüne yerleştirildi ve test işlemi başlatıldı. cTnI, CK-MB, Myo ve NT-proBNP testleri için 15 dakika, D-dimer testi için ise 3 dakika sonra sonuçlar cihaz ekranında görüntülendi. Sonuçlar yazıcıdan çıktı alınarak kaydedildi.

Cihaz Analiz Aralıkları ve Hassasiyetleri: cTnI; 0,1-50 ng/mL (Analitik hassasiyet: 0,1 ng/mL), NT-proBNP; 18 – 35.000 pg/mL (Analitik hassasiyet: 0,1 pg/mL), CK-MB; 0,1–200 ng/mL (Analitik hassasiyet: 0,1 ng/mL), Myoglobin; 5–1000 ng/mL (Analitik hassasiyet: 5 ng/mL), D-dimer; 10 - 300 mg/L (Analitik hassasiyet: 0,1 mg/L).

3.2.2.8. Zonulin Analizi

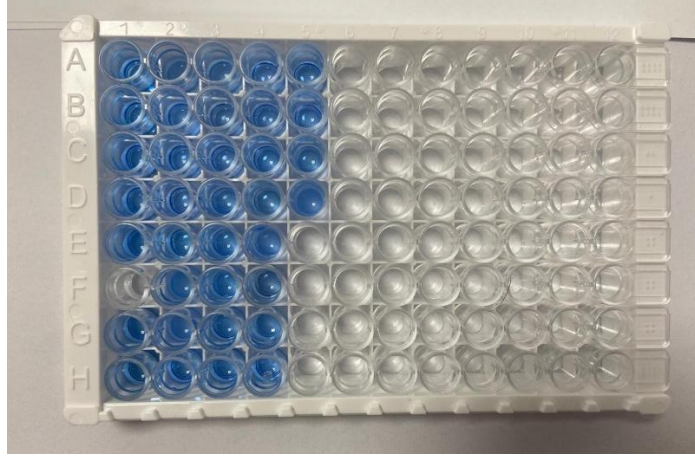
Test Hazırlığı: Test uygulanmadan önce kitin tüm bileşenleri (Resim 15) ve örnekler yaklaşık 30 dakika boyunca oda sıcaklığında bekletilerek uygun sıcaklığa getirildi. Kite yer alan standart solüsyon 120 µl standart (1280 µg/ml) ile 120 µl dilüent karıştırılarak 640 µg/ml stok çözelti elde edildi. Bu stoktan 1:2 oranında seri dilüsyonlar yapılarak 320, 160, 80, 40, 20 ve 10 µg/ml'lik standartlar hazırlandı. Sıfır konsantrasyon için sadece standart dilüenti kullanıldı. Hazırlanan standartların kalan kısmı -20 °C'de saklanmak üzere ayrıldı ve bir ay içinde kullanılması planlandı. Yıkama tamponu hazırlanırken, 20 ml'lik 25x konsantre çözelti

distile su ile 500 ml'ye tamamlanarak 1x yıkama tamponu elde edildi. Reaktiflerin düzgün çalışabilmesi için kristal oluşumu görüldüyse çözelti tamamen çözülene kadar karıştırıldı.



Resim 15. Canine Zonulin ELISA Kitinin bileşenleri.

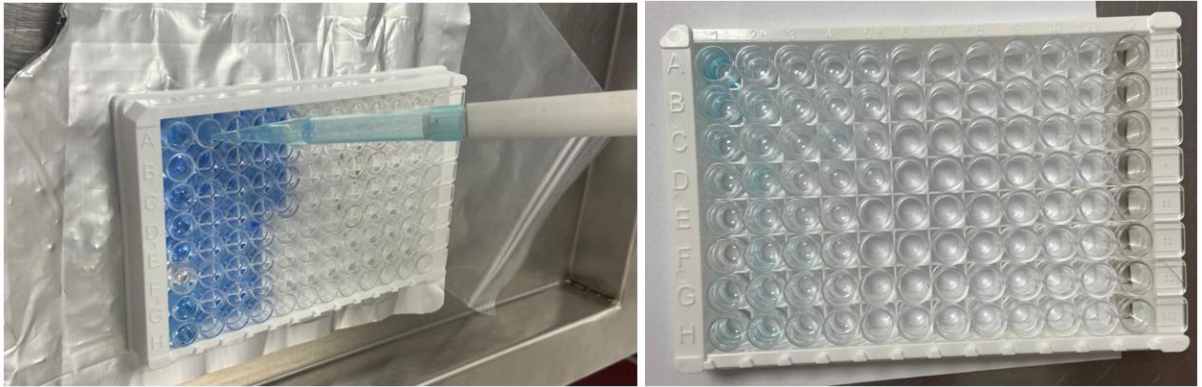
Testin Yapılışı: Testin uygulanmasına oda sıcaklığında başlandı. Her bir standart kuyucuğa 50 µl standart solüsyonu eklendi (Resim 16). Bu kuyucuklara ayrıca antikor eklenmedi çünkü standart solüsyon zaten biyotinleştirilmiş antikor içeriyordu. Örnek kuyucuklarına 40 µl örnek eklendikten (Resim 17) sonra her birine 10 µl anti-HP antikorunu ilave edildi. Ardından hem standart hem de örnek kuyucuklarına Streptavidin-HRP çözeltisi eklendi ve içerikler dikkatlice karıştırıldı. Plaka sealer ile kapatıldıktan sonra 37 °C’de 60 dakika süreyle inkübe edildi. İnkübasyon süresi tamamlandıktan sonra sealer çıkarıldı ve plaka 5 kez yıkandı. Her bir yıkamada kuyucuklara en az 0,35 ml yıkama tamponu eklendi (Resim 18), 30 saniye beklendi ve çözelti boşaltıldı. Son yıkama sonrası plaka kağıt havlu üzerine ters çevrilerek hafifçe kurutuldu. Yıkama işleminden sonra, her kuyucuğa sırasıyla 50 µl Substrat Solüsyon A ve 50 µl Substrat Solüsyon B eklendi. Plaka yeniden kapatılarak karanlık ortamda, 37 °C’de 10 dakika süreyle inkübe edildi. Süre sonunda her kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklendi ve mavi renk, sarıya dönüştü (Resim 19). Renk dönüşümünden hemen sonra, mikropilaka okuyucu kullanılarak (Resim 20) 450 nm dalga boyunda optik yoğunluk (OD) ölçümleri yapıldı. Ölçümler durdurma solüsyonunun eklenmesinden sonraki 10 dakika içinde tamamlandı.



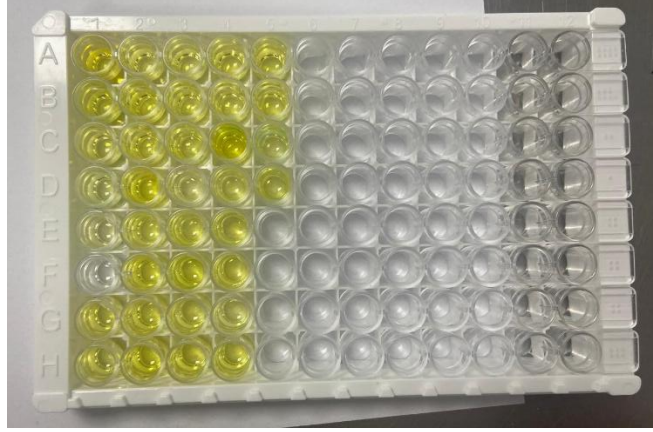
Resim 16. Kuyucuklara standart solüsyonun eklenmesi.



Resim 17. Örnek kuyucuklarına serum örneklerinin eklenmesi.



Resim 18. Plakanın yıkanması işleminde kuyucuklara yıkama tamponunun eklenmesi ve 5 kez yıkamanın ardından plakanın görünümü.



Resim 19. Durdurma solüsyonu eklenmesinin ardından kuyucuklarda maviden sarıya renk dönüşümü.



Resim 20. Mikroplaka okuyucuda optik yoğunluk ölçümlerinin gerçekleştirilmesi.

Sonuç Belirleme: Test sonuçları değerlendirilirken, her standartın ortalama OD değeri, dikey ekseninde OD ve yatay ekseninde konsantrasyon olacak şekilde grafiğe aktarıldı. Standart eğrisi oluşturulduktan sonra, örneklerin optik yoğunluk değerleri bu eğri kullanılarak hesaplandı. Bu işlem, bilgisayar destekli eğri-uygulama yazılımları ile regresyon analizi kullanılarak gerçekleştirildi. Testin duyarlılığı 2,37 µg/ml olarak belirlendi. Testin içi tutarlılığı (intra-assay) %8'in altında, testler arası tutarlılığı (inter-assay) ise %10'un altında saptandı.

3.2.2.9. DAO Analizi

Test Hazırlığı: DAO ELISA kiti, rekabetçi enzim immünoassay yöntemi kullanılarak çalışıldı. Poliklonal anti-DAO antikoru ve DAO-HRP konjugatı kullanıldı. Numune ve tampon, DAO-HRP konjugatı ile birlikte kaplanmış plakada 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda kuyucuklar boşaltıldı ve beş kez yıkandı. Ardından her kuyucuğa HRP enzimi için substrat eklendi ve mavi renkli bir kompleks oluştu. Reaksiyon durduruldu ve durdurma solüsyonu eklenerek renk sarıya dönüştürüldü. Sonuç, mikrolaka okuyucusunda 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Test Uygulaması: Numuneler ve farklı konsantrasyonlardaki canine zonulin standart numuneleri ilgili kuyucuklara eklendi. Her kuyucuya 100 mikrolitre numune eklendi, kör kontrol kuyucuğuna ise 100 mikrolitre PBS (pH 7,0-7,2) eklendi. Kör kontrol kuyucuğu hariç her kuyucuğa 50 mikrolitre konjugat eklendi, karıştırıldı ve plaka 37°C’de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası plaka içeriği aspire edildi ve her kuyucuğa bir kez yıkama solüsyonu eklendi. Yıkama işlemi toplamda beş kez yapıldı. Yıkama sonrası plaka ters çevrildi ve kağıt havlu ile kurulandı. Ardından her kuyucuya 50 mikrolitre Substrat A ve 50 mikrolitre Substrat B eklendi ve plaka 37°C’de 20 dakika inkübe edildi.

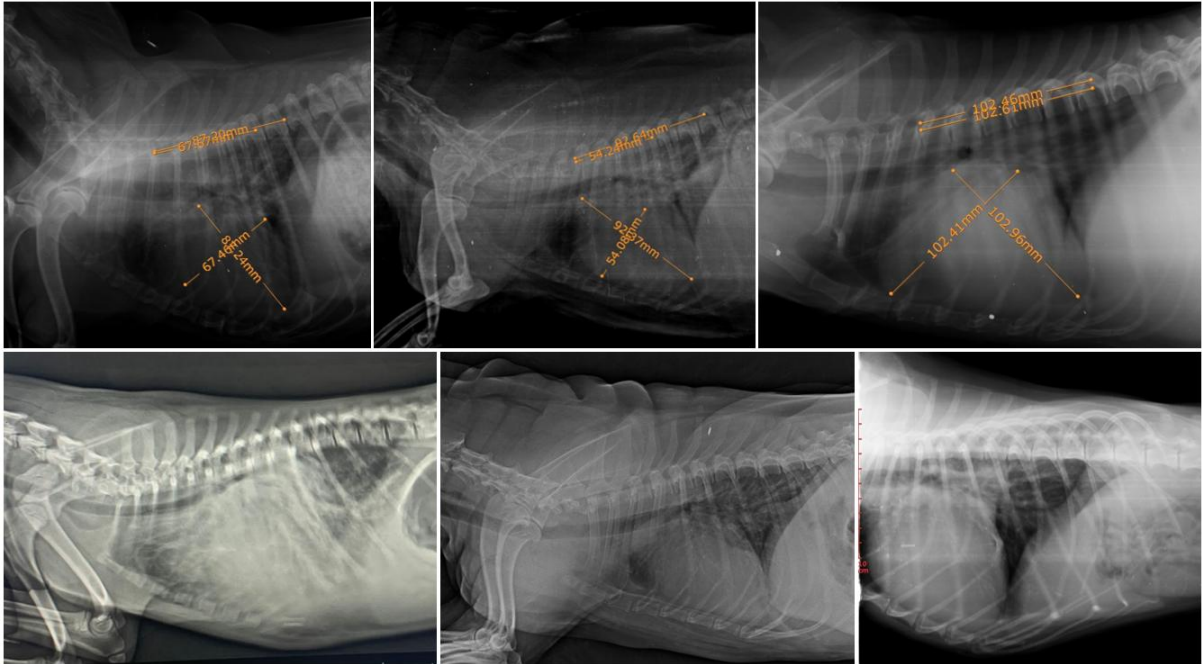
Sonuç Belirleme: Test sonunda her kuyucuya 50 mikrolitre durdurma solüsyonu eklendi ve karıştırıldı. OD 10 dakika içinde okundu. Sonuçlar, her numune için çift okumaların ortalaması alınarak belirlenmiştir. Boş kuyudan alınan ortalama OD değeri çıkarıldı. Elde edilen verilerle, standart eğrisi manuel olarak çizildi. Numune konsantrasyonları, standart eğrisine göre interpolasyon yapılarak hesaplandı.

3.2.3. Radyografi

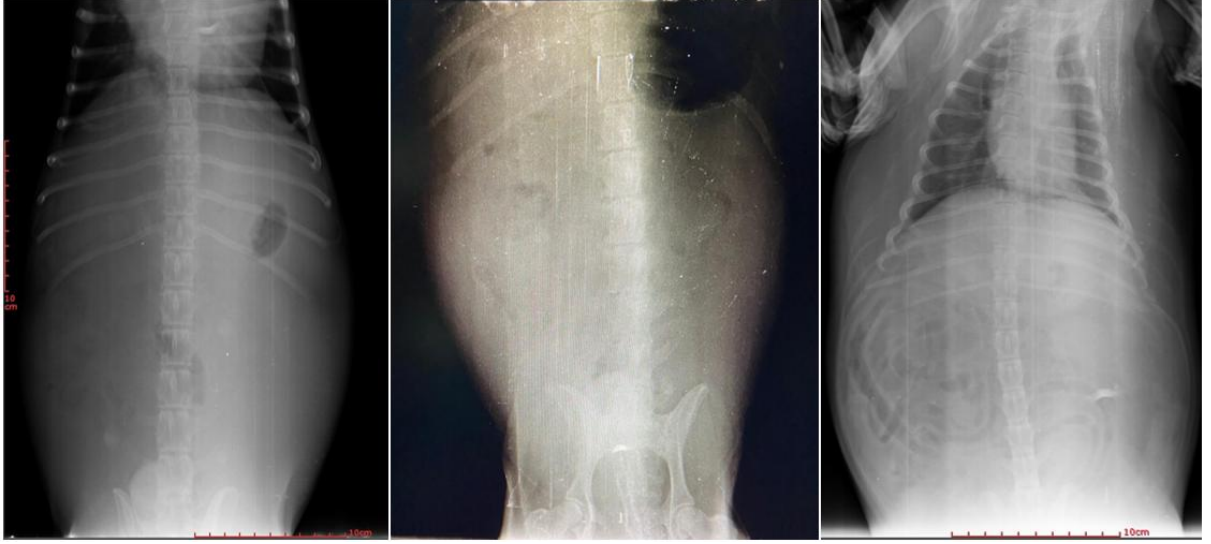
Çalışmaya alınması planlanan köpeklerin sağ lateral, sol lateral ve ventro-dorsal radyografik görüntüleri, fakültemizde mevcut bulunan dijital radyografi sistemi kullanılarak yorumlandı. VKS sağ lateral torasik görüntülemeye Buchanan (2000)’ nın belirttiği yöntemle ölçüldü. Bu kapsamda uzun aksis sol ana kök bronşlarının (Carina, bifurkasyon) ventral sınırından kardiyak apekse olan uzaklığı ile belirlendi. Kısa eksen ise kaudal vena kava’nın dorsal duvarından başlayarak uzun ekseni 90° derece açıyla kesecek şekilde kalbin enine en

geniş noktası şeklinde ölçüldü. Sonrasında kısa ve uzun eksenler Columna vertebralise paralel olacak şekilde dördüncü vertabranın kranial ucundan torasik vertebraların üzerine bilgisayarda var olan radyografik programla yerleştirildi. Böylelikle kısa ve uzun eksenin vertebra uzunluklarına göre VKS hesaplanarak kardiyomegali mevcudiyeti değerlendirildi. VKS ırklar arası farklılıklar göz önünde bulundurularak değerlendirildi.

KKY ilişkili radyografik paternlerin belirlenmesi amacıyla belirtilen patolojik görünümünün radyografik mevcudiyeti değerlendirildi (Resim 21, 22): 1) Kardiyomegali, 2) LA girişinde hiler bölgede venöz konjesyona bağlı olarak belirginleşmiş pulmoner venler, 3) Pulmoner ödem nedeniyle hafif ila şiddetli interstisyel, peribronşiyal ya da alveolar pulmoner opasitelerin oluşumu, 4) Kaudal vena kava genişlemesi ve plevral efüzyona bağlı olarak interlobar plevral fissürlerin görünümü, 5) Asitese bağlı abdomende artmış sıvı opasitesi, intraabdominal detay kaybı ve hepatomegali (Chetboul ve diğerleri, 2020; Lamb & Boswood, 2002).



Resim 21. KKY grubu köpeklerde değerlendirilen bazı toraks radyografileri. Yukarıdaki görsellerde VKS ölçümleri ile belirlenen kardiyomegali olguları verilmiştir. Aşağıdaki görsellerde pulmoner sahada, konjesyon ve ödem nedenli opasite artışı görülmektedir (Tez arşivimiz).



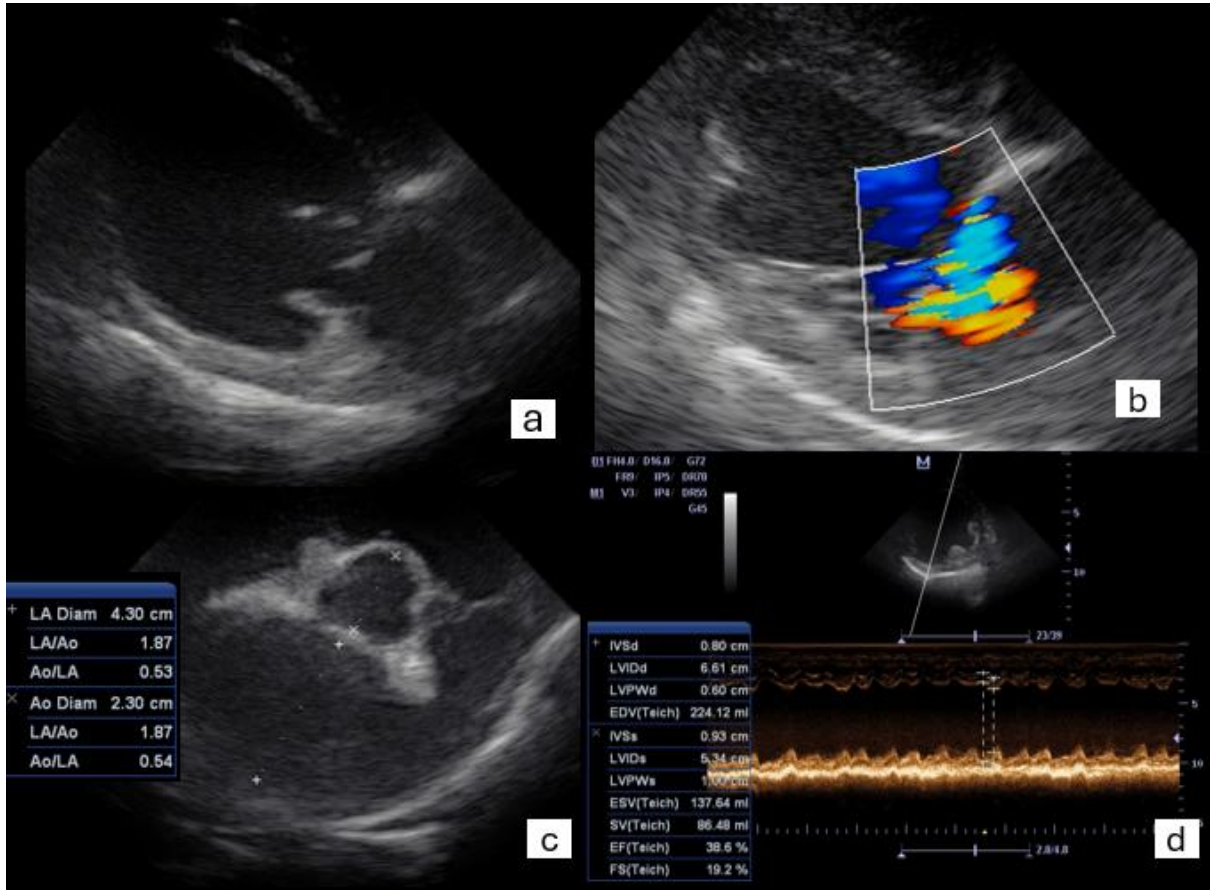
Resim 22. KKY grubu köpeklerde değerlendirilen bazı abdominal radyografiler. Asitesi bulunan KKY’li köpeklerde abdomende artan sıvı opasitesi ve intraabdominal detay kaybı görülmektedir. (Tez arşivimiz)

3.2.4. Ekokardiyografi

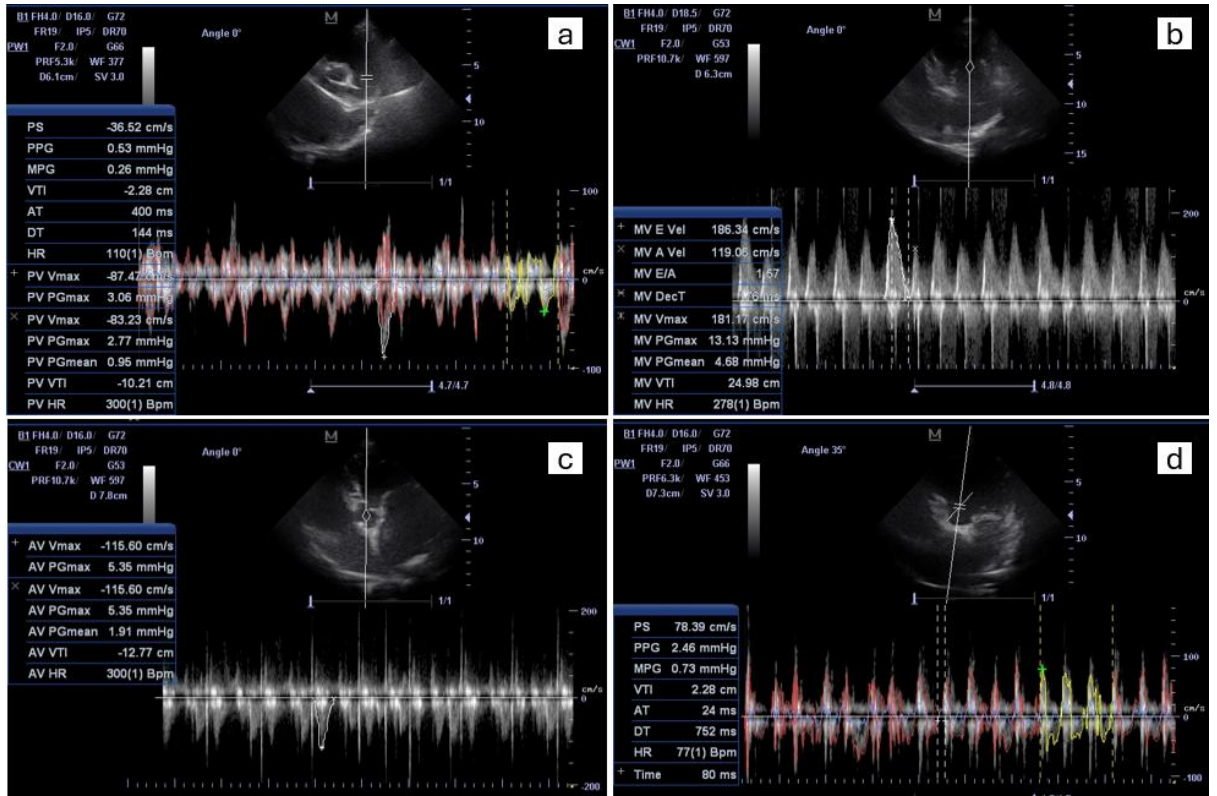
Teşhis, sağaltım ve sağlık kontrolü amacı ile kliniğe getirilen köpekler klinik olarak muayene edilip fakültemiz bünyesinde bulunan görüntüleme birimine alınarak, ekokardiyografik değerlendirmeye alındı. Bu kapsamda hayvanların ekokardiyografi işlemleri bünyemizde bulunan Mindray M5 Renkli Doppler cihazı, 3,5-4 MHz’lik konveks prob ve ekokardiyografiye uygun bir masa kullanılarak gerçekleştirildi (Resim 23). 3-6. interkostal aralıklar (Boon, 2007) tıraş edilip, alkol ve ultrason jeli eşliğinde sağ ve sol parasternal uzun ve kısa eksende kardiyak değerlendirme yapıldı. Ekokardiyografik muayenede b-mod, m-mod, color doppler ve spektral doppler teknikleri ile görsel (valvüler, perikardiyal efüzyon, korda tendinea lezyonları) değerlendirmeyi takiben regürjitasyon mevcudiyeti ve şiddeti, LA/Ao oranı, LV çapı ve duvar kalınlıkları ve Teicholz metoduyla sistolik fonksiyon değerlendirmeleri gerçekleştirildi (Resim 24). Diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesi için spektral doppler ekokardiyografi kullanıldı (Resim 25). Ölçümler her hastada bir kez olacak şekilde yapıldı. Hastanın kardiyopulmoner muayene bulguları (Tablo 4) ve ekokardiyografi bulguları (Tablo 5), oluşturulan formlar doldurularak kayıt altına alındı.



Resim 23. Köpeklerde gerçekleştirilen ekokardiyografik görüntüleme işlemleri.



Resim 24. KKY'li bir köpekte sağ-parasternal uzun (a,b) ve kısa (c,d) ekseninde gerçekleştirilen ekokardiyografik değerlendirme. a) B-mod valvüler değerlendirme, b) Color doppler ile mitral regürgitant akımın belirlenmesi, c) Sol atriyal dilatasyonu belirlemek için LA/ao oranının ölçümü, d) Teicholz metodu ile LV duvar kalınlıkları, çapı ve sistolik fonksiyon değerlendirmesi (Tez arşivimiz).



Resim 25. KKY'li bir köpekte sol-parasternal apikal dört boşluklu görünümde gerçekleştirilen ekokardiyografik değerlendirme. a) Pulmoner arteriyel kapak seviyesinde spektral ölçümler, b) Transmitral E ve A tepe noktaları akış profillerinin belirlenmesi, c) Aorta ilişkin akış profillerinin belirlenmesi, d) LVOT akışı doğrultusunda IVRT'nin belirlenmesi (Tez arşivimiz).

Tablo 4. Kardiyopulmoner muayene formu

Protokol No:			
HASTA SAHİBİ (AD-SOYAD/TEL):			
HASTA (İrk/ yaş):		CA (kg):	Cinsiyet: Erkek ☐ Dişi ☐
Kısırlaştırma ☐			
İrk:	Küçük ☐ Orta ☐ Büyük ☐	Aşılama-antiparaziter durum:	
ANAMNEZ:		Beslenme:	
Hastalık geçmişi/yapılan tedavi:			
KLİNİK BULGULAR:			
İştah	Normal ☐ İnnapatens ☐ Anoreksi ☐	Kaşeksi	Var ☐ Yok ☐
Mukoz membran: Solgunluk ☐ Pembemsi ☐ Hiperemik ☐ İkterik ☐ Siyanotik ☐		Kapillar dolum zamanı :	1-2 sn ☐ 2-3 ☐ > 3 sn ☐
Kalp atım sayısı:	atım/dk	Deri elastikiyeti	1-2 sn ☐
Solunum sayısı:	/dk		2-3 ☐
Vücut sıcaklığı :	°C		> 3 sn ☐
Kalp ritmi: Düzenli ☐ Düzensiz ☐ Gallop ☐	Üfürüm: Var ☐ Yok ☐	Kan basıncı ölçümü	
Akciğer oskultasyonu:	Normal ☐ Anormal ☐	Arka ayaklarda paraliz:	Var ☐ Yok ☐
Dispne	Var ☐ Yok ☐	Femoral nabız:	Çift taraflı normal ☐ Tek taraflı ☐ Azalmış ☐ Artmış ☐
Öksürük	Var ☐ Yok ☐	Juguler Ven Distansiyonu	Var ☐ Yok ☐
Senkop:	Var ☐ Yok ☐ 1 kez ☐ 2-5 kez ☐ >5 ☐	Subkutanöz ödem:	Var ☐ Yok ☐
Egzersiz intolerans	Var ☐ Yok ☐	Abdominal distansiyon	Var ☐ Yok ☐
Radyografi			
VKS (Vertebral kalp skoru):		Kardiyomegali	Var ☐ Yok ☐
Pulmoner opasite	Var ☐ Yok ☐	Asites	Var ☐ Yok ☐

Tablo 5. Ekokardiyografi muayene formu

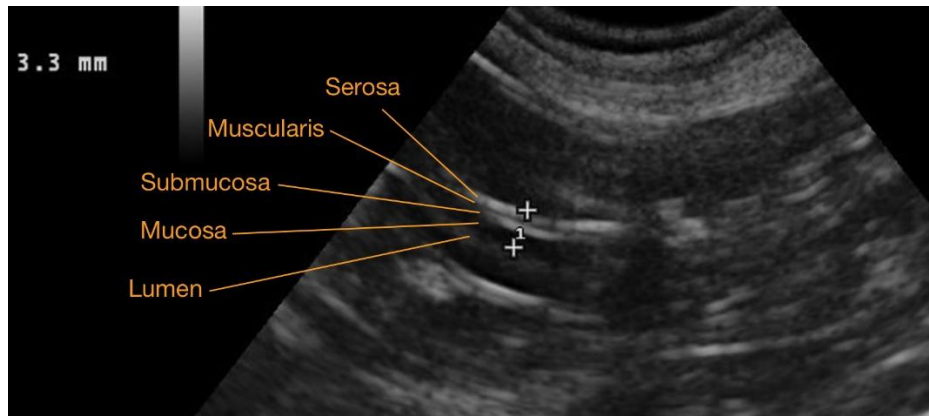
Protokol No:					Tarih:			
HASTA SAHİBİ (AD-SOYAD/TEL):								
HASTA (İrk/ yaşı):					CA (kg):	Cinsiyet: Erkek ☐ Dişi ☐		
Ekokardiyografi Bulgu/Kapak Lezyonları:								
MR (%)	<30	30-50	50-70	>70	PW Vmax (cm/s)	MV:	TV:	LVOT:
CW Vmax (cm/s)	MV:		TV:		PA:	Ao:		LVOT:
VTI (cm)	MV:		TV:		PA:	Ao:		LVOT:
LA/Ao:			LA (cm):			Ao (cm):		
E/A	E:	A:	DT:	IVRT:	E / IVRT:		EPSS:	
IVRT/ (E/A):								
LV Teicholz ölçümleri								
IVSd (cm):					IVSs (cm):			
LVIDd (cm):					LVIDs (cm):			
LVPWd (cm):					LVPWs (cm):			
EDV (ml):					ESV (ml):			
EF (%):					SV (ml):			
FS (%):					LVIDdN:			
Açıklama:								

MR: Mitral regüritasyon, PW: Atımlı dalga, CW: Devamlı dalga, Vmax: Maksimum hız, MV: Mitral kapak, TV: Triküspital kapak, LVOT: Sol ventrikül çıkış yolu, PA: Pulmoner arter, Ao: Aort, LA: Sol atrium, LV: Sol ventrikül, VTI: Hız zaman integrali, DT: Deselerasyon süresi, IVRT: İzovolümetrik relaksasyon süresi, EPSS: E Noktası ile Septal Ayrım, IVSd: Diyastolde interventriküler septum kalınlığı, LVIDd: Diyastolde sol ventrikül iç çapı, LVPWd: Diyastolde sol ventrikül posterior duvar kalınlığı, IVSs: Sistolde interventriküler septum kalınlığı, LVIDs: Sistolde sol ventrikül iç çapı, LVPWs: Sistolde sol ventrikül posterior duvar kalınlığı, EDV: Diyastol sonu volüm, ESV: Sistol sonu volüm, SV: Atım hacmi (stroke volume), EF: Ejeksiyon fraksiyon, FS: Fraksiyonel kısalma, LVIDdN: Normalize LVIDd.

3.2.5. İntestinal USG

Ekokardiyografinin ardından köpekler Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Küçük Hayvan Klinikleri bünyesinde bulunan görüntüleme biriminde ultrasonografik değerlendirmeye alındı. Köpeklerin abdominal bölgesi tıraş edilerek ultrason jeli eşliğinde, bünyemizde bulunan 7 MHz proba (Esaote-My Lab 30 CV Ultrason Cihazı, Amerika) intestinal ultrasonografik değerlendirme yapıldı.

Mide-bağırsak yolunun duvarı, sonografik olarak ayırt edilebilen, dönüşümlü olarak hiper ve hipoekoik olan beş katmandan oluşmaktadır (Lang, 2006). Bu katmanlar, merkezi olarak lümen, periferik olarak serozal kenara kadar şu sırayla: lümen, mukoza, submukoza, muskularis, serosa. Bağırsak katmanları değişen hiper ve hipoekoik katmanların karakteristik bir paternine sahiptir; luminal-mukozal arayüz, submukozal ve serozal tabakalar hiperekoiktir; mukozal ve muskularis tabakaları hipoekoiktir (Huynh ve Berry, 2018). İntestinal ultrasonografik değerlendirme kapsamında kolon, duodenum ve jejunum'un duvar kalınlığı ölçümleri Larson ve Biller (2009)'un bildirdiği gibi iç mukozal arayüzden serozanın dış yönüne doğru alındı (Resim 26). Segmente göre değişen referans aralıkları Huynh ve Berry (2018)'in bildirdiği referans aralıklarına (Tablo 6) göre değerlendirildi. KKY'li ve sağlıklı köpeklerde belirlenen bağırsak duvar kalınlıklarına ilişkin veriler ilgili formda (Tablo 7) kayıt altına alındı. Ölçümler her köpekte bir kez olacak şekilde yapıldı.



Resim 26. KKY'li bir köpekte gösterilen kolon duvar katmanları ve mukozal arayüzden serozanın dış yönüne doğru gerçekleştirilen duvar kalınlığı ölçümü (Tez arşivimiz).

Tablo 6. Köpeklerde USG ile normal GİS duvar kalınlığı ölçümleri (%95 güvenilirlilik aralığı) (Huynh ve Berry, 2018).

GİS Segmenti	Duvar Kalınlığı
Mide	3-5 mm
Duodenum	< 5 mm
Jejunum	2-5 mm
İleum	2-4 mm
Sekum	1,5 mm
Kolon	2-3 mm

GİS: Gastrointestinal sistem

Tablo 7. İntestinal ultrasonografi muayene formu

Protokol No:		Tarih:	
Hasta Sahibi (Ad-Soyad, Tel No):			
Hasta (İrk/yaş):		Cinsiyet:	CA(kg):
Beslenme:			
GİS Bulguları:			
Bağırsak duvar kalınlıkları			
Duodenum (mm)			
Jejunum (mm)			
Kolon (mm)			

3.2.5. İstatiksel Analizler

Elde edilen sayısal verilerin tanımlayıcı istatistikleri gerçekleştirilerek verilerin dağılımları kontrol edildi. Normal dağılım gösteren veriler parametrik, transformasyon işlemine rağmen normal dağılım göstermeyen verilere ise non-parametrik testlerden yararlanılarak gruplar arası farklılıklar ortaya konuldu. Biyobelirteçler, ekokardiyografik ve ultrasonografik parametrelerle ilgili verilerin ilişkisi korelasyon analizleri ile belirlendi. İki grup arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi, kategorik veriler için Ki-kare testi, sürekli değişkenler arasındaki

ilişkiyi değerlendirmek için ise Spearman's rho korelasyon analizi uygulandı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi. Tüm analizlerde SPSS 22,00 (IBM, Amerika) programından yararlanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Dağılım ve Klinik Bulgular

Tez kapsamında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne getirilen, farklı ırklardan ve her iki cinsiyetten KKY mevcudiyeti belirlenen 25 hasta ve sağlık taramasına gelen herhangi bir hastalığı bulunmayan 10 köpek çalışmaya dahil edildi.

Çalışmada kullanılan köpeklerin demografik verileri kapsamında hasta olan hayvanların yaş dağılımlarının ortalama $10,12 \pm 0,66$, sağlıklı olanların ise $5,6 \pm 1,33$ olduğu belirlendi. Yaş bakımından her iki grupta gerçekleştirilen istatistiksel karşılaştırmada sağlıklı ve hasta grupta bulunan köpekler arasında anlamlı bir farklılığın bulunduğu tespit edildi. Buna karşın gerek hasta grupta gerekse de sağlıklı köpeklerde canlı ağırlıkların sırası ile $19,25 \pm 3,02$ ve $15,06 \pm 1,85$ kg seviyelerinde olduğu ve gruplar arasında anlamlı bir değişimin bulunmadığı tespit edildi (Tablo 8).

Tablo 8. KKY'li ve sağlıklı köpeklerin yaş ve canlı ağırlık ortalama değerleri

Demografik Veriler	KKY $\bar{X} \pm SE$	Sağlıklı $\bar{X} \pm SE$	p değeri
Yaş	$10,12 \pm 0,66$	$5,60 \pm 1,33$	0,003
Canlı ağırlık	$19,25 \pm 3,02$	$15,06 \pm 1,85$	1

KKY grubu köpeklerden 14'ü dişi (%44), 11'i erkek (%44) (Tablo 9); sağlıklılardan ise 4'ü dişi, 6'sı erkekti. KKY ve sağlıklı grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlılık tespit edilemedi ($p=0,392$).

Tablo 9. KKY’li köpeklerin cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Sıklık	Geçerli yüzde
Erkek	11	% 44
Dişi	14	% 56

KKY grubunda Cavalier King Charles Spaniel, Cocker, Terrier, Golden Retriever, Pekinez, Pincher, Alman Çoban Köpeği, Kangal, Labrador ve melez köpek ırkları teşekkül etti ve tablo 10’da gösterildi. Sağlıklı grupta ise Labrador, Setter, Border Colie, Terrier ve melez ırklar bulunmaktaydı. Gruplar arasında ırk dağılımında istatistiksel anlamlılık belirlenemedi ($p=0,451$).

Tablo 10. KKY grubu köpeklerin ırk dağılımı

İrk	Sıklık	Geçerli yüzde
Melez	7	%28
Terrier	6	%24
Cavalier King Charles Spaniel	4	%16
Golden Retriever	2	%8
Alman Kurdu	1	%4
Cocker	1	%4
Kangal	1	%4
Labrador	1	%4
Pekinez	1	%4
Pincher	1	%4

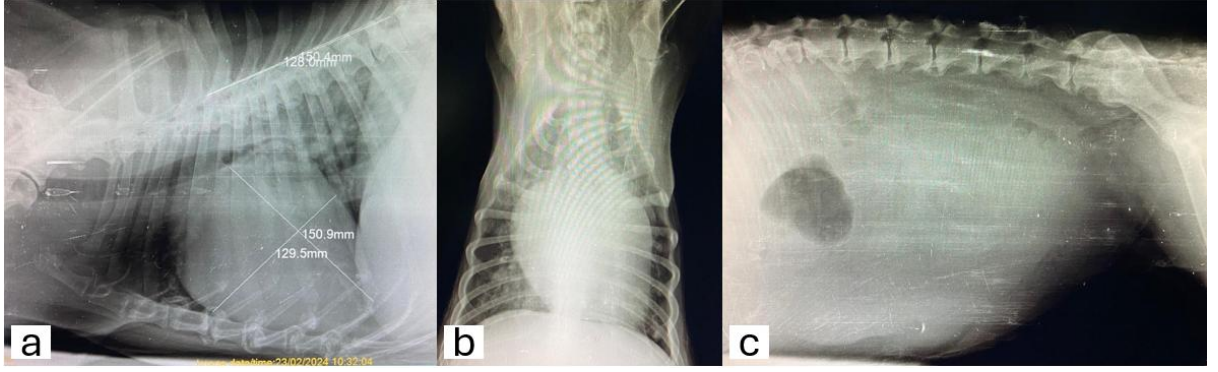
KKY’li köpek grubunda bulgular kapsamında köpeklerin hepsinde pulmoner ödem, %92’sinde üfürüm, %76’sında aritmi, %72’sinde öksürük, %68’inde dispne, %60’ında egzersiz intolerans, %28’inde asites, %16’sında perikardiyal efüzyon, %12’sinde taşipne, %8’inde siyanoz, %8’inde subkutanöz ödem, %4’ünde pleural efüzyon, %4’ünde senkop, ve %4’ünde epistaksis belirlendi (Tablo 11). KKY’li köpeklerde ortalama kan basıncı değerleri sistolik 168,05 mm Hg ve diyastolik 102,77 mm Hg olarak ölçülmekle birlikte hastaların %83,33’ünde hipertansiyon gözlemlendi.

Tablo 11. KKY’li köpeklerde (n=25) belirlenen bulgular

Bulgular	n	%
Pulmoner ödem	25	% 100
Üfürüm	23	% 92
Aritmi	19	% 76
Öksürük	18	% 72
Dispne	17	% 68
Egzersiz intoleransı	15	% 60
Asites	7	% 28
Perikardiyal efüzyon	4	% 16
Taşipne	3	% 12
Siyanoz	2	% 8
Subkutanöz ödem	2	% 8
Pleural efüzyon	1	% 4
Senkop	1	% 4
Epistaksis	1	% 4

4.2. Radyografik Bulgular

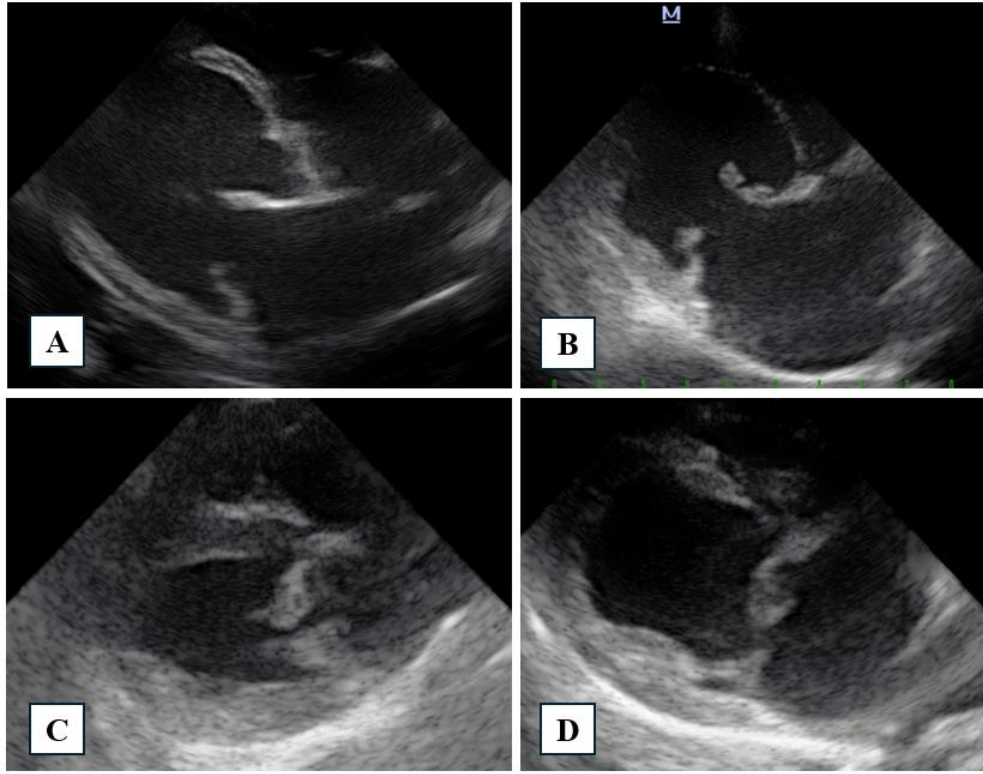
Radyografik değerlendirme sonucunda (Resim 27) KKY’li 25 köpeğin, tamamında pulmoner ödemi gösteren hafif ila şiddetli interstisyel opasite oluşumu, 16’sında LA girişinde belirgin pulmoner venler, 7’sinde asitese bağlı abdomende sıvı opasitesi ve intraabdominal detay kaybına bağlı buzlu cam görünümü ve 1’inde kaudal vena kava dilatasyonu ve plevlar fissürlerin görünümü belirlendi. KKY grubu köpeklerde VKS ortalama değeri $11,89 \pm 0,25$ saptanmış olup, skorların ırk spesifik ayrı ayrı değerlendirilmesi ışığında bütün KKY’li köpeklerde kardiyomegali belirlendi.



Resim 27. Sağ ve sol KKY bulunan bir köpekte radyografik görüntülemeler. a) Latero-lateral torasik radyografide caudo-dorsal pulmoner opasite artışı görünümünde alveolar paternler, kadiyomegali ve 13 olarak skorlanan VKS ölçümü, b) Ventro-dorsal torasik radyografide kadiyomegali, kraniyal ve kaudal akciğer loblarında alveolar paternler, c) Latero-lateral abdominal radyografide asitese bağlı visceral detay kaybı ve buzlu cam görünümü (Tez arşivimiz).

4.3. Ekokardiyografik Bulgular

KKY'li köpeklerde sağ parasternal uzun eksende değerlendirilen valvüler lezyonlar (Resim 28) kapsamında, olguların %40'ında (n=10) dejeneratif MKH'yı gösteren mitral kapakta deformasyon; %40'ında (n=10) MMKH'ya bağlı vejetatif/kalsifikasyon sebebiyle mitral kapakta kalınlaşma, üremeler ve prolapsus bulguları gözlemlendi. Vakaların %20'sinde (n=5) ise primer valvüler patoloji saptanmadı.



Resim 28. KKY grubundan farklı köpeklerde belirlenen MV patolojileri. A) MV kalınlaşması ve dejenerasyonu. B) MV’de miksomatöz üremeler ve dejenerasyon. C) MV’de şiddetli miksamötöz üremeler. D) MV’de miksomatöz üremeler ve prolapsus (Tez arşivimiz).

KKY’li köpeklerde sağ ve sol parasternal uzun eksenle değerlendirilen MR şiddeti köpeklerin 6’sında <%30, 3’ünde %30-50, 3’ünde %50-70 ve 13’ünde >%70 düzeylerinde belirlendi (Tablo 12). Ki-kare testi sonuçlarına göre, KKY ve sağlıklı köpekler arasında MR varlığına ilişkin dağılım anlamlı düzeyde farklı olarak belirlendi ($p<0,001$).

Tablo 12. KKY grubu köpeklerde MR şiddeti dağılımı

MR Şiddeti (%)	Sıklık	Geçerli yüzde
<30	6	%24
30-50	3	%12
50-70	3	%12
>70	13	%52

MR: Mitral regürjitasyon

Tez kapsamında KKY'li ve sağlıklı köpeklerde gerçekleştirilen ekokardiyografik değerlendirmeler tablo 13'de sunulmuştur. KKY ve sağlıklı grup arası ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması ile bazı değerlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. LA dilatasyonunun kantitatif belirteci olan LA/Ao oranı, KKY'li köpeklerde ($1,85 \pm 0,14$), sağlıklı köpeklere ($1,19 \pm 0,03$) göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,000$). KKY grubunda sağlıklı gruba oranla, diyastolik disfonksiyon parametrelerinden E/A ($1,51 \pm 0,08$ vs $1,12 \pm 0,08$) ve E/IVRT ($4,80 \pm 0,93$ vs $1,18 \pm 0,20$) daha yüksek ($p=0,001$); IVRT ($28,77 \pm 4,60$ vs $70,67 \pm 5,17$) ve IVRT / (E/A) ($21,14 \pm 3,65$ vs $65,87 \pm 6,65$) daha düşük ($p=0,000$) olarak belirlendi. LV'ye ilişkin parametreler arasında, KKY ve sağlıklı grup arasında IVSd ($0,73 \pm 0,05$ vs $0,89 \pm 0,03$) ($p=0,001$), EDV ($84,69 \pm 16,88$ vs $40,79 \pm 5,01$) ($p=0,045$), SV ($48,05 \pm 6,95$ vs $25,64 \pm 3,88$) ($p=0,019$) ve LVIDDN ($1,81 \pm 0,09$ vs $1,43 \pm 0,04$) ($p=0,005$) anlamlı düzeyde farklılık saptandı. E, A, DT, EPSS, LVPWd, IVSs, LVIDs, LVPWs, ESV, EF ve FS parametrelerinde ise KKY ve sağlıklı grup arasında istatistiksel düzeyde anlamlı bir farklılık belirlenmedi.

Tablo 13. KKY ve sağlıklı köpek gruplarında değerlendirilen ekokardiyografik parametreler

Ekokardiyografik Veriler	KKY $\bar{X} \pm SE$	Sağlıklı $\bar{X} \pm SE$	p değeri
LA/Ao	1,85±0,14	1,19±0,03	0,000
E	100,50±11,13	84,18±16,40	0,229
A	66,93±6,32	72,23±10,75	0,681
E/A	1,51±0,08	1,12±0,08	0,001
DT	85,65±9,68	99,55±9,05	0,367
IVRT	28,77±4,60	70,67±5,17	0,000
E/IVRT	4,80±0,93	1,18±0,20	0,001
IVRT / (E/A)	21,14±3,65	65,87±6,65	0,000
EPSS	0,85±0,14	0,37±0,04	0,33
IVSd	0,73±0,05	0,89±0,03	0,001
LVIDd	4,05±0,28	3,14±0,17	0,045
LVPWd	0,75±0,06	0,76±0,04	0,358
EDV	84,69±16,88	40,79±5,01	0,045
IVSs	0,94±0,06	1,10±0,06	0,059
LVIDs	2,68±0,26	1,93±0,12	0,113
LVPWs	0,95±0,07	1,09±0,08	0,174
ESV	36,70±10,44	12,64±2,01	0,120
SV	48,05±6,95	25,64±3,88	0,019
EF	63,40±3,02	69,76±1,75	0,321
FS	34,83±2,37	38,34±1,38	0,339
LVIDDN	1,81±0,09	1,43±0,04	0,005

LA/Ao: Sol atrium/Aort, E: E dalgası-Erken diyastolik akış, A: A dalgası-Geç diyastolik akış, DT: Deselerasyon süresi, IVRT: İzovolümetrik relaksasyon süresi, EPSS: E noktası ile septal ayrım, IVSd: Diyastolik interventriküler septum kalınlığı, LVIDd: Diyastolik sol ventrikül iç çapı, LVPWd: Diyastolik sol ventrikül posterior duvar kalınlığı, EDV: Diyastol sonu hacim, IVSs: Sistolik interventriküler septum kalınlığı, LVIDs: Sistolik sol ventrikül iç çapı, LVPWs: Sistolik sol ventrikül posterior duvar kalınlığı, ESV: Sistol sonu hacim, SV: Atım hacmi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FS: Fraksiyonel kısalma, LVIDDN: Normalize diyastolik sol ventrikül iç çapı.

4.4. Kardiyovasküler ve Bağırsak Geçirgenliğine İlişkin Biyobelirteç Bulguları

KKY ve sağlıklı grup arasında cTnI, Nt-proBNP, CK-MB, Miyogloblin ve D-dimer olmak üzere bütün kardiyovasküler parametrelerde, istatistiksel düzeyde anlamlı farklılıklar

saptandı (Tablo 14). KKY grubunda cTnI düzeyi ortalama $19,53 \pm 4,06$ ng/ml belirlenmiş olup sağlıklı grup ortalaması olan $0,21 \pm 0,08$ ng/ml değerinden anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,001$). Nt-proBNP değeri, KKY grubunda ($83,79 \pm 5,80$ pg/ml) sağlıklı gruba ($18,00 \pm 0,00$ pg/ml) göre anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,000$). CK-MB değeri KKY grubunda $34,30 \pm 1,50$ u/l iken sağlıklı grupta $9,15 \pm 0,47$ u/l değeriyle KKY grubunda anlamlı olarak yüksektir ($p=0,000$). Miyogloblin KKY grubunda ortalama $373,34 \pm 53,68$ ng/ml belirlenmiş olup sağlıklı grup ortalaması $32,60 \pm 1,28$ ng/ml değerine göre daha yüksektir ($p=0,000$). D-dimer ölçümü de KKY grubunda ortalama $216,40 \pm 13,34$ mg/l olup, sağlıklı grup ortalaması $65,32 \pm 5,60$ mg/l'ye göre daha yüksektir ($p=0,000$). Benzer şekilde gruplar arası bağırsak geçirgenliğine ilişkin belirteçler olan zonulin ve DAO düzeyleri arasında da anlamlı düzeyde farklılık belirlendi (Tablo 15). Zonulin düzeyi KKY grubunda ortalama $14,67 \pm 1,09$ ng/ml saptanmış olup, sağlıklı grup ortalaması $1,74 \pm 0,14$ ng/ml değerine göre daha yüksektir ($p=0,000$). DAO ölçümü de KKY grubunda ortalama $5,20 \pm 0,90$ ng/ml değeri ile sağlıklı grup ortalaması $16,50 \pm 1,11$ ng/ml değerine göre daha yüksek olarak belirlendi ($p=0,000$).

Tablo 14. KKY ve sağlıklı grupta kardiyovasküler biyobelirteçler

Kardiyovasküler Biyobelirteçler	KKY $\bar{X} \pm SE$	Sağlıklı $\bar{X} \pm SE$	p değeri
cTnI (ng/ml)	$19,53 \pm 4,06$	$0,21 \pm 0,08$	0,001
Nt-ProBNP (pg/ml)	$83,79 \pm 5,80$	$18,00 \pm 0,00$	0,000
CK-MB (u/l)	$34,30 \pm 1,50$	$9,15 \pm 0,47$	0,000
Miyogloblin (ng/ml)	$373,34 \pm 53,68$	$32,60 \pm 1,28$	0,000
D-dimer (mg/l)	$216,40 \pm 13,34$	$65,32 \pm 5,60$	0,000

KKY: Konjestif kalp yetmezliği, cTnI: Kardiyak troponin-I, Nt-ProBNP: N-terminal pro B tipi natriüretik peptid, CK-MB: Kreatin kinaz miyokard bandı.

Tablo 15. KKY ve sağlıklı grupta bağırsak geçirgenliğine ilişkin biyobelirteçler

İntestinal Biyobelirteçler	KKY $\bar{X} \pm SE$	Sağlıklı $\bar{X} \pm SE$	p değeri
Zonulin (ng/ml)	14,67 $\pm$ 1,09	1,74 $\pm$ 0,14	0,000
DAO (ng/ml)	5,20 $\pm$ 0,90	16,50 $\pm$ 1,11	0,000

KKY: Konjestif kalp yetmezliği, DAO: Diamin oksidaz

4.5. İntestinal Ultrasonografi Bulguları

KKY ve sağlıklı grupta gerçekleştirilen bağırsak duvar kalınlık ölçünlerinin, gruplar arası farklılık düzeyleri istatistiksel analizlerle karşılaştırılmıştır (Tablo 16). Kolon duvar kalınlığı KKY grubunda (3,26 $\pm$ 0,08), sağlıklı (2,35 $\pm$ 0,08) gruba göre anlamlı derecede (p=0,000) yüksek bulundu. Buna karşın duodenum ve jejunum duvar kalınlıkları için gruplar arası anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı.

Tablo 16. KKY ve sağlıklı grup köpeklerde bağırsak duvar kalınlıkları

Bağırsak duvar kalınlıkları	KKY $\bar{X} \pm SE$	Sağlıklı $\bar{X} \pm SE$	p değeri
Duodenum	4,37 $\pm$ 0,14	4,09 $\pm$ 0,12	0,207
Jejunum	3,73 $\pm$ 0,14	3,44 $\pm$ 0,13	0,183
Kolon	3,26 $\pm$ 0,08	2,35 $\pm$ 0,08	0,000

KKY hastası olan köpeklerde, bağırsak duvar kalınlıkları ile ekokardiyografik parametreler arasındaki ilişki Spearman's rho korelasyon testi ile analiz edildi ve tablo 17'de gösterildi. İntestinal duvar kalınlıkları ile bazı ekokardiyografik parametreler arasında istatistiksel düzeyde anlamlı korelasyonlar belirlendi.

Duodenum duvar kalınlığı ile E dalgası arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon (r=-0,245, p<0,01), E/A oranı ile zayıf negatif korelasyon (r=-0,391, p<0,05), DT ile zayıf negatif korelasyon (r=-0,278, p<0,01), E/IVRT ile zayıf düzeyde negatif korelasyon (r=-0,340,

$p<0,01$), IVRT / (E/A) ile orta düzeyde pozitif korelasyon ($r=0,537$, $p<0,01$) ve LVIDd ile düşük pozitif korelasyon ($r=0,114$, $p<0,01$) saptandı.

Jejunum duvar kalınlığı ile LA/Ao arasında düşük negatif korelasyon ($r=-0,128$, $p<0,01$), A dalgası ile zayıf pozitif korelasyon ($r=0,150$, $p<0,01$), E/A ile zayıf negatif korelasyon ($r=0,160$, $p<0,01$), DT ile zayıf negatif korelasyon ($r=-0,064$, $p<0,01$), E/IVRT ile zayıf negatif korelasyon ($r=-0,153$, $p<0,01$), IVRT/(E/A) ile zayıf pozitif korelasyon ($r=0,345$, $p<0,01$), LVIDs ile zayıf pozitif korelasyon ($r=0,106$, $p<0,01$) ve EF ile zayıf pozitif korelasyon ($r=0,002$, $p<0,01$) belirlendi.

Kolon ile E dalgası arasında orta düzeyde pozitif korelasyon ($r=0,403$, $p<0,01$), IVRT ile zayıf negatif korelasyon ($r=-0,242$, $p<0,05$) ve E/IVRT ile zayıf pozitif korelasyon ($r=0,209$, $p<0,01$) tespit edildi.

Tablo 17. KKY’li köpeklerde ekokardiyografik parametreler ve bağırsak duvar kalınlıkları arasındaki korelasyon analizi

EKO Parametreleri	Bağırsak duvar kalınlıkları (r)		
	Duodenum	Jejunum	Kolon
LA/Ao	-0,131	-0,128**	0,448
E	-0,245**	-0,147	0,403**
A	-0,040	0,150**	0,187
E/A	-0,391**	-0,160**	0,351
DT	-0,278**	-0,064**	0,398
IVRT	0,506	0,248	-0,242*
E/IVRT	-0,340**	-0,153**	0,209**
IVRT / (E/A)	0,537**	0,345**	-0,433
EPSS	0,353	0,032	-0,245
IVSd	0,221	0,056	0,119
LVIDd	0,114**	0,043	0,125
LVPWd	0,545	0,312	-0,074
EDV	0,103	0,039	0,131
IVSs	0,186	0,133	0,248
LVIDs	0,064	0,106**	-0,013
LVPWs	0,105	0,090	0,246
ESV	0,069	0,114	-0,010
SV	0,085	-0,077	0,302
EF	0,065	0,002**	0,250
FS	0,090	0,037	0,317
LVIDDN	-0,140	-0,255	0,209

*: p<0,05, **p<0,01, r: korelasyon katsayısı

LA/Ao: Sol atrium/Aort, E: E dalgası-Erken diyastolik akış, A: A dalgası-Geç diyastolik akış, DT: Deserelasyon süresi, IVRT: İzovolümetrik relaksasyon süresi, EPSS: E noktası ile septal ayırım, IVSd: Diyastolik interventriküler septum kalınlığı, LVIDd: Diyastolik sol ventrikül iç çapı, LVPWd: Diyastolik sol ventrikül posterior duvar kalınlığı, EDV: Diyastol sonu hacim, IVSs: Sistolik interventriküler septum kalınlığı, LVIDs: Sistolik sol ventrikül iç çapı, LVPWs: Sistolik sol ventrikül posterior duvar kalınlığı, ESV: Sistol sonu hacim, SV: Atım hacmi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FS: Fraksiyonel kısalma, LVIDDN: Normalize diyastolik sol ventrikül iç çapı.

KKY’li köpeklerde MR şiddeti düzeyinin, bağırsak duvar kalınlıkları (duodenum, jejunum, kolon), kardiyovasküler biyobelirteçler (cTnI, Nt-proBNP, CK-MB, Miyogloblin ve D-dimer) ve bağırsak geçirgenliğine ilişkin biyobelirteçler (Zonulin ve DAO) üzerindeki etkisi

Kruskal–Wallis H testi ile analiz edildi (Tablo 18). MR şiddeti grupları arasında, değerlendirilen değişkenlerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı.

Tablo 18. KKY’li köpeklerde MR şiddetine göre bağırsak duvar kalınlıkları ve biyobelirteç değerlerinin karşılaştırılması

Değişken	MR Şiddeti (%) Mean rank				Ki-kare değeri	p değeri
	<30	30-50	50-70	>70		
Duodenum	13,83	16,17	7,67	11,05	3,03	0,387
Jejunum	13,75	18,50	10,83	10,79	3,24	0,356
Kolon	9,50	13,50	15,00	14,04	1,88	0,599
cTnI	16,17	9,00	15,67	11,85	2,73	0,434
Nt-proBNP	10,75	18,33	20,00	11,19	5,63	0,131
CK-MB	10,83	9,83	11,67	15,04	2,17	0,537
Miyogloblin	13,67	4,00	12,00	15,00	5,68	0,129
D-dimer	15,00	10,33	6,00	14,31	4	0,262
Zonulin	11,42	14,67	13,83	13,15	0,49	0,921
DAO	10,42	12,00	15,00	13,96	1,24	0,743

KKY: Konjestif kalp yetmezliği, MR: Mitral regürjitasyon, cTnI: Kardiyak troponin-I, Nt-ProBNP: N-terminal pro B tipi natriüretik peptid, CK-MB: Kreatin kinaz miyokard bandı, DAO: Diamin oksidaz.

KKY hastası olan köpeklerde, bağırsak duvar kalınlıkları ile kardiyovasküler (cTnI, Nt-proBNP, CK-MB, Miyogloblin ve D-dimer) ve bağırsak geçirgenliğine ilişkin intestinal biyobelirteçler (Zonulin ve DAO) arasındaki ilişki Spearman’s rho korelasyon testi ile analiz edildi ve tablo 19’da gösterildi.

Duodenum ve kolon duvar kalınlığı ile değerlendirilen herhangi bir biyobelirteç arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptanmadı.

Jejunum duvar kalınlığı ile kardiyopulmoner biyobelirteçlerden cTnI ile düşük düzeyde pozitif korelasyon ($r=0,004$, $p<0,01$) ve miyogloblin ile düşük negatif korelasyon ($r=-0,289$, $p<0,01$); intestinal biyobelirteçlerden DAO ile düşük düzeyde negatif korelasyon ($r=-0,121$, $p<0,01$) belirlendi.

Tablo 19. KKY’li köpeklerde bağırsak duvar kalınlıkları ile kardiyovasküler ve intestinal biyobelirteçler arasındaki korelasyon analizi

Biyobelirteçler	Bağırsak duvar kalınlıkları (r)		
	Duodenum	Jejunum	Kolon
cTnI	-0,059	0,004**	0,012
Nt-proBNP	-0,103	0,182	-0,055
CK-MB	-0,119	-0,090	0,110
Miyoglobin	0,113	-0,289**	-0,484
D-dimer	0,110	0,031	-0,020
Zonulin	0,205	0,109	0,191
DAO	-0,001	-0,121**	0,047

*: $p<0,05$, ** $p<0,01$, r: korelasyon katsayısı

cTnI: Kardiyak troponin-I, Nt-ProBNP: N-terminal pro B tipi natriüretik peptid, CK-MB: Kreatin kinaz miyokard bandı, DAO: Diamin oksidaz.

5. TARTIŞMA

Köpeklerde kalp hastalıkları yaygın, çok yönlü ve genellikle ölümcül sonuçlara yol açan rahatsızlıklardır (Parker ve diğerleri, 2006). 1992 yılında yapılan tahminlere göre, kardiyovasküler hastalıklar genel köpek popülasyonunun en az %11'ini etkilemektedir (Buchanan, 1992). 2009 yılında birinci basamak veteriner kliniklerine getirilen köpeklerin yaklaşık %10'unda kalp rahatsızlığı bulunduğu bildirilmiştir (Atkins ve diğerleri, 2009). 2017 yılında gerçekleştirilen daha güncel bir çalışmada, kalp hastalıklarının genel görülme oranı %1,77 olarak belirlenmiş; ancak kalp hastalığını düşündüren klinik belirtiler gösteren köpekler arasında bu oran %56,21'e kadar ulaşmıştır (Haritha ve diğerleri, 2017). Bu tez çalışması anlık dağılım ile o günkü koşullara göre prospektif boyut altına alınan 25 KKY'li köpeği içermekte olup, klinik muayeneleri gerçekleştirilen 200'ün üzerinde köpek arasından seçilmiştir.

KKY yaygın olarak, kalp fonksiyonunu zayıflatan ve konjesyona neden olan DCM (Oyama ve diğerleri, 2008) ve MKH (MacDonald ve diğerleri, 2003; Oyama ve diğerleri, 2008; Serres ve diğerleri, 2007)'ye sekonder olarak ortaya çıkmaktadır. Tez kapsamında KKY belirlenen 25 köpeğin %16'sında yalnızca DCM, %12'sinde yalnızca dejeneratif MKH, %28'ine dejeneratif MKH + DM, %44'ünde ise MMKH + DCM belirlenmiştir.

Farklı bölgelerde gerçekleştirilen retrospektif çalışmaların sonuçlarına dayanarak, KKY insidansı en yüksek belirtilen ırklar arasında; Cavalier King Charles Spaniel, Kaniş, melez, Malta köpeği, Terrier, Pinscher, Poodle, Cocker Spaniel, Daschund ve Labrador Retriever bulunmaktadır (Atkins ve diğerleri, 2009; Borgarelli ve diğerleri, 2004; Nunes ve diğerleri, 2022; Reetu ve diğerleri, 2017). Çalışmamızda KKY tanısı konulan köpekler arasında görülme sıklığı sırasıyla Melez (n=7), Terrier (n=7), Cavalier King Charles Spaniel (n=4), Golden Retriever (n=2), Labrador Retriever (n=1), Cocker Spaniel (n=1), Pekinez (n=1), Pinscher (n=1), Alman Çoban Köpeği (n=1) ve Kangal (n=1) ırklarında kaydedildi.

Çeşitli ırk, yaş ve cinsiyetten köpeklerde gerçekleştirilen büyük ölçekli bir çalışmada (n=6372), kalp hastalığı görülme sıklığının yaşa bağlı olarak değişiklik gösterdiği; en yüksek prevalansın, 5-10 yaş aralığındaki köpeklerde %50,44 olarak belirlenirken, bunu sırasıyla 10-14 yaş aralığında %25,67, 14 yaş ve üzerindeki köpeklerde %14,16 ve 5 yaş altı köpeklerde ise %9,73 olarak belirlendiği rapor edilmiştir (Haritha ve diğerleri, 2017). Başka bir çalışmada ise yedi yaş üzerindeki köpeklerde kalp hastalığı insidansının belirgin şekilde artarak %60'ın üzerine çıktığı bildirilmiştir (Atkins ve diğerleri, 2009). Yaşlı köpeklerde, kronik MKH'nın

ilerlemesi, mitral kapak dejenerasyonunun artışı ile KKY riskini yükseltmektedir (Malta ve diğerleri, 2015). KKY'nin primer sebeplerinden olan ve köpeklerde %70-75 oranla kalp hastalıkları arasında en sık görülen MKH'nın, özellikle küçük ırklarda 5 yaşın üzerinde görüldüğü belirlenmiştir (Reetu ve diğerleri, 2017). Tez çalışmamızda KKY grubu köpeklerin yaş ortalaması $10,12 \pm 0,66$ olmakla birlikte, yaş gruplarına göre dağılım sırasıyla; 5-10 yaş arası %48, 10-14 yaş arası %40, 14 yaş üstü %8 ve 5 yaş altı köpeklerin oranı %4 olarak belirlendi.

KKY'nin dişi köpeklere kıyasla erkek köpeklerde daha sık görüldüğü bildirilerek, bu durum; erkek köpeklerde MMKH'nin, daha şiddetli ve hızlı bir ilerleme göstermesi ile ilişkilendirilmiştir (Malta ve diğerleri, 2015). Büyük ölçekli bir başka çalışmada farklı kalp hastalıkları değerlendirilerek benzer şekilde erkek köpeklerde dişi köpeklere kıyasla daha yüksek olup, erkeklerde %62,83, dişilerde ise %37,17 olarak saptanmıştır (Haritha ve diğerleri, 2017). Buna karşın 498 KKY'li köpekte gerçekleştirilen retrospektif bir çalışmada, cinsiyete bağlı istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (Nunes ve diğerleri, 2022). Bizim çalışmamızda ise KKY grubu köpeklerden %56'sı dişi, %11'i erkek olarak belirlenmek ile birlikte; KKY ve sağlıklı grup arasında, cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel düzeyde anlamlı bir fark saptanmadı.

KY'ye bağlı klinik belirtiler, disfonksiyonun lokasyonuna göre farklılık gösterebilir; en yaygın görülen belirtiler arasında öksürük, siyanoz, senkop, egzersiz intoleransı ve dispne bulunmaktadır. RV'nin etkilenmesi durumunda, asites, plevral efüzyon ve ekstremitte ödem gibi bulgular sıkça görülürken, LV'nin etkilenmesi halinde ise pulmoner ödem başlıca belirti olarak ortaya çıkmaktadır (Nelson ve Couto, 2015). Kalp hastalığı olan 113 köpekte yapılan bir çalışmada, klinik bulgular sıklığına göre; egzersiz intoleransı (%67,25), öksürük (%53,98), dinlenme halinde dispne (%52,21), asites (%41,59), genel durumda kötüleşme (%38,05), anoreksi (%27,43), periferik ödem (%11,50), soluk mukozaya (%7,96), senkop (%5,31) ve siyanoz (%2,65) olarak belirlenmiştir (Haritha ve diğerleri, 2017). Bu teze dahil edilen KKY'li köpeklerin bulguları kapsamında: Köpeklerin hepsinde pulmoner ödem, %92'sinde üfürüm, %76'sında aritmi, %72'sinde öksürük, %68'inde dispne, %60'ında egzersiz intoleransı, %28'inde asites, %16'sında perikardiyal efüzyon, %12'sinde taşipne, %8'inde siyanoz, %8'inde subkutanöz ödem, %4'ünde pleural efüzyon, %4'ünde senkop, ve %4'ünde epistaksis belirlendi (Tablo 11). KKY'li köpeklerde ortalama kan basıncı değerleri sistolik 168,05 mm Hg ve diyastolik 102,77 mm Hg olarak ölçülmekle birlikte hastaların %83,33'ünde hipertansiyon gözlemlendi.

KY sınıflandırmasına yönelik birçok bülten olmasına rağmen, KKY için veteriner tıpta bir konsensus bulunmamaktadır. İnsan tıbbında ise birkaç farklı sınıflandırma söz konusudur (CONSENSUS Trial Study Group, 1987; Heidenreich ve diğerleri, 2022; Vasan ve Xanthakis, 2016). Bu kılavuzların incelenmesi neticesinde bu tez çalışmasında Efor düzeyine göre semptomların şiddetine dayalı, ventriküler disfonksiyonun lokalizasyonuna göre ve EF temelli sınıflandırmalara ilaveten ventriküler disfonksiyon tipi ve radyografik olarak kalp yetmezliği bulgularının varlığını değerlendiren sınıflandırmalar gerçekleştirildi (Tablo 1). Major sınıflandırma, ventriküler disfonksiyon tipi ve radyografik kalp yetmezliği (KKY) bulgularının varlığına göre yapıldı. Sistolik disfonksiyon saptanan 9 olgunun tamamında radyografik KKY bulgularının bulunduğu (Grup 1, n=9), buna karşın radyografik bulgu göstermeyen sistolik disfonksiyonlu olguya rastlanmadığı (Grup 2, n=0) beflirlendi. Diyastolik disfonksiyonu olan tüm olgularda da (n=18), radyografik KKY bulguları saptandı (Grup 3) ve radyografik bulgu olmaksızın seyreden diyastolik disfonksiyonlu olgu bulunmadı (Grup 4, n=0). İlaveten 2 hasta hem sistolik hem diyastolik disfonksiyon eşliğinde KKY radyografik bulguları göstermekte olup iki farklı grupta da (Grup 1,3) yer aldı. Majör sınıflandırmada diyastolik disfonksiyon saptanan olguların sayısı, sistolik disfonksiyon gösteren olgulara kıyasla daha yüksek bulundu. Diğer sınıflandırmalar ise minör sınıflandırma adı altında gerçekleştirildi. Efor düzeyine göre değerlendirildiğinde. olguların %76'sında (n=19) istirahatte KKY semptomları mevcut olup, %12'si (n=3) sıradan eforla, %8'i (n=2) normalin üstünde eforla ve yalnızca %4'ü (n=1) normalin altında eforla semptom göstermekteydi. Bu dağılım, olguların çoğunun ileri evre KKY olduğunu gösterir niteliktedir. Ventriküler disfonksiyon lokalizasyonuna göre hastaların izole LV disfonksiyonu %60 oranında (n=15), biventriküler disfonksiyon %40 oranında (n=10) tespit edildi. İzole RV yetmezliği gösteren olguya rastlanmadı (n=0). Bu sonuç, çalışmada sol kalp etkileniminin baskın olduğunu ortaya koydu. EF temelinde yapılan değerlendirmede, olguların %76'sında (n=19) EF'nin >%50 olduğu ve bunun korunmuş EF'li KY ile uyumlu olduğu belirlendi. Orta derecede EF azalışı (%40–50) %16 oranında (n=4), ciddi EF azalışı (<%40) ise %8 oranında (n=2) tespit edildi. Söz konusu gruplandırmaların sonucunda olguların büyük çoğunluğunda diyastolik disfonksiyon, korunmuş EF, istirahatte semptom varlığı ve LV yetmezliği görülmekteydi. Fakat bu sınıflandırmalarda yer alan KKY olgularının heterojen yapısı, hasta sayısının sınırlı olmasından kaynaklanmaktadır. Büyük ölçekli araştırmalarla değerlendirilmesi önerilmektedir.

Bir başka sınıflandırma ise başlıca KKY nedenlerinden olan DCM ve MKH'ye bağlı gelişen MR'nın şiddetinin değerlendirilmesine göre gerçekleştirildi (Tablo 2). KKY'li

köpeklerin 6'sında <%30, 3'ünde %30-50, 3'ünde %50-70 ve 13'ünde >%70 düzeylerinde MR belirlendi. KKY ve sağlıklı köpekler arasında MR varlığına ilişkin dağılım anlamlı düzeyde farklı olarak belirlenmesine rağmen, MR şiddeti düzeyi ile bağırsak duvar kalınlıkları, kardiyovasküler biyobelirteçler ve bağırsak geçirgenliğine ilişkin biyobelirteçler değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı. Bu durumun, çalışmanın sınırlı örneklem büyüklüğü kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.

KKY tanısı, hastanın öyküsü ve fizik muayene bulgularıyla birlikte torasik radyografi, doppler ekokardiyografi ve kardiyak biyobelirteçlerin bütüncül bir şekilde değerlendirilmesi ile konulur (Keene ve diğerleri, 2019). Bu çalışmada mevcut tüm imkanlar seferber edilerek ilişkili tüm analizler gerçekleştirildi.

VKS değerinin, KKY'nin başlamasından önceki 6-12 aylık dönemde en hızlı artışı gösterdiği bildirilmiştir (Lord ve diğerleri, 2010, 2011). İncelenen 24 köpeğin 23'ünde, VKS'deki artış hızı KKY'nin hemen öncesindeki dönemde en yüksek seyrettiği ve tüm köpeklerde en yüksek VKS değerinin KKY tanısının konduğu anda saptandığı belirlenmiştir (Lord ve diğerleri, 2010). MKH'si ve kardiyojenik pulmoner ödemi bulunan köpeklerin ortalama VKS değeri çoğu ırk için normal kabul edilen üst sınır olan 10,5'in (Buchanan, 2000) üzerinde belirlenmiştir (Guglielmini ve diğerleri, 2009). Çalışmamızda KKY grup köpeklerde VKS ortalaması $11,89 \pm 0,25$ olarak literatür bazındaki referans değerlerin üstünde belirlendi.

Radyografilerde kaudodorsal olarak yer alan perihilar anatomik dağılım, genellikle sol taraflı KKY için tipik olarak kabul edilmektedir (Thrall, 2012). Akut KKY'li köpeklerde gerçekleştirilen bir çalışmada akciğer radyografilerinde en sık gözlenen desenler, %67 oranında interstisyel ve %33 oranında karışık interstisyel-alveoler yapıda belirlenmiştir. Ayrıca, KKY'li köpeklerin yaklaşık üçte birinde tutulum asimetrik ve fokal bir dağılım göstermekte olup, bu bulguların tamamı sağ kaudal akciğer lobunda lokalize şekilde gözlemlenmiştir (Diana ve diğerleri, 2009). Çalışmamızda KKY'li köpeklerin hepsinde sol kalp yetmezliğini gösteren pulmoner ödeme ilişkin interstisyel opasite, %64'ünde LA komşuluğunda belirginleşen pulmoner venler, %28'inde asites nedenli abdomende sıvı opasitesi ve buzlu cam görünümü ve %4'ünde kaudal vena dilatasyonu ve plevral fissürlerin görünümü gözlemlendi.

KKY'li köpeklerde miyokardiyal fonksiyonun değerlendirilmesi amacıyla gerçekleştirilen M-mod ekokardiyografik değerlendirmeler; LV dilatasyonu, EF, FS değerlerinde ve kardiyak debide azalmayı göstermiştir (Rao ve diğerleri, 2008). Benzer bulguları belirten başka bir çalışmada DCM ile ilişkili KKY'de hastaların hayatta kalma

sürelerinin, EF indeksleriyle korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Sisson ve Thomas, 1995). Cavalier King Charles Spaniel’lerde yapılan güncel bir çalışma, LA ve LV’deki hızlı diltasyonun yalnızca KKY’nin başlangıcından önceki son yılda gerçekleştiğini ve bu artış hızının yaklaşan dekompanseasyonun bir göstergesi olabileceğini ortaya koymuştur (Lord ve diğerleri, 2010). Çalışmamızda KKY grubunda sağlıklı gruba oranla LV’ye ilişkin parametrelerden IVSd, EDV, SV ve LVIDDN değerlerinde anlamlı düzeyde farklılık belirlendi. IVSd değeri, KKY grubunda ($0,73\pm0,05$) sağlıklı gruba ($0,89\pm0,03$) oranla anlamlı düzeyde daha düşük ($p=0,001$); EDV değeri KKY grubunda ($84,69\pm16,88$) sağlıklı gruba ($40,79\pm5,01$) oranla anlamlı düzeyde daha yüksek ($p=0,045$); SV değeri KKY grubunda ($48,05\pm6,95$) sağlıklı gruba ($25,64\pm3,88$) göre anlamlı düzeyde daha yüksek ($p=0,019$) ve LVIDDN değeri, KKY grubunda ($1,81\pm0,09$) sağlıklı gruba ($1,43\pm0,04$) göre anlamlı düzeyde daha yüksek ($p=0,005$) olarak belirlendi. EPSS, LVPWd, IVSs, LVIDs, LVPWs, ESV, EF ve FS parametrelerinde ise KKY ve sağlıklı grup arasında istatistiksel düzeyde anlamlı bir farklılık belirlenmedi.

KKY tanısında ekokardiyografik değerlendirmede E/IVRT oranı, transmitral E dalga hızı ve LA/Ao oranı gibi kardiyak fonksiyon göstergeleri incelenmektedir (Keene ve diğerleri, 2019; Kim ve Park, 2015; Schober ve diğerleri, 2010). LA/Ao oranı, MR şiddetini değerlendirmede önemli bir parametredir ve özellikle MMKH’ye bağlı KKY’de yükselmektedir (Borgarelli ve diğerleri, 2008; Keene ve diğerleri, 2019; Vatnikov ve diğerleri, 2020). Bu artış, kardiyak yeniden şekillenme ve hacim yüklenmesi sonucu LA ve ventriküllerde genişleme ile açıklanmaktadır (Kim ve diğerleri, 2018). Ayrıca LA/Ao oranı prognozda kritik öneme sahiptir (Hansson ve diğerleri, 2002). Çalışmamızda KKY ve sağlıklı köpekler arasında MR varlığına ilişkin anlamlı düzeyde bir fark belirlenmesine rağmen MR şiddetine göre istatistiksel düzeyde anlamlı bir fark saptanmadı. LA/Ao oranı KKY’li grupta ortalama $1,85\pm0,14$ ile sağlıklı grup ortalamasına ($1,19\pm0,03$) oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p=0,000$) yüksek belirlendi.

LV dolum basıncındaki artış, etiyolojisinden bağımsız olarak KKY’nin karakteristik hemodinamik bir özelliğidir (Guyton ve Lindsey, 1959; Ohno ve diğerleri, 1994). Ventrikül dolumu, atriyum ve ventrikül arasındaki basınç farkıyla başlar ve bu süreçte erken dolum fazı E dalgasıyla, atriyum kasılmasıyla gerçekleşen geç dolum ise A dalgasıyla temsil edilir (Leomil Neto ve Ribeiro, 2020). KKY’de ön yük artışı, E dalgasının hızını yükselterek sol ventrikül dolum basıncının arttığını göstermektedir (Schober ve diğerleri, 2010). E dalgası yüksekliğinin, MMKH’li köpeklerde sağkalım öngörüsü olabileceği bildirilmiştir (Baron Toaldo ve diğerleri, 2018; Sargent ve diğerleri, 2015), ancak tek başına yeterli olmayıp IVRT

ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (Baron Toaldo ve diğerleri, 2018). Diyastolik fonksiyon değerlendirmesinde IVRT, yani aort kapağının kapanışı ile E dalgası başlangıcı arasındaki süre, önemli bir parametredir. IVRT kısalması, tanımı gereği ileri düzey diyastolik disfonksiyon ve artmış dolum basıncı ile ilişkili olup; KKY'ye özgü olduğu düşünülen karakteristik bir transmitral akım paterni olan, kısıtlayıcı LV dolumunun temel bir bileşeni olarak kabul edilmektedir (Appleton ve diğerleri, 1988; Ohno ve diğerleri, 1994; Olson ve diğerleri, 2006). Kardiyak dekompanseasyonun değerlendirilmesinde E/IVRT oranı kullanılır, çünkü bu oran dolum ve gevşeme basınçlarının etkisini dengeleyerek ventriküler dolum basıncını daha doğru yansıtmaktadır (Schober ve diğerleri, 2010). Bu parametrenin yüksekliği, MMKH ve DCM'li köpeklerde gözlenmiştir (Bonagura ve Schober, 2009; Schober ve diğerleri, 2010). E dalga hızı ile IVRT arasındaki oranın, MKH'li köpeklerde KKY'nin tanımlanması için optimum Doppler indeksi olduğu gösterilmiştir (Schober ve diğerleri, 2010).

Bu tez çalışmasında KKY grubunda sağlıklı gruba oranla, diyastolik disfonksiyon parametrelerinden E/A, IVRT, E/IVRT ve IVRT/(E/A) değerlerinde anlamlı düzeyde farklılık belirlendi. E/A değeri, KKY grubunda ($1,51 \pm 0,08$) sağlıklı gruba ($1,12 \pm 0,08$) oranla daha yüksek ($p=0,001$); E/IVRT değeri KKY grubunda ($4,80 \pm 0,93$) sağlıklı gruba ($1,18 \pm 0,20$) göre daha yüksek ($p=0,001$); IVRT değeri, KKY grubunda ($28,77 \pm 4,60$) sağlıklı gruba ($70,67 \pm 5,17$) göre daha düşük ($p=0,000$) ve IVRT/(E/A) değeri KKY grubunda ($21,14 \pm 3,65$) sağlıklı gruba ($65,87 \pm 6,65$) daha düşük ($p=0,000$) olarak saptandı.

Bu tez kapsamında değerlendirilen KKY'li ve sağlıklı köpekler arasında, LV'nin fonksiyon göstergelerinden olan EF ve FS değerlerinin istatistiksel düzeyde anlamlı olmayıp; KKY hastalarında LV dilatasyonunu gösteren LVIDDN değerinin yüksek, diyastolik disfonksiyon belirteçlerinden E/A ve E/IVRT değerinin yüksek, IVRT ve IVRT/(E/A) değerinin daha düşük oluşu; bu çalışmaya dahil edilen KKY hastalarının büyük çoğunluğunda korunmuş EF değerleri ($>40\%$) ile sistolik disfonksiyon olmaksızın diyastolik fonksiyonun mevcudiyeti ile ilişkilendirildi.

Önceki bir çalışmada MKH'ye bağlı KKY olan köpeklerin 40% 'ında ölçülebilir düzeyde cTnI tespit edilmiştir. Her ne kadar taburcu edilen köpeklerin kısa vadeli sağkalımında belirgin bir fark bulunmasa da uzun vadeli sağkalım açısından cTnI düzeyine göre anlamlı farklılık gözlenmiştir. Tespit edilebilir cTnI düzeyine sahip köpeklerin medyan sağkalım süresi 67,5 gün iken, tespit edilemeyenlerin süresi 390 gün olarak kaydedilmiştir. Sunum sonrası kısa sürede ölçülen cTnI düzeylerinin, MKH'ye bağlı ileri evre KKY'li köpeklerde prognozu öngörmede faydalı olabileceği bildirilmiştir (Linklater ve diğerleri, 2007). Mitral yetersizliğe bağlı KKY

gelişen köpeklerde dolaşımdaki cTnI düzeylerinin, nekropside saptanan miyokardiyal hasarı yansıtip yansıtamayacağını araştırılmıştır. Bulgular, cTnI düzeylerinin LVID ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Falk ve diğerleri, 2013). Bu durum ventriküler dilatasyonun miyokardiyal stres ve hücrel hasarla bağlantılı olduğunu ve dolaşımdaki cTnI artışının bu kardiyak hasarı biyokimyasal olarak yansıtabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda KKY grubunda cTnI düzeyi ortalama $19,53 \pm 4,06$ ng/ml belirlenmiş olup sağlıklı grup ortalaması olan $0,21 \pm 0,08$ ng/ml değerinden anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,001$).

Nt-proBNP, pro-B-tipi natriüretik peptidin parçalanmasıyla oluşur ve kardiyak basınç, duvar stresi, anjiyotensin II, hipoksi ve sempatik ton artışı gibi durumlara yanıt olarak üretilir. Bu nedenle, serum Nt-proBNP konsantrasyonları, KKY'yi teşhis etmek için potansiyel tanı araçları arasında yer almaktadır (Braunwald, 2008; de Bold ve diğerleri, 2001; Maisel ve diğerleri, 2008). Nt-proBNP biyobeliteci, dispnenin kardiyak ve pulmoner nedenlerini ayırt etmede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (Alibay ve diğerleri, 2005; Januzzi ve diğerleri, 2005). KKY kaynaklı solunum semptomları gösteren köpeklerin serum Nt-proBNP seviyelerinin, primer solunum yolu hastalıkları bulunan köpeklerden belirgin şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır (Boswood ve diğerleri, 2008). Wess ve diğerleri (2007), plazma Nt-proBNP konsantrasyonunun >520 pmol/L olmasının, kalp hastalığına sahip 19 köpek ile solunum yolu hastalığı olan 57 köpek arasında %94,7 duyarlılık ve %96,2 özgüllükle ayırım yapabildiğini belirlemişlerdir. Fine ve diğer araştırmacılar (2008), 46 köpeği içeren bir çalışmada, serum veya plazma Nt-proBNP düzeyinin $>1,400$ pmol/L olmasının, kalp yetmezliği olan köpeklerin %92'sinin doğru şekilde tespit edilmesine olanak sağladığını bildirmişlerdir. Boswood ve ekibi (2008), plazma Nt-proBNP konsantrasyonunun >210 pmol/L olmasının, kalp hastalığı ve solunum yolu hastalığı bulunan köpekler arasında %85,5 duyarlılık ve %82,4 özgüllükle ayırım yapılmasını sağladığını ifade etmiştir. Januzzi ve arkadaşları (2005) ise, dolaşımdaki Nt-proBNP konsantrasyonunun >900 pg/mL olmasının, akut konjestif kalp yetmezliği olan 600 hastada %87 duyarlılık, %86 özgüllük ve %94 AUC ROC sağladığını raporlamışlardır. 900 pmol/L'nin altındaki Nt-proBNP değerlerinin solunum yolu hastalıkları için yüksek spesifikliğe sahip olduğu, 1800 pmol/L'nin üzerindeki değerlerin ise konjestif kalp yetmezliği için yüksek spesifikliğe sahip olduğu belirtilmiştir. Ancak, bu değerler arasındaki Nt-proBNP düzeylerinin (900 ile 1800 pmol/L arasında) daha sınırlı klinik anlam taşıdığı ve bu nedenle daha dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (Mark ve Singletary, 2001). MMKH kaynaklı KKY'li köpeklerde yapılan bir gözlemsel çalışmada, KKY'nin ilk tanısının ardından 7-30 gün içinde plazma Nt-proBNP konsantrasyonları <965

pmol/L olan köpeklerin, Nt-proBNP konsantrasyonları ≥ 965 pmol/L olanlara göre anlamlı şekilde daha uzun kardiyak sağkalım sürelerine sahip olduğu belirlenmiştir (Wolf ve diğerleri, 2012). Çalışmamızda Nt-proBNP değeri, KKY grubunda ($83,79 \pm 5,80$ pg/ml) sağlıklı gruba ($18,00 \pm 0,00$ pg/ml) göre anlamlı düzeyde daha yüksek olarak belirlendi ($p = 0,000$). Yukarıda geniş literatür konsensusu ile bahis konusu olduğu üzere yükselen Nt-proBNP düzeyleri, duvar stresi ve KKY ile ilişkide olabilir. Bağırsak-kalp ekseninde gerçekleştirilen bu tez çalışması kapsamında, biyobelirteç kullanımı ile kanıta dayalı veri tabanına destek sağlamaktadır.

KKY bulunan üç köpekte kardiyak yapıdaki patolojik değişiklikler ile birlikte kardiyak hasar biyobelirteçlerinin değerlendirildiği bir vaka raporunda (Ok ve diğerleri, 2010), Radyografik ve ultrasonografik incelemelerde tüm olgularda sağ ve sol kalpte belirgin dilatasyon saptanmış: nekropside RV hipertrofisi, pulmoner ödem ve seröz efüzyon izlenmiştir. cTnI ($0,40 - 2,11$ µg/L) ve CK-MB ($3,2 - 6,4$ µg/L) düzeylerinde belirgin bir artış tespit edilmiştir. Çalışmanın sonucunda cTnI ve CK-MB düzeylerindeki artışın, sadece akut miyokardiyal hasarla sınırlı kalmayıp, kronik kalp hastalıklarında da gözlemlenebileceği bildirilmiştir (Ok ve diğerleri, 2010). KKY bulunan ve sağlıklı köpeklerde serum CK-MB düzeyleri karşılaştırılarak, CK-MB'nin kalp hastalığının tanısı ve evrelemesindeki potansiyel rolü araştırılmıştır. Kalp hastalığı olan köpekler, Canine Heart Failure International Expert Forum (CHIEF) sınıflandırma sistemine (Atkins ve diğerleri, 2009) göre altı farklı evreye ayrılmıştır (Sınıf A–D). CK-MB düzeylerinde, kalp hastalığı bulunan köpeklerde sağlıklı bireylere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p \leq 0,01$) gözlemlenmiştir. Bu artış, özellikle perakut (1 gün), akut (2–5 gün) ve subakut (5–7 gün) dönemlerde belirgin olmuştur. Ancak hastalık süresi uzadıkça CK-MB düzeylerinde azalma saptanmış ve ileri evre KKY (özellikle Sınıf D) olan köpeklerde sağlıklı köpeklere göre anlamlı olmayan düzeyler ölçülmüştür. Bulgular, CK-MB'nin KKY'nin erken evrelerinde miyokardiyal hasarın biyobelirteci olarak değerlendirilebileceğini, ancak kısa serum yarı ömrü nedeniyle hastalık ilerledikçe tanısız değerinin azalabileceğini göstermektedir (Sagar ve diğerleri, 2021). CK-MB, hücre sitozolünde bulunan ve esas olarak lenfatik dolaşıma geçen, ardından sistemik dolaşımdan hızlı şekilde elimine edilen bir enzimdir. Köpeklerde CK-MB'nin plazmadaki biyolojik yarı ömrünün yaklaşık 2 saat 24 dakika olduğu rapor edilmiştir (Billadello ve diğerleri, 1989). Tez çalışmamız kapsamında KKY'li köpeklerde CK-MB değeri ortalama $34,30 \pm 1,50$ u/l değeri ile sağlıklı gruba ($9,15 \pm 0,47$ u/l) oranla anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p = 0,000$). Ön göğüs ağrısı bulunan insanlarda normalin aksine (kanda tespit edilemez ya da çok düşük konsantrasyonlarda seyreder) yükselen CK-MB seviyeleri kalp krizine işaret

etmektedir. Azalan, yeniden artan CK-MB seviyeleri ise ikincil kalp atağı ya da süregelen kalp hasarı olarak yorumlanmaktadır (Hamm, 1994; Peela ve diğerleri, 2010). Çalışmamızda CK-MB ölçümleri tekrarlanamadığından, tek ölçüm gerçekleştirilmiş dolayısıyla elde edilen yüksek değerler mevcut kalp hasarı olarak yorumlanmıştır.

Sadece kalp ve oksidatif iskelet kaslarında bulunan miyogloblin, düşük molekül ağırlıklı bir hemoproteindir (Ordway ve Garry, 2004). Mİ ve rabdomiyolizin ilk göstergelerinden biri olan miyogloblin, kas hasarını takiben hızla kan dolaşımına salınır (Aydın ve diğerleri, 2019). Diğer belirteçlerle karşılaştırıldığında, serum düzeyleri erken yükselir ve daha hızlı normale döner (Woo ve diğerleri, 1995). İlk saatlerde miyogloblinüri, CK-MB'den daha hassas bir belirteçtir (Fan ve diğerleri, 2017). Hızlı kan temizliği, tekrarlayan miyokard enfarktüslerini belirlemeye yardımcı olur (Hasić ve diğerleri, 2006). Bununla birlikte, miyokardiyal ve iskelet kası miyogloblinleri ayırt edilemediği için özgüllüğü sınırlıdır (Montague ve Kircher, 1995). Spesifite eksikliği nedeniyle negatif bulgular daha önemli kabul edilmekle birlikte, Mİ'nin ilk 30 dakikasında kardiyak hasarın erken teşhisinde hala faydalıdır (Klocke ve diğerleri, 1982). Bu tez çalışmasında, KKY belirlenen köpeklerdeki serum miyogloblin düzeylerinin ($373,34 \pm 53,68$), sağlıklı kontrol grubuna ($32,60 \pm 1,28$) kıyasla, istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,00$) düzeyde belirgin olarak yüksek olduğu saptandı. Bu bulgu miyogloblinin yalnızca akut ME durumlarında değil, KKY'de mevcut olan miyokardiyal stres ve hasar ilişkili kronik kardiyak disfonksiyonun süregeldiği olgularda da kan dolaşımına salınarak; serum miyogloblin konsantrasyonlarındaki artışa neden olduğunu düşündürmektedir.

DCM (n=14) ve MKH (n=20) nedeniyle KKY gelişmiş 34 köpek ve 23 sağlıklı kontrol köpeğinde hemostatik biyobelirteçlerdeki değişimler ve bu değişikliklerin ölüm riskini öngörüp öngöremeyeceği araştırılmıştır. Plazma fibrinojen ve D-dimer düzeyleri, antitrombin ve protein C aktivitesi ile trombin-antitrombin kompleksi (TAT) düzeyleri ölçülmüştür. Sonuçlara göre, KKY'li köpeklerde kontrol grubuna kıyasla fibrinojen, D-dimer ve TAT düzeylerinde anlamlı artış, antitrombin ve protein C aktivitesinde ise anlamlı azalma saptanmıştır. Ancak, bu biyobelirteçlerin hiçbirisi ölüm riski ile ilişkili bulunmamıştır (Tarnow ve diğerleri, 2007). Kardiyovasküler hastalığı olan insanlarda D-dimer ve fibrinojen düzeylerinin etiyolojiden bağımsız olarak yükseldiği (Cugno ve diğerleri, 2004; Jafri ve diğerleri, 1993; Sbarouni ve diğerleri, 1994) ve bu biyobelirteçlerin mortalite ile kardiyovasküler riskin öngörülmesinde değerli olduğu gösterilmiştir (Jafri, 1997). MKH nedeniyle KKY olan 58 köpek ile 50 sağlıklı kontrol köpeğinde, hemostatik parametreler (protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen, D-dimer, antitrombin III, protein C, faktör VII ve VIII) ve hematolojik

ölçümler (hematokrit, trombosit sayısı, toplam plazma proteini, albümin) arasındaki değişimler değerlendirilmiştir. Sonuçlara göre, KKY grubunda D-dimer düzeylerinde anlamlı bir artış gözlenmiş; KKY'nin fonksiyonel sınıfı yükseldikçe D-dimer ve fibrinojen seviyelerinin belirgin şekilde arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca, D-dimer konsantrasyonları ile toplam plazma protein düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (Prihirunkit ve diğerleri, 2014). Diğer araştırmaların aksine, Nelson ve Andreasen (2003) tarafından yürütülen çalışmada ise, KKY'li köpeklerin D-dimer düzeylerinde, kontrol grubu ve tromboembolik hastalık tanısı konmuş köpeklerle karşılaştırıldığında anlamlı bir artış saptanmamıştır. Retrospektif bir vaka-kontrol çalışmasında, sağ KKY'ye bağlı asitesi bulunan köpeklerde, plazma D-dimer düzeyi normal sınırlar içinde olmasına rağmen fibrin-fibrinojen yıkım ürünlerinin (FDP) yüksek olduğu uyumsuz sonuçların sık görüldüğü ve bu durumun hipofibrinojenemiyle ilişkili olduğu belirlenmiştir. Sağ KKY'li köpeklerden oluşan grup 1'de, bu uyumsuzluğun ve eşlik eden hipofibrinojeneminin prevalansı, kalp hastalığı olmayan (grup 2) ve sol KKY'li köpeklerden (grup 3) anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bulgular, sağ KKY ve asites varlığının primer hiperfibrinolitik durum riskini artırabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Zoia ve diğerleri, 2012). Tez çalışmamızda D-dimer seviyeleri, KKY grubunda ortalama $216,40 \pm 13,34$ mg/l olup, sağlıklı grup ortalaması $65,32 \pm 5,60$ mg/l'ye göre daha yüksek olarak belirlendi ($p = 0,000$). Negatif prediktif değeri çok yüksek olan D-dimer, çalışma kapsamına alınan KKY'li köpeklerde belirgin şekilde artış olduğundan kardiyovasküler ve trombo-vasküler değişikliklerle ilişkili olabileceğine yorumlandı.

KY'ye ilişkin çalışmalar veteriner hekimliğine nazaran tıp hekimliği alanında yoğunlaştığından tartışmada bu alana ağırlık verilecektir. KY hastalarında, özellikle bağırsak mikrosirkülasyonunda önemli bozulmalar gözlemlenmektedir. Bu durum, azalmış perfüzyon, artan konjesyon ve sempatik aracılı vazokonstriksiyon nedeniyle ortaya çıkmaktadır (Kamo ve diğerleri, 2017a). Çölyak gövdesinin ve mezenterik arterlerde kan akışının azaldığı, özellikle kaşektik hastalarda ultrasonografik ölçümlerle belirginleştiği bildirilmiştir (Sandek ve diğerleri, 2014). Bağırsak mikrosirkülasyonundaki bu bozulmalar lokal ödem, mukozal malabsorpsiyon ve bariyer işlevinde zayıflamaya yol açabilmektedir (Sandek ve diğerleri, 2007). Hayvan çalışmalarına göre, düşük kan oksijen seviyeleri, bağırsak mukozasında asidozise yol açarak bariyer fonksiyonunun bozulmasına ve geçirgenliğin artmasına neden olmaktadır (Fruhwald ve diğerleri, 2007). Artan bağırsak geçirgenliği, kronik hastalıkların seyrini etkileyen önemli bir faktör olarak öne çıkmakta; patojenik, toksik ve immünojenik maddeler, lokal ve sistemik bağışıklık yanıtlarını aktive etmektedir (Lerner ve diğerleri, 2021). KY'deki inflamasyonun

temel kaynaklarından birinin, bağırsaktan sistemik dolaşıma geçen endotoksinler olduğu öne sürülmektedir (Anker ve diğerleri, 1997b). Ayrıca endotoksinlerin kardiyomiyositlerde apoptoz, hipertrofi ve fibrozise yol açtığı, bu süreçte proinflamatuvar sitokinlerin önemli rol oynadığı bildirilmiştir (Mann, 2015). Hepatik venöz kandaki endotoksin seviyelerinin, sol ventrikül venöz kan seviyelerinden daha yüksek olması, endotoksinlerin bağırsaktan dolaşıma geçtiğini gösteren önemli bir bulgudur (Peschel ve diğerleri, 2003). Ayrıca, proinflamatuvar sitokinlerin, bağırsak epitel bariyerinin aşırı geçirgenliğe neden olarak fonksiyonel bozulmalara yol açtığı tespit edilmiştir (Sandek ve diğerleri, 2007). Bağırsak mukozal bozulması ile KY arasında çift yönlü bir ilişki öne sürülmüştür; artan bağırsak geçirgenliği, kalp disfonksiyonunu tetikleyerek bağırsak kan akışını azaltır ve bu durum mukozal hasarı daha da kötüleştirir (Lewis ve Taylor, 2020). Bu tez çalışmamızda KY'li köpeklerde intestinal morfolojik değişikliklerin görüntülenmesi adına 'kalp-bağırsak eksen'i odaklı USG görüntüleme mümkün kılınmıştır. Yine literatürle desteklendiği hali ile gerek kardiyovasküler gerekse intestinal değişimlere ait biyobelirteçler irdelenmiştir.

Zonulin, bağırsak geçirgenliğini artırarak sinyal iletim kaskatını tetikler (Fasano, 2012) ve bariyer disfonksiyonu, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, ateroskleroz ve ME gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Lewis ve Taylor, 2020). Serum LPS ve zonulin, bağırsak bariyer fonksiyonu ve geçirgenliğinin önemli göstergeleri olup, hipertansif KY olan farelerde bu moleküllerin düzeylerindeki artışla paralel olarak kolonik mukozal bütünlük kaybı ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu tespit edilmiştir (Li ve diğerleri, 2021). Bağırsak geçirgenliğinin, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini araştıran bir insan çalışmasında; bağırsak geçirgenliğini düzenleyen molekül olan zonulin ile, iskemik ve iskemik olmayan KY arasındaki ilişki araştırılmıştır. Ellidokuzar KY hastası ve sağlıklı kontroller üzerinde yapılan çalışmada ekokardiyografi, kısa fiziksel performans testi, plazma zonulin ve CRP ölçümleri yapılmıştır. Sonuçlar KY hastalarında plazma zonulin ve CRP seviyelerinin önemli ölçüde arttığını göstermiştir. Zonulin seviyeleri, LVIDs ile pozitif, LV EF ile negatif ilişki göstermiştir. Ayrıca KY hastalarında zonulin seviyeleri, fiziksel performans ölçümleriyle negatif korelasyon göstermiştir. Sonuç olarak, kronik KY olan hastalarda, plazma zonulin seviyelerinin, kardiyak yeniden şekillenme ve fiziksel performans üzerinde belirleyici bir etkisi olduğu bildirilmiştir (Ahmad ve diğerleri, 2022). Çalışmamızda yer alan KKY grubu köpeklerde zonulin seviyeleri ortalama $14,67 \pm 1,09$ ng/ml saptanarak, sağlıklı gruba ($1,74 \pm 0,14$ ng/ml) kıyasla daha yüksek seviyelerde tespit edildi ($p=0,000$). Bu bulgular çalışmamıza dahil edilen köpeklerde KKY ile çift yönlü ilişkide bağırsak permeabilite artışı ile geçirgen bağırsağa

yönelik etiyolojik değerlendirmeyi mümkün kılmıştır. KKY'li köpeklerde bağırsak geçirgenliğinin arttığını söylemek isabetli olacaktır. Bu tez çalışması kalp-bağırsak eksenini kanıt niteliğinde literatürde gerekli yerini alacaktır.

Kardiyovasküler hastalıklar ile artmış bağırsak geçirgenliği arasındaki ilişki değerlendiren bir meta-analiz çalışmasında, 1,321 katılımcının yer aldığı 13 çalışma analiz edilmiştir. Sonuçlar kardiyovasküler hastalığı olan insanlarda, sağlıklı kontrollere kıyasla intestinal geçirgenlik belirteçlerinin (lipopolisakkarit, D-laktat, zonulin, serum DAO vb.) anlamlı şekilde yüksek olduğu göstermiştir. Özellikle zonulin ve DAO düzeylerindeki artışın, bağırsak bariyer bütünlüğündeki bozulmayı güçlü biçimde desteklediği bildirilmiştir. Elde edilen veriler, bu geçirgenlik belirteçlerinin kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavi süreçlerinde biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür (Xiao ve diğerleri, 2024). Çalışmamızda DAO seviyeleri KKY grubunda ortalama $5,20 \pm 0,90$ ng/ml değeri ile sağlıklı grup ortalama $16,50 \pm 1,11$ ng/ml değerine göre daha yüksek olarak belirlendi ($p=0,000$). Elde ettiğimiz bulgular yüksek DAO seviyelerinin intestinal mukozal hasarlanma ve histamin degradasyonundaki azalmayla ilişkide olan KKY'ye işaret etmektedir.

Yapılan literatür taraması sonucunda daha önceden gerçekleştirilen KY veya KKY olan köpeklerde hatta hayvanlarda 1 adet GİS USG çalışması (Ural ve diğerleri, 2024) dışında başka herhangi bir araştırma belirlenmemiştir. İnsanlarda ise bu konuya dair bazı çalışmalar mevcuttur. KKY'ye bağlı azalmış intestinal perfüzyon ve mikrosirkülasyon bozuklukları, bağırsak duvarında lokal ödemle sonuçlanmakta ve bu durum intestinal geçirgenliğin artmasına zemin hazırlamaktadır (Sandek ve diğerleri, 2007). Bu fizyopatolojik mekanizmaları araştıran bir çalışmada, KKY'li 224 hastada intestinal vasküler hemodinamik parametreler incelenmiş ve portal venöz konjesyon ile intestinal ödemin, hem KKY şiddeti hem de kötü prognozla anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu değişikliklerin sağ kalp disfonksiyonuyla korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (Ikeda ve diğerleri, 2018). Benzer şekilde, Ikeda ve meslektaşlarının (2016) yürüttüğü bir başka çalışmada, LV diyastolik disfonksiyonun ilerleyişinin kolon duvar kalınlığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bağırsak geçirgenliğinin fonksiyonel sonuçlarını değerlendiren bir çalışmada (Sandek ve diğerleri, 2007) ise, 22 kronik KY hastasında transkutan sonografi ile bağırsak duvar kalınlığı, laktuloz-mannitol testi ile ince bağırsak geçirgenliği, sukraloz testi ile kalın bağırsak geçirgenliği değerlendirilmiş ve ayrıca mukozal bakteri birikimi, sigmoidoskopi sırasında alınan biyopsilerle incelenmiştir. İlgili çalışmada kronik KY hastalarında bağırsak duvar kalınlığında anlamlı artış, ince bağırsakta %35 ve kalın bağırsakta %210 oranında artmış geçirgenlik ve yüksek bakteriyel

konsantrasyonlar ile ilişkide saptanmıştır. Ayrıca kronik KY hastalarındaki, bağırsak duvar kalınlığındaki artış; CRP artışı ile belirlenen sistemik inflamasyonla ilişkilendirilmiştir (Sandek ve diğerleri, 2007). Bağırsak geçirgenliği artışı ve intestinal ödemin, gastrointestinal hipoperfüzyonun bir sonucu olarak geliştiği, başka çalışmalarla da desteklenmiştir (Sundaram ve Fang, 2016). Ayrıca Sandek ve arkadaşlarının (2014) gerçekleştirdiği bir başka çalışmada, KKY'li 65 hastada intestinal kan akımı ile kaşeksi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Kaşektik bireylerde daha düşük mezenterik kan akımı saptanmış; bu durum, bağırsak duvar kalınlığı, gastrointestinal semptomlar ve yüksek bakteri yükü ile ilişkilendirilmiştir. Valentova ve arkadaşları (2016) tarafından yürütülen başka bir çalışmada ise, kaşektik KKY hastalarında yemek sonrası gastrointestinal şikayetlerin daha sık görüldüğü, abdominal ultrasonografide kolonun tüm segmentlerinde ve terminal ileumda duvar kalınlığının arttığı belirlenmiştir. Bağırsak duvar kalınlığı ile kaşeksi, kardiyak disfonksiyon ve inflamatuvar durumlar arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir. Bu durum, KKY'de sıklıkla görülen splanknik hipoperfüzyonun, obstrüktif olmayan mezenterik iskemiye neden olabileceğini düşündürmüştür. İlgili bilgilere yönelik tartışmaya alt paragrafta yer verilmiştir.

Tez çalışmamız kapsamında KKY grubu hastalarda ($3,26 \pm 0,08$), sağlıklılara ($2,35 \pm 0,08$) oranla daha yüksek kolon duvar kalınlığı değerleri ($p=0,000$) belirlenmesine karşın, duodenum ve jejunum duvar kalınlıkları için gruplar arası istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmadı. Bağırsak mikrobiyotası ile kalp-bağırsak eksenini arasındaki ilişkinin incelendiği öncü bir çalışmada KKY'li 8 köpekte kolon duvar kalınlıkları 3,3-3,8 mm aralığında tespit edilmiş, yine kolon duvar kalınlığı ile E/A ve EF(%) arasında istatistiksel öneme haiz olmayan korelasyon tespit edilmiştir (Ural ve diğerleri, 2024). Bağırsak duvarı kalınlaşmaları genel olarak inflamatuvar bağırsak hastalığından neoplaziye geniş yelpazede GİS bozukluklarla ilişkilendirilse de (Ural ve diğerleri, 2023), KY'si bulunan ve hospitalize edilen insanlarda kolon duvar kalınlığı, daha düşük kalp performansı ve zayıf prognoz ile ilişkilendirilmiştir (Ikeda ve diğerleri, 2017).

Kalp-bağırsak eksenini adı altında iki sistem arasındaki etkileşimlerin kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir rol oynadığı giderek daha fazla kabul edilmektedir. Disbiyozis olarak tanımlanan bağırsak mikrobiyota bileşimindeki dinamik değişiklikler, kardiyovasküler hastalığın patofizyolojik progresyonunun temel belirleyicisi olduğu bilinen sistemik inflamasyonu tetikleyebilir (Ikeda ve diğerleri, 2017). Bu bağlamda, diyet fosfatidilkolin, bağırsak mikrobiyotası ve aterosklerotik olayları birbirine bağlayan olası yollar önerilmiştir (Koeth ve diğerleri, 2013; Tang ve diğerleri, 2013). Ayrıca, KY hastalarında bağırsak-

kardiyovasküler etkileşime dair artan kanıtlar da bulunmaktadır (Krack ve diğerleri, 2005). Bu tez çalışmamız ilerde oluşturulacak olan meta-analizlere temel teşekkül edecektir.

Kronik KY'li hastalarda, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, kolon duvarı ödeme işaret eden kalınlaşmış bir kolon duvarı ve artmış bağırsak geçirgenliği klinik olarak gösterilmiştir (Sandek ve diğerleri, 2007, 2008). Azalan bağırsak perfüzyonunun, KY'li hastalarda juxtamucosal bakteriyel aşırı çoğalmaya katkıda bulunduğu ve muhtemelen disbiyozise yol açtığı varsayılmaktadır. Bu azalan bağırsak perfüzyonu ayrıca gastrointestinal semptomlar, kardiyak kaşeksi ve ileri KY komplikasyonlarıyla da ilişkilendirilmiştir (Sandek ve diğerleri, 2014). Kardiyak performansı düşük ve uzun dönem prognozu kötü olan KY hastalarında bağırsak duvar kalınlıklarının değerlendirildiği bir çalışmada (Ikeda ve diğerleri, 2017), sistolik disfonksiyon değil LV diyastolik disfonksiyonunun ortalama kolon duvar kalınlığı ile ilişkili olduğunu belirlenmiştir. İntestinal disbiyozis ile KY hastalarında kalp fonksiyonu arasında olası bir bağlantı daha önce öne sürülmüştür (Krack ve diğerleri, 2005; Rogler ve Rosano, 2014). Sistemik inflamasyon sırasında lökosit aktivasyonunu ve oksidatif stresi gösteren plazma miyeloperoksidaz düzeyleri; artmış LV diyastolik disfonksiyonu, ciddi triküspit yetmezliği ve daha ciddi RV disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (Tang ve diğerleri, 2007). Ayrıca, mikrobiyal metabolit düzeylerinin sistolik KY hastalarında daha ileri LV diyastolik disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Tang ve diğerleri, 2015). Kritik hastalarda TNF- α ve IL-6 düzeyleri ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonu arasında ters bir ilişki saptanmış (Wu ve diğerleri, 2011); bu da bağırsak fonksiyonundaki bozulmaya bağlı sistemik inflamasyonun kalp performansını olumsuz etkileyebileceğine atfedilmiştir (Ikeda ve diğerleri, 2017). Sistemik inflamasyonun, LV üzerindeki etkilerden bağımsız olarak RV yapısal değişikliklerine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (Harhay ve diğerleri, 2013). Bağırsak fonksiyonu, inflamatuvar sitokinler ve RV fonksiyonu arasındaki etkileşimi açıklığa kavuşturmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu gündeme getirilmiştir (Ikeda ve diğerleri, 2017). Bizim tez çalışmamızda her ne kadar proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin analizleri gerçekleştirilemese de KKY'de patogenezi sorumlu olabileceğini öne sürmek yanlış olmayacaktır.

Bu tez çalışmasında KKY'li köpeklerde bağırsak duvar kalınlıkları ile bazı ekokardiyografik parametreler arasında orta ve zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyonlar saptandı. Duodenum duvar kalınlığı ile E dalgası arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon ($r=-0,245$, $p<0,01$), E/A oranı ile zayıf negatif korelasyon ($r=-0,391$, $p<0,05$), DT ile zayıf negatif korelasyon ($r=-0,278$, $p<0,01$), E/IVRT ile zayıf düzeyde negatif

korelasyon ($r=-0,340$, $p<0,01$), IVRT/(E/A) ile orta düzeyde pozitif korelasyon ($r=0,537$, $p<0,01$) ve LVIDd ile düşük pozitif korelasyon ($r=0,114$, $p<0,01$) saptandı. Jejunum duvar kalınlığı ile LA/Ao arasında düşük negatif korelasyon ($r=-0,128$, $p<0,01$), A dalgası ile zayıf pozitif korelasyon ($r=0,150$, $p<0,01$), E/A ile zayıf negatif korelasyon ($r=0,160$, $p<0,01$), DT ile zayıf negatif korelasyon ($r=-0,064$, $p<0,01$), E/IVRT ile zayıf negatif korelasyon ($r=-0,153$, $p<0,01$), IVRT/(E/A) ile zayıf pozitif korelasyon ($r=0,345$, $p<0,01$), LVIDs ile zayıf pozitif korelasyon ($r=0,106$, $p<0,01$) ve EF ile zayıf pozitif korelasyon ($r=0,002$, $p<0,01$) belirlendi. Kolon ile E dalgası arasında orta düzeyde pozitif korelasyon ($r=0,403$, $p<0,01$), IVRT ile zayıf negatif korelasyon ($r=-0,242$, $p<0,05$) ve E/IVRT ile zayıf pozitif korelasyon ($r=0,209$, $p<0,01$) tespit edildi.

Yine bu tez kapsamında KKY hastası olan köpeklerde, bağırsak duvar kalınlıkları ile kardiyovasküler (cTnI, Nt-proBNP, CK-MB, Miyogloblin ve D-dimer) ve bağırsak geçirgenliğine ilişkin intestinal biyobelirteçler arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi sonucunda; duodenum ve kolon duvar kalınlığı ile değerlendirilen hiçbir biyobelirteç arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptanmadı. Buna karşın jejunum duvar kalınlığı ile kardiyopulmoner biyobelirteçlerden cTnI ile düşük düzeyde pozitif korelasyon ($r=0,004$, $p<0,01$) ve miyogloblin ile düşük negatif korelasyon ($r=-0,289$, $p<0,01$); intestinal biyobelirteçlerden DAO ile düşük düzeyde negatif korelasyon ($r=-0,121$, $p<0,01$) belirlendi.

İlaveten bu tez çalışmasında KKY mevcudiyeti bulunan hastalarda duodenum ve jejunum duvar kalınlığında artış olmayıp, kolon duvar kalınlığında artış meydana gelmesi, kalp-bağırsak ekseninin çift yönlü etkileşimini kanıtlar nitelikte olabilir. Kalp-bağırsak eksenini adı altında bahsedildiği üzere GİS’de meydana gelen disbiyozis ve bağırsak geçirgenliği artış; bakteriyel metabolitlerin sistemik dolaşıma geçişine aracılık ederek, inflamasyona ve eşliğinde endotelial ve miyokardiyal disfonksiyona neden olarak kardiyak disfonksiyona neden olabilmektedir (Conraads ve diğerleri, 2004; Sandek ve diğerleri, 2007). Bir diğer yandan ise KKY sonucu azalan perfüzyon, artan konjesyon ve sempatik aracılı vazokonstriksiyonun neden olduğu bağırsakta mikrosirkülasyon disfonksiyonları sonucunda bariyer işlev bozukluğuna bağlı bağırsak permeabilitesinde artış ve bağırsak ödemeine bağlı bağırsak duvarında kalınlaşma meydana gelmektedir (Arutyunov ve diğerleri, 2008; Kamo ve diğerleri, 2017a; Sandek ve diğerleri, 2007). Ancak bu iki yönlü kalp-bağırsak ekseninin sadece kolon duvar kalınlığında artış olarak gözlemlenmesi, kolonun GİS içerisinde en yoğun mikrobiyal yüke sahip segment olması ve bu fizyopatolojik ekseninde daha büyük bir rolünün olduğunun göstergesi olabilir. Nitekim çalışmamızda da kolon duvar kalınlıklarının artışı bunu destekler mahiyettedir.

KKY grubu köpeklerde kolon duvar kalınlığı artışı ile hiçbir biyobelirtecin istatistiksel anlamlılık göstermemesine rağmen, KKY grubu köpeklerde belirgin ve güçlü istatistiksel düzeyde kardiyovasküler ve bağırsak geçirgenliğine ilişkin biyobelirteçlerin sağlıklılara göre yüksek değerleri eşliğinde, kolon duvar kalınlığı artışı belirlenmesi ve bu artışla birlikte ekokardiyografik parametrelerden E dalgası hızının orta düzeyde artışı, IVRT ve E/IVRT değerinin zayıf düzeyde azalışı; düşük örneklem havuzu ile ilişkilendirilmekle birlikte diyastolik disfonksiyon ile kolon disfonksiyonu arasındaki ilişkinin varlığına işaret etmektedir. Kalp-bağırsak eksenine yönelik söz konusunu bulgulara yönelik daha geniş örneklem gruplarıyla yapılacak ileri düzey araştırmalar, bu eksen içerisindeki çift yönlü etkileşimlerin patofizyolojik mekanizmalarının aydınlatılmasına ve KY'de GİS değişimlerin potansiyel tanısal ve prognostik değerinin belirlenmesine katkı sağlayacaktır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmamızda kalp-bağırsak ekseninde yurdumuzda ilk kez sözü edildiği üzere KKY'li köpeklerde kardiyovasküler (cTnI, Nt-proBNP, CK-MB, Miyogloblin ve D-dimer) ve intestinal (Zonulin ve DAO) parametreler ile ekokardiyografik ve intestinal USG muayeneleri dahilinde karşılaştırmalı veri analizi yapılmıştır. Elde ettiğimiz bulgular KKY'li köpeklerde gerek kalp-damar gerekse de intestinal tutulum açısından değerlendirme yapılması gerekliliğini göstermektedir. İleride gerçekleştirilecek sağıltım protokollerinde bu hususun dikkate alınarak, sağıltımın kalp-bağırsak eksenini odaklı ve mikrobiyom restorasyonu ile intestinal permeabilitenin giderilmesine yönelik tesisi mümkün kılınmaktadır.

KAYNAKLAR

- Abassi, Z., Khoury, E. E., Karram, T., Aronson, D. (2022). Edema formation in congestive heart failure and the underlying mechanisms. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 933215. doi:10.3389/fcvm.2022.933215
- Adams, K. F., Fonarow, G. C., Emerman, C. L., LeJemtel, T. H., Costanzo, M. R., Abraham, W. T., ... ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. (2005). Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *American Heart Journal*, 149(2), 209-216. doi:10.1016/j.ahj.2004.08.005
- Agricola, E., Bove, T., Oppizzi, M., Marino, G., Zangrillo, A., Margonato, A., Picano, E. (2005). "Ultrasound Comet-Tail Images": A Marker Of Pulmonary Edema: A Comparative Study With Wedge Pressure And Extravascular Lung Water. *Chest*, 127(5), 1690-1695. doi:10.1378/chest.127.5.1690
- Ahmad, F., Karim, A., Khan, J., Qaisar, R. (2022). Plasma zonulin correlates with cardiac dysfunction and poor physical performance in patients with chronic heart failure. *Life Sciences*, 311, 121150. doi:10.1016/j.lfs.2022.121150
- Ahmad, F., Karim, A., Khan, J., Qaisar, R. (2023). Statin therapy induces gut leakage and neuromuscular disjunction in patients with chronic heart failure. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 82(3), 189–195. doi:10.1097/FJC.0000000000001445
- Ait Mou, Y., Bollensdorff, C., Cazorla, O., Magdi, Y., de Tombe, P. P. (2015). Exploring cardiac biophysical properties. *Global Cardiology Science & Practice*, 2015, 10. doi:10.5339/gcsp.2015.10
- Alamdari, N., Toraldo, G., Aversa, Z., Smith, I., Castellero, E., Renaud, G., Hasselgren, P. O. (2012). Loss of muscle strength during sepsis is in part regulated by glucocorticoids and is associated with reduced muscle fiber stiffness. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 303(10), R1090–R1099. doi:10.1152/ajpregu.00636.2011

- Alibay, Y., Beauchet, A., El Mahmoud, R., Schmitt, C., Brun-Ney, D., Benoit, M. O., ... Puy, H. (2005). Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 59(1-2), 20–24. doi:10.1016/j.biopha.2004.08.003
- Alpert, J. S. and Thygesen, K. E. (2000). Myocardial infarction redefined: A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *European Heart Journal*, 21(18), 1502–1513. doi:10.1053/euhj.2000.2305
- Alpert, J. S., Thygesen, K., Antman, E., Bassand, J. P. (2000). Myocardial infarction redefined—A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 36(3), 959-969. doi:10.1016/s0735-1097(00)00804-4
- AlShawaqfeh, M. K., Wajid, B., Minamoto, Y., Markel, M., Lidbury, J. A., Steiner, J. M., ... Suchodolski, J. S. (2017). A dysbiosis index to assess microbial changes in fecal samples of dogs with chronic inflammatory enteropathy. *FEMS Microbiology Ecology*, 93(11), fix136. doi:10.1093/femsec/fix136
- Alverdy, J. C., Spitz, J., Hecht, G., Ghandi, S. (1994). Causes and consequences of bacterial adherence to mucosal epithelia during critical illness. *New Horizons (Baltimore, Md.)*, 2(2), 264-272.
- Ames, M. K., Atkins, C. E., Eriksson, A., Hess, A. M. (2017). Aldosterone breakthrough in dogs with naturally occurring myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 19(3), 218-227. doi:10.1016/j.jvc.2017.03.001
- Anker, S. D., Egerer, K. R., Volk, H. D., Kox, W. J., Poole-Wilson, P. A., Coats, A. J. (1997b). Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *The American Journal of Cardiology*, 79(10), 1426-1430. doi:10.1016/S0002-9149(97)00048-9
- Anker, S. D., Ponikowski, P., Varney, S., Chua, T. P., Clark, A. L., Webb-Peploe, K. M., ... Coats, A. J. (1997a). Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *The Lancet*, 349(9058), 1050-1053. doi:10.1016/S0140-6736(96)10006-8

- Appleton, C. P., Firstenberg, M. S., Garcia, M. J., Thomas, J. D. (2000). The Echo-Doppler Evaluation Of Left Ventricular Diastolic Function: A Current Perspective. *Cardiology Clinics*, 18(3), 513-546. doi:10.1016/S0733-8651(05)70159-4
- Appleton, C. P., Hatle, L. K., Popp, R. L. (1988). Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: New insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *Journal of the American College of Cardiology*, 12(2), 426–440. doi:10.1016/0735-1097(88)90262-5
- Archer, J. (2003). Cardiac biomarkers: A review. *Comparative Clinical Pathology*, 12(3), 121-128. doi:10.1007/s00580-003-0488-9
- Arnow, I., Falk, T., Tidholm, A., Martinussen, T., Jensen, A. L., Olsen, L. H., ... Kristensen, A. T. (2007). Hemostatic biomarkers in dogs with chronic congestive heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(3), 451–457. doi:10.1111/j.1939-1676.2007.tb02989.x
- Arora, T., Bäckhed, F. (2016). The gut microbiota and metabolic disease: Current understanding and future perspectives. *Journal of Internal Medicine*, 280(4), 339-349. doi:10.1111/joim.12465
- Arutyunov, G. P., Kostyukevich, O. I., Serov, R. A., Rylova, N. V., Bylova, N. A. (2008). Collagen accumulation and dysfunctional mucosal barrier of the small intestine in patients with chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*, 125(2), 240-245. doi:10.1016/j.ijcard.2007.03.059
- Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., Fox, P., Gordon, S., Haggstrom, ... Stepien, R. (2009). Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(6), 1142-1150. doi:10.1111/j.1939-1676.2009.0392.x
- Aurigemma, G. P., Gaasch, W. H. (2004). Diastolic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, 351(11), 1097-1105. doi:10.1056/NEJMcp022709
- Aydin, S., Ugur, K., Aydin, S., Sahin, İ., Yardim, M. (2019). Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. *Vascular Health and Risk Management*, 15, 1–10. doi:10.2147/VHRM.S166157
- Ayuso, P., Garcia-Martin, E., Martinez, C., De la Torre, R., Jimenez-Jimenez, F. J., Molina, J. A. (2007). Genetic variability of human diamine oxidase: Occurrence of three

- nonsynonymous polymorphisms and study of their effect on serum enzyme activity. *Pharmacogenetics and Genomics*, 17(9), 687–693. doi:10.1097/FPC.0b013e32823ed258
- Bäckhed, F. (2013). Meat-metabolizing bacteria in atherosclerosis. *Nature Medicine*, 19(5), 533-534. doi:10.1038/nm.3159
- Baldi, G., Gargani, L., Abramo, A., D’Errico, L., Caramella, D., Picano, E., ... Forfori, F. (2013). Lung water assessment by lung ultrasonography in intensive care: A pilot study. *Intensive Care Medicine*, 39(1), 74-84. doi:10.1007/s00134-012-2694-x
- Baron Toaldo, M., Romito, G., Guglielmini, C., Diana, A., Pelle, N. G., Contiero, B., Cipone, M. (2018). Prognostic value of echocardiographic indices of left atrial morphology and function in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(3), 914–921. doi:10.1111/jvim.15097
- Baron Toaldo, M., Romito, G., Guglielmini, C., Diana, A., Pelle, N. G., Contiero, B., Cipone, M. (2018). Prognostic value of echocardiographic indices of left atrial morphology and function in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(3), 914-921. doi:10.1111/jvim.15093
- Barreto, F. C., Barreto, D. V., Liabeuf, S., Meert, N., Glorieux, G., Temmar, M., ... European Uremic Toxin Work Group. (2009). Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(10), 1551-1558. doi:10.2215/CJN.01680309
- Bastin, M., Andreelli, F. (2020). The gut microbiota and diabetic cardiomyopathy in humans. *Diabetes & Metabolism*, 46(3), 197-202. doi:10.1016/j.diabet.2019.12.003
- Baumwart, R. D., Orvalho, J., Meurs, K. M. (2007). Evaluation of serum cardiac troponin I concentration in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *American Journal of Veterinary Research*, 68(5), 524-528. doi:10.2460/ajvr.68.5.524
- Becattini, C., Lignani, A., Masotti, L., Forte, M. B., Agnelli, G. (2012). D-dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 33(1), 48–57. doi:10.1007/s11239-011-0648-8
- BENCH. (1999). The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, long-term clinical trial. *Journal of Veterinary Cardiology*, 1(1), 7-18. doi:10.1016/S1760-2734(06)70025-X

- Bennett, B. J., de Aguiar Vallim, T. Q., Wang, Z., Shih, D. M., Meng, Y., Gregory, J., ... Lusis, A. J. (2013). Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. *Cell Metabolism*, 17(1), 49-60. doi:10.1016/j.cmet.2012.12.006
- Bhayana, V., Henderson, A. R. (1995). Biochemical markers of myocardial damage. *Clinical Biochemistry*, 28(1), 1–29. doi:10.1016/0009-9120(94)00065-4
- Billadello, J. J., Fontanet, H. L., Strauss, A. W., Abendschein, D. R. (1989). Characterization of MB creatine kinase isoform conversion in vitro and in vivo in dogs. *The Journal of Clinical Investigation*, 83(5), 1637–1643. doi:10.1172/JCI114760
- Bischoff, S. C., Barbara, G., Buurman, W., Ockhuizen, T., Schulzke, J. D., Serino, M., Wells, J. M. (2014). Intestinal permeability—a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterology*, 14, 189. doi:10.1186/s12876-014-0189-7
- Bonagura, J. D., Schober, K. E. (2009). Can ventricular function be assessed by echocardiography in chronic canine mitral valve disease? *Journal of Small Animal Practice*, 50, 12–24. doi:10.1111/j.1748-5827.2009.00662.x
- Boon, J. A. (2007). *Veterinary Echocardiography* (2nd ed.). ABD: Blackwell Publishing.
- Borgarelli, M., Badino, P., Bergamasco, L., Savarino, P., Crosara, S., Arispici, M., ... Dotta, U. (1999). Lymphocyte beta-adrenoceptor downregulation in Great Danes with occult dilated cardiomyopathy (DCM) and with DCM and heart failure. *The Veterinary Journal*, 158(2), 128–134. doi:10.1053/tvjl.1999.0371
- Borgarelli, M., Santilli, R. A., Chiavegato, D., D'Agnolo, G., Zanatta, R., Mannelli, A., Tarducci, A. (2006). Prognostic Indicators for Dogs with Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(1), 104-110. doi:10.1111/j.1939-1676.2006.tb02829.x
- Borgarelli, M., Savarino, P., Crosara, S., Santilli, R. A., Chiavegato, D., Poggi, M., ... Tarducci, A. (2008). Survival Characteristics and Prognostic Variables of Dogs with Mitral Regurgitation Attributable to Myxomatous Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(1), 120-128. doi:10.1111/j.1939-1676.2007.00008.x
- Borgarelli, M., Zini, E., D'Agnolo, G., Tarducci, A., Santilli, R. A., Chiavegato, D., ... Häggström, J. (2004). Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd

- dogs and in small breeds. *Journal of Veterinary Cardiology*, 6(2), 27–34. doi:10.1016/j.jvc.2004.02.002
- Boswood, A., Dukes-McEwan, J., Loureiro, J., James, R. A., Martin, M., Stafford-Johnson, M., ... Attree, S. (2008). The diagnostic accuracy of different natriuretic peptides in the investigation of canine cardiac disease. *Journal of Small Animal Practice*, 49(1), 26–32. doi:10.1111/j.1748-5827.2007.00510.x
- Boswood, A., Gordon, S. G., Häggström, J., Wess, G., Stepien, R. L., Oyama, M. A., ... Watson, P. (2018). Longitudinal Analysis of Quality of Life, Clinical, Radiographic, Echocardiographic, and Laboratory Variables in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease Receiving Pimobendan or Placebo: The EPIC Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(1), 72–85. doi:10.1111/jvim.14885
- Boswood, A., Häggström, J., Gordon, S. G., Wess, G., Stepien, R. L., Oyama, M. A., ... Watson, P. (2016). Effect of Pimobendan in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease and Cardiomegaly: The EPIC Study—A Randomized Clinical Trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(6), 1765–1779. doi:10.1111/jvim.14586
- Boutagy, N. E., Neilson, A. P., Osterberg, K. L., Smithson, A. T., Englund, T. R., Davy, B. M., ... Davy, K. B. (2015). Probiotic supplementation and trimethylamine-N-oxide production following a high-fat diet. *Obesity*, 23(12), 2357–2363. doi:10.1002/oby.21285
- Brady, C. A., Hughes, D., Drobatz, K. J. (2004). Association of hyponatremia and hyperglycemia with outcome in dogs with congestive heart failure. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 14(3), 177–182. doi:10.1111/j.1534-6935.2004.00118.x
- Braunwald, E. (1998). Disorders of the heart: Normal and abnormal myocardial function. In A. S. Fauci (Ed.), *Harrison's principles of internal medicine* (14th ed., pp. 1278–1286). McGraw-Hill.
- Braunwald, E. (2008). Biomarkers in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, 358(20), 2148–2159. doi:10.1056/NEJMra0800239
- Bruch, C., Stypmann, J., Gradaus, R., Breithardt, G., Wichter, T. (2004). Usefulness of tissue Doppler imaging for estimation of filling pressures in patients with primary or secondary pure mitral regurgitation. *The American Journal of Cardiology*, 93(3), 324–328. doi:10.1016/j.amjcard.2003.10.012

- Brüler, B. C., Jojima, F. S., Dittrich, G., Giannico, A. T., Sousa, M. G. (2018). QT instability, an indicator of augmented arrhythmogenesis, increases with the progression of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 20(4), 254-266. doi:10.1016/j.jvc.2018.06.002
- Buchanan, J. W. (2000). Vertebral scale system to measure heart size in radiographs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 30(2), 379–393. doi:10.1016/S0195-5616(00)50027-8
- Buchanan. (1992). Causes and prevalence of cardiovascular diseases. In *Current Veterinary Therapy* (ss. 647-655). Saunders.
- Calvert, C. A., Hall, G., Jacobs, G., Pickus, C. (1997). Clinical and pathologic findings in Doberman Pinschers with occult cardiomyopathy that died suddenly or developed congestive heart failure: 54 cases (1984-1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 210(4), 505-511. doi:10.2460/javma.1997.210.04.505
- Camilleri, M. (2019). Leaky gut: Mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*, 68(8), 1516–1526. doi:10.1136/gutjnl-2019-318427
- Camilleri, M., Madsen, K., Spiller, R., Greenwood-Van Meerveld, B., Verne, G. N. (2012). Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. *Neurogastroenterology and Motility*, 24(6), 503–512. doi:10.1111/j.1365-2982.2012.01921.x
- Carnevale, R., Sciarretta, S., Valenti, V., di Nonno, F., Calvieri, C., Nocella, C., ... Violi, F. (2020). Low-grade endotoxaemia enhances artery thrombus growth via toll-like receptor 4: Implication for myocardial infarction. *European Heart Journal*, 41, 3156–3165. doi:10.1093/eurheartj/ehz893
- Caruana L, Petrie MC, Davie AP, McMurray JJV. (2000). Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from “diastolic heart failure” or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 321(7255), 215–218. doi:10.1136/bmj.321.7255.215
- Caviglia GP, Rosso C, Ribaldone DG, Dughera F, Fagoonee S, Astegiano M, Pellicano R. (2019). Physiopathology of intestinal barrier and the role of zonulin. *Minerva Biotechnologica*, 31(3), 83–92. doi:10.23736/S1120-4826.19.02554-0

- Chen K, Zheng X, Feng M, Li D, Zhang H. (2017). Gut microbiota-dependent metabolite trimethylamine N-oxide contributes to cardiac dysfunction in western diet-induced obese mice. *Frontiers in Physiology*, 8, 139. doi:10.3389/fphys.2017.00139
- Chen W, Zhang S, Wu J, Ye T, Wang S, Wang P, Xing D. (2020). Butyrate-producing bacteria and the gut-heart axis in atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta*, 507, 236–241. doi:10.1016/j.cca.2020.04.012
- Chetboul V, Serres F, Tissier R, Lefebvre HP, Sampedrano CC, Gouni V, ... Pouchelon J-L. (2009). Association of Plasma N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Concentration with Mitral Regurgitation Severity and Outcome in Dogs with Asymptomatic Degenerative Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(5), 984–994. doi:10.1111/j.1939-1676.2009.0347.x
- Chetboul, V. (2020). Imaging in Cardiovascular Disease. D. Chetboul (Ed.), In: Clinical Small Animal Internal Medicine (pp. 127-164). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell
- Chiang JY. (2009). Bile acids: Regulation of synthesis: Thematic review series: Bile acids. *Journal of Lipid Research*, 50(10), 1955–1966. doi:10.1194/jlr.R900013-JLR200
- Christenson RH, Azzazy HME. (1998). Biochemical markers of the acute coronary syndromes. *Clinical Chemistry*, 44(8 Pt 2), 1855–1864. doi:10.1093/clinchem/44.8.1855
- Ciaramella P, De Luna R, Cortese L, Oliva G, Galati MG, Persechino A. (1995). Comportamento dell'ormone natriuretico atriale in cani con scompenso cardiaco congestizio, sottoposti a trattamento terapeutico. *Acta Medica Veterinaria*, 41, 363–373.
- Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taurá P, ... Rodés J. (2001). Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 34(1), 32–37. doi:10.1016/S0168-8278(00)80021-4
- Citak A, Emre S, Sâirin A, Bilge I, Nayir A. (2000). Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatric Nephrology*, 14(2), 138–142. doi:10.1007/s004670050029
- Cohen AT, Spiro TE, Spyropoulos AC, Desantis YH, Homering M, Büller HR, ... MAGELLAN Study Group. (2014). D-dimer as a predictor of venous thromboembolism in acutely ill, hospitalized patients: A subanalysis of the randomized controlled MAGELLAN trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 12(4), 479–487. doi:10.1111/jth.12515

- Connolly DJ, Brodbelt DC, Copeland H, Collins S, Fuentes VL. (2009). Assessment of the diagnostic accuracy of circulating cardiac troponin I concentration to distinguish between cats with cardiac and non-cardiac causes of respiratory distress. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11(2), 71–78. doi:10.1016/j.jvc.2009.09.002
- Conraads VM, Jorens PG, De Clerck LS, Van Saene HK, Ieven MM, Bosmans JM, Vrints CJ. (2004). Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure: A pilot trial. *European Journal of Heart Failure*, 6(4), 483–491. doi:10.1016/j.ejheart.2003.12.015
- CONSENSUS Trial Study Group. (1987). Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *The New England Journal of Medicine*, 316(23), 1429–1435. doi:10.1056/NEJM198706043162301
- Cosola C, Rocchetti MT, Cupisti A, Gesualdo L. (2018). Microbiota metabolites: Pivotal players of cardiovascular damage in chronic kidney disease. *Pharmacological Research*, 130, 132–142. doi:10.1016/j.phrs.2018.02.013
- Cox AJ, West NP, Cripps AW. (2015). Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 3(3), 207–215. doi:10.1016/S2213-8587(14)70134-0
- Cugno M, Mari D, Meroni PL, Gronda E, Vicari F, Frigerio M, ... Gregorini L. (2004). Haemostatic and inflammatory biomarkers in advanced chronic heart failure: Role of oral anticoagulants and successful heart transplantation. *British Journal of Haematology*, 126(1), 85–92. doi:10.1111/j.1365-2141.2004.04977.x
- Cui L, Zhao T, Hu H, Zhang W, Hua X. (2017). Association study of gut flora in coronary heart disease through high-throughput sequencing. *BioMed Research International*, 2017(1), 4706316. doi:10.1155/2017/4706316
- Cui X, Ye L, Li J, Jin L, Wang W, Li S, ... Cai J. (2018). Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients. *Scientific Reports*, 8(1), 1–15. doi:10.1038/s41598-018-21103-5
- Cummins B, Cummins P. (1987). Cardiac specific troponin-I release in canine experimental myocardial infarction: Development of a sensitive enzyme-linked immunoassay. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 19(10), 999–1010. doi:10.1016/S0022-2828(87)80572-2

- Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, ... Colombel JF. (2004). High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 127(2), 412–421. doi:10.1053/j.gastro.2004.04.009
- Davis CJ, Gurbel PA, Gattis WA, Fuzaylov SY, Nair GV, O'Connor CM, Serebruany VL. (2000). Hemostatic abnormalities in patients with congestive heart failure: Diagnostic significance and clinical challenge. *Int J Cardiol*, 75(1), 15–21. doi:10.1016/S0167-5273(00)00320-1
- de Bold AJ, Ma KKY, Zhang Y, de Bold MLK, Bensimon M, Khoshbaten A. (2001). The physiological and pathophysiological modulation of the endocrine function of the heart. *Can J Physiol Pharmacol*, 79(8), 705–714. doi:10.1139/y01-075
- De Lorenzo F, Saba N, Kakkar VV. (2003). Blood coagulation in patients with chronic heart failure: Evidence for hypercoagulable state and potential for pharmacological intervention. *Drugs*, 63(6), 565–576. doi:10.2165/00003495-200363060-00004
- De Luna R, Oliva G, Galati MG, Ciaramella P, Persechino A. (1992). Il fattore natriuretico atriale in condizioni normali e patologiche nel cane [Atrial natriuretic factor in normal and pathological conditions in dog]. *Acta Medicinae Veterinariae*, 38, 221–227.
- Deepti BR, Yathiraj S, Ramesh PT, Kamran CA, Ranganath L, Narayanaswamy HD. (2015). Electrocardiographic studies in congestive heart failure in dogs. *Indian Journal of Veterinary Science and Biotechnology*, 11(1), Article 1.
- Deitch EA. (2002). Bacterial translocation or lymphatic drainage of toxic products from the gut: What is important in human beings? *Surgery*, 131(3), 241–244. doi:10.1067/msy.2002.120689
- DeMaria AN, Wisenbaugh TW, Smith MD, Harrison MR, Berk MR. (1991). Doppler echocardiographic evaluation of diastolic dysfunction. *Circulation*, 84(3 Suppl), I288–I295.
- Depommier C, Everard A, Druart C, Plovier H, Van Hul M, Vieira-Silva S, ... Cani PD. (2019). Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: A proof-of-concept exploratory study. *Nature Medicine*, 25(7), 1096–1103. doi:10.1038/s41591-019-0468-6

- Diana A, Guglielmini C, Pivetta M, Sanacore A, Di Tommaso M, Lord PF, Cipone M. (2009). Radiographic features of cardiogenic pulmonary edema in dogs with mitral regurgitation: 61 cases (1998–2007). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(9), 1058–1063. doi:10.2460/javma.235.9.1058
- Dickson D, Caivano D, Matos JN, Summerfield N, Rishniw M. (2017). Two-dimensional echocardiographic estimates of left atrial function in healthy dogs and dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 19(6), 469–479. doi:10.1016/j.jvc.2017.09.003
- Dinakaran V, Rathinavel A, Pushpanathan M, Sivakumar R, Gunasekaran P, Rajendhran J. (2014). Elevated levels of circulating DNA in cardiovascular disease patients: Metagenomic profiling of microbiome in the circulation. *PLoS One*, 9(8), e105221. doi:10.1371/journal.pone.0105221
- Dini FL, Pugliese NR, Ameri P, Attanasio U, Badagliacca R, Correale M, ... On behalf of the Heart Failure Study Group of the Italian Society of Cardiology. (2023). Right ventricular failure in left heart disease: From pathophysiology to clinical manifestations and prognosis. *Heart Failure Reviews*, 28(4): 757–766. doi:10.1007/s10741-022-10282-2
- Diwan A, McCulloch M, Lawrie GM, Reardon MJ, Nagueh SF. (2005). Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with mitral valve disease. *Circulation*, 111(24): 3281–3289. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.508812
- Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, Hicks CH, Goldstein RA. (1984). Congestive heart failure with normal systolic function. *American Journal of Cardiology*, 54(7): 778–782. doi:10.1016/S0002-9149(84)80207-6
- Drago S, El Asmar R, Di Pierro M, Clemente MG, Tripathi A, Sapone A, ... Fasano A. (2006). Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 41(4): 408–419. doi:10.1080/00365520500235334
- Duncan SH, Holtrop G, Lobley GE, Calder AG, Stewart CS, Flint HJ. (2004). Contribution of acetate to butyrate formation by human faecal bacteria. *British Journal of Nutrition*, 91(6): 915–923. doi:10.1079/BJN20041046

- Dunn GD, Hayes P, Breen KJ, Schenker S. (1973). The liver in congestive heart failure: A review. *American Journal of Medical Sciences*, 265(3): 174–189. doi:10.1097/00000441-197303000-00001
- Edwards CA, Havlik J, Cong W, Mullen W, Preston T, Morrison DJ, Combet E. (2017). Polyphenols and health: Interactions between fibre, plant polyphenols and the gut microbiota. *Nutrition Bulletin*, 42(4): 356–360. doi:10.1111/nbu.12291
- Ettinger SJ, Benitz AM, Ericsson GF, Cifelli S, Jernigan AD, Longhofer SL, ... Hanson PD. (1998). Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213(11): 1573–1577. doi:10.2460/javma.1998.213.11.1573
- Falk T, Jönsson L, Olsen LH, Pedersen HD. (2006). Arteriosclerotic changes in the myocardium, lung, and kidney in dogs with chronic congestive heart failure and myxomatous mitral valve disease. *Cardiovascular Pathology*, 15(3): 185–193. doi:10.1016/j.carpath.2006.01.001
- Falk T, Jönsson L, Olsen LH, Tarnow I, Pedersen HD. (2010). Associations between cardiac pathology and clinical, echocardiographic and electrocardiographic findings in dogs with chronic congestive heart failure. *Veterinary Journal*, 185(1): 68–74. doi:10.1016/j.tvjl.2010.04.016
- Falk T, Jönsson L. (2000). Ischaemic heart disease in the dog: A review of 65 cases. *Journal of Small Animal Practice*, 41(3): 97–103. doi:10.1111/j.1748-5827.2000.tb03173.x
- Falk T, Ljungvall I, Zois NE, Höglund K, Olsen LH, Pedersen HD, Häggström J. (2013). Cardiac troponin-I concentration, myocardial arteriosclerosis, and fibrosis in dogs with congestive heart failure because of myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(3): 500–506. doi:10.1111/jvim.12068
- Fan J, Ma J, Xia N, Sun L, Li B, Liu H. (2017). Clinical value of combined detection of CK-MB, MYO, cTnI and plasma NT-proBNP in diagnosis of acute myocardial infarction. *Clinical Laboratory*, 63(3): 427–433. doi:10.7754/Clin.Lab.2016.160533
- Fasano, A. (2011). Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: The biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiological Reviews*, 91(1), 151–175. doi:10.1152/physrev.00003.2009

- Fasano, A. (2012). Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1258(1), 25–33. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06538.x
- Federico, A., Dallio, M., Caprio, G. G., Ormando, V. M., & Loguercio, C. (2017). Gut microbiota and the liver. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*, 63(4), 385–398. doi:10.23736/S1121-421X.17.02375-3
- Federmann, M., & Hess, O. M. (1994). Differentiation between systolic and diastolic dysfunction. *European Heart Journal*, 15(Suppl D), 2–6. doi:10.1093/eurheartj/15.suppl_D.2
- Feissel, M., Maizel, J., Robles, G., Badie, J., Faller, J. P., & Slama, M. (2009). Clinical relevance of echocardiography in acute severe dyspnea. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 22(10), 1159–1164. doi:10.1016/j.echo.2009.06.022
- Feng, Y., Huang, Y., Wang, Y., Wang, P., Song, H., & Wang, F. (2019). Antibiotics induced intestinal tight junction barrier dysfunction is associated with microbiota dysbiosis, activated NLRP3 inflammasome and autophagy. *PLoS One*, 14(6), e0218384. doi:10.1371/journal.pone.0218384
- Fennema, D., Phillips, I. R., & Shephard, E. A. (2016). Trimethylamine and trimethylamine N-oxide, a flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3)-mediated host-microbiome metabolic axis implicated in health and disease. *Drug Metabolism and Disposition*, 44(11), 1839–1850. doi:10.1124/dmd.116.072974
- Figuerola, M. S., & Peters, J. I. (2006). Congestive heart failure: Diagnosis, pathophysiology, therapy, and implications for respiratory care. *Respiratory Care*, 51(4), 403–412.
- Fine, D. M., DeClue, A. E., & Reinero, C. R. (2008). Evaluation of circulating amino terminal-pro-B-type natriuretic peptide concentration in dogs with respiratory distress attributable to congestive heart failure or primary pulmonary disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(11), 1674–1679. doi:10.2460/javma.232.11.1674
- Fluitman, K. S., Wijdeveld, M., Nieuwdorp, M., & IJzerman, R. G. (2018). Potential of butyrate to influence food intake in mice and men. *Gut*, 67(7), 1203–1204. doi:10.1136/gutjnl-2017-315874

- Forkosh, E., & Ilan, Y. (2019). The heart-gut axis: New target for atherosclerosis and congestive heart failure therapy. *Open Heart*, 6(1), e000993. doi:10.1136/openhrt-2018-000993
- Fox, P. R., Oyama, M. A., Reynolds, C., Rush, J. E., DeFrancesco, T. C., Keene, B. W., ... Hogan, D. F. (2009). Utility of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) to distinguish between congestive heart failure and non-cardiac causes of acute dyspnea in cats. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11(Suppl), S51–S61. doi:10.1016/j.jvc.2008.12.001
- Frangogiannis, N. G. (2014). The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling. *Nature Reviews Cardiology*, 11(5), 255–265. doi:10.1038/nrcardio.2014.28
- Freeman, L. M. (2012). Cachexia and sarcopenia: Emerging syndromes of importance in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(1), 3–17. doi:10.1111/j.1939-1676.2011.00838.x
- Fruhwald, S., Holzer, P., & Metzler, H. (2007). Intestinal motility disturbances in intensive care patients: Pathogenesis and clinical impact. *Intensive Care Medicine*, 33(1), 36–44. doi:10.1007/s00134-006-0396-4
- Galipeau, H. J., & Verdu, E. F. (2016). The complex task of measuring intestinal permeability in basic and clinical science. *Neurogastroenterology and Motility*, 28(7), 957–965. doi:10.1111/nmo.12871
- Gavazza, A., Fruganti, A., Turinelli, V., Marchegiani, A., Spaterna, A., Tesei, B., ... Cerquetella, M. (2020). Canine traditional laboratory tests and cardiac biomarkers. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 320. doi:10.3389/fvets.2020.00320
- Ghosh, S., Whitley, C. S., Haribabu, B., & Jala, V. R. (2021). Regulation of intestinal barrier function by microbial metabolite. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 11(6), 1463–1482. doi:10.1016/j.jcmgh.2021.02.007
- Gibler, W. B., Runyon, J. P., Levy, R. C., Sayre, M. R., Kacich, R., & Hattemer, C. R. (1995). A rapid diagnostic and treatment center for patients with chest pain in the emergency department. *Annals of Emergency Medicine*, 25(1), 1–8. doi:10.1016/S0196-0644(95)70347-0
- Goel, S. K. (2021). Hepatic parameters in congestive heart failure patients: A prospective study. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*, 9(4), 45–50.

- Gondal, A. Z., Foris, L. A., Zubair, M., & Richards, J. R. (2023). Serum myoglobin. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470441/>
- Goto, T., Takase, H., Toriyama, T., Sugiura, T., Ueda, R., & Dohi, Y. (2003). Circulating concentrations of cardiac proteins indicate the severity of congestive heart failure. *Heart*, 89(11), 1303–1307. doi:10.1136/heart.89.11.1303
- Goutal, C. M., Keir, I., Kenney, S., Rush, J. E., & Freeman, L. M. (2010). Evaluation of acute congestive heart failure in dogs and cats: 145 cases (2007–2008). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 20(3), 330–337. doi:10.1111/j.1476-4431.2010.00524.x
- Guglielmini, C., Diana, A., Pietra, M., Di Tommaso, M., & Cipone, M. (2009). Use of the vertebral heart score in coughing dogs with chronic degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Medical Science*, 71(1), 9–13. doi:10.1292/jvms.71.9
- Guyton, A. C., & Lindsey, A. W. (1959). Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. *Circulation Research*, 7(4), 649–657. doi:10.1161/01.res.7.4.649
- Hamm, C. W. (1994). New serum markers for acute myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*, 331(9), 607–608. doi:10.1056/NEJM199409013310910
- Hansson, K., Häggström, J., Kvar, C., & Lord, P. (2002). Left atrial to aortic root indices using two-dimensional and M-mod echocardiography in Cavalier King Charles Spaniels with and without left atrial enlargement. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 43(6), 568–575. doi:10.1111/j.1740-8261.2002.tb01051.x
- Harhay, M. O., Tracy, R. P., Bagiella, E., Barr, R. G., Pinder, D., Hundley, W. G., ... & Kawut, S. M. (2013). Relationship of CRP, IL-6, and fibrinogen with right ventricular structure and function: the MESA-Right Ventricle Study. *International Journal of Cardiology*, 168(4), 3818–3824. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.06.028
- Harikrishnan, S. (2019). Diet, the gut microbiome and heart failure. *Cardiac Failure Review*, 5(2), 119. doi:10.15420/cfr.2019.06
- Haritha, G. S., Kumar, K. S., Ayodhya, S., & Kumar, V. V. V. (2017). Prevalence of cardiac disorders in canines-A Clinical Study. *Intas Polivet*, 18(1), 148–152.
- Harpster, N. K. (1994). Cardiac arrhythmias in the Irish wolfhound: Preliminary study. In *Proceedings of the 12th ACVIM Forum* (pp. 319–324). San Francisco, CA.

- Hasić, S., Jadrić, R., Kiseljaković, E., Radovanović, J., & Winterhalter-Jadrić, M. (2006). Comparison of creatine kinase activity and myoglobin blood level in acute myocardial infarction patients. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 6(1), 19–23. doi:10.17305/bjbms.2006,3204
- Hayashi, T., Yamashita, T., Watanabe, H., Kami, K., Yoshida, N., Tabata, T., ... & Hirata, K. I. (2018). Gut microbiome and plasma microbiome-related metabolites in patients with decompensated and compensated heart failure. *Circulation Journal*, 83(1), 182-192. doi:10.1253/circj.CJ-17-0797
- Heianza, Y., Ma, W., Manson, J. E., Rexrode, K. M., & Qi, L. (2017). Gut microbiota metabolites and risk of major adverse cardiovascular disease events and death: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Journal of the American Heart Association*, 6(7), e004947. doi:10.1161/JAHA.117,004947
- Heidenreich, P. A., Bozkurt, B., Aguilar, D., Allen, L. A., Byun, J. J., Colvin, M. M., ... & Yancy, C. W. (2022). 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(17), e263-e421. doi:10.1016/j.jacc.2021,12,012
- Heidenreich, P. A., Bozkurt, B., Aguilar, D., Allen, L. A., Byun, J. J., Colvin, M. M., ... ACC/AHA Joint Committee Members. (2022). 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 145(18), e895–e1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001063
- Hezzell, M. J., Boswood, A., López-Alvarez, J., Lötter, N., & Elliott, J. (2017). Treatment of dogs with compensated myxomatous mitral valve disease with spironolactone—A pilot study. *Journal of Veterinary Cardiology*, 19(4), 325-338. doi:10.1016/j.jvc.2017,06,001
- Honzawa, Y., Nakase, H., Matsuura, M., & Chiba, T. (2011). Clinical significance of serum diamine oxidase activity in inflammatory bowel disease: Importance of evaluation of small intestinal permeability. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17(2), E23–E25. doi:10.1002/ibd.21482
- Hori, M., & Yamaguchi, O. (2013). Is tumor necrosis factor- α friend or foe for chronic heart failure? *Circulation Research*, 113(5), 492-494. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113,301366

- Hori, Y., Uchide, T., Saitoh, R., Thoei, D., Uchida, M., Yoshioka, K., ... & Hoshi, F. (2012). Diagnostic utility of NT-proBNP and ANP in a canine model of chronic embolic pulmonary hypertension. *The Veterinary Journal*, 194(2), 215-221. doi:10.1016/j.tvjl.2012.03.022
- Höllmer, M., Willesen, J. L., Tolver, A., & Koch, J. (2017). Left atrial volume and function in dogs with naturally occurring myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 19(1), 24-34. doi:10.1016/j.jvc.2016.08.006
- Huang, B., Li, Y. J., Shen, J., Yang, Y., Liu, G., & Luo, S. X. (2019). D-dimer level and long-term outcome in patients with end-stage heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Journal of Geriatric Cardiology*, 16(8), 621-629. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2019.08.005
- Huynh, E., & Berry, C. R. (2018). Ultrasonography of the gastrointestinal tract: stomach, duodenum, and jejunum. *Today's Veterinary Practice*, 8(1), 82-94.
- Ikeda, Y., Inomata, T., Fujita, T., Iida, Y., Kaida, T., Nabeta, T., ... & Ako, J. (2016). Relationship between intestinal wall edema and long-term prognosis in hospitalized patients with heart failure. *Journal of Cardiac Failure*, 22(9), S164. doi:10.1016/j.cardfail.2016.07.051
- Ikeda, Y., Ishii, S., Fujita, T., Iida, Y., Kaida, T., Nabeta, T., ... & Ako, J. (2017). Prognostic impact of intestinal wall thickening in hospitalized patients with heart failure. *International Journal of Cardiology*, 230, 120-126. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.063
- Ikeda, Y., Ishii, S., Yazaki, M., Fujita, T., Iida, Y., Kaida, T., ... & Ako, J. (2018). Portal congestion and intestinal edema in hospitalized patients with heart failure. *Heart and Vessels*, 33(7), 740-751. doi:10.1007/s00380-018-1120-7
- Ineson, D. L., Freeman, L. M., & Rush, J. E. (2019). Clinical and laboratory findings and survival time associated with cardiac cachexia in dogs with congestive heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(5), 1902-1908. doi:10.1111/jvim.15566
- Ishii, J., Cui, W., Kitagawa, F., Kuno, T., Sakai, K., & Nomura, M. (2003). Prognostic value of combination of cardiac troponin T and B-type natriuretic peptide after initiation of treatment in patients with chronic heart failure. *Clinical Chemistry*, 49(12), 2020-2026. doi:10.1373/clinchem.2003.022160

- Jacques, D. C., Pinsky, M. R., Severyn, D., & Gorcsan, J. (2004). Influence of alterations in loading on mitral annular velocity by tissue Doppler echocardiography and its associated ability to predict filling pressures. *Chest*, 126(6), 1910-1918. doi:10.1378/chest.126.6.1910
- Jaffe, A. S., Apple, F. S., Morrow, D. A., Lindahl, B., & Katus, H. A. (2010). Being rational about (im)precision: A statement from the Biochemistry Subcommittee of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/World Heart Federation Task Force for the Definition of Myocardial Infarction. *Clinical Chemistry*, 56(6), 941–943. doi:10.1373/clinchem.2010.143958
- Jafri, S. M. (1997). Hypercoagulability in heart failure. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 23(6), 543–545. doi:10.1055/s-2007-996133
- Jafri, S. M., Ozawa, T., Mammen, E., Levine, T. B., Johnson, C., & Goldstein, S. (1993). Platelet function, thrombin and fibrinolytic activity in patients with heart failure. *European Heart Journal*, 14(2), 205–212. doi:10.1093/eurheartj/14.2.205
- Jahmunah, V., Oh, S. L., Wei, J. K. E., Ciaccio, E. J., Chua, K., San, T. R., & Acharya, U. R. (2019). Computer-aided diagnosis of congestive heart failure using ECG signals – A review. *Physica Medica*, 62, 95-104. doi:10.1016/j.ejmp.2019.05.004
- Janeiro, M. H., Ramírez, M. J., Milagro, F. I., Martínez, J. A., & Solas, M. (2018). Implication of trimethylamine N-oxide (TMAO) in disease: Potential biomarker or new therapeutic target. *Nutrients*, 10(10), 1398. doi:10.3390/nu10101398
- Januzzi, J. L., Camargo, C. A., Anwaruddin, S., Baggish, A. L., Chen, A. A., Krauser, D. G., ... & Lewandrowski, K. B. (2005). The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *The American Journal of Cardiology*, 95(8), 948-954. doi:10.1016/j.amjcard.2004.12.032
- Jericó, M. M., Andrade Neto, J. P. D., & Kogika, M. M. (2015). *Tratado de medicina interna de cães e gatos*. Rio de Janeiro: Roca.
- Jessup, M., & Brozena, S. (2003). Heart failure. *The New England Journal of Medicine*, 348(20), 2007-2018. doi:10.1056/NEJMra021498
- Jie, Z., Xia, H., Zhong, S. L., Feng, Q., Li, S., Liang, S., ... & Kristiansen, K. (2017). The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature Communications*, 8(1), 1-12. doi:10.1038/s41467-017-00511-x

- Johnson, L. N., Linder, D. E., Heinze, C. R., Kehs, R. L., & Freeman, L. M. (2016). Evaluation of owner experiences and adherence to home-cooked diet recipes for dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 57(1), 23-27. doi:10.1111/jsap.12412
- Johnston, J. D., Harvey, C. J., Menzies, I. S., & Treacher, D. F. (1996). Gastrointestinal permeability and absorptive capacity in sepsis. *Critical Care Medicine*, 24(7), 1144-1149. doi:10.1097/00003246-199607000-00011
- Kallio, K. A., Hätönen, K. A., Lehto, M., Salomaa, V., Männistö, S., & Pussinen, P. J. (2015). Endotoxemia, nutrition, and cardiometabolic disorders. *Acta Diabetologica*, 52(2), 395-404. doi:10.1007/s00592-014-0683-2
- Kamo, T., Akazawa, H., Suda, W., Saga-Kamo, A., Shimizu, Y., Yagi, H., ve diğerleri (2017b). Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. *PLOS ONE*, 12(3), e0174099. doi:10.1371/journal.pone.0174099
- Kamo, T., Akazawa, H., Suzuki, J. I., & Komuro, I. (2017a). Novel concept of a heart-gut axis in the pathophysiology of heart failure. *Korean Circulation Journal*, 47(5), 663-669. doi:10.4070/kcj.2017,0014
- Karlsson, F., Tremaroli, V., Nielsen, J., & Bäckhed, F. (2013). Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases. *Diabetes*, 62(10), 3341-3349. doi:10.2337/db13-0392
- Kasahara, K., Krautkramer, K. A., Org, E., Romano, K. A., Kerby, R. L., Vivas, E. I., ... & Rey, F. E. (2018). Interactions between *Roseburia intestinalis* and diet modulate atherogenesis in a murine model. *Nature Microbiology*, 3(12), 1461-1471. doi:10.1038/s41564-018-0284-5
- Keene, B. W., Atkins, C. E., Bonagura, J. D., Fox, P. R., Häggström, J., Fuentes, V. L., ... & Uechi, M. (2019). ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(3), 1127-1140. doi:10.1111/jvim.15488
- Kemp, C. D., & Conte, J. V. (2012). The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology*, 21(5), 365-371. doi:10.1016/j.carpath.2011.11.007
- Khan, T. J., Ahmed, Y. M., Zamzami, M. A., Siddiqui, A. M., Khan, I., Baothman, O. A., ... & Yasir, M. (2018). Atorvastatin treatment modulates the gut microbiota of the hypercholesterolemic patients. *Omics: A Journal of Integrative Biology*, 22(2), 154-163. doi:10.1089/omi.2017.0166

- Khurana, S., Raufman, J. P., & Pallone, T. L. (2011). Bile acids regulate cardiovascular function. *Clinical and Translational Science*, 4(3), 210-218. doi:10.1111/j.1752-8062.2011.00283.x
- Kim, J.-H., & Park, H.-M. (2015). Usefulness of Conventional and Tissue Doppler Echocardiography to Predict Congestive Heart Failure in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(1), 132-140. doi:10.1111/jvim.12466
- Kim, Y. H., Choi, G. J., & Park, C. (2018). Rate of left ventricular pressure change by Doppler echocardiography in dogs with chronic mitral valve disease at different stages of congestive heart failure. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 59(6), 758–766. doi:10.1111/vru.12638
- Kitzman, D. W. (2005). Exercise Intolerance. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 47(6), 367-379. doi:10.1016/j.pcad.2005.02.002
- Klocke, F. J., Copley, D. P., Krawczyk, J. A., & Reichlin, M. (1982). Rapid renal clearance of immunoreactive canine plasma myoglobin. *Circulation*, 65(7), 1522–1528. doi:10.1161/01.cir.65.7.1522
- Koeth, R. A., Wang, Z., Levison, B. S., Buffa, J. A., Org, E., Sheehy, B. T., ... & Hazen, S. L. (2013). Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature Medicine*, 19(5), 576-585. doi:10.1038/nm.3145
- Krack, A., Sharma, R., Figulla, H. R., & Anker, S. D. (2005). The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *European Heart Journal*, 26(22), 2368-2374. doi: 10.1093/eurheartj/ehi389
- Kraus, M. S., Rassnick, K. M., Wakshlag, J. J., Gelzer, A. R. M., Waxman, A. S., Struble, A. M., & Refsal, K. (2014). Relation of Vitamin D Status to Congestive Heart Failure and Cardiovascular Events in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(1), 109-115. doi:10.1111/jvim.12239
- Kumar, K. S., Rao, D. S., & Singari, N. A. (2011). Electrocardiographic diagnosis of cardiac disorders in dogs: A study for two years (2007-2009). *Intas Polivet*, 12(2), 256-259.
- Kumar, K., & Srikala, D. (2014). Ascites with right heart failure in a dog: Diagnosis and management. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*, 1(3), 140. doi:10.5455/javar.2014.a15

- Kummen, M., Mayerhofer, C. C., Vestad, B., Broch, K., Awoyemi, A., Storm-Larsen, C., ... & Trøseid, M. (2018). Gut microbiota signature in heart failure defined from profiling of 2 independent cohorts. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(10), 1184-1186. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.052
- Lamb, C. R., & Boswood, A. (2002). Role of survey radiography in diagnosing canine cardiac disease. *Companion Continuing Education for Practical Veterinarians*, 24, 316-326.
- Lang, P. (2006). Imaging the Heart. P. Mannion (Ed.), In: *Diagnostic Ultrasound in Small Animal Practice* (pp. 188-215). Ames, IA: Blackwell Publishing
- Langhorn, R., & Willesen, J. I. (2016). Cardiac Troponins in Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(1), 36-50. doi:10.1111/jvim.13801
- Larson, M., & Biller, D. (2009). Ultrasound of the gastrointestinal tract. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 39(4), 747–759. doi:10.1016/j.cvsm.2009.04.010
- Lee, J. H., O, 'Keefe James H., Bell, D., Hensrud, D. D., & Holick, M. F. (2008). Vitamin D Deficiency. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(24), 1949-1956. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.050
- Lekawanvijit, S. (2015). Role of gut-derived protein-bound uremic toxins in cardiorenal syndrome and potential treatment modalities. *Circulation Journal*, 79(10), 2088-2097. doi:10.1253/circj.CJ-15-0132
- Lerner, A., Steigerwald, C., & Matthias, T. (2021). Feed your microbiome and your heart: The gut-heart axis. *Frontiers in Bioscience*, 26, 468-477. doi:10.2741/4893
- Lester, S. J., Tajik, A. J., Nishimura, R. A., Oh, J. K., Khandheria, B. K., & Seward, J. B. (2008). Unlocking the Mysteries of Diastolic Function. *Journal of the American College of Cardiology*, 51(7), 679-689. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.061
- Lewis, C. V., & Taylor, W. R. (2020). Intestinal barrier dysfunction as a therapeutic target for cardiovascular disease. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 319(6), H1227–H1233. doi:10.1152/ajpheart.00479.2020
- Lewis, C. V., & Taylor, W. R. (2020). Intestinal barrier dysfunction as a therapeutic target for cardiovascular disease. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 319(6), H1227–H1233. doi:10.1152/ajpheart.00612.2020

- Li, J., Lin, S., Vanhoutte, P. M., Woo, C. W., & Xu, A. (2016). Akkermansia muciniphila protects against atherosclerosis by preventing metabolic endotoxemia-induced inflammation in Apoe^{-/-} mice. *Circulation*, 133(24), 2434-2446. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023517
- Li, L., Zhong, S. J., Hu, S. Y., Cheng, B., Qiu, H., & Hu, Z. X. (2021). Changes of gut microbiome composition and metabolites associated with hypertensive heart failure rats. *BMC Microbiology*, 21(1), 141. doi:10.1186/s12866-021-01937-7
- Lichtenstein, D., & Mezière, G. (1998). A lung ultrasound sign allowing bedside distinction between pulmonary edema and COPD: The comet-tail artifact. *Intensive Care Medicine*, 24(12), 1331-1334. doi:10.1007/s001340050771
- Lichtenstein, D., Mézière, G., Biderman, P., Gepner, A., & Barré, O. (1997). The Comet-tail Artifact. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 156(5), 1640-1646. doi:10.1164/ajrccm.156.5.96-07096
- Linde, A., Summerfield, N. J., Sleeper, M. M., Wright, F. B., Clifford, C. A., Melgarejo, T., & Knight, D. H. (2006). Pilot study on cardiac troponin I levels in dogs with pericardial effusion. *Journal of Veterinary Cardiology*, 8(1), 19-23. doi:10.1016/j.jvc.2005.12.002
- Linklater, A. K. J., Lichtenberger, M. K., Thamm, D. H., Tilley, L., & Kirby, R. (2007). Serum concentrations of cardiac troponin I and cardiac troponin T in dogs with class IV congestive heart failure due to mitral valve disease. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 17(3), 243-249. doi:10.1111/j.1476-4431.2007.00241.x
- Linklater, A. K., Lichtenberger, M. K., Thamm, D. H., Tilley, L., & Kirby, R. (2007). Serum concentrations of cardiac troponin I and cardiac troponin T in dogs with class IV congestive heart failure due to mitral valve disease. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 17(3), 243-249. doi:10.1111/j.1476-4431.2007.00257.x
- Liquori, M. E., Christenson, R. H., Collinson, P. O., & deFilippi, C. R. (2014). Cardiac biomarkers in heart failure. *Clinical Biochemistry*, 47(6), 327-337. doi:10.1016/j.clinbiochem.2014.01.032
- Liu, J., Wei, X., Dai, Y., Li, G., Zhang, M., Liang, J., ... & Chi, L. (2023). A rat model of chronic heart failure combined with intestinal dysfunction and alterations in the microbiome and metabolomics. *Research Square*. doi:10.21203/rs.3.rs-3266597/v1

- Ljungvall, I., Rishniw, M., Porciello, F., Häggström, J., & Ohad, D. (2014). Sleeping and resting respiratory rates in healthy adult cats and cats with subclinical heart disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16(4), 281-290. doi:10.1177/1098612X13508940
- López-Alvarez, J., Elliott, J., Pfeiffer, D., Chang, Y.-M., Mattin, M., Moonarmart, W., Hezzell, M. J., & Boswood, A. (2015). Clinical Severity Score System in Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(2), 575-581. doi:10.1111/jvim.12544
- Lord, P. F., Hansson, K., Carnabuci, C., Kvart, C., & Häggström, J. (2011). Radiographic heart size and its rate of increase as tests for onset of congestive heart failure in Cavalier King Charles Spaniels with mitral valve regurgitation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(6), 1312–1319. doi:10.1111/j.1939-1676.2011.00844.x
- Lord, P., Hansson, K., Kvart, C., & Häggström, J. (2010). Rate of change of heart size before congestive heart failure in dogs with mitral regurgitation. *Journal of Small Animal Practice*, 51(4), 210–218. doi:10.1111/j.1748-5827.2010.00979.x
- Louis, P., & Flint, H. J. (2009). Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiology Letters*, 294(1), 1-8. doi:10.1111/j.1574-6968.2009.01621.x
- Lu, Y. C., Yeh, W. C., & Ohashi, P. S. (2008). LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine*, 42(2), 145-151. doi:10.1016/j.cyto.2008.03.003
- Luedde, M., Winkler, T., Heinsen, F. A., Rühlemann, M. C., Spehlmann, M. E., Bajrovic, A., ... & Frey, N. (2017). Heart failure is associated with depletion of core intestinal microbiota. *ESC Heart Failure*, 4(3), 282-290. doi:10.1002/ehf2.12160
- Lukovac, S., Belzer, C., Pellis, L., Keijser, B. J., de Vos, W. M., Montijn, R. C., & Roeselers, G. (2014). Differential modulation by *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* of host peripheral lipid metabolism and histone acetylation in mouse gut organoids. *MBio*, 5(4), e01438-14. doi:10.1128/mBio.01438-14
- MacDonald, K. A., Kittleson, M. D., Munro, C., & Kass, P. (2003). Brain natriuretic peptide concentration in dogs with heart disease and congestive heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(2), 172–177. doi:10.1111/j.1939-1676.2003.tb02430.x

- Mair, J., Artner-Dworzak, E., Lechleitner, P., Morass, B., Smidt, J., Wagner, I., ... & Puschendorf, B. (1992). Early diagnosis of acute myocardial infarction by a newly developed rapid immunoturbidimetric assay for myoglobin. *British Heart Journal*, 68(11), 462–468. doi:10.1136/hrt.68,11,462
- Maisel, A. S., Krishnaswamy, P., Nowak, R. M., McCord, J., Hollander, J. E., Duc, P., ... & McCullough, P. A. (2002). Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, 347(3), 161-167. doi:10.1056/NEJMoa020233
- Maisel, A., Mueller, C., Adams Jr, K., Anker, S. D., Aspromonte, N., Cleland, J. G., ... & Braunwald, E. (2008). State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *European Journal of Heart Failure*, 10(9), 824–839. doi:10.1016/j.ejheart.2008,06,013
- Makrecka-Kuka, M., Volska, K., Antone, U., Vilskersts, R., Grinberga, S., Bandere, D., ... & Dambrova, M. (2017). Trimethylamine N-oxide impairs pyruvate and fatty acid oxidation in cardiac mitochondria. *Toxicology Letters*, 267, 32-38. doi:10.1016/j.toxlet.2016,12,005
- Malcolm, E. L., Visser, L. C., Phillips, K. L., & Johnson, L. R. (2018). Diagnostic value of vertebral left atrial size as determined from thoracic radiographs for assessment of left atrial size in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 253(8), 1038-1045. doi:10.2460/javma.253,8.1038
- Malta, C. A. S., Santos, A. A., Ribeiro, E. S., & Junior, D. P. (2015). Casuística de Endocardiose canina no Hospital Veterinário da UNIFRAN no período de 2007 a 2012. *Enciclopédia Biosfera-Centro Científico Conhecer*, 11(21), 1–6.
- Mancini, D. M. (1995). Pulmonary factors limiting exercise capacity in patients with heart failure. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 37(6), 347-370. doi:10.1016/S0033-0620(05)80018-0
- Mann, D. L. (2015). Innate immunity and the failing heart: The cytokine hypothesis revisited. *Circulation Research*, 116(7), 1254-1268. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116,302317
- Marcucci, R., Gori, A. M., Giannotti, F., Baldi, M., Verdiani, V., Del Pace, S., ... & Abbate, R. (2006). Markers of hypercoagulability and inflammation predict mortality in patients with heart failure. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4(5), 1017–1022. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01861.x

- Marshall, B. M., & Levy, S. B. (2011). Food animals and antimicrobials: Impacts on human health. *Clinical Microbiology Reviews*, 24(4), 718-733. doi:10.1128/CMR.00002-11
- Martin, F. P. J., Wang, Y., Sprenger, N., Yap, I. K., Lundstedt, T., Lek, P., ... & Nicholson, J. K. (2008). Probiotic modulation of symbiotic gut microbial–host metabolic interactions in a humanized microbiome mouse modl. *Molecular Systems Biology*, 4(1), 157. doi:10.1038/msb.2008.4
- Masutani, S., Little, W. C., Hasegawa, H., Cheng, H.-J., & Cheng, C.-P. (2008). Restrictive left ventricular filling pattern does not result from increased left atrial pressure alone. *Circulation*, 117(12), 1550-1554. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.730564
- Mayerhofer, C. C., Ueland, T., Broch, K., Vincent, R. P., Cross, G. F., Dahl, C. P., ... & Trøseid, M. (2017). Increased secondary/primary bile acid ratio in chronic heart failure. *Journal of Cardiac Failure*, 23(9), 666-671. doi:10.1016/j.cardfail.2017.06.018
- Mellor, P. J., Mellanby, R. J., Baines, E. A., Villiers, E. J., Archer, J., & Herrtage, M. E. (2006). High serum troponin I concentration as a marker of severe myocardial damage in a case of suspected exertional heatstroke in a dog. *Journal of Veterinary Cardiology: The Official Journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 8(1), 55-62. doi:10.1016/j.jvc.2005.07.004
- Meng, Y., Zhang, Y., Liu, M., Huang, Y. K., Zhang, J., Yao, Q., ... & Jing Xiong, J. (2016). Evaluating intestinal permeability by measuring plasma endotoxin and diamine oxidase in children with acute lymphoblastic leukemia treated with high-dose methotrexate. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 16(3), 387-392. doi:10.2174/187152061616160522155405
- Meurs, K. M., Friedenber, S. G., Williams, B., Keene, B. W., Atkins, C. E., Adin, D., ... & Mackay, T. (2018). Evaluation of genes associated with human myxomatous mitral valve disease in dogs with familial myxomatous mitral valve degeneration. *The Veterinary Journal*, 232, 16-19. doi:10.1016/j.tvjl.2017.12.002
- Mondo, E., Marliani, G., Accorsi, P. A., Cocchi, M., & Di Leone, A. (2019). Role of gut microbiota in dog and cat's health and diseases. *Open Veterinary Journal*, 9(3), 253-258. doi:10.4314/ovj.v9i3.10
- Montague, C., & Kircher, T. (1995). Myoglobin in the early evaluation of acute chest pain. *American Journal of Clinical Pathology*, 104(4), 472–476. doi:10.1093/ajcp/104.4.472

- Moonarmart, W., Boswood, A., Fuentes, V. L., Brodbelt, D., Souttar, K., & Elliott, J. (2010). N-terminal pro B-type natriuretic peptide and left ventricular diameter independently predict mortality in dogs with mitral valve disease. *Journal of Small Animal Practice*, 51(2), 84-96. doi:10.1111/j.1748-5827.2009.00889.x
- Morrison, D. J., & Preston, T. (2016). Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*, 7(3), 189-200. doi:10.1080/19490976.2016.1161338
- Myreng, Y., & Smiseth, O. A. (1990). Assessment of left ventricular relaxation by Doppler echocardiography. Comparison of isovolumic relaxation time and transmitral flow velocities with time constant of isovolumic relaxation. *Circulation*, 81(1), 260-266. doi:10.1161/01.cir.81.1.260
- Nagatomo, Y., & Tang, W. W. (2015). Intersections between microbiome and heart failure: Revisiting the gut hypothesis. *Journal of Cardiac Failure*, 21(12), 973-980. doi:10.1016/j.cardfail.2015.10.005
- Nagueh, S. F., Middleton, K. J., Kopelen, H. A., Zoghbi, W. A., & Quiñones M. A. (1997). Doppler Tissue Imaging: A Noninvasive Technique for Evaluation of Left Ventricular Relaxation and Estimation of Filling Pressures. *Journal of the American College of Cardiology*, 30(6), 1527-1533. doi:10.1016/S0735-1097(97)00344-6
- Nakamura, K., Kawamoto, S., Osuga, T., Morita, T., Sasaki, N., ... & Takiguchi, M. (2017). Left Atrial Strain at Different Stages of Myxomatous Mitral Valve Disease in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(2), 316-325. doi:10.1111/jvim.14660
- Nakamura, K., Morita, T., Osuga, T., Morishita, K., Sasaki, N., Ohta, H., & Takiguchi, M. (2016). Prognostic Value of Right Ventricular Tei Index in Dogs with Myxomatous Mitral Valvular Heart Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(1), 69-75. doi:10.1111/jvim.13820
- Nance, J. R., & Mammen, A. L. (2015). Diagnostic evaluation of rhabdomyolysis. *Muscle & Nerve*, 51(6), 793-810. doi:10.1002/mus.24606
- Nelson, O. L., & Andreasen, C. (2003). The utility of plasma D-dimer to identify thromboembolic disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(6), 830-834. doi:10.1111/j.1939-1676.2003.tb02522.x

- Nelson, R. W., & Couto, C. G. (2015). Cardiology. In R. W. Nelson & C. G. Couto (Eds.), *Medicina Interna de Pequenos Animais* (5th ed.). Elsevier.
- Nemet, I., Saha, P. P., Gupta, N., Zhu, W., Romano, K. A., Skye, S. M., ... & Hazen, S. L. (2020). A cardiovascular disease-linked gut microbial metabolite acts via adrenergic receptors. *Cell*, 180(5), 862-877. doi:10.1016/j.cell.2020.01.035
- Newhard, D. K., Jung, S., Winter, R. L., & Duran, S. H. (2018). A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of sacubitril/valsartan (Entresto) in dogs with cardiomegaly secondary to myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(5), 1555-1563. doi:10.1111/jvim.15240
- Niebauer, J., Volk, H. D., Kemp, M., Dominguez, M., Schumann, R. R., Rauchhaus, M., ... & Anker, S. D. (1999). Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: A prospective cohort study. *The Lancet*, 353(9167), 1838-1842. doi:10.1016/S0140-6736(99)01334-9
- Nishimura, R. A., Appleton, C. P., Redfield, M. M., Ilstrup, D. M., Holmes, D. R., & Tajik, A. J. (1996). Noninvasive doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in patients with cardiomyopathies: A simultaneous doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. *Journal of the American College of Cardiology*, 28(5), 1226-1233. doi:10.1016/S0735-1097(96)00315-4
- Noszczyk-Nowak, A. (2011). NT-pro-BNP and troponin I as predictors of mortality in dogs with heart failure. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 14(4), 551-556. doi:10.2478/v10181-011-0082-z
- Nunes, B. P., do Prado, M. G. F., Romão, L. M. M., & Romão, F. G. (2022). Main risk factors of dogs with congestive heart failure diagnosed by Doppler echocardiographic parameters. *Acta Veterinaria Brasilica*, 16(2), 118–124.
- O'Brien, P. J. (2008). Cardiac troponin is the most effective translational safety biomarker for myocardial injury in cardiotoxicity. *Toxicology*, 245(3), 206-218. doi:10.1016/j.tox.2007.12.006
- Ohlsson, B., Orho-Melander, M., & Nilsson, P. M. (2017). Higher levels of serum zonulin may rather be associated with increased risk of obesity and hyperlipidemia, than with gastrointestinal symptoms or disease manifestations. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3), 582. doi:10.3390/ijms18030582

- Ohno, M., Cheng, C. P., & Little, W. C. (1994). Mechanism of altered patterns of left ventricular filling during the development of congestive heart failure. *Circulation*, 89(5), 2241-2250. doi:10.1161/01.cir.89.5.2241
- Ok, M., Öztürk, A. S., & Er, C. (2010). Üç köpekte konjestif kalp yetmezliği. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 26(1), 57–62.
- Olsen, L. H., Martinussen, T., & Pedersen, H. D. (2003). Early echocardiographic predictors of myxomatous mitral valve disease in dachshunds. *The Veterinary Record*, 152(10), 293-297. doi:10.1136/vr.152.10.293
- Olson, J. J., Costa, S. P., Young, C. E., & Palac, R. T. (2006). Early mitral filling/diastolic mitral annular velocity ratio is not a reliable predictor of left ventricular filling pressure in the setting of severe mitral regurgitation. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 19(1), 83–87. doi:10.1016/j.echo.2005.08.014
- Olson, J. J., Costa, S. P., Young, C. E., & Palac, R. T. (2006). Early Mitral Filling/Diastolic Mitral Annular Velocity Ratio is Not a Reliable Predictor of Left Ventricular Filling Pressure in the Setting of Severe Mitral Regurgitation. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 19(1), 83-87. doi:10.1016/j.echo.2005.07.005
- Opdahl, A., Remme, E. W., Helle-Valle, T., Lyseggen, E., Vartdal, T., Pettersen, E., ... & Smiseth, O. A. (2009). Determinants of left ventricular early-diastolic lengthening velocity: Independent contributions from left ventricular relaxation, restoring forces, and lengthening load. *Circulation*, 119(19), 2578-2586. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791681
- Opie, L. H., Commerford, P. J., Gersh, B. J., & Pfeffer, M. A. (2006). Controversies in ventricular remodeling. *Lancet*, 367(9507), 356-367. doi:10.1016/s0140-6736(06)68074-4
- Ordway, G. A., & Garry, D. J. (2004). Myoglobin: an essential hemoprotein in striated muscle. *The Journal of Experimental Biology*, 207(20), 3441-3446.. doi:10.1242/jeb.01172
- Organ, C. L., Otsuka, H., Bhushan, S., Wang, Z., Bradley, J., Trivedi, R., ... & Lefer, D. J. (2016). Choline diet and its gut microbe–derived metabolite, trimethylamine N-oxide, exacerbate pressure overload–induced heart failure. *Circulation: Heart Failure*, 9(1), e002314. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002314

- Oshima, T., & Miwa, H. (2016). Gastrointestinal mucosal barrier function and diseases. *Journal of Gastroenterology*, 51(8), 768–778. doi:10.1007/s00535-016-1207-z
- Oyama, M. A. (2013). Using cardiac biomarkers in veterinary practice. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 43(6), 1261-1272, vi. doi:10.1016/j.cvsm.2013.07.010
- Oyama, M. A. (2015). Using Cardiac Biomarkers in Veterinary Practice. *Clinics in Laboratory Medicine*, 35(3), 555-566. doi:10.1016/j.cll.2015.05.005
- Oyama, M. A., & Singletary, G. E. (2010). The use of NT-proBNP assay in the management of canine patients with heart disease. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 40(4), 545–558. doi:10.1016/j.cvsm.2010.04.007
- Oyama, M. A., Fox, P. R., Rush, J. E., Rozanski, E. A., & Lesser, M. (2008). Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(10), 1496–1503. doi:10.2460/javma.232.10.1496
- Oyama, M. A., Sisson, D. D., & Solter, P. F. (2007). Prospective screening for occult cardiomyopathy in dogs by measurement of plasma atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and cardiac troponin-I concentrations. *American Journal of Veterinary Research*, 68(1), 42-47. doi:10.2460/ajvr.68.1.42
- Oyama, M. A., Sisson, D. D., Bulmer, B. J., & Constable, P. D. (2004). Echocardiographic Estimation of Mean Left Atrial Pressure in a Canine Model of Acute Mitral Valve Insufficiency. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(5), 667-672. doi:10.1111/j.1939-1676.2004.tb02604.x
- Parker, H. G., Meurs, K. M., & Ostrander, E. A. (2006). Finding cardiovascular disease genes in the dog. *Journal of Veterinary Cardiology*, 8, 115–127. doi:10.1016/j.jvc.2006.08.002
- Pasini, E., Aquilani, R., Testa, C., Baiardi, P., Angioletti, S., Boschi, F., ... & Dioguardi, F. (2016). Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure. *JACC: Heart Failure*, 4(3), 220-227. doi:10.1016/j.jchf.2015.10.009
- Patel, N. U., Moore, B. A., Craver, R. F., & Feldman, S. R. (2016). Ethical considerations in adherence research. *Patient Preference and Adherence*, 10, 2429-2435. doi:10.2147/PPA.S117802

- Patterson, D. F., Detweiler, D. K., Hubben, K., & Botts, R. P. (1961). Spontaneous abnormal cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the dog: A clinical and pathologic study of 3,000 dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 22(2), 355–369. doi:10.1111/j.1749-6632.1965.tb49405.x
- Peela, J., Jarari, A., Hai, A., Rawal, A., Kolla, S., Sreekumar, S., & Sidhanathi, N. (2010). Cardiac biomarkers: The troponins and CK-MB. *Ibnosina Journal of Medicine and Biomedical Sciences*, 2(5), 190–197. doi:10.4103/1947-489X.210883
- Peschel, T., Schönauer, M., Thiele, H., Anker, S., Schuler, G., & Niebauer, J. (2003). Invasive assessment of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines in patients with acute heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 5(5), 609-614. doi:10.1016/S1388-9842(03)00078-8
- Pfeffer, M. A., & Braunwald, E. (1990). Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*, 81(4), 1161-1172. doi:10.1161/01.cir.81.4.1161
- Piantedosi, D., Cortese, L., Di Loria, A., Brignola, G., Prisco, M., Persechino, A., & Ciaramella, P. (2009). Plasma atrial natriuretic peptide (proANP 31–67), B-type natriuretic peptide (Nt-proBNP) and endothelin-1 (ET-1) concentrations in dogs with chronic degenerative valvular disease (CDVD). *Veterinary Research Communications*, 33(1), 197-200. doi:10.1007/s11259-009-9282-8
- Polsinelli, V. B., Marteau, L., & Shah, S. J. (2019). The role of splanchnic congestion and the intestinal microenvironment in the pathogenesis of advanced heart failure. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 13(1), 24-30. doi:10.1097/SPC.0000000000000422
- Porciello, F., Rishniw, M., Ljungvall, I., Ferasin, L., Haggstrom, J., & Ohad, D. G. (2016). Sleeping and resting respiratory rates in dogs and cats with medically-controlled left-sided congestive heart failure. *The Veterinary Journal*, 207, 164-168. doi:10.1016/j.tvjl.2015.08.017
- Prihirunkit, K., Sastravaha, A., Lekcharoensuk, C., & Chanloinapha, P. (2014). Hemostatic markers in congestive heart failure dogs with mitral valve disease. *Journal of Veterinary Medicine*, 2014(1), 589873. doi:10.1155/2014/589873

- Prošek, R., Sisson, D. D., Oyama, M. A., & Solter, P. F. (2007). Distinguishing Cardiac and Noncardiac Dyspnea in 48 Dogs Using Plasma Atrial Natriuretic Factor, B-Type Natriuretic Factor, Endothelin, and Cardiac Troponin-I. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(2), 238-242. doi:10.1111/j.1939-1676.2007.tb02955.x
- Ralls, M. W., Miyasaka, E., & Teitelbaum, D. H. (2014). Intestinal microbial diversity and perioperative complications. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 38(3), 392-399. doi:10.1177/0148607114522831
- Rao, V. V., Nagaraju, P., & Kumari, K. N. (2008). Echocardiographic evaluation of congestive heart failure in dogs. *Intas Polivet*, 9(2), 199–201.
- Reetu, H. M., Saxena, A. C., Pawde, A. M., Verma, N. K., Kalaiselvan, P., & Dey, S. (2017). Incidence of cardiac diseases in dogs: A retrospective study. *Indian Journal of Veterinary Medicine*, 37(1&2), 64-67. doi:10.13140/RG.2.2.13577.70240
- Reimann, M. J., Häggström, J., Møller, J. E., Lykkesfeldt, J., Falk, T., & Olsen, L. H. (2017). Markers of Oxidative Stress in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease are Influenced by Sex, Neuter Status, and Serum Cholesterol Concentration. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(2), 295-302. doi:10.1111/jvim.14647
- Ricchiuti, V., Sharkey, S. W., Murakami, M. M., Voss, E. M., & Apple, F. S. (1998). Cardiac Troponin I and T Alterations in Dog Hearts With Myocardial Infarction: Correlation With Infarct Size. *American Journal of Clinical Pathology*, 110(2), 241-247. doi:10.1093/ajcp/110.2.241
- Rogler, G., & Rosano, G. (2014). The heart and the gut. *European Heart Journal*, 35(7), 426-430. doi:10.1093/eurheartj/eh280
- Rudenko, A., Rudenko, P., Glamazdin, I., Vatnikov, Y., Kulikov, E., Sachivkina, N., ... & Lukina, D. (2020). Assessment of respiratory rate in dogs during the sleep with mitral valve endocardiosis, complicated by congestive heart failure syndrome: The degree of adherence for this test by animal owners and its impact on patient survival. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11, 358-367. doi:10.31838/srp.2020.5.51
- Safran, A. P., & Schaffner, F. (1967). Chronic passive congestion of the liver in man. Electron microscopic study of cell atrophy and intralobular fibrosis. *The American Journal of Pathology*, 50(3), 447-463.

- Sagar, R. S., Mudraje, N. B., Chikmagalur, A. K., Siddaraju, N. K., Appaiah, K. M., Sahadev, A., ... & Panchaxarayya, K. G. (2021). Creatine Kinase-MB as a cardiac biomarker in canine cardiac disorders. *Indian Journal of Veterinary Sciences & Biotechnology*, 17(3), 55-59. doi:10.21887/ijvsbt.17.3.13
- Salzano, A., Cassambai, S., Yazaki, Y., Israr, M. Z., Bernieh, D., Wong, M., & Suzuki, T. (2020a). The gut axis involvement in heart failure: Focus on trimethylamine N-oxide. *Heart Failure Clinics*, 16(1), 23-31. doi:10.1016/j.hfc.2019.09.002
- Salzano, A., Israr, M. Z., Yazaki, Y., Heaney, L. M., Kanagala, P., Singh, A., ve diğerleri (2020b). Combined use of trimethylamine N-oxide with BNP for risk stratification in heart failure with preserved ejection fraction: Findings from the DIAMONDHFpEF study. *European Journal of Preventive Cardiology*, 27(19), 2159-2162. doi:10.1177/2047487319879339
- Sandek, A., Bauditz, J., Swidsinski, A., Buhner, S., Weber-Eibel, J., von Haehling, S., & Anker, S. D. (2007). Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(16), 1561-1569. doi:10.1016/j.jacc.2007.07.016
- Sandek, A., Rauchhaus, M., Anker, S. D., & von Haehling, S. (2008). The emerging role of the gut in chronic heart failure. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 11(5), 632-639. doi: 10.1097/MCO.0b013e32830a4c6e
- Sandek, A., Swidsinski, A., Schroedl, W., Watson, A., Valentova, M., Herrmann, R., ... & Bauditz, J. (2014). Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure: A link with bacterial growth, gastrointestinal symptoms, and cachexia. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(11), 1092-1102. doi:10.1016/j.jacc.2014.06.116
- Santisteban, M. M., Kim, S., Pepine, C. J., & Raizada, M. K. (2016). Brain–gut–bone marrow axis: Implications for hypertension and related therapeutics. *Circulation Research*, 118(8), 1327-1336. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308145
- Sargent, J., Muzzi, R., Mukherjee, R., Somarathne, S., Schranz, K., Stephenson, H., ... & Fuentes, V. L. (2015). Echocardiographic predictors of survival in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17(1), 1–12. doi:10.1016/j.jvc.2015.01.002
- Sato, Y., Kita, T., & Takatsu, Y. (2004). Biochemical markers of myocyte injury in heart failure. *Heart*, 90(10), 1110–1113. doi:10.1136/hrt.2003.025296

- Savi, M., Bocchi, L., Bresciani, L., Falco, A., Quaini, F., Mena, P., ... & Del Rio, D. (2018). Trimethylamine-N-oxide (TMAO)-induced impairment of cardiomyocyte function and the protective role of urolithin B-glucuronide. *Molecules*, 23(3), 549. doi:10.3390/molecules23030549
- Sbarouni, E., Bradshaw, A., Andreotti, F., Tuddenham, E., Oakley, C. M., & Cleland, J. G. (1994). Relationship between hemostatic abnormalities and neuroendocrine activity in heart failure. *American Heart Journal*, 127(3), 607–612. doi:10.1016/0002-8703(94)90670-x
- Schiattarella, G. G., Sannino, A., Toscano, E., Giugliano, G., Gargiulo, G., Franzone, A., ... & Perrino, C. (2017). Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: A systematic review and dose-response meta-analysis. *European Heart Journal*, 38(39), 2948-2956. doi:10.1093/eurheartj/ehx604
- Schober, K. E., Bonagura, J. D., Scansen, B. A., Stern, J. A., & Ponzio, N. M. (2008). Estimation of left ventricular filling pressure by use of Doppler echocardiography in healthy anesthetized dogs subjected to acute volume loading. *American Journal of Veterinary Research*, 69(8), 1034-1049. doi:10.2460/ajvr.69.8.1034
- Schober, K. E., Hart, T. M., Stern, J. A., Li, X., Samii, V. F., Zekas, L. J., ... & Bonagura, J. D. (2010). Detection of congestive heart failure in dogs by Doppler echocardiography. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(6), 1358–1368. doi:10.1111/j.1939-1676.2010.0607.x
- Schober, K. E., Stern, J. A., DaCunha, D. N. Q. T., Pedraza-Toscano, A. M., Shemanski, D., & Hamlin, R. L. (2008). Estimation of Left Ventricular Filling Pressure by Doppler Echocardiography in Dogs with Pacing-Induced Heart Failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(3), 578-585. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0099.x
- Schoultz, I., & Keita, A. V. (2020). The intestinal barrier and current techniques for the assessment of gut permeability. *Cells*, 9(8), 1909. doi:10.3390/cells9081909
- Schroeder, B. O., & Bäckhed, F. (2016). Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nature Medicine*, 22(10), 1079-1089. doi:10.1038/nm.4185
- Seo, J., Matthewman, L., Xia, D., Wilshaw, J., Chang, Y.-M., & Connolly, D. J. (2020). The gut microbiome in dogs with congestive heart failure: A pilot study. *Scientific Reports*, 10(1), 13777. doi:10.1038/s41598-020-70826-0

- Serra, M., Papakonstantinou, S., Adamcova, M., & O'Brien, P. J. (2010). Veterinary and toxicological applications for the detection of cardiac injury using cardiac troponin. *The Veterinary Journal*, 185(1), 50-57. doi:10.1016/j.tvjl.2010.04.013
- Serres, F., Chetboul, V., Tissier, R., Sampedrano, C. C., Gouni, V., Nicolle, A. P., & Pouchelon, J. L. (2007). Chordae tendineae rupture in dogs with degenerative mitral valve disease: Prevalence, survival, and prognostic factors (114 cases, 2001–2006). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(2), 258–264. doi:10.1111/j.1939-1676.2007.0022.x
- Shakir, K. M., Margolis, S., & Baylin, S. B. (1977). Localization of histaminase (diamine oxidase) in rat small intestinal mucosa: Site of release by heparin. *Biochemical Pharmacology*, 26(24), 2343–2347. doi:10.1016/0006-2952(77)90438-5
- Sharkey, L. C., Berzina, I., Ferasin, L., Tobias, A. H., Lulich, J. P., & Hegstad-Davies, R. L. (2009). Evaluation of serum cardiac troponin I concentration in dogs with renal failure. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 234(6), 767-770. doi:10.2460/javma.234.6.767
- Sharma, S., Jackson, P. G., & Mekan, J. (2004). Cardiac troponins. *Journal of Clinical Pathology*, 57(10), 1025-1026. doi:10.1136/jcp.2003.015420
- Shaw, S. P., Rozanski, E. A., & Rush, J. E. (2004). Cardiac Troponins I and T in Dogs with Pericardial Effusion. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(3), 322-324. doi:10.1111/j.1939-1676.2004.tb02552.x
- Singletary, G. E., Morris, N. A., Lynne O'Sullivan, M., Gordon, S. G., & Oyama, M. A. (2012). Prospective Evaluation of NT-proBNP Assay to Detect Occult Dilated Cardiomyopathy and Predict Survival in Doberman Pinschers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(6), 1330-1336. doi:10.1111/j.1939-1676.2012.1000.x
- Sission, D., & Thomas, W. P. (1995). Myocardial diseases. In S. T. Ettinger (Ed.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (4th ed., pp. 995–1005). W.B. Saunders, Philadelphia.
- Soufer, R., Wohlgeleinter, D., Vita, N. A., Amuchestegui, M., Sostman, H. D., Berger, H. J., & Zaret, B. L. (1985). Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. *The American Journal of Cardiology*, 55(8), 1032-1036. doi:10.1016/0002-9149(85)90741-6

- Staels, B., & Fonseca, V. A. (2009). Bile acids and metabolic regulation: Mechanisms and clinical responses to bile acid sequestration. *Diabetes Care*, 32(Suppl 2), S237-S245. doi:10.2337/dc09-S238
- Strassburg, S., Springer, J., & Anker, S. D. (2005). Muscle wasting in cardiac cachexia. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 37(10), 1938-1947. doi:10.1016/j.biocel.2005.02.008
- Sudoh, T., Kangawa, K., Minamino, N., & Matsuo, H. (1988). A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*, 332(6159), 78-81. doi:10.1038/332078a0
- Sundaram, V., & Fang, J. C. (2016). Gastrointestinal and liver issues in heart failure. *Circulation*, 133(17), 1696–1703. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021815
- Suzuki, T., Heaney, L. M., Bhandari, S. S., Jones, D. J., & Ng, L. L. (2016). Trimethylamine N-oxide and prognosis in acute heart failure. *Heart*, 102(11), 841-848. doi:10.1136/heartjnl-2015-308681
- Suzuki, T., Heaney, L. M., Jones, D. J., & Ng, L. L. (2017). Trimethylamine N-oxide and risk stratification after acute myocardial infarction. *Clinical Chemistry*, 63(1), 420-428. doi:10.1373/clinchem.2016.261771
- Swann, J. R., Want, E. J., Geier, F. M., Spagou, K., Wilson, I. D., Sidaway, J. E., ... & Holmes, E. (2011). Systemic gut microbial modulation of bile acid metabolism in host tissue compartments. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(Supplement 1), 4523-4530. doi:10.1073/pnas.1006653108
- Takala, J. (1996). Determinants of splanchnic blood flow. *British Journal of Anaesthesia*, 77(1), 50-58. doi:10.1093/bja/77.1.50
- Tan, Z., Ou, Y., Cai, W., Zheng, Y., Li, H., Mao, Y., ... & Tu, J. (2022). Advances in the clinical application of histamine and diamine oxidase (DAO) activity: A review. *Catalysts*, 13(1), 48. doi:10.3390/catal13010048
- Tang, W. H., Li, D. Y., & Hazen, S. L. (2019). Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. *Nature Reviews Cardiology*, 16(3), 137-154. doi:10.1038/s41569-018-0114-0
- Tang, W. W., Tong, W., Troughton, R. W., Martin, M. G., Shrestha, K., Borowski, A., ... & Klein, A. L. (2007). Prognostic value and echocardiographic determinants of plasma

- myeloperoxidase levels in chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(24), 2364-2370 doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.053
- Tang, W. W., Wang, Z., Fan, Y., Levison, B., Hazen, J. E., Donahue, L. M., ... & Hazen, S. L. (2014). Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: Refining the gut hypothesis. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(18), 1908-1914. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.972
- Tang, W. W., Wang, Z., Levison, B. S., Koeth, R. A., Britt, E. B., Fu, X., ... & Hazen, S. L. (2013). Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *New England Journal of Medicine*, 368(17), 1575-1584. doi:10.1056/NEJMoa1109400
- Tang, W. W., Wang, Z., Shrestha, K., Borowski, A. G., Wu, Y., Troughton, R. W., ... & Hazen, S. L. (2015). Intestinal microbiota-dependent phosphatidylcholine metabolites, diastolic dysfunction, and adverse clinical outcomes in chronic systolic heart failure. *Journal of Cardiac Failure*, 21(2), 91-96. doi:10.1016/j.cardfail.2014.11.005
- Taras, D., Simmering, R., Collins, M. D., Lawson, P. A., & Blaut, M. (2002). Reclassification of *Eubacterium formicigenerans* Holdeman and Moore 1974 as *Dorea formicigenerans* gen. nov., comb. nov., and description of *Dorea longicatena* sp. nov., isolated from human faeces. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 52(2), 423-428. doi:10.1099/ijs.0.02048-0
- Tarducci, A., Abate, O., Borgarelli, M., Borrelli, A., Zanatta, R., & Cagnasso, A. (2004). Serum values of cardiac troponin-T in normal and cardiomyopathic dogs. *Veterinary Research Communications*, 28(Suppl 1), 385-388. doi:10.1023/b:verc.0000045451.89851.9d
- Tarnow, I., Falk, T., Tidholm, A., Martinussen, T., Jensen, A. L., Olsen, L. H., ... & Kristensen, A. T. (2007). Hemostatic biomarkers in dogs with chronic congestive heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(3), 451-457. doi:10.1111/j.1939-1676.2007.00153.x
- Tarnow, I., Olsen, L. H., Kvart, C., Hoglund, K., Moesgaard, S. G., Kamstrup, T. S., ... & Häggström, J. (2009). Predictive value of natriuretic peptides in dogs with mitral valve disease. *The Veterinary Journal*, 180(2), 195-201. doi:10.1016/j.tvjl.2007.12.026
- Taylor, C. J., Ordóñez-Mena, J. M., Lay-Flurrie, S. L., Goyder, C. R., Taylor, K. S., Jones, N. ... & Hobbs, F. R. (2023). Natriuretic peptide testing and heart failure diagnosis in

primary care: Diagnostic accuracy study. *British Journal of General Practice*, 73(726), e1-e8. doi:10.3399/BJGP.2022.0278

- Thassakorn, P., Patchanee, P., Pongkan, W., Chattipakorn, N., & Boonyapakorn, C. (2019). Effect of atorvastatin on oxidative stress and inflammation markers in myxomatous mitral valve disease in dogs: A comparison of subclinical and clinical stages. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 42(3), 258-267. doi:10.1111/jvp.12746
- Thengchaisri, N., Theerapun, W., Kaewmukul, S., & Sastravaha, A. (2014). Abdominal obesity is associated with heart disease in dogs. *BMC Veterinary Research*, 10(1), 131. doi:10.1186/1746-6148-10-131
- Thrall, D. E. (2012). The canine and feline lung. In D. E. Thrall (Ed.), *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology* (pp. 608–631). Elsevier – Health Sciences Division.
- Toprak, K., Inanır, M., Memioğlu, T., Kaplangoray, M., Palice, A., & Tascanov, M. B. (2023). Could zonulin and presepsin be biomarkers and therapeutic targets for acute myocarditis? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 120, e20230017. doi:10.36660/abc.20230017
- Trøseid, M., Andersen, G. Ø., Broch, K., & Hov, J. R. (2020). The gut microbiome in coronary artery disease and heart failure: Current knowledge and future directions. *EBioMedicine*, 52, 102649. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102649
- Trøseid, M., Ueland, T., Hov, J. R., Svardal, A., Gregersen, I., Dahl, C. P., ... & Yndestad, A. (2015). Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure. *Journal of Internal Medicine*, 277(6), 717-726. doi:10.1111/joim.12324
- Turgut, K. (2017). *Klinik Kedi ve Köpek Kardiyolojisi*. Nobel Tıp Kitabevleri.
- Ufnal, M., Zadło, A., & Ostaszewski, R. (2015). TMAO: A small molecule of great expectations. *Nutrition*, 31(11-12), 1317-1323. doi:10.1016/j.nut.2015.02.011
- Ural, K., Balıkçı, C., Erdoğan, H., & Erdoğan, S. (2024). Ultrasonographic Evidence of the Gut-Heart Axis: Increased Colon Wall Thickness in Dogs with Congestive Heart Failure: Case Control Research. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, 15(2). doi:10.5336/vetsci.2024-101423
- Ural, K., Erdoğan, H., Erdoğan, S., Gökçay, G., & Balıkçı, C. (2023). Colon Wall Thickness at the Cross Roads of Gastroentero-Dermatology Among Diseased Dogs: Clinical Research. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, 14(2). doi:10.5336/vetsci.2022-94997

- Valentova, M., Von Haehling, S., Bauditz, J., Doehner, W., Ebner, N., Bekfani, T., ... & Sandek, A. (2016). Intestinal congestion and right ventricular dysfunction: A link with appetite loss, inflammation, and cachexia in chronic heart failure. *European Heart Journal*, 37(21), 1684–1691. doi:10.1093/eurheartj/ehw137
- van Kimmenade, R. R. J., & Januzzi, J. L. (2009). The evolution of the natriuretic peptides – Current applications in human and animal medicine. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11, S9-S21. doi:10.1016/j.jvc.2009.01.001
- Vasan, R. S., & Xanthakis, V. (2016). Cardiac structure and function and risk of cardiovascular disease. In K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, ve diğerleri (Eds.), Endotext. MDText.com, Inc. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430873/>
- Vatnikov, Y. A., Rudenko, A. A., Usha, B. V., Kulikov, E. V., Notina, E. A., Bykova, I. A., ... & Zharov, A. N. (2020). Left ventricular myocardial remodeling in dogs with mitral valve endocardiosis. *Veterinary World*, 13(4), 731–738. doi:10.14202/vetworld.2020.731-738
- Velarde, J. E. R. (2022). Vet Güncelleme Konjestif Kalp Yetmezliği. In O. İskefli & A. Bayrakal (Eds.), *Veteriner Kardiyoloji Güncellemeleri* (pp. 45-67). Güneş Tıp Kitabevleri.
- Verhoog, S., Taneri, P. E., Roa Díaz, Z. M., Marques-Vidal, P., Troup, J. P., Bally, L., ... & Muka, T. (2019). Dietary factors and modulation of bacteria strains of *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii*: A systematic review. *Nutrients*, 11(7), 1565. doi:10.3390/nu11071565
- Vezzosi, T., Mannucci, T., Pistoresi, A., Toma, F., Tognetti, R., Zini, E., ... & Citi, S. (2017). Assessment of Lung Ultrasound B-Lines in Dogs with Different Stages of Chronic Valvular Heart Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(3), 700-704. doi:10.1111/jvim.14692
- Volpicelli, G., Caramello, V., Cardinale, L., Mussa, A., Bar, F., & Frascisco, M. F. (2008). Detection of sonographic B-lines in patients with normal lung or radiographic alveolar consolidation. *Medical Science Monitor*, 14(3), CR122-8.
- Volpicelli, G., Elbarbary, M., Blaivas, M., Lichtenstein, D. A., Mathis, G., Kirkpatrick, A. W., ... & International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for the International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS). (2012).

- International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Medicine*, 38(4), 577-591. doi:10.1007/s00134-012-2513-4
- Volpicelli, G., Mussa, A., Garofalo, G., Cardinale, L., Casoli, G., Perotto, ... & Frascisco, M. (2006). Bedside lung ultrasound in the assessment of alveolar-interstitial syndrome. *The American Journal of Emergency Medicine*, 24(6), 689-696. doi:10.1016/j.ajem.2006.02.013
- von Haehling, S., Ebner, N., dos Santos, M. R., Springer, J., & Anker, S. D. (2017). Muscle wasting and cachexia in heart failure: Mechanisms and therapies. *Nature Reviews Cardiology*, 14(6), 323-341. doi:10.1038/nrcardio.2017.51
- von Haehling, S., Schefold, J. C., Jankowska, E. A., Springer, J., Vazir, A., Kalra, P. R., ... & Anker, S. D. (2012). Ursodeoxycholic acid in patients with chronic heart failure: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(6), 585-592. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.031
- Wang, Z., Klipfell, E., Bennett, B. J., Koeth, R., Levison, B. S., DuGar, B., ... & Hazen, S. L. (2011). Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*, 472(7341), 57-63. doi:10.1038/nature09922
- Ware, W. A., Lund, D. D., Subieta, A. R., & Schmid, P. G. (1990). Sympathetic activation in dogs with congestive heart failure caused by chronic mitral valve disease and dilated cardiomyopathy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 197(11), 1475-1481.
- Watanabe, M., Houten, S. M., Matak, C., Christoffolete, M. A., Kim, B. W., Sato, H., ... & Auwerx, J. (2006). Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature*, 439(7075), 484-489. doi:10.1038/nature04330
- Weitz, J. I., Fredenburgh, J. C., & Eikelboom, J. W. (2017). A test in context: D-dimer. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(19), 2411-2420. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.024
- Wells, S. M., & Sleeper, M. (2008). Cardiac troponins. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 18(3), 235-245. doi:10.1111/j.1476-4431.2008.00307.x
- Weng, H., Endo, K., Li, J., Kito, N., & Iwai, N. (2015). Induction of peroxisomes by butyrate-producing probiotics. *PLOS ONE*, 10(2), e0117851. doi:10.1371/journal.pone.0117851

- Wess, G., Butz, V., Mahling, M., & Hartmann, K. (2011). Evaluation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a diagnostic marker of various stages of cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *American Journal of Veterinary Research*, 72(5), 642-649. doi:10.2460/ajvr.72.5.642
- Wess, G., Simak, J., Mahling, M., & Hartmann, K. (2010). Cardiac Troponin I in Doberman Pinschers with Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(4), 843-849. doi:10.1111/j.1939-1676.2010.0516.x
- Wess, G., Timper, N., & Hirschberger, J. (2007). The utility of NT-proBNP to differentiate cardiac and non-cardiac causes of coughing or dyspnea in dogs (abstract). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 608.
- Whalley, G. A., Doughty, R. N., Gamble, G. D., Wright, S. P., Walsh, H. J., Muncaster, S. A., & Sharpe, N. (2002). Pseudonormal mitral filling pattern predicts hospital re-admission in patients with congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 39(11), 1787-1795. doi:10.1016/S0735-1097(02)01868-5
- Wikoff, W. R., Anfora, A. T., Liu, J., Schultz, P. G., Lesley, S. A., Peters, E. C., & Siuzdak, G. (2009). Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(10), 3698-3703. doi:10.1073/pnas.0812874106
- Wilansky, S. (1998). Two-dimensional and Doppler echocardiography for the assessment of congestive heart failure. *Texas Heart Institute Journal*, 25(4), 260-264.
- Wolf, J., Gerlach, N., Weber, K., Klima, A., & Wess, G. (2012). Lowered N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in response to treatment predict survival in dogs with symptomatic mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology: The Official Journal of The European Society of Veterinary Cardiology*, 14(3), 399-408. doi:10.1016/j.jvc.2012.05.005
- Wong, S. S. (1996). Strategic utilization of cardiac markers for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 26(4), 301-312.
- Woo, J., Lacbawan, F. L., Sunheimer, R., LeFever, D., & McCabe, J. B. (1995). Is myoglobin useful in the diagnosis of acute myocardial infarction in the emergency department setting?. *American Journal of Clinical Pathology*, 103(6), 725-729. doi:10.1093/ajcp/103.6.725

- Wright, E. K., Kamm, M. A., Teo, S. M., Inouye, M., Wagner, J., & Kirkwood, C. D. (2015). Recent advances in characterizing the gastrointestinal microbiome in Crohn's disease: A systematic review. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(6), 1219-1228. doi:10.1097/MIB.0000000000000455
- Wu, A. H. B., & Ford, L. (1999). Release of cardiac troponin in acute coronary syndromes: Ischemia or necrosis? *Clinica Chimica Acta*, 284(2), 161-174. doi:10.1016/S0009-8981(99)00078-9
- Wu, C. K., Lee, J. K., Chiang, F. T., Yang, C. H., Huang, S. W., Hwang, J. J., ... & Tsai, C. T. (2011). Plasma levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 are associated with diastolic heart failure through downregulation of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase. *Critical Care Medicine*, 39(5), 984-992. doi: 10.1097/CCM.0b013e31820a91b9
- Xiang, W., Kong, J., Chen, S., Cao, L.-P., Qiao, G., Zheng, W., ... & Li, Y. C. (2005). Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: Role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 288(1), E125-E132. doi:10.1152/ajpendo.00224.2004
- Xiao, J. H., Wang, Y., Zhang, X. M., Wang, W. X., Zhang, Q., Tang, Y. P., & Yue, S. J. (2024). Intestinal permeability in human cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Nutrition*, 11, Article number: 1361126. doi:10.3389/fnut.2024.1361126
- Yancy, C. W., Lopatin, M., Stevenson, L. W., De, M. T., Fonarow, G. C., & null, null. (2006). Clinical Presentation, Management, and In-Hospital Outcomes of Patients Admitted With Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Systolic Function. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(1), 76-84. doi:10.1016/j.jacc.2005.09.022
- Yang, K. E., Wang, C., Nie, L., Zhao, X., Gu, J., Guan, X., ... & Zhao, J. (2015). Klotho protects against indoxyl sulphate-induced myocardial hypertrophy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(10), 2434-2446. doi:10.1681/ASN.2014111132
- Yang, T., Santisteban, M. M., Rodriguez, V., Li, E., Ahmari, N., Carvajal, J. M., ... & Mohamadzadeh, M. (2015). Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*, 65(6), 1331-1340. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05553

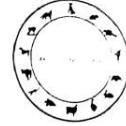
- Yilmaz, A., Yalta, K., Turgut, O. O., Yilmaz, M. B., Ozyol, A., Kendirlioglu, O., & Tandogan, I. (2006). Clinical importance of elevated CK-MB and troponin I levels in congestive heart failure. *Advances in Therapy*, 23(6), 1060–1067. doi:10.1007/BF02850215
- Yu, D., Shu, X. O., Rivera, E. S., Zhang, X., Cai, Q., Calcutt, M. W., ... & Zheng, W. (2019). Urinary levels of trimethylamine-N-oxide and incident coronary heart disease: A prospective investigation among urban Chinese adults. *Journal of the American Heart Association*, 8(1), e010606. doi:10.1161/JAHA.118.010606
- Zeisel, S. H., & Warrier, M. (2017). Trimethylamine N-oxide, the microbiome, and heart and kidney disease. *Annual Review of Nutrition*, 37, 157-181. doi:10.1146/annurev-nutr-071816-064732
- Zhu, W., Gregory, J. C., Org, E., Buffa, J. A., Gupta, N., Wang, Z., ... & Hazen, S. L. (2016). Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. *Cell*, 165(1), 111-124. doi:10.1016/j.cell.2016.02.048
- Zittermann, A., Schleithoff, S. S., Frisch, S., Götting, C., Kuhn, J., Koertke, H., ... & Koerfer, R. (2009). Circulating Calcitriol Concentrations and Total Mortality. *Clinical Chemistry*, 55(6), 1163-1170. doi:10.1373/clinchem.2008.120006
- Zoghbi, W. A., Enriquez-Sarano, M., Foster, E., Grayburn, P. A., Kraft, C. D., Levine, R. A., ... & Weissman, N. J. (2003). Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 16(7), 777-802. doi: 10.1016/S0894-7317(03)00335-3
- Zoia, A., Augusto, M., Drigo, M., & Caldin, M. (2012). Evaluation of hemostatic and fibrinolytic markers in dogs with ascites attributable to right-sided congestive heart failure. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 241(10), 1336–1343. doi:10.2460/javma.241.10.1336

EKLER

Ek 1



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(AYDIN ADÜ-HADYEK)



Aydın 24/08 2023

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2023 Yılı VIII. Oturum
Sayı : 64583101/2023.129
Proje Başlığı : Konjestif Kalp Yetmezliği Bulunan Köpeklerde İntestinal Morfoloji Değişiklikleri Görüntülenmesi:
Kalp-Bağırsak Ekseninde Ultrasonografik Yaklaşım
Proje : Songül ERDOĞAN
Yürütücüsü
Proje Ekibi : Cansu BALIKÇI

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde
İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması
Hayvan Çalışması
İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.

Prof. Dr. Murat SARIERLER
Başkan

Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİN
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Turhan DOST
Üye

Prof. Dr. Şiir SÖNMEZ
Üye

Prof. Dr. Serkan BAKIRCI
Üye

(Yıllık İzinli)
Dr. Öğr. Üyesi Solmaz KARAARSLAN
Üye

Dr. Öğr. Üyesi A. Önder ÜSTÜNDAG
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Aysun KOÇ KÜL TEKİN
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Asude Gülce ORYAŞIN
Sor. Vet. Hek.
Üye

Hidayet YAMAN
Serbest Vet. Hek. Üye

Öğr. Gör. Dr. Adem ÖZTÜRK AYDIN
Sor. Vet. Hek. Üye

Şenay TEKİNBAŞ HAYTAP
Üye

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLİMSEL ETİK BEYANI

“Konjestif Kalp Yetmezliği Bulunan Köpeklerde İntestinal Morfolojik Değişikliklerin Görüntülenmesi: Kalp-Bağırsak Ekseninde Ultrasonografik Yaklaşım” başlıklı Doktora tezindeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

.....

Cansu BALIKÇI

... / ... / ...

ÖZ GEÇMİŞ

Soyadı, Adı : Balıkçı Cansu
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : Antalya 01/10/1998
Telefon : 0533 501 10 98
E-posta : cansubalikcii@gmail.com
Yabancı dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Doktora	-	
Y. Lisans	-	
Lisans	Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi	09/07/2021

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
07.2017-09.2017	Toros Veteriner Kliniği,	Gönüllü stajyer
08.2018-09.2018	Güzelbahçe, İzmir	
07.2019-09.2019		
07.2018-08.2018	Erdil Veteriner At Polikliniği, Maslak, İstanbul	Gönüllü stajyer

AKADEMİK YAYINLAR

1. MAKALELER

ALIÇ URAL DENİZ, URAL KEREM, ERDOĞAN HASAN, ERDOĞAN SONGÜL, BALIKÇI CANSU (2024). Curcumin Enema might Regulate Intestinal Barrier Functions and Calf Hygiene Scoring. *Egyptian Journal of Veterinary Sciences*, 55(1), 23-31., Doi: 10.21608/EJVS.2023.202546.1473

URAL KEREM, ERDOĞAN HASAN, ERDOĞAN SONGÜL, BALIKÇI CANSU (2024). Gut microbiota and relevant abundances of *Prevotella copri*, *Lachnospiraceae*, *Collinsella*, *Helicobacter cinaedi*, *Desulfovibrio*, and *Escherichia coli* among cats with *Pemphigus foliaceus*. *Ethiopian Veterinary Journal*, 28(1), 105-121., Doi: 10.4314/evj.v28i1.7

ERDOĞAN SONGÜL, ERDOĞAN HASAN, ÖZALP TAHİR, ARSLAN NİLAY, TENDAR İLAYDA, BALIKÇI CANSU, GÖKÇAY GAMZE, KAYA SENA, USTAER ZEYNEP, URAL KEREM (2023). Koyunlarda sarkoptik uyuzun sağaltımında bitkisel kombinasyonların kısa süreli değerlendirilmesi. *Journal of Advances in VetBio Science and Techniques*, 8(2), 92-100., Doi: 10.31797/vetbio.1294171

URAL KEREM, ERDOĞAN HASAN, ERDOĞAN SONGÜL, ASLAN TUĞBA, BALIKÇI CANSU, GÖKÇAY GAMZE (2023). Intestinal Permeability Targeted Rectal Enema Nutraceutical Intervention in Dogs with Cutaneous Adverse Food Reactions: Gut-Brain-Skin Axis Directed Pro-active Treatment. *International Journal of Veterinary and Animal Research (IJVAR)*, 6(1), 01-07., Doi: 10.5281/zenodo.7769620

URAL KEREM, ERDOĞAN HASAN, ALIÇ URAL DENİZ, PAŞA SERDAR, ERDOĞAN SONGÜL, AYAN ADNAN, GÜLTEKİN MEHMET, BALIKÇI CANSU (2023). Effect of Curcumin Enema Dosage Regimes on the Reduction of *Giardia* Cyst among Calves. *Jurnal Ilmu Ternak dan Veteriner*, 28(4), 237-243., Doi: 10.14334/jitv.v28i4.3276

URAL KEREM, ERDOĞAN HASAN, ERDOĞAN SONGÜL, BALIKÇI CANSU (2023). Unenriched skin microbiota transplantation for cats: new road story for treating feline atopic skin syndrome. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*, 45., Doi: 10.29374/2527-2179.bjvm002823

ARSLAN NİLAY, BALIKÇI CANSU, ERDOĞAN SONGÜL, ERDOĞAN HASAN, URAL KEREM (2023). The Efficiency of 7.2% Hypertonic Saline Solution on

Echocardiographic Parameters in a Dog with Systemic Inflammatory Response Syndrome. Kocatepe Veterinary Journal, 16(2), 241-247., Doi: 10.30607/kvj.1218493

BALIKÇI CANSU, GÖKÇAY GAMZE, ERDOĞAN SONGÜL, ERDOĞAN HASAN, URAL KEREM (2023). Gut-Heart Axis. Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni, 14(1), 49-58., Doi: 10.38137/vftd.1276374

URAL KEREM, ERDOĞAN HASAN, ERDOĞAN SONGÜL, GÖKÇAY GAMZE, BALIKÇI CANSU (2023). Colon Wall Thickness at the Cross Roads of Gastroentero-Dermatology Among Diseased Dogs: Clinical Research. Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences, 14(2)., Doi: 10.5336/vetsci.2022-94997

URAL KEREM, ERDOĞAN HASAN, ERDOĞAN SONGÜL, PAŞA SERDAR, ASLAN TUĞBA, BALIKÇI CANSU, GÖKÇAY GAMZE (2023). Short-term rectal enema probiotic treatment with intestinal microbiota analysis in cats with chronic enteropathy. Kocatepe Veterinary Journal, 16(1), 16-30., Doi: 10.30607/kvj.1177247

URAL KEREM, ERDOĞAN HASAN, ERDOĞAN SONGÜL, BALIKÇI CANSU (2024). Lesionally enriched skin microbiota transplantation by activated charcoal nose pore strips for ‘treat to target’ in canine pyoderma. Archives of Veterinary Science, 29(3), 1-7., Doi: 10.5380/avs.v29i3.95663

URAL KEREM, ERDOĞAN HASAN, ERDOĞAN SONGÜL, AYDIN ALİ, BALIKÇI CANSU, BAY GÜLŞAH (2024). Urinary microbiome transplantation in a feline calcium oxalate urolithiasis case: Where were the stones? Kafkasya Journal of Health Sciences, 1(2), 48-52., Doi: 10.5281/zenodo.14502896

ERDOĞAN SONGÜL, BALIKÇI CANSU, ERDOĞAN HASAN, URAL KEREM (2024). ST segment depresyonu ve elevasyonu: Randomize klinik çalışma. Turkish Veterinary Journal, 6(2), 36-41., Doi: 10.51755/turkvetj.1464242

URAL KEREM, ERDOĞAN HASAN, ERDOĞAN SONGÜL, BALIKÇI CANSU (2024). Otic Microbiome Transplantation in a Dog with Recurrent Otitis Externa: Unraveling Allergic Secrets with Break Through Treatment Methodology. International Journal of Veterinary and Animal Research, 7(2), 45-48., Doi: 10.5281/zenodo.13621484

URAL KEREM, ERDOĞAN HASAN, ERDOĞAN SONGÜL, BALIKÇI CANSU (2024). Cold and wet wrap therapy for relieving erythema in canine atopic dermatitis. The Journal of Antakya Veterinary Sciences, 3(2), 27-31.

URAL KEREM, ERDOĞAN HASAN, ERDOĞAN SONGÜL, PAŞA SERDAR, GÜLTEKİN MEHMET, BALIKÇI CANSU (2024). Anti-leaky Gut Recipe 'Gut-cumin I' Could Have Helped Hastening Clinical Signs and Disease Remission Among Dogs with Inflammatory Bowel Disease. Turkish Journal of Veterinary Internal Medicine, 3(1), 10-17., Doi: 10.5281/zenodo.14538072

URAL KEREM, ERDOĞAN HASAN, ERDOĞAN SONGÜL, ANTAKYALIOĞLU BURAK, BALIKÇI CANSU (2024). Fecal Microbiota Transplantation Against Respiratory Disease in Goats at Field Conditions. Turkish Journal of Veterinary Internal Medicine, 3(1), 1-4., Doi: 10.5281/zenodo.14538002

URAL KEREM, BALIKÇI CANSU, ERDOĞAN HASAN, ERDOĞAN SONGÜL (2024). Ultrasonographic Evidence of the Gut-Heart Axis: Increased Colon Wall Thickness in Dogs with Congestive Heart Failure: Case Control Research. Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences, 15(2), 47-53. Doi: 10.5336/vetsci.2024-101423

URAL KEREM, ERDOĞAN HASAN, GÜLTEKİN MEHMET, PAŞA SERDAR, ERDOĞAN SONGÜL, BALIKÇI CANSU, TENDAR İLAYDA (2024). Parvoviral Gastroenteritisli Bir Köpekte İnce Bağırsakta Aşırı Bakteriyel Kolonizasyon Ve İntestinal Metanojen Aşırı Çoğalma: Laktuloz Probu Kullanılarak Nefes Testi İle Ölçüm. Bozok Veterinary Science, 5(2), 89-94., Doi: 10.58833/bozokvetsci.1548421

2. BİLDİRİLER

A) Uluslararası Kongrelerde Sunulan Bildiriler

BALIKÇI CANSU, GÖKÇAY GAMZE, ERDOĞAN SONGÜL, ERDOĞAN HASAN, BALIKÇI CANBERK, URAL KEREM (2022). Gut-Heart Axis. 7th International Congress On Veterinary And Animal Sciences, 107-108. (Özet Bildiri/Sözlü Sunum).

BALIKÇI CANSU, URAL KEREM, ERDOĞAN HASAN, ERDOĞAN SONGÜL, GÖKÇAY GAMZE (2023). Measuring Colon Wall Thickness Relating to Intestinal Inflammation in Dogs with Left Atrial Dilatation. 14. Ulusal 3. Uluslararası Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, 50-53. (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)

URAL KEREM, ERDOĞAN HASAN, ERDOĞAN SONGÜL, BALIKÇI CANSU (2024). Sızdıran bağırsak, ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma ve kedilerde atopik deri sendromu: 'Bağırsak-beyin-deri eksen'i' yoluyla hafife alınan bir hastalık bağlantısı mı?

Hücrel enerji desteği. Uluslararası Katılımlı 1. Veteriner İç Hastalıkları Sempozyumu (Özet Bildiri/Sözlü sunum).

B) Ulusal Kongrelerde Sunulan Bildiriler

BALIKÇI CANSU, GÖKÇAY GAMZE, ERDOĞAN SONGÜL, ERDOĞAN HASAN, BALIKÇI CANBERK, URAL KEREM (2023). Kronik Enteropatisi Mevcut Kedilerde Bağırsak Mikrobiyomu. Uluslararası Katılımlı Mikrobiyom Terapileri Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)

TENDAR İLAYDA, BALIKÇI CANSU, GÖKÇAY GAMZE, ERDOĞAN SONGÜL, ERDOĞAN HASAN, URAL KEREM (2023). Dermatolojik Bozuklukları Bulunan Köpeklerde Fekal E.coli Patojeninin Antibiyotik Dirençliliğinin Belirlenmesi. Uluslararası Katılımlı Mikrobiyom Terapileri Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)

GÖKÇAY GAMZE, BALIKÇI CANSU, ERDOĞAN SONGÜL, ERDOĞAN HASAN, URAL KEREM, BALIKÇI CANBERK (2023). İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ve Deri Tutulumu olan Köpeklerde Mikrobiyomun Araştırılması. Uluslararası Katılımlı Mikrobiyom Terapileri Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)

3. KİTAP BÖLÜMLERİ

URAL KEREM, BALIKÇI CANSU (2024). Mikrobiyota ve ağrı: Mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini. Yalçın E, Pekmezci D, editörler. Kedi ve Köpeklerde Ağrı Yönetimi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2024. p.26-30.

URAL KEREM, BALIKÇI CANSU (2024). Geriatrik kedi ve köpeklerde mikrobiyota ve beslenme. Yalçın E, Pekmezci D, editörler. Kedi ve Köpeklerde Geriatri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2024. p.64-8.