



T.C
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI (VETERİNER)
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**PERİKARDİYAL EFÜZYONLU KÖPEKLERDE
KARDİYOPULMONER BİYOBELİRTEÇLER VE
EKOKARDİYOĞRAFİK MUAYENE**

VİH-YL-2019-0003

**GÖZDE BAĞCI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Kerem URAL**

AYDIN-2019

T.C
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI (VETERİNER)
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

VİH-YL-2019-0003

PERİKARDİYAL EFÜZYONLU KÖPEKLERDE
KARDİYOPULMONER BİYOBELİRTEÇLER VE
EKOKARDİYOĞRAFİK MUAYENE

GÖZDE BAĞCI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Kerem URAL

Bu tez çalışması Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Ünitesi tarafından VTF-18046 nolu proje koduyla desteklenmiştir.

AYDIN-2019

KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Veteriner Hekim Gözde Bağcı tarafından hazırlanan “Perikardiyal Efüzyonlu Köpeklerde Kardiyopulmoner Biyobelirteçler Ve Ekokardiyografik Muayene” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 10/05/2019

Üye (T.D.) :Prof. Dr. Kerem URAL, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Serdar PAŞA, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Mehmet Çağrı KARAKURUM, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi

Üye :Doç. Dr. Mehmet GÜLTEKİN, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Ali Evren HAYDARDEDEOĞLU, Aksaray Üniversitesi

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 vesayılı oturumunda alınannolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet CEYLAN
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Akademik hayatın ilk adımı olan yüksek lisans eğitim öğretimim boyunca desteğini esirgemeyen, her soruma sorgusuz sualsiz yanıt aramama yardımcı olan, sürekli olarak kendimi güncel bilgilerle donamamı sağlayan, tez hazırlama dönemim boyunca ilgisini ve bilgisini benden esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Kerem URAL'a,

Yüksek Lisans eğitim ve öğretimim süresi boyunca yardımcı olup katkı sağlayan Prof. Dr. Serdar Paşa'ya,

Her konuda yardımcı olan ve tezimin oluşmasında çok büyük emeği olan Doç. Dr. Mehmet GÜLTEKİN, Dr. Öğretim Üyesi Hasan ERDOĞAN ve Araştırma Görevlisi Dr. Songül ERDOĞAN'a,

Yüksek Lisans çalışmalarım da beraber çalıştığımız ve kendimizi birlikte geliştirdiğimiz Veteriner Hekim Ali Aydın'a ve ailem olarak gördüğüm diğer çalışma arkadaşlarım Araştırma Görevlisi İsmail GÜNAL, Uzm. Vet. Hek. Tahir ÖZALP, Vet. Hek. Deniz Sude ATEŞ, Vet. Hek. Pelin KANDEMİR, Vet. Hek. Ali MULLA, Vet. Hek. Halil İbrahim ADAK, Vet. Hek. Tugay ŞEN, Vet. Hek. Gökhan SARIDAĞ, Vet. Hek. Elif TÜRK, Vet. Hek. Seray Etizel, Vet. Hek. Engin ŞİMŞEK, Vet. Hek. Gizem GÜL ve Vet. Hek. Kezban AKDENİZ'e

Son olarak hayatım boyunca ayakta durmamı sağlayan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canım aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTIMA DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
RESİMLER DİZİNİ	X
ÖZET	XIV
ABSTRACT.....	XVI
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Perikardın Anatomisi	2
2.2. Perikardiyal Efüzyon ve Kardiyak Tamponad	3
2.3. Perikardiyal Efüzyonun Etiyolojisi.....	5
2.3.1. Perikardiyal Efüzyonun Kongenital Nedenleri	6
2.3.1.1 Peritoneoperikardiyal diyafrenmatik hernia (PPDH)	6
2.3.1.2. Perikardiyal Kistler	8
2.3.2. Perikardiyal Efüzyonun Edinsel Nedenleri	8
2.4. Perikardiyal Efüzyonun Klinik Bulguları	11
2.5. Tanı	11
2.5.1. Anamnez	11
2.5.2. Fiziksel Muayene.....	12
2.5.3. Laboratuvar Bulguları.....	14
2.5.3.1. Hematolojik bulgular	14
2.5.3.2. Serum biyokimyasal analiz bulguları.....	14
2.5.3.3. Perikardiyal sıvı analizleri.....	14
2.5.4. Torasik Radyografi Bulguları.....	15
2.5.5. Elektrokardiyografi (EKG)	18
2.5.6. Ekokardiyografi (EKO).....	21
2.5.7. Sıvı Analizleri.....	25

2.6. Küçük Hayvanlarda Kardiyak Biyobelirteçler	25
2.6.1. Troponin	25
2.6.2. Beyin Natriüretik Peptit	27
2.6.3. D-dimer	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1. Gereç.....	36
3.1.1. Hayvan Materyali	36
3.2. Yöntem.....	36
3.2.1. Kan Örneklerinin Toplanması	36
3.2.2. Laboratuvar Örneklerinin İşlenmesi ve Analizleri	37
3.2.2.1. Kardiyak Muayeneler.....	38
3.2.2.1.1. cTnI, CK-MB, myoglobin	38
3.2.2.1.2. D-dimer	39
3.2.2.1.3. NT-proBNP belirlenmesi	40
3.2.2.1.4. Flöresan immunoassay (FIA) analiz prensibi	40
3.2.2.1.5. Ekokardiyografik Değerlendirme	42
3.2.2.2. Koagülasyon profilinin değerlendirilmesi.....	44
3.2.2.2.1 Protrombin zamanı (PT).....	45
3.2.2.2.2. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT)	46
3.2.2.2.3. Fibrinojen (FIB).....	47
3.2.3. İstatiksel Değerlendirme	47
4. BULGULAR	49
4.1. Olgulara Ait Demografik Bulgular	49
4.2. Olgulara Ait Klinik Bulgular.....	50
4.3. Kardiyolojik Muayene Bulguları.....	53
4.3.1. Ekokardiyografik Analiz Bulguları	53
4.3.2. Kardiyak biyobelirteç analizleri	62
4.3.2.1. D-dimer analizi	62
4.3.2.2. cTnI analizi.....	62
4.3.2.3. NT-proBNP analizi	62
4.3.2.4. CK-MB analizi.....	62
4.3.2.5. Myoglobin (Myo) analizi	63
4.3.3 Koagülasyon profil analizleri	65
4.3.3.1. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT)	65

4.3.3.2. Protrombin zamanı(PT).....	65
4.3.3.3. Fibrinojen (FIB).....	66
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	80
KAYNAKLAR	81
ÖZGEÇMİŞ	99

SİMGELER VE KISALTMA DİZİNİ

µl	: Mikrolitre
2D EKO	: 2 boyutlu ekokardiyografi
ANP	: Atriyal Natriüretik peptid
APE	: Akut Perikardiyal Efüzyon
APTT	: Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı
BNP	: B tipi natriüretik peptid
BUN	: Kan Üre Azotu
CK-MB	: Kreatinin Kinaz-MB
Cm	: Santimetre
CNP	: C tipi natriüretik peptid
CREA	: Kreatinin
cTnI	: Kardiyak troponin I
cTnT	: Kardiyak troponin T
DCM	: Dilate Kardiyomiyopati
DİK	: Dissemine intravasküler koagülasyon
DNP	: Dendroaspis natriüretik peptid
EDV	: Diyastol sonu volüm
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ELISA	: Sandviç enzim immünoassay testleri
ESV	: Sistol sonu volüm
FDP	: Fibrinojen bozunma ürünleri
FİB	: Fibrinojen
FİP	: Felin İnfeksiyöz Peritonit
FS	: Fraksiyonel kısalma
g/dl	: Gram/desilitre
HCM	: Hipertrofik Kardiyomiyopati
HSA	: Hemangiosarkom
IMHA	: İmmun aracılı hemolitik anemi

IVSd	: Diyastolde interventriküler septum
IVSs	: Sistolde interventriküler septum
KDZ	: Kapillar Dolum Zamanı
Kg	: Kilogram
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KPE	: Konjestif Kalp Yetmezliği
l	: Litre
LA	: Sol Atriyum
LA/ Ao	: Sol atriyum ve aort çapının oranı
LV	: Sol Ventrikül
LVIDd	: Diyastolde sol ventrikül dış duvar kalınlığı
LVIDs	: Sistolde sol ventrikül dış duvar kalınlığı
LVOT	: Aortik Çıkış Yolu
LVPWd	: Diyastolde sol ventrikül dış duvar kalınlığı
LVPWs	: Sistolde sol ventrikül dış duvar kalınlığı
mg	: Miligram
mg/L	: Miligram / Litre
MKH	: Mitral Kapak Hastalığı
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
mV	: Milivolt
Myo	: Miyoglobin
ng	: Nanogram
Ng/ml	: Nanogram/mililitre
NT-proBNP	: Prohormon B-tipi natriüretik peptid
PA	: Pulmoner Arter
PE	: Perikardiyal efüzyon
pg /ml	: Pikogram /mililitre
PK	: Perikardiyal kist
Pmol	: Pikomol
PPDH	: Peritoneoperikardiyal Diyaframatik Hernia
PT	: Protrombin zamanı
RA	: Sağ atriyum
Sn	: Saniye

TE	: Tromboemboli
Tn	: Troponin
VCI	: Vena Cava İnferior
VCK	: Vena Cava Kaudalis
VHS	: Vertebral Kalp Skalası
VNP	: Ventriküler natriüretik peptit
VTE	: Venöz tromboemboli
YDPB	: Yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. A) Perikard ile kalp arasındaki ilişki (Skislowicz, 2015), B) Normal perikardın yanı sıra normal intraperikardiyal ve sağ-kalbin basınçları (Shaw ve Rush, 2007).	2
Şekil 2. Perikardiyal hacim-basınç eğrisi (Yıldız, 2014).	4
Şekil 3. Kardiyak tamponad ve kollaps oluşum mekanizması.	5
Şekil 4. PE'nin edinsel nedenleri (Laste, 2016).....	10
Şekil 5. ProBNP'nin (108 amino asit) BNP'ye (32 amino asit) ve NT-proBNP'ye (76 amino asit) ayrışmasının gösterilmesi (Baisan ve ark, 2016).	29
Şekil 6. Hasta ve kontrol grubu köpeklerde LA/Ao değerlerine ait kutu grafiği.	60
Şekil 7. Hasta ve kontrol grubu köpeklerde LVIDs değerlerine ait kutu grafiği.	60
Şekil 8. Hasta ve kontrol grubu köpeklerde LVIDd değerleri.	61
Şekil 9. Hasta ve kontrol grubu köpeklerde ESV değerleri.	61
Şekil 10. Hasta ve kontrol grubu köpeklerde serum D-dimer konsantrasyonları.	64
Şekil 11. Hasta ve kontrol grubu köpeklerde serum CK-MB konsantrasyonları.	64
Şekil 12. Hasta ve kontrol grubu köpeklerde serum myoglobin konsantrasyonları.	65
Şekil 13. Hasta ve kontrol grubu köpeklerde plazma PT değerleri.	66
Şekil 14. Tez kapsamına dahil edilen hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark bulunan tüm parametreler.	67

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. PE'ye bağlı intraperikardiyal basınçtaki değişiklikler.	4
Resim 2. Kardiyak siluetin genişlemesini ve kaybolan diyafram sınırını gösteren PPDH'ye sahip bir köpeğin lateral radyografisi.....	7
Resim 3. PPDH'si olan 22 aylık Shih-Tzu ırkı bir köpeğin lateral radyografisi.....	7
Resim 4. PPDH'nin nekropsi görüntüsü	8
Resim 5. Şiddetli PE'ye sahip bir köpekte hemorajin efüzyon içerisinde saptanan fibrin yapıları	10
Resim 6. Asitese bağlı şekillenen şiddetli abdominal distensiyon	11
Resim 7. Perikardiyal efüzyonu olan bir köpeğin lateral ve ventrodorsal göğüs radyografisi. VCK genişlemiştir ve geniş globoid kalp silueti mevcuttur.	16
Resim 8. Perikartta aşırı miktarda sıvı birikimine bağlı genişlemiş ve globoid şekilde görülen kalbin lateral radyografisi	16
Resim 9. PE'si olan 9 yaşlı Labrador Retriever ırkı bir köpeğin lateral göğüs radyografisi. Kalp silueti diyaframa ile hafif birleşmiş ve globoid yapıdadır. Vertebral kalp skoru (VHS) 11.0 olarak hesaplanmıştır. Pelvral efüzyon da mevcuttur.	17
Resim 10. Perikardiyal efüzyonu olan bir köpeğin torasik radyografileri (A) Lateral radyografide belirgin şekilde genişlemiş kalp silueti, trakeal yükselme ve diyaframla kalbin üst üste binmesi, (B) Ventrodorsal radyografide keskin kenarlı kalp silueti.....	17
Resim 11. PE'si olan bir köpeğin sağ lateral radyografisi. Kalp globoid yapıdadır ve kenarları hareket artefaktının azalması nedeniyle keskindir.	18
Resim 12. PE'li ve elektrikli alternanslı bir köpeğin II. derivasyonlu EKG görüntüsü; QRS kompleksi normalden daha küçüktür. Bu 25 mm / sn ve 1 cm / mV'de kaydedilmiştir.....	19
Resim 13. PE'li olan bir köpekte elektriksel alternansı gösteren bir EKG görüntüsü.....	20
Resim 14. Hipotiroidi, PE ve kardiyak tamponadı olan köpeğin EKG görüntüsü. EKG'de, perikardiyosentezden önce (A) tüm derivasyonlarda düşük voltajlı QRS ve QRS ve ST komplekslerinde hafif elektriksel alternans görüldü. Perikardiyosentezden sonra EKG'de (B), QRS komplekslerinin elektriksel alternans olmaksızın gerilimlerinin arttığı görüldü. 25 mm / s; 1 cm = 1mV kaydedildi.	21

Resim 15. Hafif PE'si ve infiltratif sağ atriyal kitlesi (muhtemelen HSA) olan bir köpeğe ait sağ parasternal uzun eksenle ekokardiyografik görüntüsü (PE = perikardiyal efüzyon, RA = sağ atriyum, LA = sol atrium, LV = sol ventrikül).	23
Resim 16. Sağ parasternal kısa eksenli EKO görünütüsü, büyük bir PE birikimini gösterir. ..	23
Resim 17. Sol apikal dört odacıklı ekokardiyografik görüntüde, kalp tamponad ile orta düzeyde PE (Ok, kardiyak tamponad ile tutarlı, sağ atriyumun diyastolik çöküşünü gösterir)	24
Resim 18. Hipotiroidizmlı bir köpeğin sağ parasternal uzun eksenle M-mod EKO görüntüsü. Diyastol sonu sağ ventrikülün çökmesiyle (ok) kardiyak tamponad tanısı konulmuştur	24
Resim 19. Aydın Adnan Menderes Veteriner Fakültesi Laboratuvarı'nda mevcut santrifüj cihazı.....	38
Resim 20. Floresan İmmunassay hızlı test	39
Resim 21. Floresan İmmunoassay analizi (cTnI, CK-MB, Myo, D-dimer ve NT-proBNP) ölçüm şeması	41
Resim 22. Sağ parasternal uzun eksen dördü pencere görünümü.	42
Resim 23. Sağ parasternal uzun eksen dördü pencere görünümünde mitral kapağın değerlendirilmesi ve mitral regürjitasyon varlığı.	43
Resim 24. Sağ parasternal uzun eksenle sol ventrikül çıkış yolunun görüntülenmesi ve aortik kapakçıkların değerlendirilmesi.	43
Resim 25. Sağ parasternal kısa eksenle papillar kasların görüntülenmesi ve M-mod ölçümlerinin yapılması.	44
Resim 26. Koagülasyon profillerinin (PT, APTT, FIB) ölçüm şeması.....	45
Resim 27. PE'li olgularda abdominal genişleme (asites).....	51
Resim 28. 12 yaşlı Golden Retriever ırkı bir köpekte PE'ye bağlı abdominal genişleme (asites).....	52
Resim 29. PE'li Rottweiler ırkı olguda çene altı ödem.....	52
Resim 30. 8 yaşlı doberman ırkı bir köpekte konstriktif perikardit ve orta düzeyde PE.	54
Resim 31. PE'si ve sistolik disfonksiyonu olan bir köpekte M-mod ölçümü ve EPSS'nin değerlendirilmesi.	54
Resim 32. Sol atriyal dilatasyonu ve PE'si olan bir köpekte LA/Ao oranının ve mitral regürjitasyonun gösterilmesi.	55
Resim 33. Kliniğimize getirilen 8 yaşlı erkek Golden Retriever ırkı köpekte sağ atriyum komşuluğunda 3.51×3.70 ölçüsünde kitle ve buna bağlı PE'nin ve kardiyak tamponadın ekokardiyografik değerlendirilmesi	55

Resim 34. Kliniğimize getirilen 7 yaşlı dişi oban melezi bir köpekte Ball trombüs ve PE. ..56	
Resim 35. Kliniğimize getirilen 9 yaşlı erkek Rottwailer ırkı bir köpekte PE ve kardiyak tamponad.....56	
Resim 36. Kliniğimize getirilen 10 yaşlı Terrier ırkı bir köpekte PE ve kardiyak tamponad..57	

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Fiziksel muayene: Perikardiyal efüzyonun kardiyak bulguları	13
Tablo 2. PE'li bir köpekte II. Derivasyonda bazı EKG değerleri.....	20
Tablo 3. Natriüretik peptit türleri ve ekspresyon bölgeleri	28
Tablo 4. Farklı kardiyak ve kardiyak olmayan patolojilerde cTnI ve NT-proBNP kullanımı. 31	
Tablo 5. İnsan ve hayvanlarda kardiyak biyobelirteçlerin kullanım alanları.....	32
Tablo 6. Kalp hastalığının teşhisi için NT-proBNP kullanımı.	33
Tablo 7. Projede izlenen laboratuvar muayeneleri.	37
Tablo 8. Çalışmadaki olguların demografik bilgileri.....	49
Tablo 9. Hasta grubundaki olgulara ait klinik bulgular.	50
Tablo 10. EKO bulgularının değerlendirilmesi.	58
Tablo 11. Hasta ve kontrol grubu köpeklerde M-mod ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi.	59
Tablo 12. Çalışma kapsamına alınan hasta ve kontrol gruplarına ait kardiyak biyobelirteç düzeylerinin istatistiksel olarak dağılımı.	63

ÖZET

PERİKARDİYAL EFÜZYONLU KÖPEKLERDE KARDİYOPULMONER BELİRTEÇLER VE EKOKARDİYOĞRAFİK MUAYENE

**Bağcı G. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları
(Veteriner) Programı Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2019**

Bu çalışmada acil olgular arasında yer alabilecek, ekokardiyografik muayene ile saptanan perikardiyal efüzyonlu köpeklerde kardiyak belirteç profillerinin belirlenmesi amaçlandı. Araştırmamızın hayvan materyalini 12'si perikardiyal efüzyonlu, 10'u sağlıklı olmak üzere toplam 22 köpek oluşturdu. Perikardiyal efüzyon tanısı, kardiyak hastalıkla uyumlu klinik bulgulardan bir yada bir kaçını gösteren köpeklere yapılan ekokardiyografik muayenede sağ parasternal uzun eksen ve sağ parasternal kısa eksen de efüzyonun belirlenmesi ile konuldu. Perikardiyal efüzyonlu ve sağlıklı köpeklerden alınan kan örneklerinde kardiyak belirteçler (NT-proBNP, cTnI, Myo, CK-MB), D-Dimer konsantrasyonları ve koagülasyon profilleri (APTT, PT ve FİB) ölçüldü.

Sol ventrikülün 2 boyutlu ve M-mod yöntemiyle yapılan ekokardiyografik muayenesinde, arka perikardiyum ile epikardiyum arasında hem sistol hem de diyastolde ekosuz parlak alan perikardiyal efüzyonu açıkça ortaya koydu. Perikardiyal efüzyonlu grupta D-dimer düzeyleri >10 mg/L (n=6) ve <0.1 mg/L (n=1) arasında saptandı. NT-proBNP düzeyleri <18 pg/ml (n=6) ile 106.8 pg/ml (n=1) arasında belirlendi. cTnI düzeyleri çalışmadaki tüm olgularda serumda tespit edilemeyecek düzeyde küçüktü (<0.1 ng/ml). CK-MB düzeyleri <0.3 ng/ml ve 0.98 ng/ml arasında saptandı. Myoglobulin düzeyleri ise <2 ng/ml ile 21.22 ng/ml arasında saptandı. APTT zamanı >75.8 sn (n=2) ile 9 sn arasında saptandı. PT zamanı ise >100 sn (n=2) ile 7.19 sn arasında belirlendi. FİB düzeyleri ise 914.9 mg/dl ile 31.02 mg/dl arasında belirlendi.

Perikardiyal efüzyonlu ve acil olgu kavramına uyan köpeklerde D-dimer, NT-proBNP, CK-MB, Miyogloblin ve PT düzeylerinin değerlendirilmesinin gerek tanı gerekse sağaltım anlamında yön gösterebileceği öne sürülebilir.

Anahtar Kelimeler: Ekokardiyografi, Kardiyak biyobelirteç, Koagülasyon profilleri, Perikardiyal efüzyon

ABSTRACT

CARDIAC BIOMARKERS AND ECHOCARDIOGRAFIC EXAMINATION IN DOGS WITH PERICARDIAL EFFUSION.

Bağcı G. Aydın Adnan Menderes University Health Science Institutes Internal Medicine (Veterinary Sciences) Program Veterinary Science Thesis, Aydın, 2019

The aim of this study was to determine cardiac marker profiles in emergency case denoted dogs with pericardial effusion detected by echocardiographic examination.

The animal material of our study consisted of a total 22 dogs, 12 of which were presented with pericardial effusion and 10 of them were healthy. The diagnosis of pericardial effusion was made by determining the right parasternal long axis and right parasternal short axis effusion in the echocardiographic examination of the dogs showing one or more clinical findings compatible with cardiac disease. Cardiac markers (NT-proBNP, cTnI, Myo, CK-MB) and D-Dimer concentrations were measured in blood samples taken from healthy and dogs with pericardial effusion. Cardiac markers (NT-proBNP, cTnI, Myo, CK-MB), Coagulation profiles (APTT, PT, FIB) and D-Dimer concentrations were measured in blood samples taken from dogs with pericardial effusion.

2-dimensional and M-mode echocardiographic examination of left ventricle showed evidence of anechoic bright localization of pericardial effusion clearly through backview pericardial sack and epicardium. D-dimer levels were $> 10 \text{ mg / L}$ ($n = 6$) and $< 0.1 \text{ mg / L}$ ($n = 1$) in the pericardial effusion group. NT-proBNP levels were determined between $<18 \text{ pg / ml}$ ($n = 6$) and 106.8 pg / ml ($n = 1$). CTnI levels to those of entire cases of the present study were under detection limits ($<0.1 \text{ ng/ml}$). CK-MB levels were determined between $<0.3 \text{ ng / ml}$ and 0.98 ng / ml . Myoglobin levels were determined between $< 2 \text{ ng / ml}$ and 21.22 ng / ml . APTT times were determined between $>75.8 \text{ sec}$ ($n=2$) and 9 sec . PT times were determined between $>100 \text{ sec}$ ($n=2$) and 7.19 sec . FIB levels were determined between 914.9 mg/dl and 31.02 mg/dl .

To those of dogs with pericardial effusion and denoted as emergency cases , interpretation of D-dimer, NT-proBNP, CK-MB and Myoglobine levels should have helped both diagnosis and treatment.

Key Words: Echocardiography, Cardiac biomarkers, Coagulation Profiles, Pericardial Effusion

1. GİRİŞ

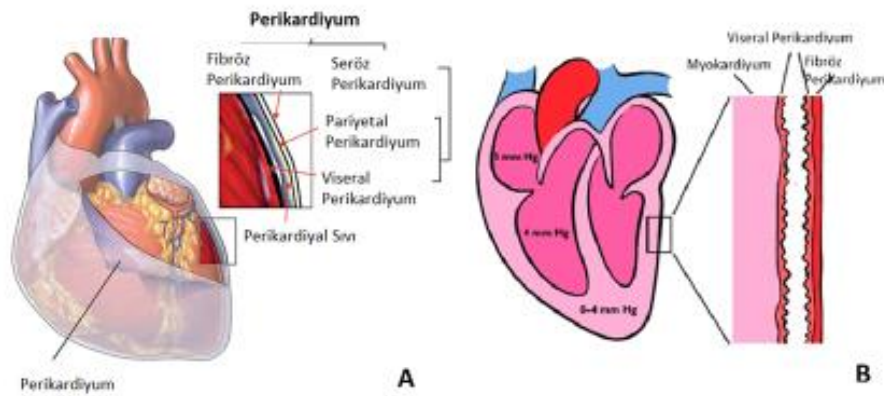
Cleveland Perikarditis Kılavuzu dikkate alındığında ‘akut perikardit’ ya da ‘konstriktif perikardit ile ilişkide olabilecek klinik bulgular [ayak ve bacaklarda şişlik, su toplama, kalp çarpıntısı, nefes darlığı, ve abdominal distensiyon vb.] saptandığında ivedilikle kardiyolojik muayene için alanında uzman bir doktorla görüşülmesi gerektiği bildirilmektedir. Şayet sağıltım uygulanmaz ise perikardit’in yaşamı tehdit eden koşulları oluşturabileceği, muhtemel perikardiyal efüzyon gelişimine bağlı da kuvvetle muhtemel kardiyak tamponada (kalp fonksiyonlarına mani olan şiddetli kalp sıkışması) yol açabilmektedir. İnsanlarda kardiyak tamponad bulguları olarak ilerleyici ön göğüs ağrısı, solunum güçlüğü/hızlı soluma, palpitasyon, hipoksiye ilişkin senkop (bayılma) veya sersemlik hissiyatıdır. Anılan bu klinik bulguların acil olarak sağıltılması gerekmektedir. Aynı kılavuzda verilen en önemli bilgilerden bir tanesi bu klinik bulgulara sahip insanların yada yakınlarının 911’i araması gerektiği bildirilmektedir. Veteriner hekimliği alanında perikardit tanı kılavuzu henüz şekillendirilmediğinden (yaptığımız detaylı literatür araştırmaları ile insanlardaki Cleveland kılavuzuna benzer şekilde herhangi bir veteriner kılavuz bulunamadığı için) gerçekleştirilen çalışmalarda karşılaştırmalı değerlendirme kolay olmamaktadır. Tez çalışmamıza konu olduğu üzere kardiyak tamponad şekillenen köpeklerde kollaps, kas zafiyeti, senkop, letarji, abdominal distensiyon, sekonder asites, kalp sesi ve frekansında değişiklik gibi klinik bulgularla karşılaşılmaktadır. Köpeklerde perikardiyal efüzyon nispeten sıklıkla edinsel olarak edinsel olarak karşılaşılan kalp rahatsızlığı olup veteriner klinik yada hastanelerine başvuran her 233 köpekten 1 tanesinde (% 0.43) sıklıkta görülmekte bunun dışında konjestif kalp hastalığı ile getirilen köpeklerin % 7’sinde görülmektedir. Bu tez kapsamında iki yıl içerisinde kardiyolojik muayenesi gerçekleştirilen ve kliniğe konjestif kalp yetmezliği ile getirilen 400 Sayıda olgunun 12’sinde (% 3) PE ve bunlarda 5’inde kardiyak tamponad belirlendi. Tüm olguların acil kapsamında değerlendirilmesi gerekliliği göz önünde bulundurulursa insanlara benzer şekilde kılavuzların oluşturulması hangi olguların acil vaka kapsamında değerlendirilmesine ait algoritmaların şekillendirilmesi efüzyon tiplerinin Howitz sınıflandırmasına tabi tutulması, perikardiyal değişikliklere ait anatomopatolojik incelemelerin (normal kalınlık, incelme, kayganlaşma gibi vb.) yanısıra konstriktif perikardit yönünden de değerlendirilmelerin yapılması gerekmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Perikardın Anatomisi

Kalp insanlarda ve tüm evcil hayvanlarda perikart denilen bir kese içerisinde. Perikardın en dış tabakası kısa elastik fibrinleri olan kolajen ipliklerden oluşan lifli bir zardır (Ishihara ve ark, 1980). Bu lifli zar, büyük damarların başlangıcını sarar ve diafragmanın merkezi tendonuna aşağıdan eklenir. Sternoperikardiyal ligamentlerle sternuma anterior olarak eklenir. Posterior olarak ise bronş, özofagus ve torasik olarak inen aort ile anatomik olarak ilişkilidir. Perikardın iç tabakası, viseral ve pariyetal tabakalardan oluşur. Bu iki iç tabaka arasındaki boşluk, perikardiyal boşluktur ve normalde küçük miktarda sıvı içerir (Perez- Casares ve ark, 2017). Perikardiyal boşluk içerisindeki, az miktarda bulunan bu sıvı iki yüz arasındaki kayganlığı sağlar. Perikart, kalbin çalışmasını kolaylaştırır, kalbin hareketleri esnasında oluşan sürtünmenin olumsuz etkilerini ortadan kaldırır ve kalbi çarpma ve vurma gibi her türlü mekanik etkilerden korur. Ayrıca perikardiyal kese, akciğerlerdeki enfeksiyonların kalbe ulaşmasına engel olur (Çetin ve ark, 2000). Akut kardiak dilatasyonu sınırlar (Martin, 1999).

Perikard ile kalp arasındaki ilişki Şekil 1'de gösterilmiştir (Shaw ve Rush, 2007; Skislowicz ve ark, 2015).



Şekil 1. A) Perikard ile kalp arasındaki ilişki (Skislowicz, 2015), B) Normal perikardın yanı sıra normal intraperikardiyal ve sağ-kalbin basınçları (Shaw ve Rush, 2007).

2.2. Perikardiyal Efüzyon ve Kardiyak Tamponad

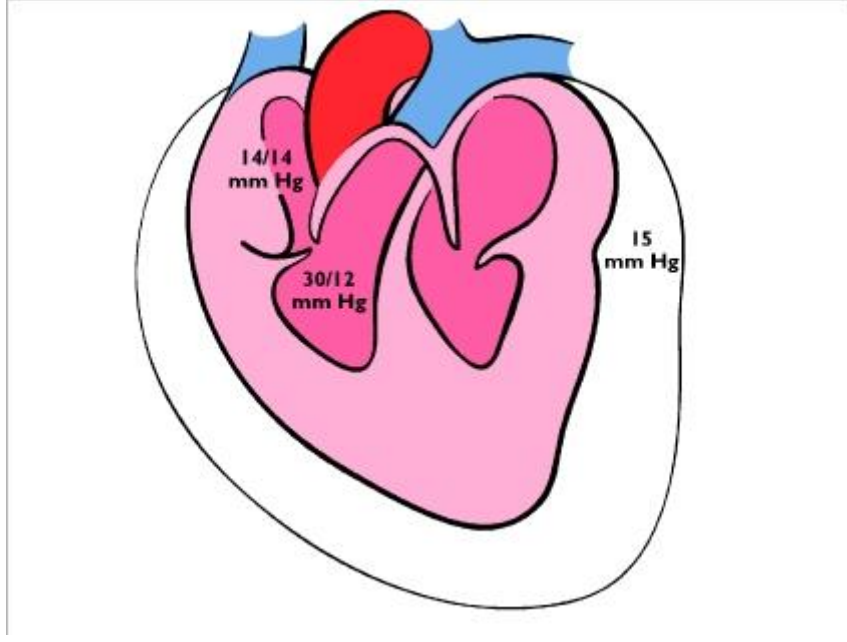
Perikardiyal boşluk (seröz perikardın iki tabakası arasındaki alan) normalde 1-15 mililitre (ml) plazma ultrafiltrat içerir (Jutkowitz, 2008). Perikardiyal boşlukta aşırı sıvı birikimine perikardiyal efüzyon (PE) denir. PE yavaş biriktiğinde, perikard hacimdeki artışa uyacak şekilde esneyebilir ve eğer intraperikardiyal basınç düşükse klinik bulgular mevcut olmayabilir ve kardiyak fonksiyon nispeten normal kalır.

PE, hızlı biriktiğinde veya intraperikardiyal basınç hızla yükseldiğinde, intraperikardiyal basınç sağ ventriküldeki (RV) normal diyastolik basıncı geçmekte ve kardiyak tamponad ortaya çıkmaktadır (Shaw ve Rush, 2007). Kardiyak tamponad, venöz dönüş, inme hacmi, kardiyak output ve ventriküler dolumda azalmaya neden olur (Reed ve Thomas, 1984; Shoemaker, 2000). Bu nedenle vücut, normal kan basıncını korumaya yardımcı olmak için kalp hızını ve periferik vasküler direncini artırarak telafi etmeye çalışır. Intraperikardiyal basınç yükselmeye devam ederken, kalbin sağ tarafının çöküşüne neden olarak, pulmoner artere (PA) kardiyak çıkışı önler. Artık kan kalbin sağ tarafını terk edemediğinden sol atriuma (LA) ve ventriküle venöz dönüş engellenir (Shaw ve Rush, 2007). Sonuçta uyuşukluk, hipotansiyon, zayıf nabız ve taşikardi ile kendini gösteren kardiyojenik şok ortaya çıkar (Ware, 2007).

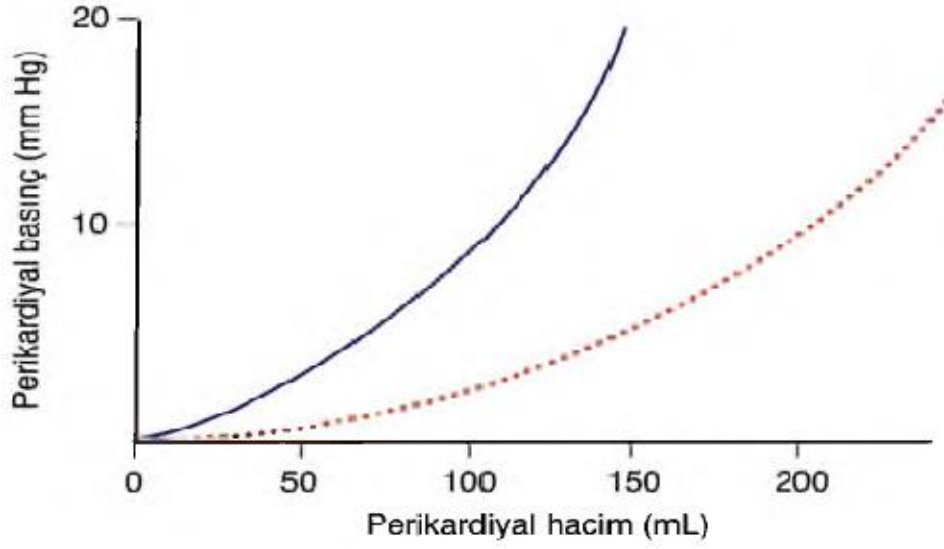
PE'ye bağlı intraperikardiyal basınçtaki değişiklikler Resim 1'de gösterilmiştir (Shaw ve Rush, 2007).

Kardiyak tamponadın oluşması için perikardiyal sıvı, sinüs ve resesusları doldurarak perikardiyal rezerv volümünü aşmalıdır, sıvı artış hızı pariyetal perikardın esneme hızından daha hızlı olmalıdır, sağ kalbin venöz dönüş gradientini engelleyecek hızda birikmelidir. Kalp tamponadı hayati tehlikeye yol açan bir durum olduğu için hızlı tanı konulup tedavi edilmelidir.

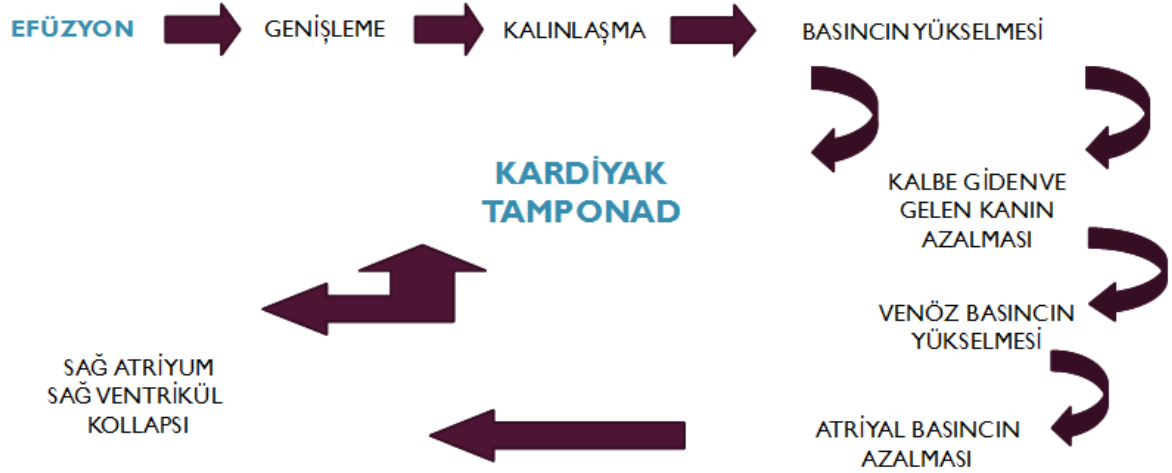
Perikardiyal hacim-basınç eğrisi (Yıldız, 2014) ve kardiyak tamponad oluşum mekanizması Şekil 2 ve Şekil 3'te gösterilmiştir.



Resim 1. PE'ye bağlı intraperikardiyal basınçtaki değişiklikler (Shaw ve Rush, 2007).



Şekil 2. Perikardiyal hacim-basınç eğrisi (Yıldız, 2014).



Şekil 3. Kardiyak tamponad ve kollaps oluşum mekanizması.

2.3. Perikardiyal Efüzyonun Etiyolojisi

PE, perikardiyal kesede aşırı sıvı birikimi ile karakterize bir durumdur (Laste, 2016). Nispeten nadirdir. PE, büyük ırk köpeklerde küçük ırk köpeklere oranla daha sık görülür. Yüksek risk altındaki ırklar arasında Golden Retriever, Alman Çoban Köpeği, Brahiosefalik ırklar (örneğin Pug, Bulldog, Boxer) ve Cocker Spanial gelir (Johnson ve ark, 2004). Çoğu araştırmaya göre erkeklerde daha yaygındır (Dunning ve ark, 1998; Johnson ve ark, 2004). Köpekler herhangi bir yaşta etkilenebilir, ancak bir çalışmada idiyopatik PE'si olanların ortalama yaşı 7 iken, nonidiyopatik efüzyonlu köpeklerde ortalama yaşın 9 yıl olduğu bildirilmiştir (Mellanby ve Herrtage, 2005). PE, süresine göre akut (<1,5 ay), subakut (1,5-3 ay), kronik (>3 ay) olmak üzere 3'e ayrılır. PE nedenlerine göre ise kongenital ve edinsel olmak üzere ikiye ayrılır.

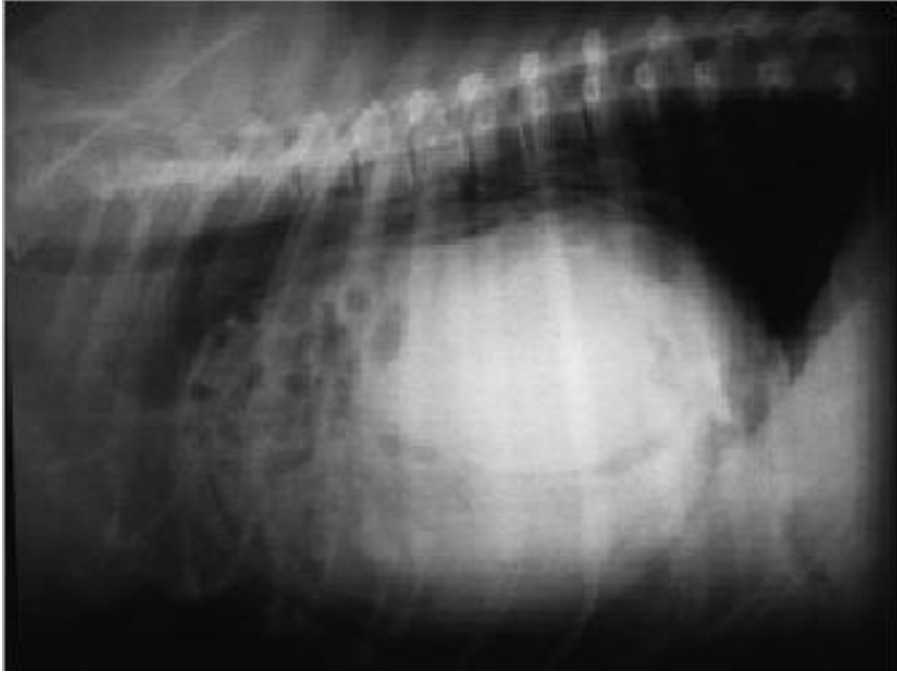
2.3.1. Perikardiyal Efüzyonun Kongenital Nedenleri

2.3.1.1 Peritoneoperikardiyal diyaframatik hernia (PPDH)

Peritoneoperikardiyal diyafragma hernisi (PPDH) köpeklerde ve kedilerde en sık görülen konjenital perikardiyal defektir (Smith ve Rush, 1999).

Septum transversumun, pleuroperitoneal katlarla birleştiği, abdominal ve torasik boşlukların tam olarak ayrılamamasına neden olan ve genellikle az miktarda sıvı birikimiyle karakterize bir durumdur (Evans ve Bierry, 1980). Bununla birlikte, perikart boşluğu içinde abdominal organların varlığı nedeniyle gastrointestinal bulgular daha sık görülmektedir (Skislowicz, 2015). Öksürük, taşipne, dispne gibi solunum sistemiyle alakalı bulgular daha az görülür (Evans ve Bierry, 1980).

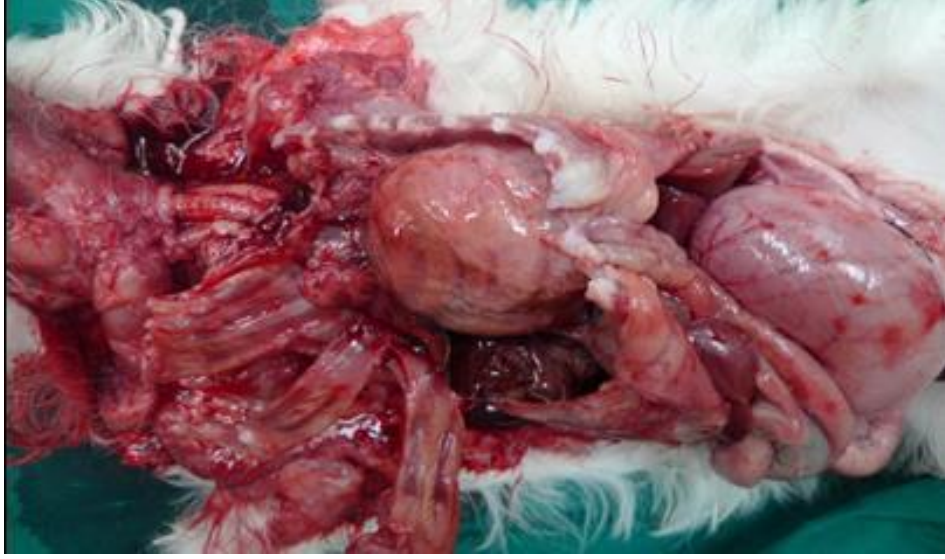
Kongenital perikardiyal hastalıklar köpeklerde ve kedilerde nadirdir ve çoğu nekropsisi sırasında tesadüfi bulgular olarak bildirilmiştir. PPDH, kedi ve köpeklerin en yaygın kongenital perikart defektidir (Statz ve ark, 2007). PPDH'si olan Terrier ırkı bir köpeğin radyografik görüntüsü Resim 2, Resim 3'te ve nekropsisi görüntüsü Resim 4'te verilmiştir.



Resim 2. Kardiyak siluetin genişlemesini ve kaybolan diyafram sınırını gösteren PPDH'ye sahip bir köpeğin lateral radyografisi (Shaw ve Rush, 2007)



Resim 3. PPDH'si olan 22 aylık Shih-Tzu ırkı bir köpeğin lateral radyografisi (Nikiphorou ve ark, 2018)



Resim 4. PPDH'nin nekropsi görüntüsü (Kheirandish ve ark, 2014)

2.3.1.2. Perikardiyal Kistler

Bir başka kongenital PE'dir. Perikardiyal kistler (PK), embriyonik gelişim sırasında perikardda omentum veya falciform ligamentinin sıkışmasından kaynaklanmaktadır (Sisson ve Thomas, 1999). Fakat daha nadirdir ve sıklıkla asemptomatiktir (Skislowicz, 2015).

2.3.2. Perikardiyal Efüzyonun Edinsel Nedenleri

Köpeklerde edinsel nedenlerin arasında hemangiosarkom (HSA) en yaygın olanıdır. Ancak diğer neoplazi nedenleri ile ilişkili veya idiyopatik olabilir (Berg ve Wingfield, 1984; Aronson ve Gregory, 1995; Kerstetter ve ark, 1997; Aronsohn ve Carpenter, 1999). HSA, sağ atrial (RA) bölgede veya sağ atriyal uzantıda yaygın olarak bulunur. PE'ye neden olan tüm neoplazmların %60 ila % 75'ini oluşturur (Berg ve Wingfield, 1984; Ware, 1999). Aortik vücut tümörleri, pulmoner arter (PA) ve aortik çıkış yolundaki (LVOT) kemoreseptörlerden kaynaklanır. Bu tümörlere ayrıca kemodektoma denir. Kemodektoma, genellikle kalbin tabanında bulunur. Brahiasefalik ırkların aortik vücut tümörlerine yatkın olduğuna inanılmaktadır. Bu, bu ırklarda nazofaringeal konformasyonun neden olduğu kronik

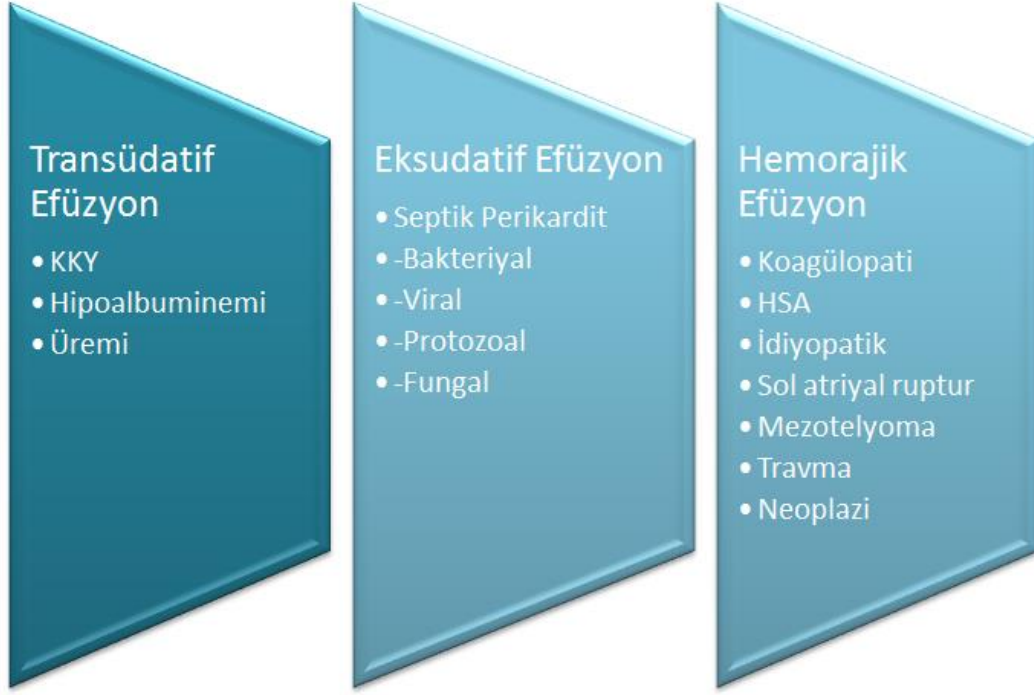
hipoksiye bağlı olduğu varsayılmıştır (Hayes, 1975). Ayrıca mezotelyoma ve metastatik tümörler tanımlanabilir (Ikede ve ark, 1980; Withrow ve ark, 2001).

İdiyopatik PE'ler sıklıkla enflamatuar veya immun süreçlere bağlıdır. İdiyopatik olgularda efüzyon sterildir ve çoğunlukla hemorajiktir (Skislowicz, 2015). Hemorajik efüzyon içerisinde saptanan fibrin yapıları Şekil 5'te gösterilmiştir (Perez-Casares ve ark, 2017). İdiyopatik PE'nin histolojik incelemesi, epikardiyum ve perikardın ilişkili inflamasyonla birlikte kalınlaştığını ortaya koymaktadır (Berg ve Wingfield, 1984). Alman Çoban, Golden Retriever, Great Dane ve Saint Bernard ırkı köpekler idiyopatik PE'ye yatkın gibi görünmektedir (Gibbs ve ark, 1982; Berg ve Wingfield, 1984; Stephen ve ark, 2000). Tanı 1 ila 14 yıl arasında değişmektedir, ortalama olarak 6 yaştır (Dunning ve ark, 1998). Erkek köpeklerin dişilere göre daha sık etkilendiği bildirilmiştir (Gibbs ve ark, 1982).

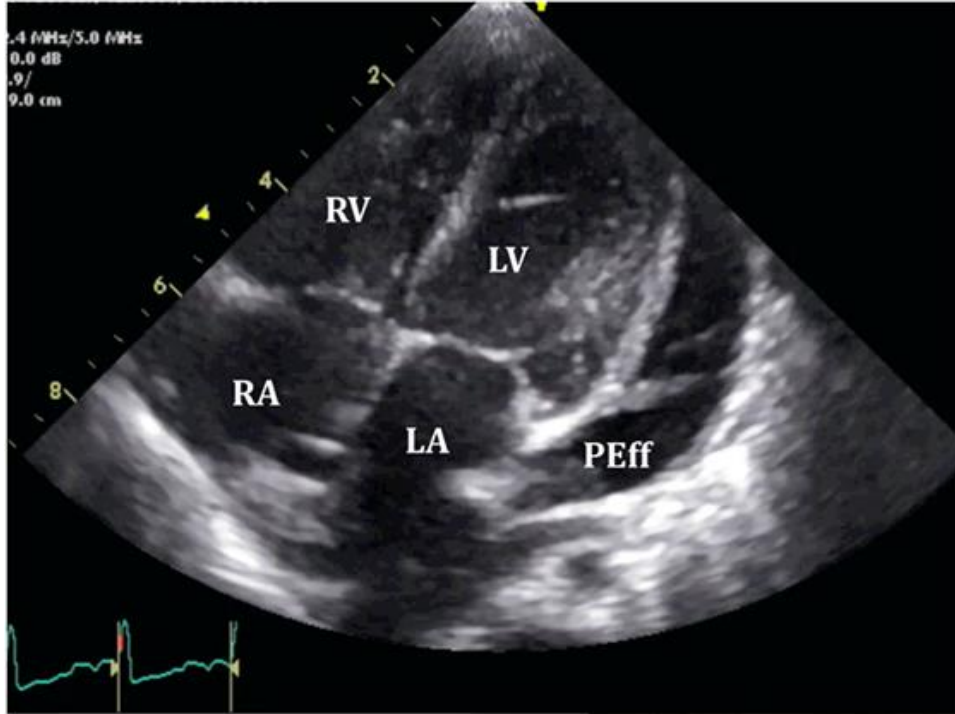
Enfeksiyöz nedenler daha az sıklıkla görülür. Bakteriyal, viral, fungal veya protozoal nedenlerle oluşan PE'dir. En sık izole edilen bakteri *Actinomyces* ve *Nocardia*'dır (Aronson ve Gregory, 1995). *Coccidoides immitis*, Güneybatı Birleşik Devletler'e endemik olan bir toprak mantarıdır ve PE ile sonuçlandığı bildirilmiştir (Shubitz ve ark, 2001).

Konjestif kalp yetmezliği (KKY), anemi ve azalmış onkotik basınç, genellikle kardiyak tamponad yaratmaksızın küçük hacimli PE ile sonuçlanabilir (Jutkowitz, 2008). Antikoagülan rodentisitlere maruz kalmanın da PE ile sonuçlandığı bildirilmiştir (Petrus ve Henik, 1999).

PE'nin edinsel nedenleri Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. PE'nin edinsel nedenleri (Laste, 2016).



Resim 5. Şiddetli PE'ye sahip bir köpekte hemorajin efüzyon içerisinde saptanan fibrin yapıları (Perez-Casares ve ark, 2017).

2.4. Perikardiyal Efüzyonun Klinik Bulguları

PE'nin spesifik bir semptomu yoktur. Klinik semptomlar efüzyonun miktarına ve oluşum hızına bağlı olarak değişir. Kronik Perikardiyal Efüzyonlu (KPE) hastalar, zayıflık, abdominal genişleme (Resim 6), egzersiz intolerans, öksürük, taşipne ve senkop atakları gösterebilirler. Perikart sıvısı biriktikçe şok ve ölüm meydana gelebilir (Skislowicz, 2015).



Resim 6. Asitese bağlı şekillenen şiddetli abdominal distansiyon (Pachtinger, 2013)

2.5. Tanı

2.5.1. Anamnez

PE'li bir köpeğin öyküsü, efüzyonun akut veya kronik olup olmamasına bağlı olarak değişir. KPE'li köpeklerde tipik olarak uyuşukluk, egzersiz intoleransı, solunum güçlüğü, kilo kaybı ve abdominal distansiyon gibi sağ kalp yetmezliğine sekonder işaretler bulunur. Perikardiyal gerilme kabiliyeti aşıldığında bu işaretler ilerleyici olabilir. Akut perikardiyal efüzyonlu (APE) köpekler tipik olarak azalmış kardiyak output'a bağlı olarak akut çökme veya zayıflık öyküsü ile kendini gösterir (Smith ve Rush, 1999). Kollaps bazen fiziksel egzersizden hemen sonra ortaya çıkar ve senkop da bildirilebilir (Shaw ve Rush, 2007).

Kusma yaygın görülebilmektedir. Tamponadın daha kronik gelişimini gösteren KKY'ye bağlı abdominal distansiyon ve muthemelen dispne gelişebilir (Laste, 2016).

2.5.2. Fiziksel Muayene

Tek bir fiziksel muayene bulgusu PE'ye patognomonik olmasada, birçok klasik bulgunun kombinasyonu, tanının göstergesidir. Boğuk kalp sesleri, juguler venöz distansiyon veya pulsus paradoksus kombinasyonu, özellikle orta yaşlı veya daha yaşlı büyük ırk köpeklerde PE varlığı konusunda çok yüksek bir şüphe endeksi ile sonuçlanır. Diğer fiziksel muayene bulguları, taşikardi, hepatomegali, asites ve taşipne veya dispne olabilir (Shaw ve Rush, 2007). Mukoz membranın rengi pembeden çamurluya değişir. Çoğunlukla kapillar dolum zamanı (KDZ) uzamıştır. Aritmi (özellikle ventriküler aritmi) mevcut olabilir. Femoral nabız genellikle zayıftır. Jugular venöz distansiyon, artmış sağ atriyal dolum basınçlarına sekonder olarak görülür. Kardiyak tamponadı olan tüm köpekler jugular venöz distansiyona sahiptir. Pulsus paradoksu, solunum esnasında arteriyel basınçtaki abartılı bir değişim paternidir ve inspirasyon esnasında kan basıncında düşüş ile karakterizedir. Bu, normal negatif inspiratuar basınç perikard ve sağ atriuma ileildiğinde ortaya çıkar ve inspirasyon sırasında sağ atriyal ve ventriküler dolunun güçlendirilmesi ile sonuçlanır. Bu, interventriküler septumu sol ventriküle doğru kaydırır. Kalp yoğunluğunun derecesi efüzyon ile sınırlandığından, sol ventrikül dolumu azalır ve bir sonraki kardiyak sirkülasyon boyunca stroke volümde azalma olur (Shoemaker, 2000).

Bu değişiklik, inspirasyon esnasında daha kuvvetli veya zayıf bir nabız olarak tanımlanabilir (Shoemaker, 2000). Pulsus paradoksu, yan yatan ve yavaş solunumu olan köpeklerde daha iyi tespit edilir. Ayakta olan ve hızlı soluk alan köpeklerin hepsinde bulunmayabilir. Tablo 1'de PE'li hastaların fiziksel muayene esnasında dikkat edilmesi gereken belirtiler yer almaktadır.

Tablo 1. Fiziksel muayene: perikardiyal efüzyonun kardiyak bulguları (Scislowics, 2015).

Klinik bulgu	Daha fazla bilgi
Artmış Kalp Hızı	-Azalmış kardiyak output sonucu -Sempatik sinir sistemi aktivasyonuna bağlı
Juguler Distensiyon	-Kranial Vena Cava ve Juguler Venlere gelen kanın geri dönüşünden kaynaklanan sağ kalp disfonksiyonunun sonucu
Boğuk Kalp Sesleri	-Auskultasyon sırasında kaydedildi
Soluk Mukoz Membranlar	-Periferel perfüzyonun azalması ve vazokonstraksiyon sonucu
Zayıf Nabız Kalitesi	-Azalmış stroke volüm ve kan basıncına bağlı
Pulsus Paradoksu	-Solunumun inspirasyon fazında azalmış sistolik kan basıncı (<10 mmHg) -Kardiyak Tamponad örneklerinde görüldü. -Periferel arterlerde nabız basıncının palpasyonu ile saptanır (femoral arter vs.)
Yavaş KDZ	-Azalmış kardiyak output sonucu

KDZ: Kapillar Dolum Zamanı

2.5.3. Laboratuvar Bulguları

2.5.3.1. Hematolojik bulgular

Hematolojik bulgulardan hiçbiri PE için spesifik değildir. Hafif anemi, kan kaybına veya kronik hastalık ile ilişkili anemiye bağlı olarak ortaya çıkabilir. Lökosit sayısında hafif bir artış (özellikle septik perikarditlerde) da sıklıkla görülür (Berg ve Wingfield, 1984). PE'li köpeklerde özellikle de HSA'lı köpeklerde nükleer eritrositler, şistositler veya akantositler görülebilir (Shaw ve Rush, 2007).

2.5.3.2. Serum biyokimyasal analiz bulguları

Azalmış kalp debisi nedeniyle gelişen prerenal azotemide kan üre azotu (BUN) ve kreatinin düzeylerinde hafif artışlar haricinde genellikle normal sınırlardadır. Hafif hiponatremi, hipokloremi ve hiperkalemi bazı durumlarda, özellikle etkin dolaşım hacminde azalmaya bağlı olarak şiddetli asitesi bulunan köpeklerde ortaya çıkabilir. Üremiye sekonder olarak ortaya çıkan perikardiyal efüzyonlu hastalarda kan üre azotu (BUN) ve kreatinin (CREA) seviyelerinde belirgin artışlar vardır (Smith ve Rush, 1999). Hepatik konjesyona bağlı PE'de , karaciğer enzimlerinde artış görülür (Laste, 2016).

2.5.3.3. Perikardiyal sıvı analizleri

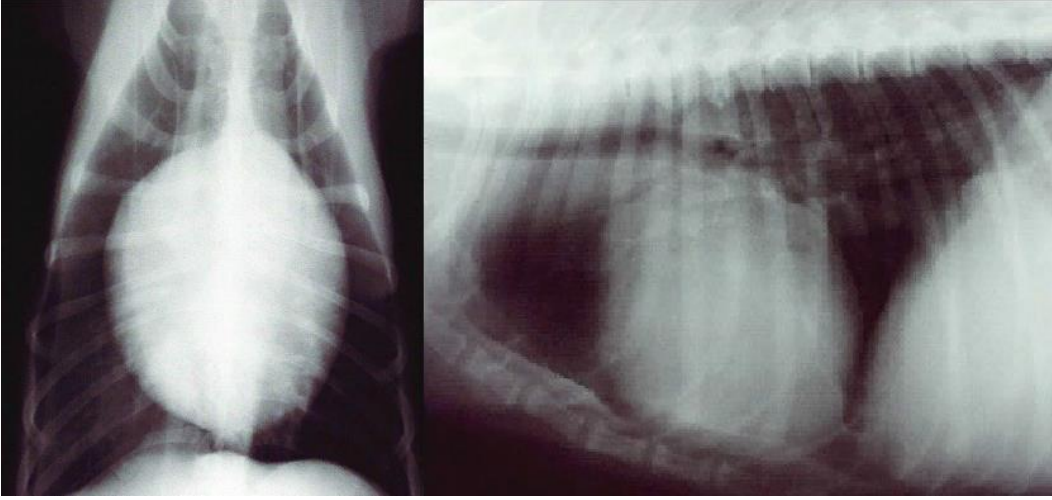
PE'nin sitolojisi neoplastik veya idiyopatik nedenleri nadiren birbirinden ayırt edebilmektedir. Köpeklerde hemorajik efüzyon yaygındır, transudatlar ise köpeklerde ve kedilerde orta derecede sık görülür. Eksudatif efüzyonlar küçük hayvanlarda oldukça nadirdir (Skislowicz, 2015).

Hemorajik efüzyonlar koyu kırmızı gözükmektedir. Paketlenmiş hücre hacmi $>7\%$, özgül ağırlık >1.015 , protein konsantrasyonu >3 g/dL' dir. Köpeklerde hemorajik efüzyonlar genellikle HSA'dan kaynaklanmaktadır. Kalp tabanlı tümörler, mezotelyomalar, malign histiyositoz, lenfoma ve metastatik karsinomalar da hemorajik PE'ye neden olabilir.

İdiyopatik PE en yaygın olarak orta ve büyük ırk köpeklerde görülür. Genellikle ortalama 7 yaşlı köpekler etkilenir (Mellanby ve Herrtage, 2005). Hemorajik PE'nin daha az karşılaşılan nedenleri arasında sol atriyal ruptur, koagülopati, travma ve üremik perikardit yer alır (Nelson ve Couto, 2013). Saf transüdatif efüzyonlar, genellikle berraktır. Özgül ağırlığı <1.012, protein konsantrasyonu <2.5 g/dL'dır. Tersine modifiye transüdatlar genellikle hafif bulutlu veya pembe renkte, 1.015 ila 1.030 arasında özgül ağırlığı ve 2.5 ila 5 g/dL arasında protein konsantrasyonu içerir. Transüdatif efüzyonların nedenleri arasında KKY, hipoalbuminemi, PPDH, perikardiyal kistler ve bazı toksinler sayılabilir (Shaw ve Rush , 2007). Eksudatif efüzyonlar genellikle opak , bulutumsudur. Protein konsantrasyonu >3 g/dL, özgül ağırlığı >1.015 'dir. Küçük hayvanlarda yaygın olmamakla birlikte, Leptospirosis, Distemper, bakteriyel perikardit ve idiyopatik PE'si olan köpeklerde ve Felin İnfeksiyöz Peritonit (FİP) ve Toksoplazmozisli kedilerde steril eksudatif efüzyonlar görülmüştür (Ware, 2007).

2.5.4. Torasik Radyografi Bulguları

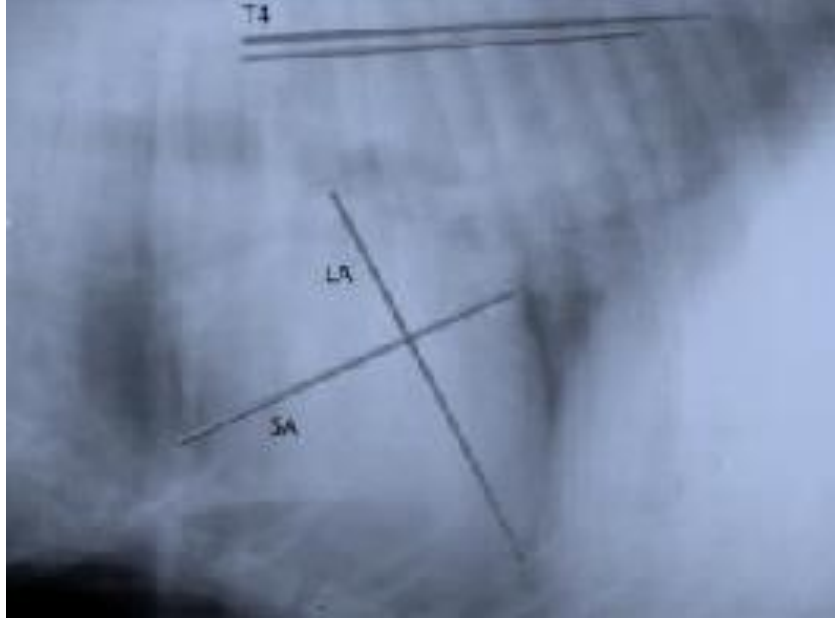
Yapılan çalışmalarda, PE'ye sahip hayvanlarda toraksın radyografisinde, küresel kalp büyümesi belirtilmiştir (Resim 7, Resim 8, Resim 9, Resim 10, Resim 11). Kalbin küresel bu şekli tamamen perikartta sıvı birikimine bağlıdır (Başoğlu, 1992; Burg ve Ackerman, 1996). Kalp silüetinin boyutu, efüzyonun kronikliği ve buna bağlı sıvı hacmi ile birlikte artış göstermektedir. Kalp silüeti genellikle küresel veya yuvarlak gözüktür. Plevral efüzyon mevcut olabilir ve *vena cava kaudalis* (VCK) sağ kalp yetmezliğine sekonder olarak genişleyebilir. Ek olarak, kardiyal silüetin kenarları, kalp kasılmasından kaynaklanan hareket artefaktının azalması nedeniyle çok keskin olabilir.



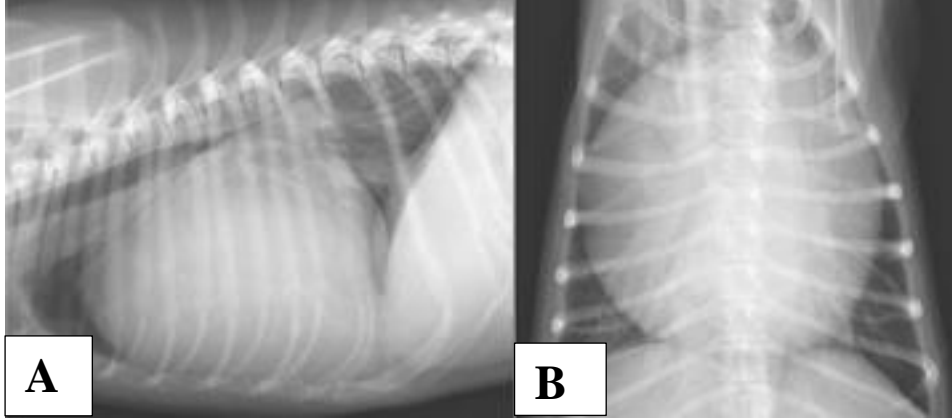
Resim 7. Perikardiyal efüzyonu olan bir köpeğin lateral ve ventrodorsal göğüs radyografisi. VCK genişlemiştir ve geniş globoid kalp silueti mevcuttur (Shaw ve Rush, 2007).



Resim 8. Perikartta aşırı miktarda sıvı birikimine bağlı genişlemiş ve globoid şeklinde görülen kalbin lateral radyografisi (Skislowicz, 2015).



Resim 9. PE'si olan 9 yaşlı Labrador Retriever ırkı bir köpeğin lateral göğüs radyografisi. Kalp silüeti diyaframa ile hafif birleşmiş ve globoid yapıdadır. Vertebral kalp skoru (VHS) 11.0 olarak hesaplanmıştır. Pelvral efüzyon da mevcuttur (Gugjoo ve ark, 2013).



Resim 10. Perikardiyal efüzyonu olan bir köpeğin torasik radyografileri (A) Lateral radyografide belirgin şekilde genişlemiş kalp silüeti, trakeal yükselme ve diyaframla kalbin üst üste binmesi, (B) Ventrodorsal radyografide keskin kenarlı kalp silüeti (Tobias ve McNiel, 2008).



Resim 11. PE'si olan bir köpeğin sağ lateral radyografisi. Kalp globoid yapıdadır ve kenarları hareket artefaktının azalması nedeniyle keskindir (Laste, 2016).

2.5.5. Elektrokardiyografi (EKG)

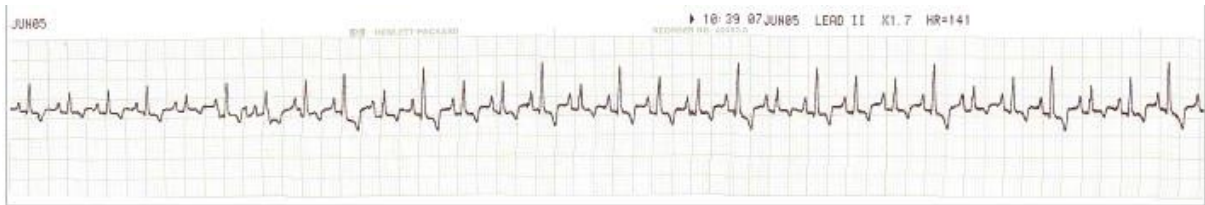
EKG, özellikle kardiyak tamponadın belirlenmesinde yararlı bir tanı aracı olabilir. Sinüs taşikardisi, PE'de sık görülen bir bulgudur. Ventriküler prematüre kompleks daha az sıklıkla görülür, ancak perikardiyosentez sırasında veya sonrasında sık görülür. Köpeklerde, tüm ekstemitelerde düşük voltajlı QRS kompleksleri (<1 mV), PE'ye bağlı elektriksel iletimin azalmasına bağlı oluşabilir. Azalmış QRS kompleksi, ayrıca pneumotoraks, amfizem, infiltratif miyokard hastalığından da kaynak PE'li köpeklerin yaklaşık %50'sinde düşük voltajlı QRS kompleksleri (<1 mV) bildirilmiştir (Berg ve Wingfield, 1984). Elektriksel alternans, vakaların yaklaşık %6 ila %60'ında görülür (Berg ve Wingfield, 1984; Smith ve Rush, 1999). Elektriksel alternans, kalbin perikardiyal kesede hareketinden kaynaklanan R dalga amplitüdünde (örneğin, 1: 1, 2: 1) sıklık bir değişiklik ile karakterizedir. Geniş efüzyonlarda her kalp periyodunda kalp pozisyonunun değişmesine bağlı olarak elektriksel değişimler (QRS kompleksleri ve T dalgasının yüksekliğinde ardışık değişiklikler) gözlemlenir (Marion ve ark, 1970; Usher ve Popp, 1972; Bonagura, 1981; Berg ve ark, 1984; Edwards, 1987). Normal bir EKG, PE'yi ekarte etmez. Ayrıca sola ve sağa eksen sapması,

aVR ile aVF derivasyonlarında ise ST segment elevasyonu, aVF ile II. derivasyonlarda ST çökmesi görülebildiği bildirilmektedir (Bonagura, 1981; Berg ve ark, 1984).

Perikardiyal sıvının basıncı nedeniyle superekardiyal iskeminin oluşturduğu akut perikarditislerde sıklıkla I, II, III ve aVF derivasyonlarında ST segment elevasyonu ve subepikardiyal atrial hasar oluşan durumlarda I,II,III ve aVF derivasyonlarında P-R segment depresyonu görülebilir (Berg ve ark, 1984).

Bazı çalışmalardan alınan perikardiyal efüzyonlu köpeklerin EKG görüntüleri Resim 12, Resim 13, Resim 14'te gösterilmiştir.

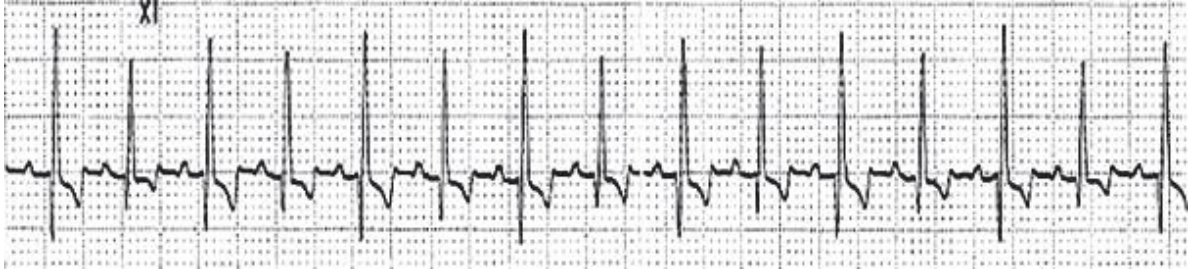
Çetin ve ark (2000)' nin yaptığı perikardiyal efüzyolu bir köpeğin olgu sunumuna ait EKG değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.



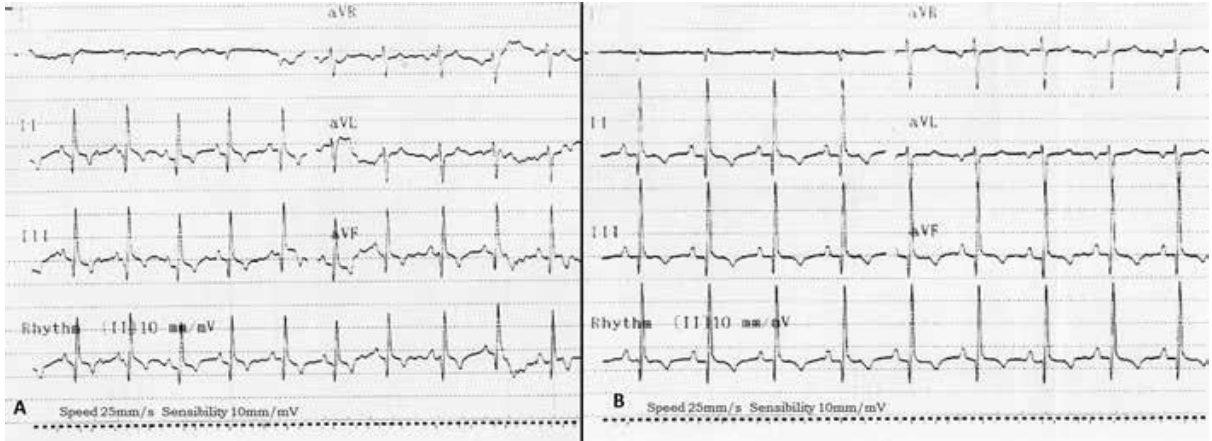
Resim 12. PE'li ve elektrikli alternanslı bir köpeğin II. derivasyonlu EKG görüntüsü; QRS kompleksi normalden daha küçüktür. Bu 25 mm / sn ve 1 cm / mV'de kaydedilmiştir (Shaw ve Rush, 2007).

Tablo 2. PE'li bir köpekte II. Derivasyonda bazı EKG değerleri (Çetin ve ark, 2000).

P Dalgası süresi	0.04 saniye
P Dalgası amplitüdü	0.20 mV
QRS Kompleksi süresi	0.08 saniye
R Dalgası amplitüdü	0.40 mV
S Dalgası amplitüdü	0.40 mV
P-Q aralığı	0.10 saniye
Q-T aralığı	0.21 saniye
T Dalgası süresi	0.12 saniye
Ortalama elektriksel eksen	40°
T Dalgası amplitüdü	0



Resim 13. PE'li olan bir köpekte elektriksel alternansı gösteren bir EKG görüntüsü (Skislowicz, 2015).



Resim 14. Hipotiroidi, PE ve kardiyak tamponadı olan köpeğin EKG görüntüsü. EKG’de, perikardiyosentezden önce (A) tüm derivasyonlarda düşük voltajlı QRS ve QRS ve ST komplekslerinde hafif elektriksel alternans görüldü. Perikardiyosentezden sonra EKG’de (B), QRS komplekslerinin elektriksel alternans olmaksızın gerilimlerinin arttığı görüldü. 25 mm / s; 1 cm = 1mV kaydedildi (Ojeda ve ark, 2015).

2.5.6. Ekokardiyografi (EKO)

EKO, PE’nin tanısı ve hemodinamiğinin değerlendirilmesi için çok duyarlı ve özel bir araçtır. Özellikle kardiyak tamponadın tanısında %100 civarında duyarlılık ve özgüllük sağlar. EKO, PE tanısı koymak için "altın standart" olarak düşünülür. Ekokardiyografik incelemede; küresel / lokalize efüzyona ilişkin olarak ayırı tanıya gidilebilmektedir, ilaveten efüzyon sıvısının hacmi ölçülebilir, sıvının karakterine yönelik değerlendirme gerçekleştirilebilir. Tüm bunların yanı sıra EKO; pıhtı, tümör, fibrin, hava ya da kireçlenme odaklarının varlığını göstererek etiyolojik değerlendirmede bulunulmasını sağlayabilir (Bıyık ve Ergene, 2004).

İki boyutlu (2D) EKO, M-mod ve Renkli Doppler ile elde edilen klasik görüntüler PE’nin değerlendirilmesinde yaygın şekilde kullanılır. Dört standart görünüm olarak subkostal, dört odacık ve parasternal uzun ve kısa eksenler kullanılmalıdır. PE’nin en uygun şekilde belirlendiği lokalizasyon sol ventrikülün 2D ve M-mod yöntemiyle gerçekleştirilen EKO incelemesinde, arka perikardiyum ile epikardiyum arasında gerek sistol gerekse diyastolde ekosuz parlak bir alanın mevcudiyetinde sağlanmaktadır (Pipers ve ark, 1978;

Bonagura ve Pipers, 1981; Başıoğlu, 1992; Burg ve Ackerman, 1996). Ultrasonografi ile 10-15 ml kadar küçük bir sıvı hacmi tespit edilebilir.

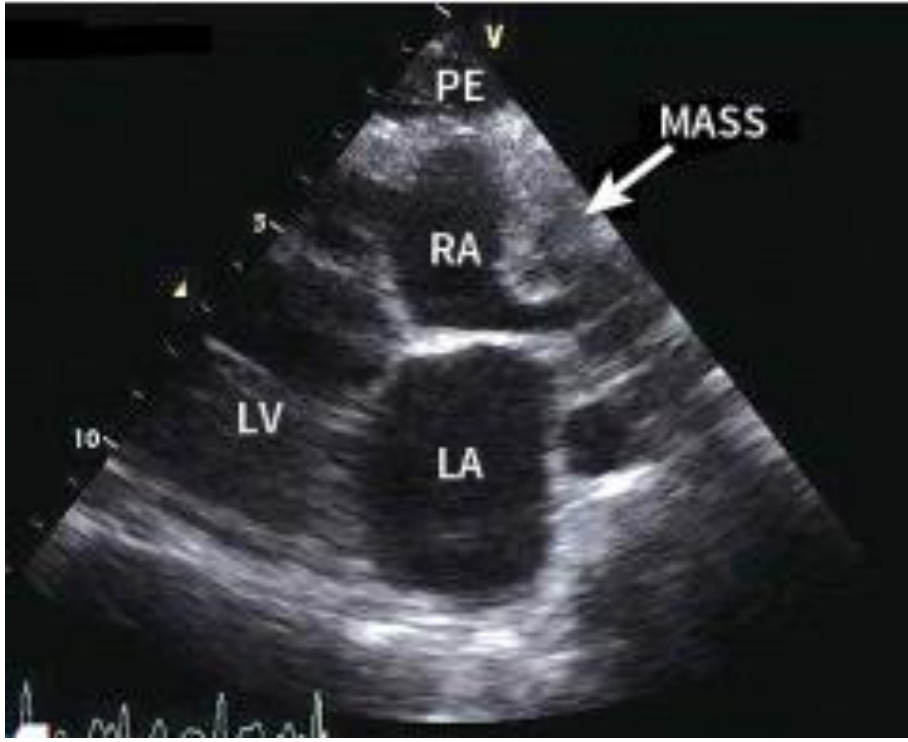
PE'li köpeklerin % 90'ında sağ parasternal görüntüde epikardiyum ve perikardiyum arasında yansımasız bir alan görülür. Bazı durumlarda, sol parasternal görüntü, sağ atriyal kitlelerin tanımlanmasına yardımcı olabilir, kalbin sağ tarafının daha iyi görselleştirilmesine izin verebilir. EKO kesin bir tanı sağlayamasa da kitlenin yeri ve görünümü, kökeni konusunda güçlü varsayımlar yapılmasına izin verecek kadar tutarlıdır. Sağ atriyumdan kaynaklanan kavite, yumuşak doku kitlesi neredeyse kesinlikle bir HSA'dır (Resim 15). Ancak bu bölgede nöroendokrin tümörler de (tiroid karsinoması, kemodektom gibi) tanımlanmıştır (Macdonald ve ark, 2009). Aortadan kaynaklanan ve onu kuşatan bir kitle muhtemelen kalp-bazlı bir tümördür. Transtorasik 2D EKO'nun kardiyak kitle tanısı için %80'lik bir duyarlılığa sahip olduğu bildirildi (Thomas ve ark, 1984).

Ayrıca bütün bu bulgulara ek olarak kalbin efüzyon sıvısı içinde sallanma hareketi, sol ventrikül ve sağ ventrikül iç çapında azalma görülebilir (Feigenbaum, 1976; Başıoğlu, 1992; Burg ve Ackerman, 1996).

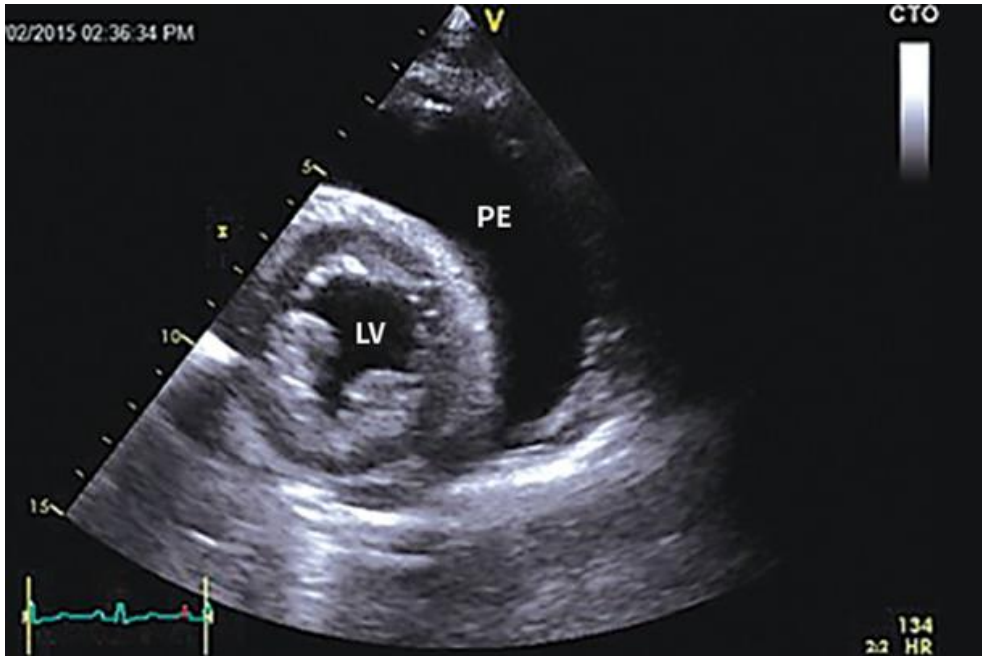
Kardiyak tamponada yaygın klinik tablo sağ atriyum ve ventrikülün diastolik kampsyonu ve kollapsı olabilmektedir. Mitral inflow akımı ile % 30'u aşan inspiratuar değişiklik, trikuspid inflow akımında % 50'yi geçen inspiratuar artma tanıda yardımcıdır (Nugue ve ark, 1996). Tanıya yönelik hamlelerden öne çıkanlar sağ boşlukların kollapsı ve transmitral akımlardaki inspiratuar azalıştır (Merce ve ark, 1999).

Ekokardiyografik muayenede, kitleye rastlanmadığı durumlarda ana ayırıcı tanı, primer perikardiyal hastalık (idiyopatik perikardit, mezotelyoma gibi) veya gizli sağ atriyal kitledir. Sağ atriyum kitlesi her zaman görselleştirilemez. EKO muayenesinde kitlenin görselleştirilememesi kitleyi ekarte etmez.

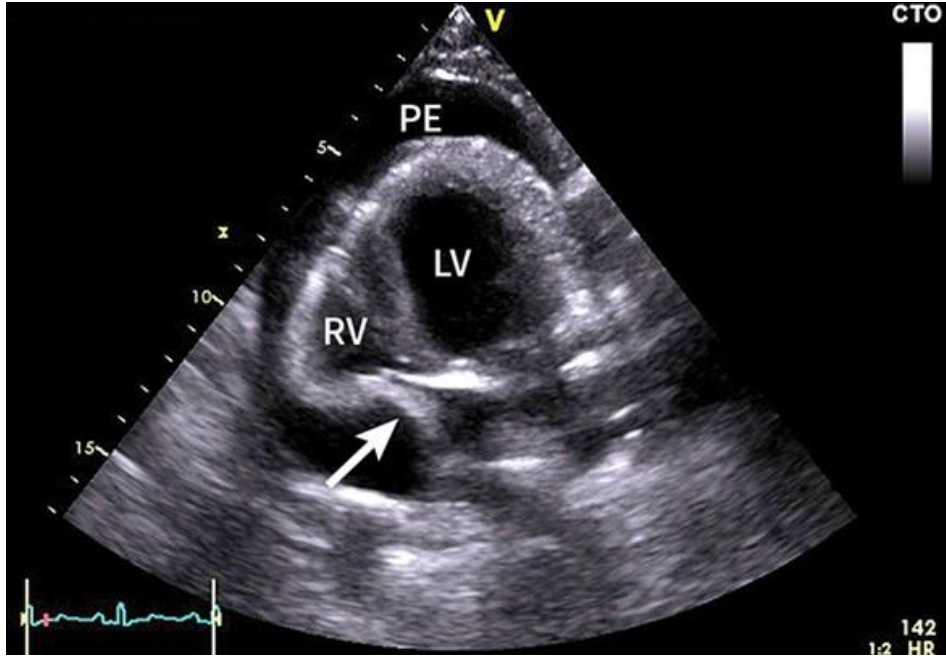
Bazı çalışmalardan alınan perikardiyal efüzyonlu köpeklerin EKO görüntüleri Resim 15, Resim 16, Resim 17, Resim 18'de gösterilmiştir.



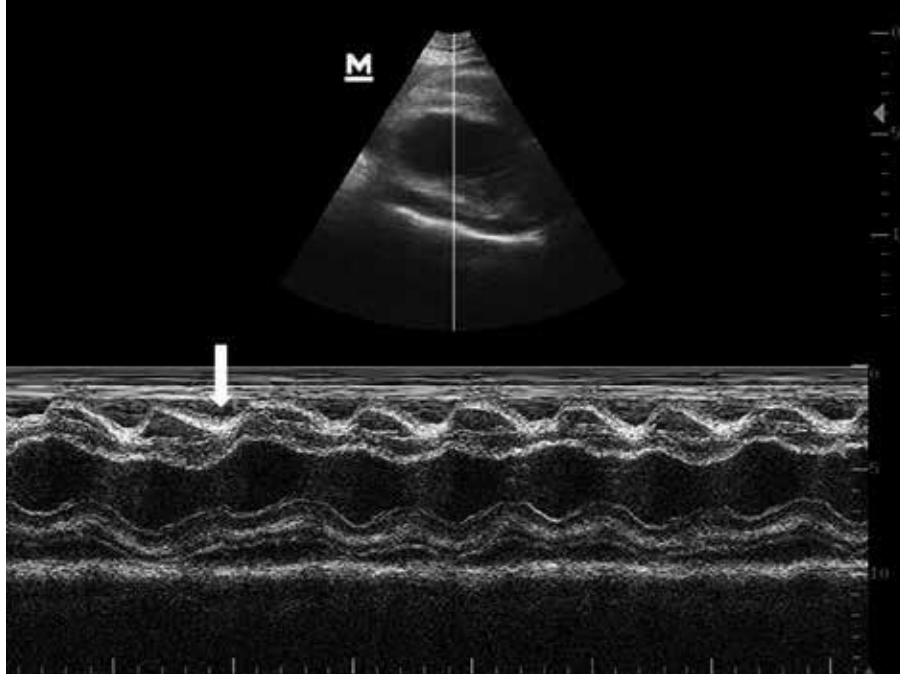
Resim 15. Hafif PE'si ve infiltratif sağ atriyal kitlesi (muhtemelen HSA) olan bir köpeğe ait sağ parasternal uzun eksenli ekokardiyografik görüntüsü (PE = perikardiyal efüzyon, RA = sağ atriyum, LA = sol atrium, LV = sol ventrikül) (Laste, 2016).



Resim 16. Sağ parasternal kısa eksenli EKO görünütüsü, büyük bir PE birikimini gösterir (Laste, 2016).



Resim 17. Sol apikal dört odacıklı ekokardiyografik görüntüde, kalp tamponad ile orta düzeyde PE (Ok, kardiyak tamponad ile tutarlı, sağ atriyumun diyastolik çöküşünü gösterir) (Laste, 2016).



Resim 18. Hipotiroidizimli bir köpeğin sağ parasternal uzun eksenden M-mod EKO görüntüsü. Diyastol sonu sağ ventrikülün çökmesiyle (ok) kardiyak tamponad tanısı konulmuştur (Ojeda, 2015).

2.5.7. Sıvı Analizleri

Perikardiyosentezden elde edilen sıvının analizi, PE nedeninin oluşturulmasında nadiren yardımcıdır. Efüzyon, tipik olarak, altta yatan nedene rağmen hemorajik bir görünüme sahiptir. Yapılan bir çalışmada, PE'li 50 köpeğin 8'inde sitolojik incelemenin neoplaziden kaynaklandığı ve diğer nedenlerden kaynaklanan PE arasında güvenilir bir şekilde ayırım yapılamadığı belirlenmiştir (Sisson ve ark, 1984). Malignite belirteci olarak perikardiyal sıvının pH'sının kullanımı da önerilmiştir (Edwards, 1996). Bununla birlikte, raporlar çoğu vakada altta yatan nedeni belirlemek için pH'nın doğru bir şekilde kullanılmadığını bulmuştur (Fine ve ark, 2003; de Laforcade ve ark, 2005).

2.6. Küçük Hayvanlarda Kardiyak Biyobelirteçler

Kanda objektif olarak ölçülebilen, biyolojik veya patolojik bir işlemi veya tedaviye cevabı gösteren maddelerdir.

2.6.1. Troponin

Troponin (Tn), çizgili kas kontraksiyonunu düzenleyen, aktin ve miyozini bağlayan küresel yapıda protein özelliğinde olup sirkülasyonda TnI, TnT ve TnC şeklinde mevcuttur.. Bu formlardan TnI ve TnT, aktivasyonuna katıldığı kardiyak ve iskelet kasına ilişkin olarak iki alt tipe ayrılırlar (O'Brien, 2008). Birer miyokardiyal düzenleyici protein olarak cTnI ve cTnT aktin ile miyozin bağlatısında kalsiyumun kontrolünden sorumludurlar. CTnT iskelet kasında da küçük miktarda bulunurken, cTnI miyokardın dışında tanımlanmamıştır (Bodor ve ark, 1995; Ricchiuti ve ark, 1998; Sharma ve ark, 2004). Miyosit yıkımına ve kardiyomiyosit hasarına spesifik biyobelirteçler olarak (Liquori ve ark, 2014) yüksek seviyelerde sirkülasyona serbest kardiyak Tn salınır. Ardından troponinlerin hızlı olmayan ancak sürekli salınımı serum konsantrasyonlarındaki artışı göstermektedir (Wells ve Sleeper, 2008). Dört ila 6 saatte köpeklerde serumda belirebilen cTnI, insanlarda deneysel miyokardiyal infarktüs sonrası 10. saatten sonra en yüksek seviyelere çıkabilmekte, yine

travma sonrası 8 günün üzerinde yüksek seviyede seyredildiği bildirilmektedir (Cummins ve Cummins, 1987).

CTnI için sağlıklı köpeklerde referans aralık <0.03-0,07 ng/ml olarak saptanmış (Sleeper ve ark, 2001; Tarducci ve ark, 2004), diğer bazı araştırmacılar ise (Oyama ve Solter, 2004) 0.02 ± 0.02 ng/ml olarak bildirmiştir. Kanda kardiyak troponin seviyelerinin yüksek olması miyokardiyal hasar için oldukça spesifik olmakla beraber, bu biyobelirteç, düşük özgüllük gösteren patoloji tiplerini ayırt etmede yardımcı olduğu bildirilmiştir (Oyama, 2013). Küçük hayvan ve beşeri hekimlikte uygulanan cTnI analizi, miyokart infarktüsünü saptamak ve takip etmek için altın yöntem olarak kabul edilmekte ve %97 hassaslık ve %95 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmektedir (Wong, 1996; Alpert ve ark, 2000). CTnI'nın cTnT'den miyokardiyal yaralanmanın saptanmasında daha yüksek bir hassaslığa ve özgüllüğe sahip olduğu kanıtlanmıştır (Linklater ve ark, 2007).

CTnI, metabolik, inflamatuvar, toksik veya idiyopatik gibi etiyolojik nedenlere bağlı şekillenebilen, doğal yolla oluşan kronik konjestif kalp yetmezliklerinde fibrozisin bir ön biyobelirteci olarak kullanılabilen özelliklere sahiptir (Falk ve ark, 2013).

Beşeri hekimlikte miyokardiyal iskemi ve nekrozisin ortaya konmasında cTnI seviyelerinin önemli bir biyobelirteç olarak kullanıldığı, ayrıca primer veya sekonder kardiyak hasarı olan hayvanlarda yüksek spesifiteye ve sensitiviteye sahip olduğu bildirilmektedir (Schober ve ark, 1999; Schober ve ark, 2002; Oyama ve Sisson, 2004; O'Brien ve ark, 2006; Wells ve Sleeper, 2008; Sharkey ve ark, 2009). CTnI yalnızca kalp kökenli kaslarda mevcut olmakta, miyokardiyal hasarın şiddetine ve miyosit membranının parçalanmasına ilişkin olarak sirkulasyona bırakılmaktadır (O'Brien ve ark, 2006). Önceden gerçekleştirilen araştırmalarda CTnI'nın kardiyak dejenerasyon veyahutta sebep sonuç ilişkisine dayalı olarak pankreatitis, anemi ve tümoral oluşum benzeri farklı ikincil etiyolojiye ilişkin tespit edilmesi gerekliliği bildirilmektedir (Serra ve ark, 2010). Leptospirozis (Mastrorilli ve ark, 2007), Chagas hastalığı (Barr ve ark, 2005), babesia infeksiyonu (Lobetti ve ark, 2002), ehrlichiai infeksiyonlar (Diniz ve ark, 2008) vb. durumlarda miyokard dejenerasyonunun tespitinde cTnI'nın sirkulasyondaki konsantrasyonlarının ölçülmesi elzemdir. Yine yaşa bağlı olarak Canine Visceral Leishmaniasiste [azotemi ve anemi varlığında] dolaşımdaki cTnI konsantrasyonunun değişebileceği bildirilmektedir (Ljungvall ve ark, 2010; Serra ve ark, 2010).

cTnI sitoplazmik bölgeden, miyokardda oluşagelen dejenerasyonu müteakip salınmakta 120 dakikada dolaşımdaki konsantrasyonu artarak, yarım ila 1 günde üst seviyeye ulaşmaktadır (O'Brien ve ark, 2006; Wells ve Sleeper, 2008). Düzenli artış gösteren cTnI

seviyeleri kardiyomyositlerde irreverzibl ve artış gösteren hasara işsaret edebilir (Stanton ve ark, 2005; O'Brien ve ark, 2006; Wells ve Sleeper, 2008) Hasarın şiddeti miyokarddaki aktif durum [dejenerasyonun yaygınlığı] sağkalım ile ciddi bir korrelasyon içerisindedir (Ricchiuti ve ark, 1998; Oyama ve Sisson, 2004; Fonfara ve ark, 2010).

Malign kardiyak neoplazmalar, miyokardiyal nekroz ile ilişkilidir. Bu nedenle, neoplastik PE'si olan köpeklerde idiyopatik perikardiyal efüzyonlu köpeklere göre daha yüksek kardiyak troponin konsantrasyonları bulunduğu bildirilmiştir (Jubb ve ark, 1985). Coudrey (1998) yaptığı çalışmada PE'li 37 köpeğin, kontrol grubundaki sağlıklı köpeklere göre anlamlı derecede yüksek cTnI konsantrasyonlarına sahip olduklarını bildirmiştir. Bu da muhtemelen kardiyak tamponad varlığında koroner perfüzyonun azaldığı gerçeğini yansıtır. Yapılan bir çalışmada, HSA'lı köpeklerde kitle büyüklüğü ile cTnI ve cTnT'nin dolaşımdaki konsantrasyonları arasında korelasyon olmadığı bildirilmiştir (Shaw ve ark, 2004). Bu nedenle, EKO ile görüntülenmeyen daha küçük kitleli köpekler bile cTnI konsantrasyonunda önemli artışlara sahip olabilir. Başlangıçtaki ekokardiyografik incelemede bir kitlenin belirlenmediği ancak daha sonra takip muayenesinde veya postmortem muayenede tanımlandığı 3 köpekte cTnI konsantrasyonları > 0.1 ng / ml saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları cTnI'nın, idiyopatik perikardiyal efüzyon ile HSA'nın sonucu olarak ayırt edilerek PE etiolojisini tanımlamak için yararlı bir belirteç olabileceğini göstermektedir (Shaw ve ark, 2004).

2.6.2. Beyin Natriüretik Peptit

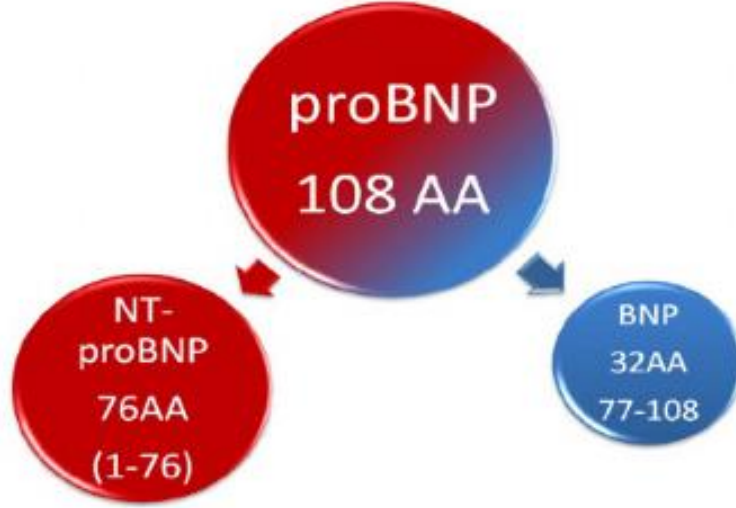
Natriüretik peptiler, renin-anjiyotensin-aldosteron mekanizması ile etkileşimde bulunan, vücut sıvılarının dengesini natriüretik ve diüretik özellikleri sayesinde organize edebilen endokrin bir sinyal molekülü olarak adlandırılabilir (Liquori ve ark, 2014). Natriüretik peptitlerin saptanabilen türleri, Tablo 3'te gösterildiği gibi ekspresyon bölgelerine dair ifade edilir (van Kimmenade ve Januzzi, 2009).

Tablo 3. Natriüretik peptit türleri ve ekspresyon bölgeleri (van Kimmenade ve Januzzi, 2009).

Natriüretik peptit çeşitleri	Ekspresyon bölgeleri
ANP	atriyal miyokardium
BNP	ventriküler miyokardium
CNP	Beyin, endotel, böbrek, kondrositler, hipofiz bezi
DNP	Dendroaspis angusticeps'in (Green Mamba) zehir bezi
VNP	İlkel ray-kanatlı kemikli balık kalbi

ANP: Atriyal natriüretik peptit; BNP: B tipi natriüretik peptit; CNP: C tipi natriüretik peptit; DNP: Dendroaspis natriüretik peptit; VNP: Ventriküler natriüretik peptit

Atriyal natriüretik peptit (ANP) [başlıca atriyal miyokartta mevcut] bulunurken, ve B tipi natriüretik peptit (BNP) [daha yüksek konsantrasyonda gerek atriyal gerekse ventriküler miyokarda mevcut Sudoh ve ark, 1988; van Kimmenade ve Januzzi, 2009] türleri konjestif kalp yetersizliklerinin tespitinde, C tipi natriüretik peptit (CNP) ekspresyonu parakrin faaliyetlerde ve yine damar tonusunun idamesinde, dendroaspis natriüretik peptit (DNP) ve Ventriküler natriüretik peptit (VNP) ise sınırlı sayıda diğer canlılarda bulunmaktadır (Ciaramella ve ark, 1995; De Luna ve ark, 1992; van Kimmenade ve Januzzi, 2009). BNP, dolaşıma salındıktan sonra ANP'den daha kararlı olduğu bildirilmiştir. Prohormon B-tipi natriüretik peptitin (NT-proBNP) N-terminal fragmanı, gerek aktive BNP molekülüne yakınlığı bulunan, gerekse pro-BNP molekülünden açığa çıkan tekil yapıdadır (van Kimmenade ve Januzzi, 2009) (Şekil 5).



Şekil 5. ProBNP'nin (108 amino asit) BNP'ye (32 amino asit) ve NT-proBNP'ye (76 amino asit) ayrışmasının gösterilmesi (Baisan ve ark, 2016).

BNP ile aynı özgüllük ve duyarlılık ile NT-proBNP'nin biyolojik yarılanma ömrünün yüksek olduğu bildirilmektedir (Fox ve ark, 2009). BNP ve NT-proBNP'nin iki fraksiyonu, akut koroner sendrom, konjestif kalp yetmezliği veya iskemik değişiklikleri değerlendirmek ve beşeri hekimlik alanında kalp yetmezliği tedavisine yönelik takipte etkin şekilde değerlendirilmiş ve veteriner hekimlik alanına önem arz ettiği tespit edilmiştir (Maisel ve ark, 2002; Januzzi ve ark, 2005; Braunwald, 2008; Liquori ve ark, 2014).

Veteriner hekimlikte, sandviç enzim immünoassay testleri (ELISA) ile NT-proBNP konsantrasyonları belirlenmekte ve hayvandaki normal ve patolojik aralıklar şu şekilde önerilmektedir: Köpeklerde, 900 pmol/l'den düşük ölçülen NT-proBNP konsantrasyonu, stres ve artmış miyokardiyal hasar ile uyumlu değildir fakat Doberman pinschers ırklarında dolaşımında saptanan değerlerin 735 pmol/l'den fazla olması dilate kardiyomyopati için risk oluşturduğu bildirilmektedir (Baisan ve ark, 2016).

Sağlıklı köpeklere kıyasla MKH ve DCM'li olanlarda kalp hasarının ve şiddetinin derecesinin değerlendirilmesinde NT-proBNP konsantrasyonlarında değişim olduğu anlaşılmıştır. Yine kardiyak hasarlı köpeklerde, NT-proBNP seviyelerinin ekokardiyografik analizler, kalp ve solunum frekansı ile renal fonksiyonlar ile korelasyon oluşturduğu ve NT-proBNP konsantrasyonlarının kardiyak hastalıkların teşhisinde ve ayrıca şiddetin belirlenmesinde yararlı olabileceği sonucuna varıldığı bildirilmektedir (Oyama ve ark, 2008; Baisan ve ark, 2016).

BNP'nin kardiyak ve pulmoner hastalıkları ayırt etme potansiyeli üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Bir çalışmada, kardiyak ve kardiyak olmayan dispneyi ayırt etmek için BNP konsantrasyonu değerlendirilmiştir. KKY'ye bağlı dispnesi bulunan 26 köpek karşılaştırıldığında, KKY olan köpeklerde (ortalama 34.97 pg/ml) kardiyak nedenli olmayan dispnesi bulunan köpeklere oranla (ortalama 12.8 pg/ml) daha yüksek BNP konsantrasyonu olduğu bildirilmiştir (Prosek ve ark, 2007).

Küçük hayvanlarda kardiyak ve kardiyak olmayan hastalıklarda cTnI ve NT-proBNP'nin etkileri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Farklı kardiyak ve kardiyak olmayan patolojilerde cTnI ve NT-proBNP kullanımı (DeFrancesco, 2011).

Artmış cTnI	Artmış NT-proBNP
-Kardiyak hastalıklar	-Kardiyak hastalıklar
DCM	Kongenital kalp hastalıkları
MHK	KKY
Hipertrofik Kardiyomiyopati (HCM)	DCM
Enfeksiyöz Miyokarditis	HCM
PE-HSA	MHK
Kongenital kapl hastalıkları-Subaortik stenozis	-Diğer hastalıklar
-Diğer hastalıklar	Pulmoner hipertansiyon
Künt göğüs travması	Renal hastalıklar
Gastrik dilatasyon-volvulus	Şiddetli sistemik hastalıklar
Renal hastalıklar	
-Toksosite	
Doksorubicin kardiyotoksitesi	
Zakkum zehirlenmeleri	
Zehirli yılan sokmaları	

DCM: Dilate Kardiyomiyopati; MKH: Mitral Kapak Hastalığı; HCM: Hipertrofik Kardiyomiyopati; PE: Perikardiyal Efüzyon; HCA: Hemangiosarkom

İnsan ve hayvanlarda kardiyak biyobelirteçler ve kardiyolojik hastalıklarda kullanım alanları Tablo 5’te gösterilmiştir (Baisan ve ark, 2016).

Tablo 5. İnsan ve hayvanlarda kardiyak biyobelirteçlerin kullanım alanları (Baisan ve ark, 2016).

Hastalık	Test
Kalp yetmezliği	NTproBNP
Akut koroner sendrom	CTnI, Myo, CK-MB
Göğüs ağrısı	H-FAB, cTnI, Myo, CK-MB, hsCRP
Dispne	D-Dimer, NTproBNP, H-FAB, cTnI, Myo, CK-MB, hsCRP

Kalp hastalığının teşhisi için NT-proBNP kullanımı Tablo 6’da verilmiştir (DeFrancesco, 2011).

Tablo 6. Kalp hastalığının teşhisi için NT-proBNP kullanımı (DeFrancesco, 2011).

Kediler	
<100 pmol/l	Klinik olarak kardiyomyopati çok olası değildir.
100-270 pmol/l	Klinik olarak kardiyomyopati olası değildir, ancak erken hastalık mevcut olabilir. 3-6 ay arasında NTproBNP ve EKO tekrarı düşünülmelidir. Klinik belirtiler varsa, bu belirtilerin kardiyomyopati ile ilişkili olması olası değildir.
>270 pmol/l	Yüksel olasılıkla klinik olarak anlamlı kardiyomyopati
Köpekler	
<900 pmol/l	Klinik belirtilerin (örn, solunum veya egzersiz intolerans) kalp yetmezliğinden kaynaklanma olasılığı düşüktür.
900-1800 pmol/l	Diğer teşhis yöntemlerine başvurulmalıdır.
>1800 pmol/l	Klinik belirtilerin (örn, solunum veya egzersiz intolerans) kalp yetmezliğinden kaynaklanma olasılığı yüksektir. Daha fazla kardiyak çalışma ve konsültasyon önerilir.

2.6.3. D-dimer

D-dimer, prefibrinolitik aktiviteye ilişkin önemli bir biyobelirteç olarak pıhtılaşmanın aktif hale önüşümü ve çapraz bağlarla şekillenen fibrin birikiminin plazmin ile yıkımlanması neticesinde şekillenmektedir (Blomback ve ark, 1978). D-dimer klinikte en sık kullanılan dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve venöz tromboemboli (VTE) tanısı ve takibinde kullanılmaktadır.

Yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğu (YDPB), pıhtılaşma ve fibrin yıkımının aktivasyonu sırasında ve takiben tüketim koagülopatisine yol açan, sepsis, tümör, travma, enfeksiyon, sepsis ve ilişkili hastalıklar gibi altta yatan etmenlere bağlı gelişebilen karmaşık bir sendromdur (Levi, 2005). YDPB tanısında D-dimer konsantrasyonlarındaki artış önemli bir yer tutmaktadır. D-dimer ölçümlerinin yanı sıra trombosit sayısı ve fibrinojen (FİB) konsantrasyonu azalması, protrombin zamanının (PT) artışı tanıda diğer önemli belirteçlerdir (Taylor ve ark, 2001; Noyan, 2012)

D-dimer analizi ve plazma konsantrasyonlarındaki artışları, köpeklerde tromboembolik hastalıklarda ya da YDPB'de tanısal anlamda farkındalık yaratmaktadır (Caldin ve ark, 1997; Stokol ve ark, 2000; Griffin ve ark, 2003; Nelson ve Andereasen, 2003). Ciddi sistem ya da organ ya da bozukluklarına sahip köpeklerde tromboembolik hastalıklarda erken tanı sayesinde antitrombotik sağaltım uygulanabilmekte, böylelikle mortalite azaltılmaktadır (Monreal, 2003).

Laboratuvar belirteçlerinden sadece D-dimer insanlarda erken emboli tespitinde klinik fayda göstermiştir (Callas, 1998). Fibrin oluşumu (dolaşımdaki fibrinojende trombin oluşumu sonucu) pıhtı yapısını dengeler. İlk fibrin monomerleri, trombinaktivat faktörü XIII'in etkisiyle çapraz bağlanır. Plazmin ayırt edici olmayan şekilde stabil pıhtılardaki fibrinojen ve çapraz bağlı fibrin monomerlerini bozar. Fibrinojen bozunma ürünlerinden biri, D fragmanıdır. D, sadece çapraz bağlı fibrinin (stabilize edilmiş pıhtı) bozunmasından kaynaklanır ve dolayısıyla diğer bozunma ürünlerinin aksine, aktif pıhtılaşma ve fibrinoliz için spesifiktir (Gaffney ve ark, 1995; Lip ve Lowe, 1995). Her ne kadar veteriner laboratuvarları D-dimer analizleri yapsalar da, klinik olarak sağlıklı köpekler, tromboembolisiz (TE) klinik olarak hasta köpekler ve TE'li köpekler için referans aralıkları bilinmemektedir. Laboratuvarlar, sağlıklı veteriner hastaları ve insan hastalar için referans aralıklarını listelemektedir, ancak bu aralıklar hala sorgulanmaktadır, çünkü duyarlılık ve özgüllük tartışmalıdır (Callas, 1998).

Birkaç çalışma veteriner hastalarında D-dimer konsantrasyonlarının kullanımını belgelemiştir. Son zamanlarda yapılan bir araştırmada, parvoviral enteritli köpeklerde hiper pıhtılaşabilirlik kanıtı bildirilmiştir. 9 köpeğin 4'ünde TE kanıtı bulunsa da hiçbir köpek ölçülebilir. D-dimer konsantrasyonuna sahip değildi (Otto ve ark, 2000). Bir başka çalışmada, immün aracılı hemolitik anemili (IMHA) 20 köpeğin hemostatik anomalileri değerlendirildi. Bu IMHA köpeklerinin 16'sında D-dimer konsantrasyonları yüksekti. Bu köpeklerin dokuzu DIC ile teşhis edildi, 4 köpek daha DIC belirtilerini gösteriyordu. 16 köpekten üçüne DIC teşhisi konmadı ya da DIC olduğundan şüphelenildi. Bu köpek grubundaki en yaygın ölüm nedeni TE'dir (Scott-Moncrieff ve ark, 2001). Başka bir çalışmada DIC'li 20 köpekte fibrinojen bozunma ürünlerinin (FDP) ve D-dimer'in duyarlılığı ve özgüllüğü değerlendirildi. Bu çalışma lateks aglütinasyon D-dimer testinin fulminan DIC için FDP testinin yerini alabileceği sonucuna varmıştır. Bu tahlil FDP tahlillerinden daha hassastır ancak aynı derecede spesifiktir (Stokol ve ark, 2000). Diğer ön veteriner çalışmaları, D-dimer kullanımı için DIC ve TE'yi açık DIC'dan önce taramak için umut vaat ettiler (Caldin ve ark, 1997; Nelson ve Andreasen, 2000).

Bu çalışmada acil olgular arasında yer alabilecek, ekokardiyografik muayene ile saptanan perikardiyal efüzyonlu köpeklerde kardiyak belirteç profillerinin belirlenmesi amaçlandı

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Hayvan Materyali

Araştırmanın hayvan materyalini proje önerisinde belirtildiği üzere, 12'si PE'li, 10'u sağlıklı olmak üzere toplam 22 köpek oluşturdu. Hasta köpekler, Işıklı Mahallesi mevkiinde yer alan Fakülte Kliniğimize [Aydın Adnan Menderes Üniversitesi [Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı] getirilen ve PE ile uyumlu klinik bulgulardan (dispne, öksürük, abdominal distansiyon, innapetens, egzersiz intolerans letarji ve benzeri) bir ya da birkaçını gösteren olgulardan seçildi.

15.02.2014 tarih ve 28914 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Çalışma ve Esaslarına dair yönetmeliğin 2. Maddesinin b) bendinde “Deneysel olmayan klinik veteriner hekimliği” uygulamalarında etik kurul onayına gerek olmadığı açıkça belirtildiğinden, bu çalışmada etik kurul onayı bulunmamaktadır. Çalışmamız deneysel araştırma değil, kliniğe getirilen doğal vakalardan teşkil edilmiştir.

3.2. Yöntem

3.2.1. Kan Örneklerinin Toplanması

Kan örnekleri tekniğine uygun olarak *Vena cephalica antibrachii* 'den alındı. Serum tüplerine 5 ml ve sitratlı tüplere 2 ml kan örnekleri toplandı.

3.2.2. Laboratuvar Örneklerinin İşlenmesi ve Analizleri

Tüm olgulardan kan örnekleri toplandı. Antikoagülantsız tüplerdeki 5 ml kan örnekleri santrifüje edilerek serumları çıkartıldı ve kardiyak biyobelirteçler (cTnI, CK-MB, Myo, NT-proBNP) ve D-dimer analizi gerçekleştirildi. Sitratlı kan örnekleride (2 ml) hiç vakit kaybetmeden santrifüje edilerek (Resim 19) plazmalarına ayrıldı ve koagülasyon profilinin (APTT,PT,FIB) anlık olarak ölçümleri yapıldı.

Projede belirtilen laboratuvar muayenelerine ait yöntem/cihaz bilgileri Tablo 7’de gösterildi.

Tablo 7. Projede izlenen laboratuvar muayeneleri.

Örnek	Parametre/ Ölçüm	Yöntem/Cihaz
Sitrat’lı Plazma	Protrombin zamanı	Semi-Automatic Blood Coagulation Analyer C2000-4
	APTT	Semi-Automatic Blood Coagulation Analyer C2000-4
	fibrinojen	Semi-Automatic Blood Coagulation Analyer C2000-4
Serum	CtnI	Florasan Immunassay/ Finecare
	CK-MB	Florasan Immunassay/ Finecare
	Myo	Florasan Immunassay/ Finecare
	NT-proBNP	Florasan Immunassay/ Finecare
	D-dimer	Florasan Immunassay/ Finecare



Resim 19. Aydın Adnan Menderes Veteriner Fakültesi Laboratuvarı'nda mevcut santrifüj cihazı.

3.2.2.1. Kardiyak Muayeneler

3.2.2.1.1. cTnI, CK-MB, myoglobin

Myokardiyal hasarın belirteci olan cTnI'nın konsantrasyonu Floresan Immunassay hızlı test (Finecare, Wondfo Biotech Co. Ltd, Finecare, Atateknik, Türkiye) (Resim 20) cihazı ile ölçüldü (Resim 21). Yapılan bu ölçümde FIA meter ticari test kitleri (cTnI test, Finecare, Wondfo Biotech Co, Ltd) kullanıldı. Alınan serum örnekleri -20°C soğuk zincir altında, hemoliz olmadan laboratuvara gönderildi.

3.2.2.1.2. D-dimer

Bu çalışma kapsamında prokoagülant aktiviteyi değerlendirmek için önemli bir belirteç olan D-dimer yine kardiyovasküler biyobelirteçler arasında da bulunduğu için her iki kategoride de değerlendirilmiştir. TE ya da YDPB olan hastalarda ve bunlara bağlı kardiyak hasar biyobelirteçlerinden olan, D-dimer konsantrasyonu Flöresan Immunassay hızlı test (Finecare, Wondfo Biotech Co. Ltd, Atateknik, Türkiye) cihazıyla ölçüldü (Resim 20). Yapılan bu ölçümde FIA meter ticari test kitleri (D-dimer test, Finecare, Wondfo Biotech Co, Ltd) kullanıldı. Alınan serum örnekleri -20 ° C soğuk zincir altında, hemoliz olmadan laboratuvara gönderildi.



Resim 20. Floresan Immunassay hızlı test (Finecare, Wondfo Biotech Co. Ltd, Finecare, Atateknik, Türkiye).

3.2.2.1.3. NT-proBNP belirlenmesi

Myokardiyal hasarın belirteci olan NT-proBNP konsantrasyonu Floresan Immunassay hızlı test (Finecare, Wondfo Biotech Co. Ltd, Finecare, Atateknik, Türkiye) cihazı ile ölçüldü (Resim 20). Yapılan bu ölçümde FIA meter ticari test kitleri (NT-proBNP test, Finecare, Wondfo Biotech Co. Ltd) kullanıldı. Alınan serum örnekleri -20 ° C soğuk zincir altında, hemoliz olmadan laboratuvara gönderildi.

3.2.2.1.4. Flöresan immunoassay (FIA) analiz prensibi

Testin Finecare™ FIA Meter kullanım klavuzuna göre 25° C oda sıcaklığında yapılması gerekmektedir.

Test materyali olarak; test kartuşu, kartuş ID çipi, buffer solüsyonu, otomatik transfer pipeti (10-100 µL) antikoagülsüz tüpün santrifüjünden elde edilen serum kullanıldı.

Buffer solüsyonu 4-30 °C arasında saklandı. Bu sayede 2 yıla kadar dayanıklı kaldı. Test kartuşu yine 4- 30 °C arasında, son kullanma tarihine kadar kapalı olacak şekilde saklandı. Çalışmada kullanılan test kartuşu, 30 dakika kadar oda sıcaklığında bekletildikten sonra kullanıldı.

Birinci aşama (hazırlık aşaması) : Test yapılmadan önce serum örnekleri oda sıcaklığına getirilerek hazır hale getirildi. Kimlik çipi kontrol edildi ve cihaza yerleştirildi.

İkinci aşama (örnekleme aşaması) : Transfer pipet ile, cTnI, CK-MB, Myo ve NT-proBNP için 75 µl, D-dimer için 10 µl serum örneği buffer tüpüne konuldu.

Üçüncü aşama (karıştırma aşaması) : İçinde serum örneği bulunan buffer tüpleri bir dakika boyunca karıştırıldı.

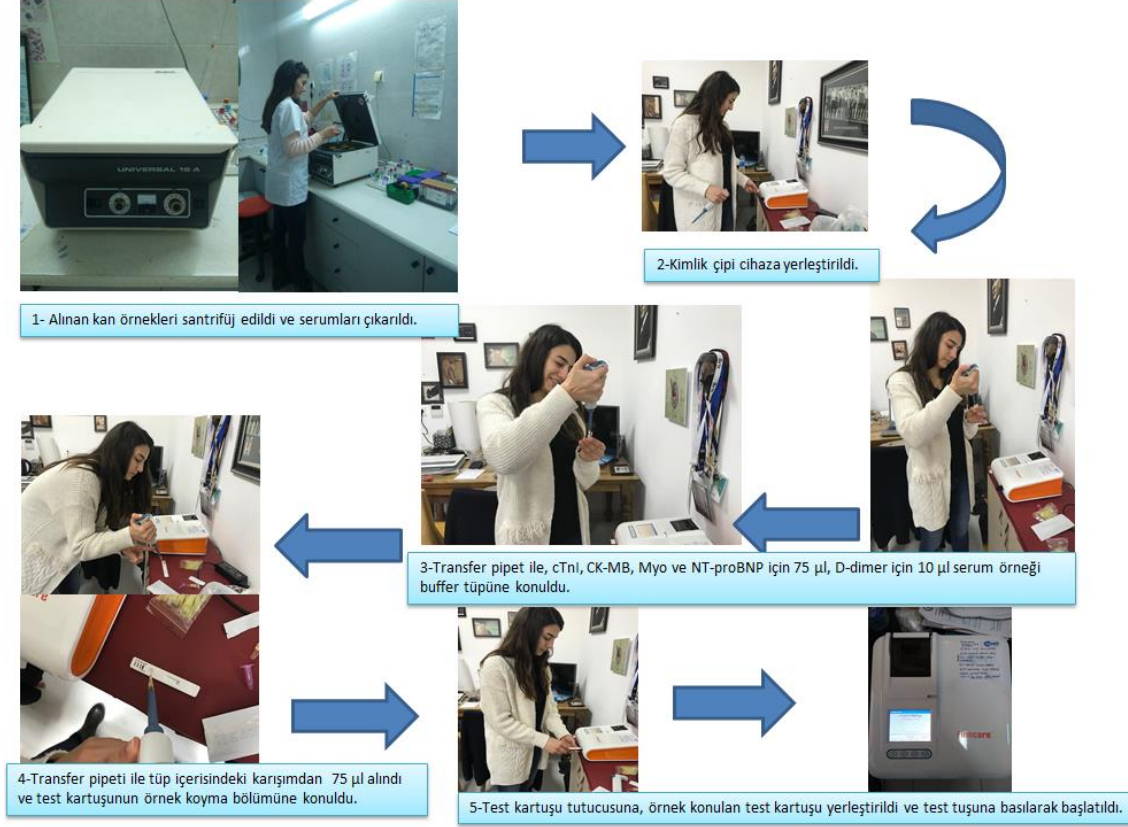
Dördüncü aşama (yükleme aşaması) : Transfer pipeti ile tüp içerisindeki karışımdan 75 µl alındı ve test kartuşunun örnek koyma bölümüne konuldu.

Beşinci aşama (test aşaması) : Test kartuşu tutucusuna, örnek konulan test kartuşu yerleştirildi ve test tuşuna basılarak başlatıldı. CTnI, CK-MB, Myo ve NT-proBNP için on beş dakika, D-dimer için üç dakika sonra örnek protokol numarası girilerek cihaz ekranında sonuç görüntüledi. Yazdır düğmesine basılarak sonuçlar kağıda aktarıldı.

Cihaz analiz aralığı; cTnI: 0.1-50 ng/ml, analitik hassasiyet ; cTnI: 0.1 ng/ml

Cihaz analiz aralığı; NT-proBNP: 18-35000 pg/ml, analitik hassasiyet; NT-proBNP: 0.1 pg/ ml

Cihaz analiz aralığı; D-dimer: 0.1- 10 mg/L, analitik hassasiyet; D-dimer 0.1 mg/L
Flöresan İmmunoassay ölçüm aşamaları Resim 21’te gösterilmiştir.



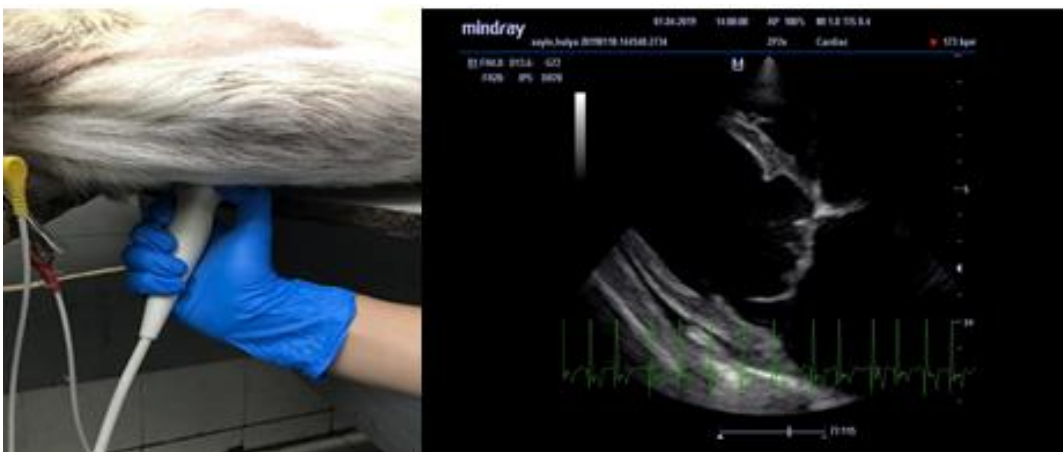
Resim 21. Floresan İmmunoassay analizi (cTnI, CK-MB, Myo, D-dimer ve NT-proBNP) ölçüm şeması.

3.2.2.1.5. Ekokardiyografik Değerlendirme

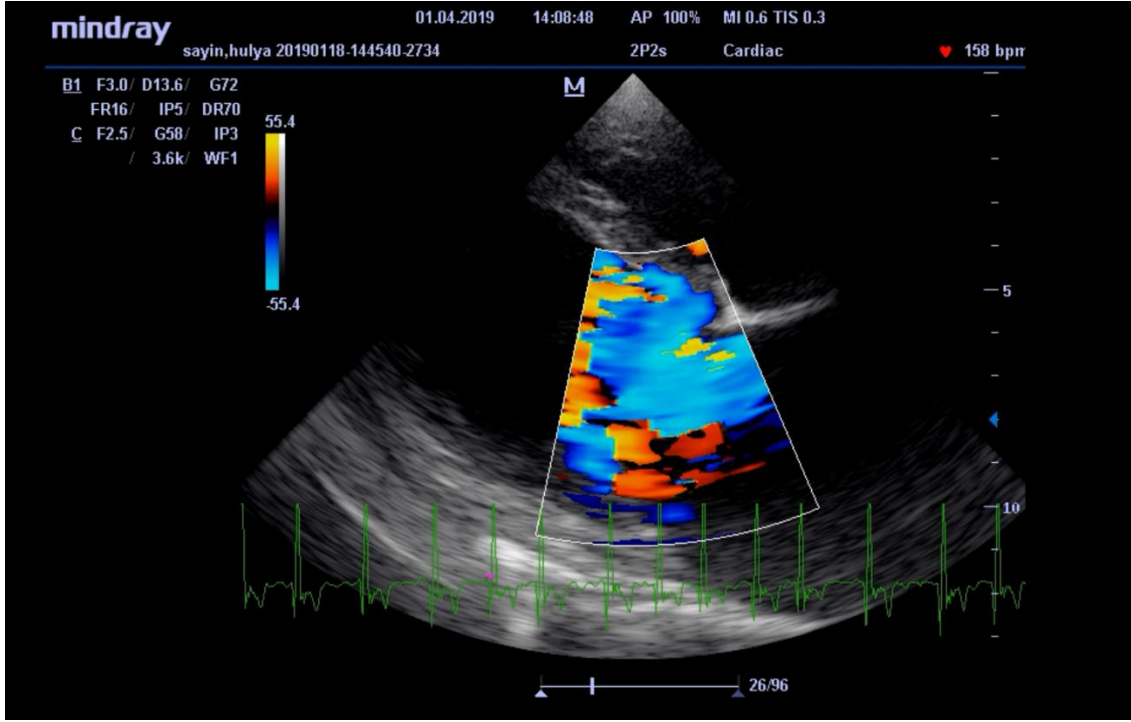
Proje kapsamında alınan portatif EKO cihazı (Mindray, M5) kullanılarak olguların 2D, M mod ve B mod incelemeleri gerçekleştirildi. Anılan muyaneneye yönelik olarak tüm köpeklerin sağ tarafa yardımcı personel aracılığı ile yatırıldıktan sonra 4. ve 6. interkostal aralıktan sağ parasternal uzun ve kısa ekseninde gerçekleştirildi. EKO muayenesinden hemen evvelinde köpeklerin sağ koltuk altı bölgesi tıraş edildi ve ultrason jeli kullanıldı. EKO uygulamasından önce sonuçları etkilememek adına hiçbir anestezi madde kullanılmadı.

EKO analizlerinde kategorik parametreler sol ventrikül (ejeksiyon fraksiyonu (EF), çap, sistolik fonksiyon, homojenite), sağ ventrikül, kapakçıkların görsel olarak değerlendirilmesi (stenozis, regüritasyon), PE olarak belirlendi. Bu amaçla PE, ventriküler dilatasyon ve hipertrofi, diyastolik ve sistolik fonksiyon üzerine odaklanıldı. Dolayısı ile İnterventriküler septumun diyastolde ve sistolde kalınlıkları (IVSs, IVSd), sol ventrikülün diyastolik ve sistolik çapları (LVIDd, LVIDs), diyastolde ve sistolde sol ventrikülün dış duvar kalınlıkları, ejeksiyon fraksiyonu (EF), fraksiyonel kısalma (FS) ve LA/Ao oranı ölçüldü ve aortik, mitral ve triküspidal regüritasyon farklı araştırmacılar tarafından gözlemsel olarak analize edildi (Mashiro ve ark, 1976; Biaıs ve ark, 2012; Mjølstada ve ark, 2012; Testuz ve ark, 2013).

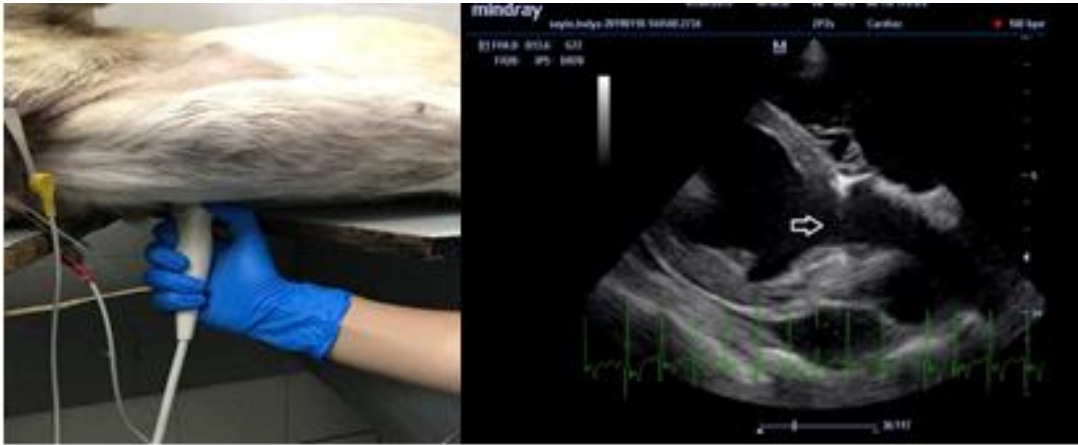
Çalışmamızda EKO değerlendirilmesi yalnızca bir kez gerçekleştirildi (Resim 22, Resim 23, Resim 24, Resim 25).



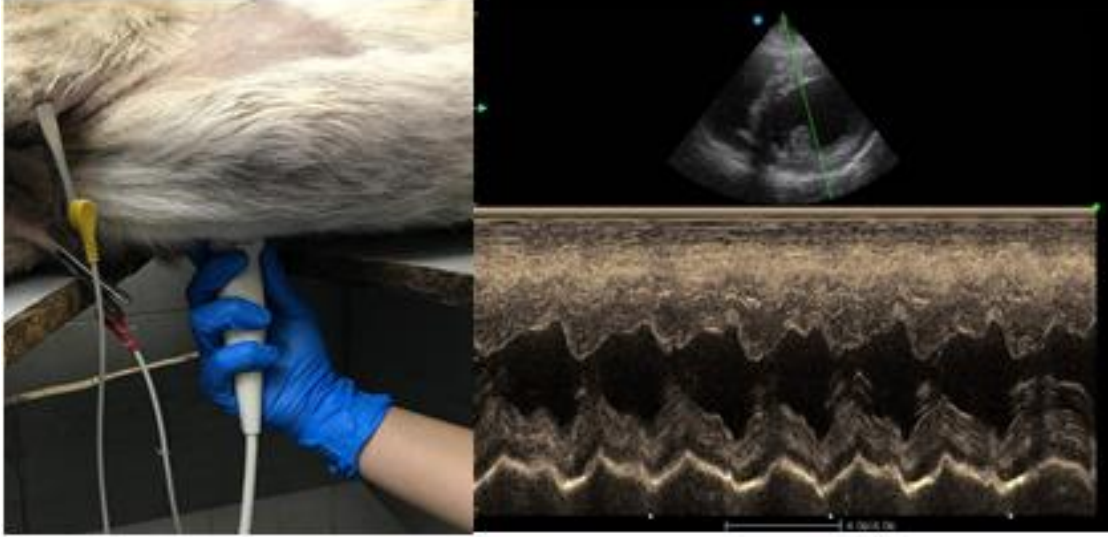
Resim 22. Sağ parasternal uzun eksen dördü pencere görünümü.



Resim 23. Sağ parasternal uzun eksen dörtlü pencere görünümünde mitral kapağın değerlendirilmesi ve mitral regürjitasyon varlığı.



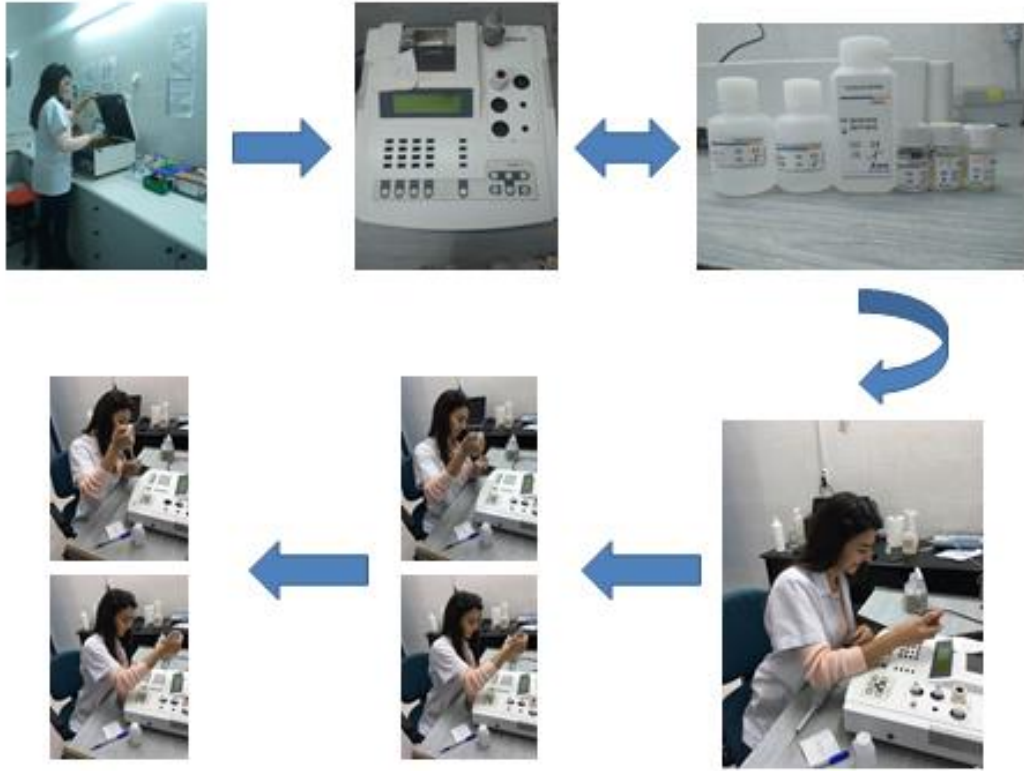
Resim 24. Sağ parasternal uzun eksen sol ventrikül çıkış yolunun görüntülenmesi ve aortik kapakçıkların değerlendirilmesi.



Resim 25. Sağ parasternal kısa eksende papillar kasların görüntülenmesi ve M-mod ölçümlerinin yapıldığı.

3.2.2.2. Koagülasyon profilinin değerlendirilmesi

Klinik olarak sağlıklı ve PE'lu köpeklerden, sitratlı tüplere kan alınıp santrifüje edilerek plazmaları çıkartıldı. Koagülasyon profillerinin (APTT, PT, FIB) belirlenmesi amacı ile Beijing Preciise marka [yarı otomatik C2000-4 koagülometre cihazı] kullanıldı. Koagülasyon profillerinin (PT, APTT, FIB) ölçüm şeması Resim 26'de gösterilmiştir.



Resim 26. Koagülasyon profillerinin (PT, APTT, FIB) ölçüm şeması.

3.2.2.2.1 Protrombin zamanı (PT)

Protrombin zamanı (PT) testi pıhtının oluşma zamanını ölçmek için kullanıldı. PT reaktifi: fosfolipid, kalsiyum klorid, 1 μl /ml'den az insan doku faktörü, tuz, tamponlama likit ve sabitleyici dahilinde uygulamaya hazır vaziyette dörder ml'lik şişe içerisinde buzdolabında saklanmaktaydı. Şişeler, kapağı açıldıktan sonra maksimum 1 ay içerisinde $+4^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edilerek, tekniğine uygun şekilde kullanıldı.

Doku sıvıları ile kontaminasyonu ve hemolizi önlenerek örnekler alındı. Sitratlü tüpe alınan kanlar bekletilmeden 10 dakika 1000 devirde santrifüj edildi. Ayrılmış olan plazmalar, plastik transfer pipeti ile eppendorf tüplere ayrıldı. Test örnekler alındıktan sonra 2 saat içerisinde gerçekleştirildi. PT reaktifi, kullanılacağı zaman $+37^{\circ}\text{C}$ 'ye ısıtıldı. 0.1 ml plazma, test tüpüne eklendi ve üç dakika boyunca 37°C 'de ısıtmaya bırakıldı. Örnek 37°C 'de 5

dakikadan fazla bekletilmedi. Plazmaya 37 ° C olan PT reaktifinden 0.2 ml eklendi, aynı anda kronometre başlatıldı ve PT zamanı sn olarak ölçüldü.

3.2.2.2.2. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT)

Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanının ölçülmesi için kullanıldı. APTT reaktifi, ellagik asit, stabilizör, buffer ve tuzlardan oluşmaktaydı. 3ml, 4ml ve 10 ml'lik şişeler içerisinde ve +4° C'de muhafaza edildi ve 30 gün içerisinde kullanıldı. Kullanmadan önce kısa süreli çalkalandı.

APTT, intrinsik koagülasyon bozukluklarının değerlendirilmesinde ve faktör II, faktör V, faktör X ve FIB'in fonksiyonlarındaki eksiklikleri belirlemek için önemli bir tarama testidir.

Doku sıvıları ile kontaminasyonu ve hemolizi önlenerek örnekler alındı. Sitratlı tüpe alınan kanlar bekletilmeden 1000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan plazmalar, plastik transfer pipeti ile eppendorf tüplere ayrıldı. Test örnekler alındıktan sonra 2 saat içerisinde gerçekleştirildi.

Teste başlanmadan hemen öncesinde 37°C'ye yükseltile kalsiyum klorid. 0.1 ml plazma test tüpü içerisine alındı ve üzerine 0.1 ml APTT reaktifi ilave edildi. Test tüpü içerisindeki karışım 37°C'de üç dakika inkübasyona bırakıldı ve 37° C'de 5 dakikadan fazla bekletilmedi. Daha sonra 37°C' ye ısıtılan kalsiyum klorid inkubasyonda bekleyen plazma üzerine konularak saat aracılığında APTT zamanı sn olarak belirlendi.

3.2.2.2.3. Fibrinojen (FIB)

Plazma içerisindeki FİB konsantrasyonunu belirlemek amacı ile kullanıldı.

FİB konsantrasyonunun sırası ile fibrinojen referans ile assay kiti, imidazol buffered salin, trombin reaktifi hazırlandı. İnek orijinli trombin bufferi, trombin reaktifinde dört ml'lik şişe içerisinde bulunmaktaydı. +4 °C 'de şişeler açılmadan muhafaza edildi ve en fazla 30 gün içerisinde tüketildi. Üretici firmanın belirttiği gibi hiçbir zaman dondurulmadı. Kullanmadan önce kısa süreli çalkalandı. Sıfır bir ml distile fibrinojen referans solüsyonuna eklenerek sulandırıldı.

Doku sıvıları ile kontaminasyonu ve hemolizi önlenerek örnekler alındı. Sitrathlı tüpe alınan kanlar bekletilmeden 1000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan plazmalar, plastik transfer pipeti ile eppendorf tüplere ayrıldı. Plazmalar 22-24 °C'de tutuldu ve testler en fazla 2 saat içerisinde gerçekleştirildi.

Referans fibrinojen plazma, imidazol buffer salin içerisinde minimal 5 değişik konsantrasyonda hazırlandı. Plazma ve faktörler arasındaki etkileşimi minimize edebilmek için en az 1/3 oranında sulandırılması gerekti. Plazma İmidazol buffer saline solüsyonu ile 1/10 oranında sulandırıldı. Sıfır iki ml dilüsyon 37°C' de 180 saniye ön ısıtma ile muamele edildi. Ardından 0.1 ml' lik trombin reaktifi evevliyatında 37°C'ye ısıtılan dilüsyona ilave edildi. Trombin reaktifine ayrıca ön ısıtma uygulanmadı. Trombin reaktifi ile aynı anda saatli ölçek tutuldu ve FİB seviyeleri mg/dL olarak ölçüldü.

3.2.3. İstatiksel Değerlendirme

Elde edilen biyokimyasal ve ekokardiyografik parametrelerin aritmetik ortalamaları ve standart hataları ile minimal ve maksimal değerleri belirlendi. Sayısal verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Gerek biyokimyasal gerek ekokardiyografik parametrelerin değerlendirilmesinde dağılım normal olmadığı için nonparametrik testler kullanıldı. Hasta ve kontrol grup verileri arasındaki farklılıkların belirlenmesinde bağımsız grupların karşılaştırılması için kullanılan nonparametrik Mann-Whitney U testi uygulandı. İstatistiksel analiz, istatistiksel bir yazılım paketi (SPSS 22.0, SPSS Inc., Chicago, ABD) ile gerçekleştirildi. Tüm değerlendirmelerde $p < 0.05$ olasılık değerleri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1.Olgulara Ait Demografik Bulgular

Hasta grubundaki olgulara ait demografik bulgular Tablo 8' de gösterildi.

Tablo 8. Çalışmadaki olguların demografik bilgileri.

OLGU	CİNSİYET	IRK	YAŞ (Yıl)	KİLO (Kg)
1	D	Golden Retriever	12	42
2	D	Terrier	10	8
3	E	Rottwailer	9	45
4	E	Golden Retriever	8	43
5	D	Çoban Melezi	7	38
6	E	Terrier	11	9
7	E	Çoban melezi	14	48
8	D	Terrier	12	10
9	E	Pug	3	8
10	D	Shih Tzu	7 aylık	3
11	D	Golden Retriever	8	38
12	E	Doberman	8	40

(E:Erkek, D:Dişi: (Erkennnnnnk: (Erkek: E, Dişi: D)
E, Dişi: D)
E, Dişi: D)

4.2. Olgulara Ait Klinik Bulgular

Çalışmada kullanılan kontrol grubunun (n=10) önceden belirlenmiş klinik ve laboratuvar referans değerlerine göre değerlendirilip, sağlıklı olduğu belirlendi. Tüm olgularda fiziksel muayene ile hemogram, serum biyokimyasal analizleri değerlendirildi. Elde edilen bulgular çalışma kapsamı dışında ve yalnızca sağlık durumu tespitine yönelik olduğundan tez içeriğinde gösterilmedi. Çalışmanın hasta grubunun (n=12) ise aynı referans değerleri baz alınarak laboratuvar ve klinik biyobelirteçler saptandı. Kontrol grubunda (sağlıklı grup) herhangi bir klinik bulguya rastlanılmadı, hasta gruplarında ise rastlanılan klinik bulgular Tablo 9’de özetlenmiştir.

Tablo 9. Hasta grubundaki olgulara ait klinik bulgular.

Semptomlar	Olgular											
	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.	IX.	X.	XI.	XII.
Kilo kaybı	×	✓	✓	×	×	✓	✓	×	×	×	✓	✓
Egzersiz intolerans	✓	✓	✓	✓	×	✓	✓	✓	✓	✓	✓	×
Öksürük	✓	✓	✓	×	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	×
Dispne	✓	✓	✓	×	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	×
Asites/Abdominal genişleme	✓	×	✓	×	✓	✓	×	✓	×	×	×	✓
Çene altı ödem	×	×	✓	×	✓	×	×	×	×	×	×	×
Senkop	×	✓	×	×	✓	✓	×	×	×	✓	×	×
Kusma	×	×	✓	×	✓	×	×	×	✓	×	×	×
Boğuk kalp sesleri	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Zayıf nabız	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

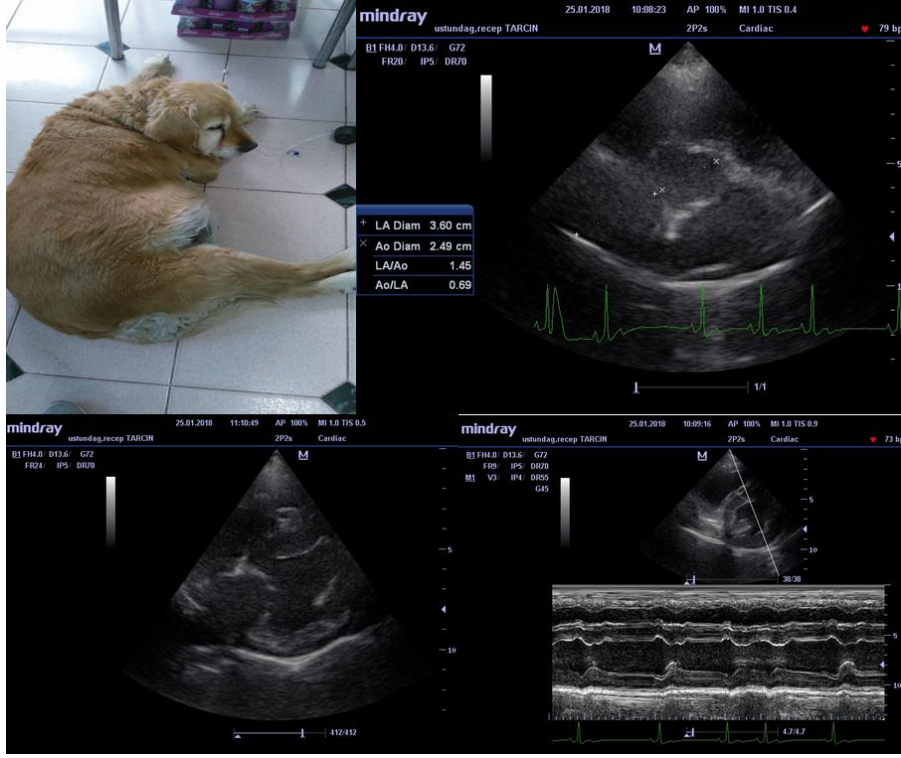
✓: mevcut, X: mevcut değil

Kilo kaybı, hasta grubundaki 12 olguda 6 olguda gözlenmezken, kalan 6 olguda mevcuttu. Çalışmadaki hayvanların iki tanesi haricindeki bütün olgularda (n=10) öksürük ve

dispne mevcuttu. Abdominal genişleme (asites) olguların 6'sında gözlenmezken kalan 6'sında gözlendi (Resim 27, Resim 28). Çene altı ödem iki olgu haricinde mevcut bulunmadı (Resim 29). Senkop hasta grubundaki 4 olguda saptandı. Çalışmadaki hasta grubunun tamamında boşuk kalp sesleri ve zayıf nabız bulguları mevcuttu. Kusma ise 3 olguda saptandı.



Resim 27. PE'li olgularda abdominal genişleme (asites).



Resim 28. 12 yaşlı Golden Retriever ırkı bir köpekte PE'ye bağlı abdominal genişleme (asites).



Resim 29. PE'li Rottweiler ırkı olguda çene altı ödem

4.3. Kardiyolojik Muayene Bulguları

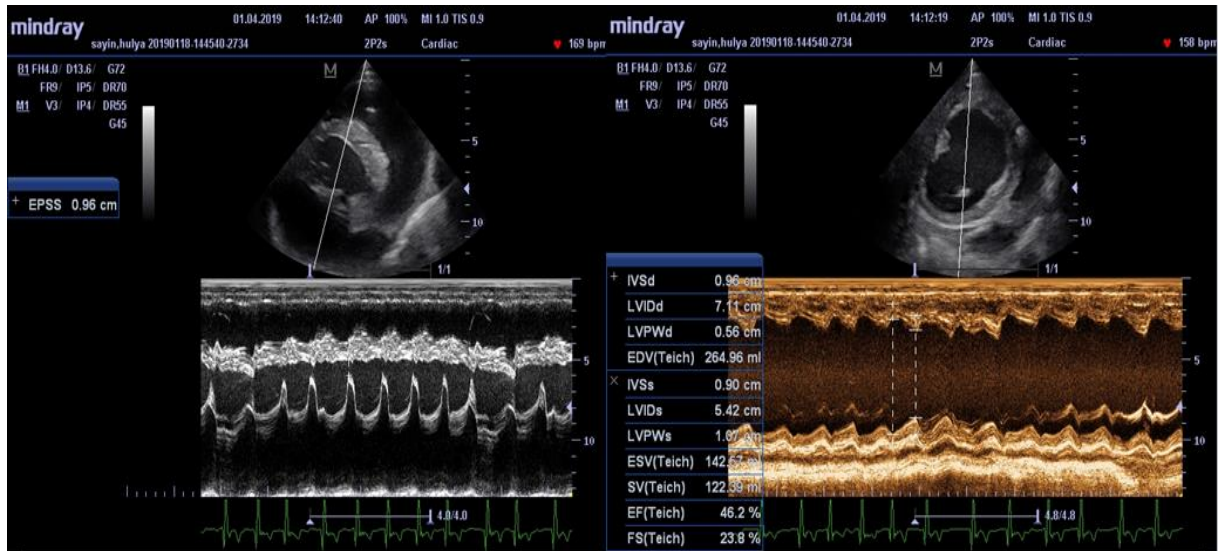
Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark bulunan tüm parametreler aşağıda Şekil 14 'da gösterilmiştir.

4.3.1. Ekokardiyografik Analiz Bulguları

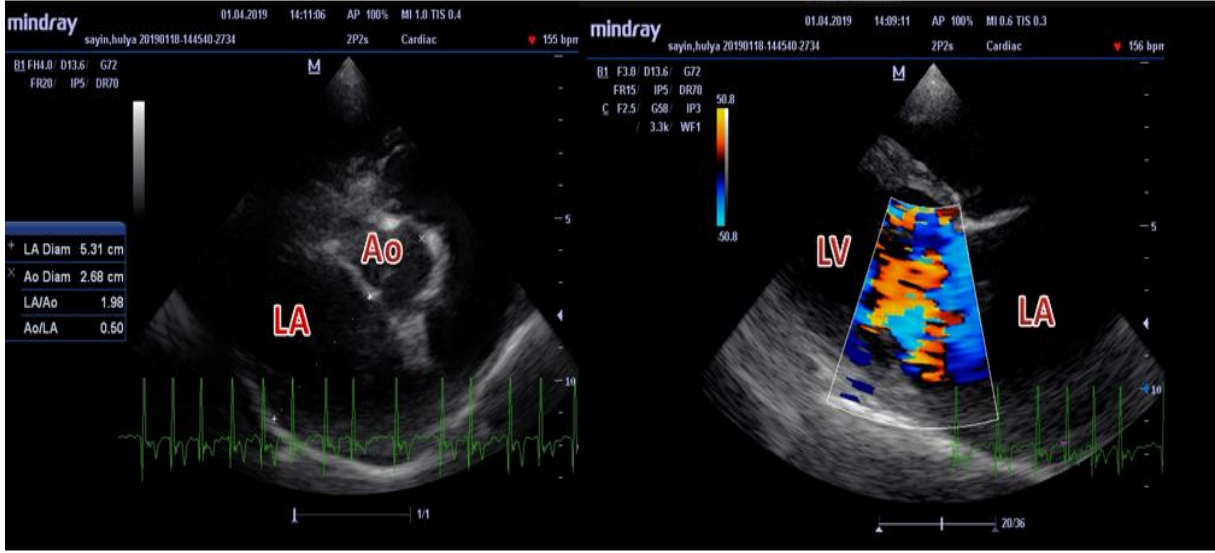
Bizim çalışmamızda 12 olgumuzun 12'si de PE yönünden eko-pozitif. 12 olgudan 3'ünde hafif düzeyde, 4'ünde orta düzeyde, 5'inde ise şiddetli düzeyde PE saptandı. Şiddetli düzeyde PE'si olan 5 olguda da kardiyak tamponad mevcuttu. Ekokardiyografik muayenede 11 olguda herhangi bir tümöral oluşum belirlenemezken 1 olguda ekokardiyografide sağ atriyum komşuluğunda 3.51×3.70 cm ölçüsünde kitle belgindi (Resim 33). Bunun dışında bir olguda sağ atriyum içerisinde ball trombüs görüldü (Resim 34). PE'li 12 olgudan 5'inde kardiyak tamponad ile uyumlu sağ atriyum ve sağ ventrikül kollapsı görüldü (Resim 33, 4.9, 4.10). Dolayısıyla M-mod ölçümü olguların 4'ünde gerçekleştirilemedi. Kardiyak tamponadı olan 5 olgunun yalnızca 1'inde perikardiyosentez sonrası 1. günde M-mod ölçümü yapılabilindi (Resim 35). PE'li olguların 1 tanesinde sol atriyal dilatasyon ve dilate kardiyomiyopati mevcuttu. Bu olgunun ekokardiyografik muayenesi Resim 30, 4.5 ve 4.6'da gösterilmiştir.



Resim 30. 8 yaşlı doberman ırkı bir köpekte konstriktif perikardit ve orta düzeyde PE.



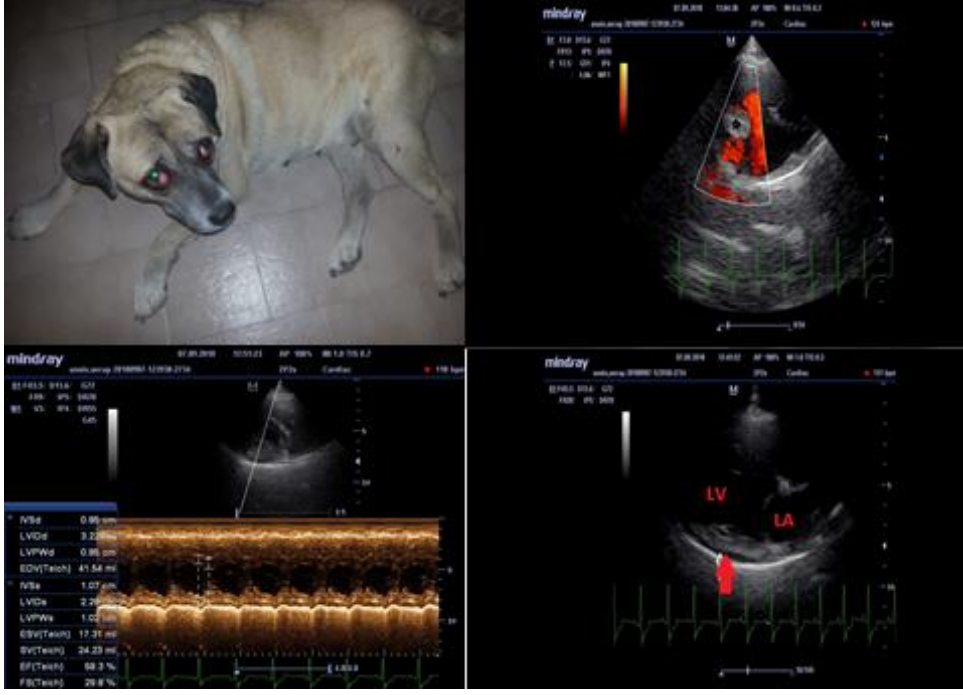
Resim 31. PE'si ve sistolik disfonksiyonu olan bir köpekte M-mod ölçümü ve EPSS'nin değerlendirilmesi.



Resim 32. Sol atriyal dilatasyonu ve PE'si olan bir köpekte LA/Ao oranının ve mitral regürjitasyonun gösterilmesi.



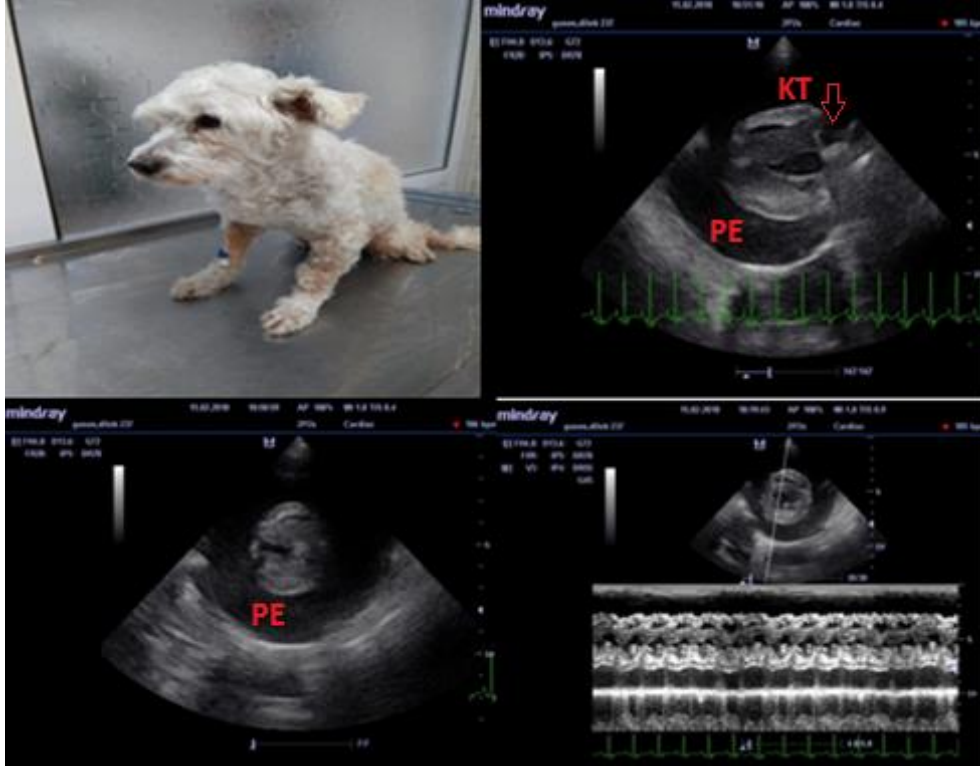
Resim 33. Kliniğimize getirilen 8 yaşlı erkek Golden Retriever ırkı köpekte sağ atriyum komşuluğunda 3.51×3.70 ölçüsünde kitle ve buna bağlı PE'nin ve kardiyak tamponadın (ok) ekokardiyografik değerlendirilmesi



Resim 34. Kliniğimize getirilen 7 yaşlı dişi çoban melezi bir köpekte Ball trombus ve PE.



Resim 35. Kliniğimize getirilen 9 yaşlı erkek Rottweiler ırkı bir köpekte PE ve kardiyak tamponad.



Resim 36. Kliniğimize getirilen 10 yaşlı Terrier ırkı bir köpekte PE ve kardiyak tamponad (ok).

Çalışmada hasta ve kontrol grubundaki olgularından elde edilen EKO bulgularının genel değerlendirilmesi Tablo 10’te belirtilmiştir.

Tablo 10. EKO bulgularının değerlendirilmesi.

EKO Anormallikleri	Hasta grup (n=12)	Kontrol grubu (n=10)
Genişlemiş atriyum ($1,5 < LA/Ao$)	3	0
IVSd'de artış	1	0
IVSd'de azalma	2	0
IVSs'de artış	2	0
IVSs'de azalma	1	0
LVPWd'de artış	3	0
LVPWs'de artış	3	0
LVIDd'de artış	1	0
LVIDd'de azalma	3	0
LVIDs'de artış	1	0
LVIDs'de azalma	3	0
EF'de artış	1	0
EF'de azalma	2	0
FS'de azalma	2	0
EDV'de artış	2	0
ESV'de artış	1	0

LA/Ao: Sol atriyum ve aort çapının oranı; IVSd: Diyastolde interventriküler septum; IVSs: Sistolde interventriküler septum; LVPWd: Diyastolde sol ventrikül dış duvar kalınlığı; LVPWs: Sistolde sol ventrikül dış duvar kalınlığı; LVIDd: Diyastolde sol ventriküler iç çap; LVIDs: Sistolde sol ventriküler iç çap; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; FS: Fraksiyonel kısalma; EDV: Diyastol sonu volüm; ESV: Sistol sonu volüm

Elde edilen EKO bulgularının tamamlayıcı istatistiksel değerlendirilmesi Tablo 11'te özetlenmiştir.

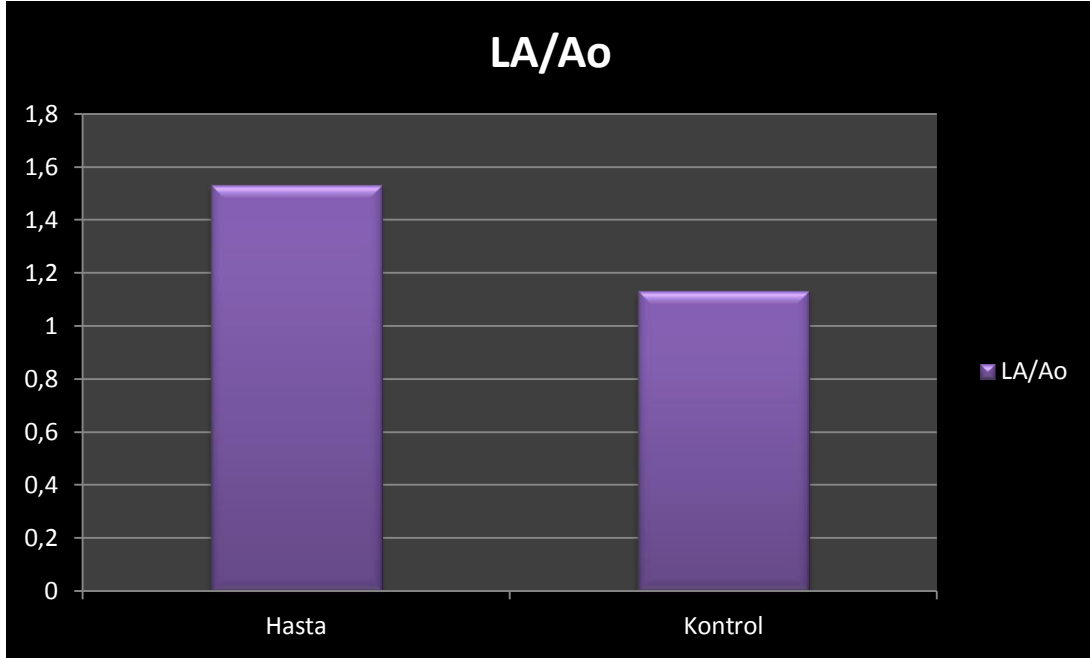
Tablo 11. Hasta ve kontrol grubu köpeklerde M-mod ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi.

	Hasta Grup	Kontrol Grubu	P değeri
LA/Ao	1,53 ± 0,50 (0,99-2,51)	1,13 ± 0,12 (0,91-1,30)	0.034
IVSd (cm)	1,08 ± 0,57 (0,45-1,94)	0,77 ± 0,14 (0,56-1,02)	0.408
LVPWd (cm)	1,01 ± 0,60 (0,28-2,03)	0,70 ± 0,14 (0,51-1,02)	0.408
LVIDd (cm)	3,98 ± 1,55 (2,03-7,11)	2,68 ± 0,48 (2,12- 3,50)	0.043
IVSs (cm)	1,44 ± 0,72 (0,85-2,65)	1,19 ± 0,27 (0,90-1,64)	1.000
LVPWs (cm)	1,47 ± 0,81 (0,40-2,54)	1,12 ± 0,25 (0,79-1,64)	0.460
LVIDs(cm)	2,64 ± 1,25 (1,30-5,42)	1,82 ± 0,42 (1,13-2,54)	0.055
EF (%)	66,71 ± 12,30 (4,20-86,55)	70,26 ± 7,12 (59,90-81,20)	0.515
FS (%)	36,23 ± 8,26 (23,80-48,76)	38,69 ± 5,89 (30,00-47,40)	0.515
EDV (ml)	98,49 ± 93,55 (13,26-264,96)	36,90 ± 19,29 (15,21-75,17)	0.122
ESV (ml)	33,48 ± 44,96 (4,15-142,57)	11,03 ± 6,31 (2,86-23,24)	0.055
SV (ml)	65,00 ± 62,60 (9,12-191,65)	25,88 ± 13,55 (10,36-51,93)	0.173

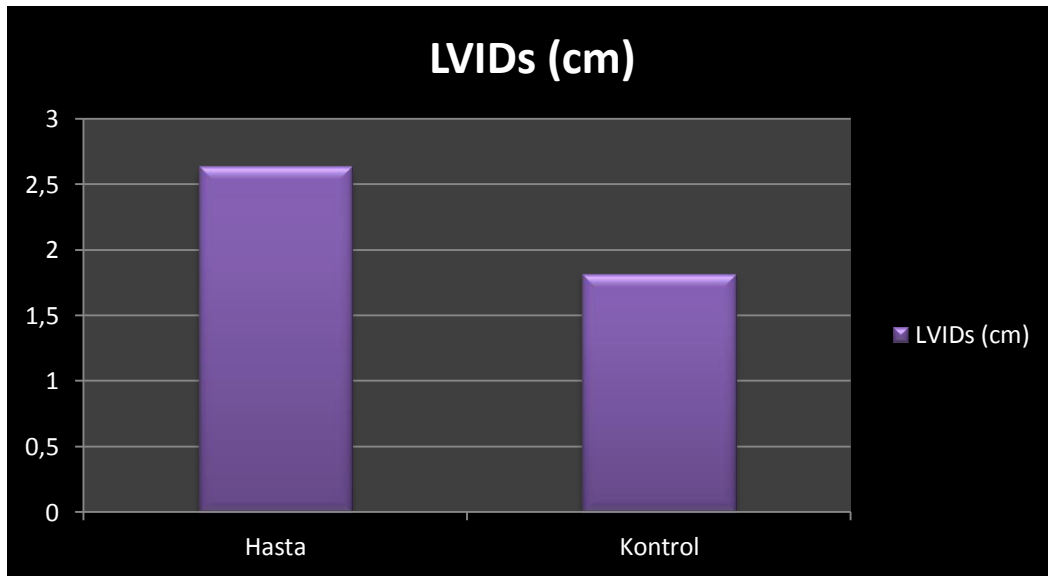
LA/Ao: Sol atriyum ve aort çapının oranı; IVSd: Diyastolde interventriküler septum; IVSs: Sistolde interventriküler septum; LVPWd: Diyastolde sol ventrikül dış duvar kalınlığı; LVPWs: Sistolde sol ventrikül dış duvar kalınlığı; LVIDd: Diyastolde sol ventriküler iç çap; LVIDs: Sistolde sol ventriküler iç çap; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; FS: Fraksiyonel kısalma; EDV: Diyastol sonu volüm; ESV: Sistol sonu volüm; SV: Stroke volüm

LA/Ao (ortalama ± standart sapma) değerleri açısından hasta ve kontrol grup arasında anlamlı derecede fark mevcuttu (P=0.034). LVIDd (ortalama ± standart sapma) analizlerine yönelik olarak PE'li ve kontrol köpekleri arasında anlamlı fark mevcuttu (P=0.043). LVIDs (ortalama ± standart sapma) değerleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında fark mevcuttu (P=0.055). ESV (ortalama ± standart sapma) değerleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında fark mevcuttu (P=0.055). Diğer parametrelerde (IVSd, IVSs, LVPWd, LVPWs, EF, FS, EDV, SV) bireysel anlamda istatistiksel öneme haiz olmayan değişimler söz

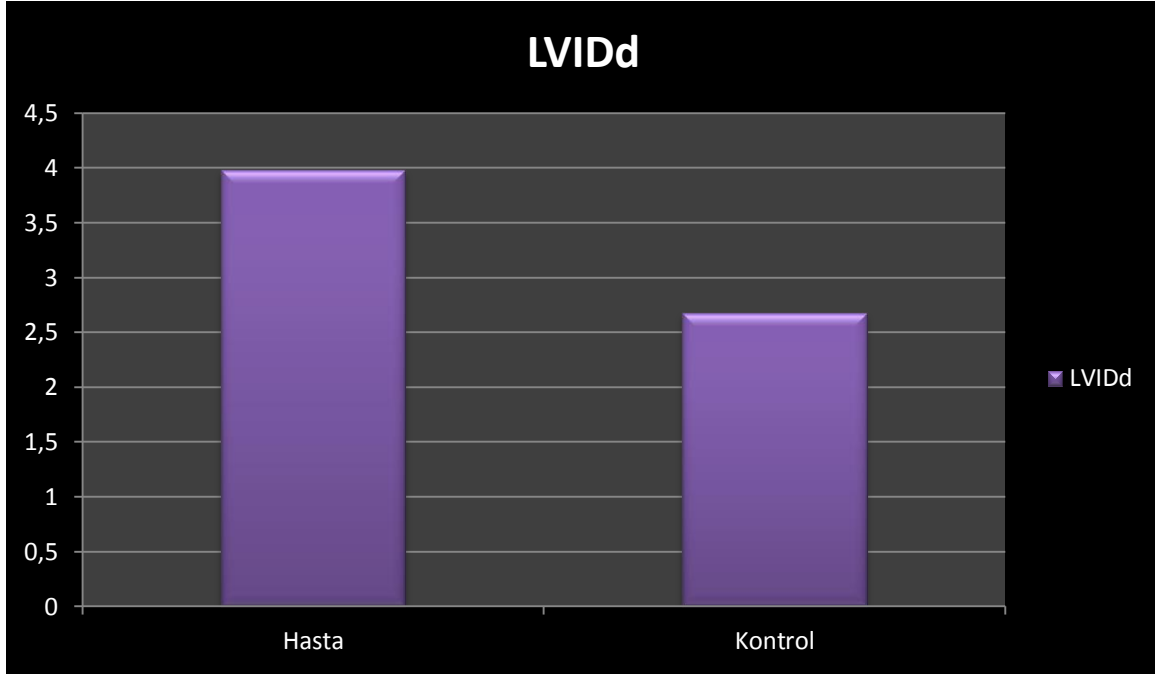
konusu olsa da, genel değerlendirmede gruplar arası farklılıklar saptanmadı. Hasta ve kontrol grubu köpeklerde EKO bulgularından olan LA/Ao, LVIDs, LVIDd ve ESV değerlerine ait kutu grafikleri Şekil Şekil 6, Şekil 7, Şekil 8, Şekil 9’te gösterildi.



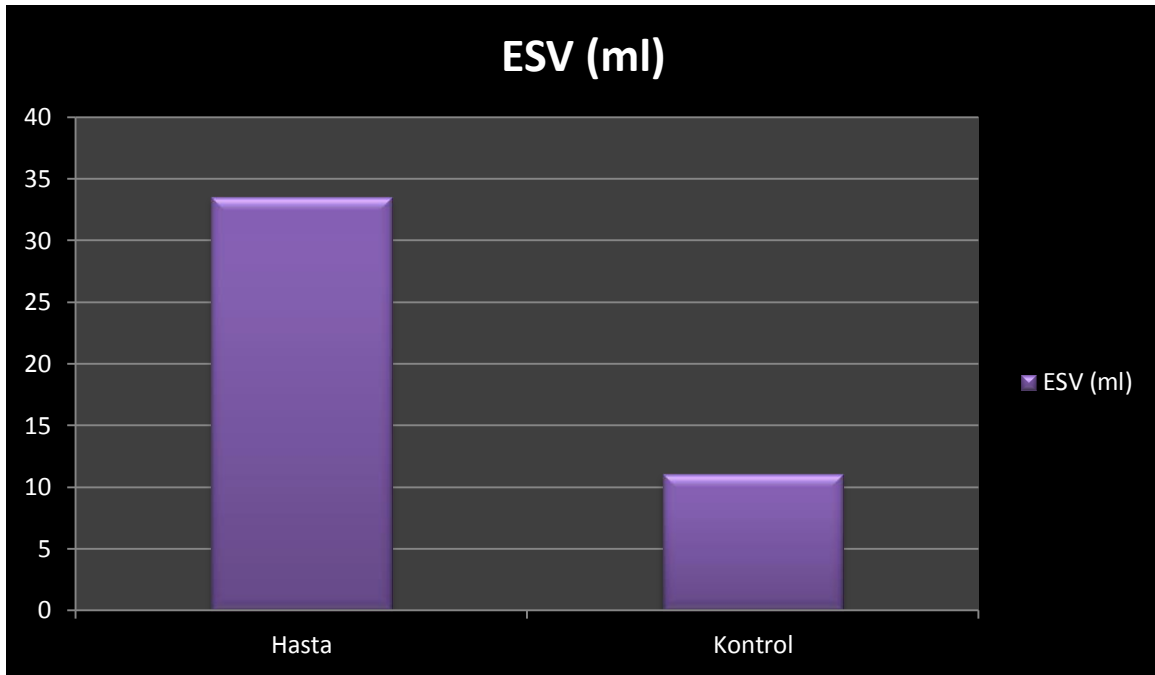
Şekil 6. Hasta ve kontrol grubu köpeklerde LA/Ao değerlerine ait kutu grafiği.



Şekil 7. Hasta ve kontrol grubu köpeklerde LVIDs değerlerine ait kutu grafiği.



Şekil 8. Hasta ve kontrol grubu köpeklerde LVIDd değerleri.



Şekil 9. Hasta ve kontrol grubu köpeklerde ESV değerleri.

4.3.2. Kardiyak biyobelirteç analizleri

4.3.2.1. D-dimer analizi

Çalışmanın kontrol grubunda D-dimer düzeyinde herhangi bir değişim saptanmazken, hasta grubundaki olguların 6 tanesinde 10 mg/L'nin üzerindeydi, 5 olguda ise (5.6 mg/L, 3.3 mg/L, 4.4 mg/L, 8.0 mg/L, 2.7 mg/L) artış belirlenmiştir. Çalışma kapsamına alınan hasta ve kontrol grubuna göre istatistiksel veri dağılımı Tablo 12'te gösterilmiştir. Kontrol grubu ve hasta grup arasında belirgin farklılık ($P=0.000$) mevcuttu. D-dimer değerlerine ait kutu grafiği Şekil 10'te gösterilmiştir.

4.3.2.2. cTnI analizi

Çalışmanın hasta grubu ve kontrol grubunda herhangi bir değişim saptanmadı. CTnI her iki grupta da dolaşımda saptanamayacak kadar düşük seviyelerdeydi. Tez içeriğine dahil edilen hasta ve kontrol grubuna göre istatistiksel veri dağılımı Tablo 12'te sunulmuştur.

4.3.2.3. NT-proBNP analizi

NT-proBNP değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel öneme haiz olmayan değişimler saptandı ($P=0.107$). Tez içeriğine dahil edilen hasta ve kontrol grubuna göre istatistiksel veri dağılımı Tablo 12'te vurgulanmıştır.

4.3.2.4. CK-MB analizi

Çalışmanın kontrol grubunda CK-MB düzeylerinde herhangi bir değişim saptanmazken, hasta grubundaki olgulardan 6 tanesinde (0.98 ng/ml, 0.49 ng/ml, 0.97 ng/ml, 0.62 ng/ml, 1.77 ng/ml, 0.93 ng/ml) artış belirlenmiştir. Araştırmamızın içeriğine dahil edilen hasta ve kontrol grubuna göre istatistiksel veri dağılımı Tablo 12'de gösterilmiştir. Kontrol grubu ve hasta grup arasında farklılık ($P=0.050$) mevcuttu. CK-MB değerlerine ait kutu grafiği Şekil 11'da gösterilmiştir.

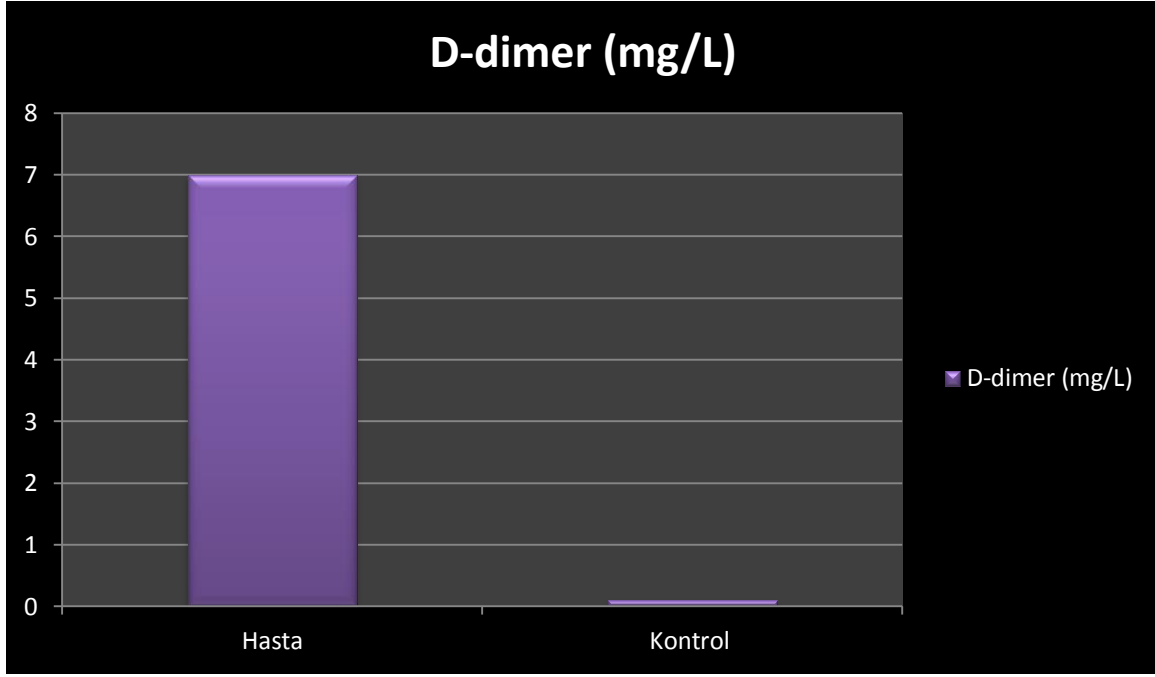
4.3.2.5. Myoglobin (Myo) analizi

Çalışmanın kontrol grubunda Myo düzeylerinde herhangi bir değişim saptanmazken, hasta grubundaki olguların 11 tanesinde (12.24 ng/ml, 21.22 ng/ml, 6.79 ng/ml, 3.67 ng/ml, 5.99 ng/ml, 4.28 ng/ml, 4.65 ng/ml, 8.13 ng/ml, 7.26 ng/ml, 11.68 ng/ml, 11.88 ng/ml) artış belirlenmiştir. Çalışma kapsamına alınan hasta ve kontrol grubuna göre istatistiksel veri dağılımı Tablo 12’te gösterilmiştir. Kontrol grubu ve hasta grup arasında belirgin farklılık (P=0.000) mevcuttu. Myo değerlerine ait kutu grafiği Şekil 12’de sunulmuştur.

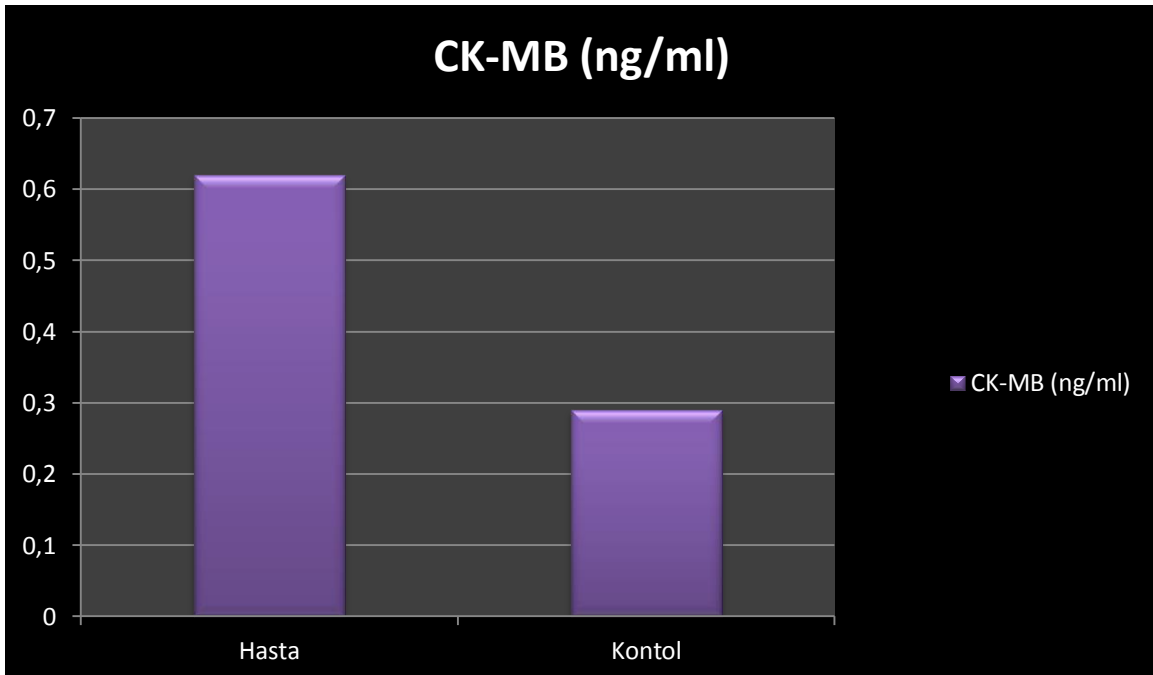
Tablo 12. Çalışma kapsamına alınan hasta ve kontrol gruplarına ait kardiyak biyobelirteç düzeylerinin istatistiksel olarak dağılımı.

	Hasta Grup	Kontrol Grubu	P değeri
D-Dimer (mg/L)	7,00 ± 3,61 (0,09-10,00)	0,10 ± 0,03 (0,09-0,20)	0.000
NT-proBNP (pg/ml)	36,79 ± 34,05 (17,00-106,80)	17,00 ± 0,00 (17-17)	0.107
cTnI (ng/ml)	0,09 ± 0,00 (0,09-0,09)	0,09 ± 0,00 (0,09-0,09)	1.000
CK-MB (ng/ml)	0,62 ± 0,46 (0,29-1,77)	0,29 ± 0,00 (0,29-0,29)	0.050
Myo (ng/ml)	8,16 ± 5,49 (0,09-21,22)	0,19 ± 0,00 (0,19-0,19)	0.000
APTT (sn)	24,00 ± 24,46 (9,00-75,90)	12,78 ± 1,83 (11,20-17,10)	0.582
PT (sn)	25,87 ± 35,18 (7,19-101,00)	9,12 ± 0,97 (7,91-11,34)	0.036
FIB (mg/dL)	323,07 ± 274,84 (31,02-914,90)	204,99 ± 133,62 (61,20-503,60)	0.283

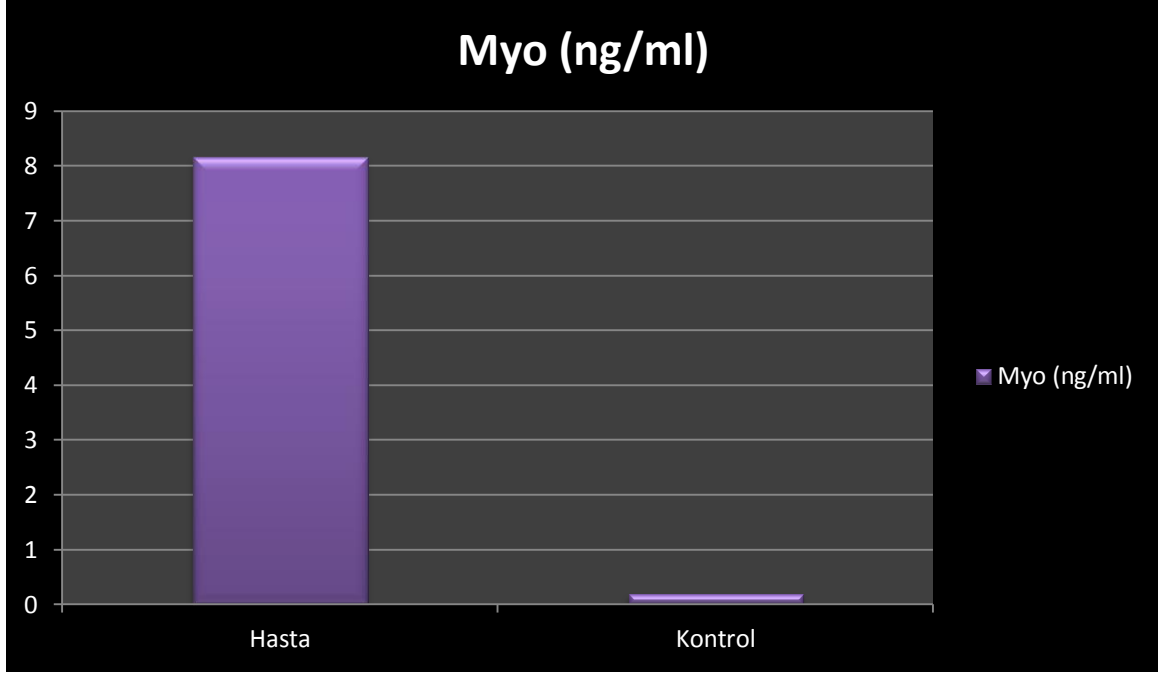
NT-proBNP: N terminal pro-beyin natriüretik peptid; cTnI: Kardiyak troponin I; CK-MB: Kreatinin Kinaz-MB; Myo: Myoglobin; APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı; PT: Protrombin zamanı; FIB: Fibrinojen



Şekil 10. Hasta ve kontrol grubu köpeklerde serum D-dimer konsantrasyonları.



Şekil 11. Hasta ve kontrol grubu köpeklerde serum CK-MB konsantrasyonları.



Şekil 12. Hasta ve kontrol grubu köpeklerde serum myoglobin konsantrasyonları.

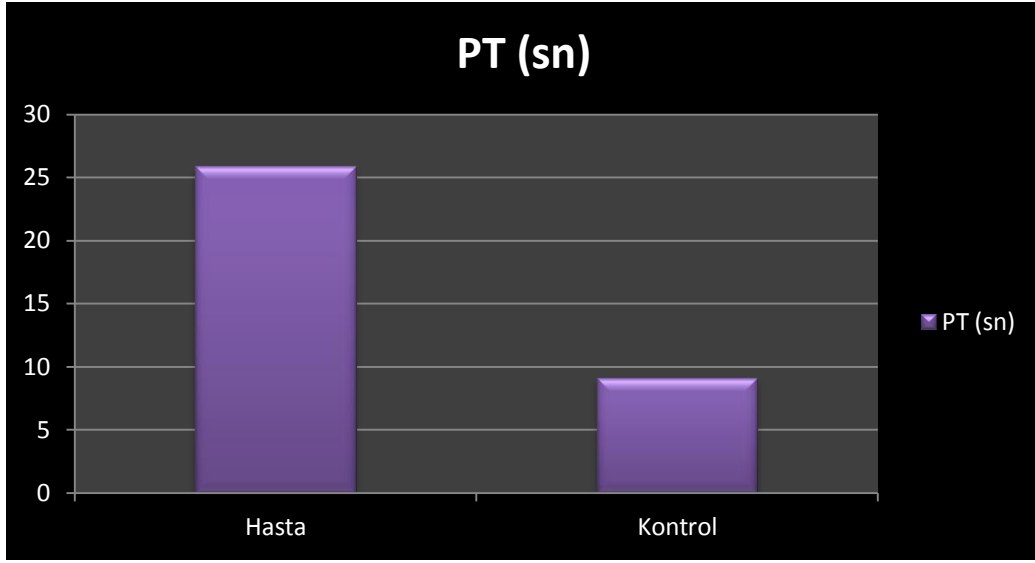
4.3.3 Koagülasyon profil analizleri

4.3.3.1. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT)

Çalışmanın kontrol grubunda APTT süresinde herhangi bir değişim saptanmazken hasta grubundaki olguların 2 tanesinde >75.8 sn'nin üzerindeydi, kalan olgularda ise 9 sn ile 18.4 sn arasındaydı. APTT açısından gruplar arasında istatistiksel öneme haiz olmayan değişimler saptandı ($P=0.582$). Çalışma kapsamına alınan hasta ve kontrol grubuna göre istatistiksel veri dağılımı Tablo 12'te gösterilmiştir

4.3.3.2. Protrombin zamanı(PT)

Çalışmanın kontrol grubunda PT süresinde herhangi bir değişim saptanmazken, hasta grubundaki olguların 2 tanesinde >100 sn'nin üzerindeydi, kalan olgularda ise belirgin şekilde uzamıştır ($P=0.036$). Tez içeriğine dahil edilen hasta ve kontrol grubuna göre istatistiksel veri dağılımı Tablo 12'te gösterilmiştir. Kontrol grubu ve hasta grup arasında belirgin farklılık mevcuttu ($P=0.036$). PT değerine ait kutu grafiği Şekil 13'de gösterilmiştir.



Şekil 13. Hasta ve kontrol grubu köpeklerde plazma PT değerleri.

4.3.3.3. Fibrinojen (FIB)

Çalışmanın kontrol grubunda FIB konsantrasyonlarında herhangi bir değişim saptanmazken hasta grubundaki olguların değerleri 31.02 mg/dl ile 914.9 mg/dl arasındaydı. FIB değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel öneme haiz olmayan değişimler saptandı (P=0.283). Tez içeriğine dahil edilen hasta ve kontrol grubuna göre istatistiksel veri dağılımı Tablo 12’te gösterilmiştir.



Şekil 14. Tez kapsamına dahil edilen hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark bulunan tüm parametreler.

5. TARTIŞMA

Köpeklerde perikardiyal efüzyon nispeten, sıklıkla edinsel olarak karşılaşılan kalp rahatsızlığı olup, veteriner klinik yada hastanelerine başvuran her 233 köpekten 1 tanesinde (% 0.43) görülmekte bunun dışında KKY ile getirilen köpeklerin % 7'sinde görülmektedir. Bu tez kapsamında ekokardiyografik muayenesi gerçekleştirilen 400 olgu içerisinde (2017 Eylül-2019 Mart sonu) PE saptanan 12 olguda değerlendirme yapıldı. Altta yatan nedene bağlı olarak köpeklerde PE'nin prognozu farklılık göstermektedir. PPDH gelişen olgularda cerrahi müdahale şarttır. Diğer olgularda asıl amaç perikardiyal sıvının pleural boşluğa drenajının sağlanması ile lenfatik drenaj, akümüle olan efüzyon sıvısının reabsorbsiyonu ve kardiyak tamponadın oluşumunun engellenmesidir. Bizim çalışmamızda hiçbir olguda PPDH şekillenmemiş olup yalnızca bir olguda perikardiyosentez uygulanmış, (çalışmamızın amacı dışında) yaklaşık 200 ml hemorajik eksudatın drenajı sağlanarak 45 gün sağ kalım sağlanmıştır. Bunun dışında başka herhangi bir perikardiyosentez uygulamasında bulunulmamış olup, çalışmamızın amacında da belirtildiği üzere PE'li hayvanlarda ekokardiyografik değerlendirmeler ile bazı biyobelirteçler analiz edilmiştir.

PE'li köpeklerde prognoz etiyolojik sebeplere ilişkin değişmekte; HSA'lı köpeklerde sağ kalım 1 ila 3 ay arasında değişmektedir (Brown ve ark, 1985, Aronsohn ve Carpenter, 1999; Ware ve Hopper, 1999). Bir çok köpekte farklı kliniklerde başlangıç sağaltımı olarak perikardiyosentez uygulanmakta, geçici bir rahatlama sağlansa da efüzyon sıvısı tekrar toplanmaya başladığında klinik bulgular yeniden şekillenmektedir. Aortik vücut tümörleri (Vicari ve ark, 2001), mezoteliyoma (Dunning ve ark, 1998) ya da diğer tümöral oluşumlarda prognoz oldukça zayıf kalmaktadır. Bizim çalışmamızda gerek radyografik gerek ekokardiyografik muayenede 9 olguda herhangi bir tümöral oluşum belirlenemezken, 1 olguda ekokardiyografide sağ atriyum komşuluğunda 3.51×3.70 ölçüsünde kitle belirgindi. Ancak hasta sahibi izin vermediğinden biyopsi ile histopatolojik değerlendirme yapılamamıştır. Bunun dışında bir olguda sağ atriyum içerisinde ball trombüs (sağ atriyel dev trombüs) (Hacıhamdioğlu ve ark, 2006) görüldü.

Köpeklerde perikardiyal efüzyon en yaygın olarak hemanjiyosarkomdan (HSA) kaynaklanır, ancak diğer neoplazi tipleri ile ilişkili veya idiyopatik olabilir (Berg ve Wingfield, 1984; Aronson ve Gregory, 1995; Kerstetter ve ark, 1997; Aronsohn ve Carpenter, 1999). Ekokardiyografi ile değerlendirilen perikart tamponadı olan köpeklerin yaklaşık% 60-

80'inde HSA ile uyumlu kardiyak lezyon vardır (Sisson ve Thomas, 1999). Bazı köpeklerde, ilk ekokardiyografik incelemede herhangi bir kitle tespit edilememekle birlikte, daha sonra ekokardiyografi veya postmortem incelemede bir kitle belirlenebilir. Kardiyak HSA'lı köpekler, günler ila haftalar arasında hayatta kalma süreleri varken, diğer neoplastik nedenlerden ötürü perikardiyal efüzyona sahip olanlar daha iyi prognoza sahiptir (Berg ve Wingfield, 1984; Aronsohn ve Carpenter, 1999; Sisson ve Thomas, 1999; Ware ve Hopper, 1999).

Perikard sıvısı analizi nadiren diyagnostiktir çünkü HSA hücreleri genellikle pul pul dökmez. Ek olarak, hem malign hem de benign orijinli perikardiyal efüzyon sıklıkla neoplastik hücrelerden ayırt edilmesi zor olan reaktif mezotelyal hücreleri içerir (Sisson ve ark, 1984).

PE'nin insidensine yönelik araştırmalardan birisinde yurt dışında bir üniversite hastanesinde muayene edilen köpeklerde genel olarak % 0.43'lük oranda bir yaygınlığa sahip olduğu ve klinik olarak kalp hastalığına sahip köpeklerin yaklaşık % 7'sinde görüldüğü tespit edilmiştir (Buchanan 1999; Tobias, 2005). Etiyolojik değerlendirmede septik perikardit, koagülopatiler, sol atriyal rüptür, neoplazi ve idiopatik perikardiyal efüzyon saptanabilmektedir. İdiopatik efüzyonlar ve kardiyak HSA en sık görülen etiyojiler iken kalp tabanı tümörleri, mezotelyoma ve lenfoma daha az görülür (Sisson ve ark, 1984; Macdonald ve ark, 2009). Prognoz altta yatan tanıya göre büyük ölçüde değişir ve HSA için zayıftır (ortalama sağkalım süresi 1-4 ay). İdiopatik efüzyonlar için iyidir. (4 yıla kadar hayatta kalma süresi) (Gibbs ve ark, 1982; Cobb ve Brownlie, 1992; Kerstetter ve ark, 1997; Aronsohn ve Carpenter, 1999; Shaw ve Rush, 2007). Yukarıda da sözü edildiği üzere çalışmamız kapsamına alınan 11 olguda herhangi bir tümöral oluşum belirlenemezken 1 olguda 3.51×3.70 ölçüsünde kitle saptandı. Ancak hasta sahibi izin vermediğinden intravital diagnoza yönelik herhangi bir girişimsel işlemde bulunulamadı.

PE'li köpeklerde yapılan bir çalışmada en sık görülen klinik bulgular olarak boğuk kalp sesleri (% 74), halsizlik (% 73), asites (% 68) ve egzersiz intoleransı (% 57) saptanmıştır. Eko-pozitif olan köpeklerin %50'si, eko-negatif köpeklerin %17'si kollaps ile kliniğe getirilebilmektedir. Eko-negatif 44 köpeğin 19'ünde (% 43) ve eko-negatif 99 köpeğin 78'inde (% 79) asites, 143 olgunun 33'ünde (% 23) öksürük olduğu bildirilmiştir (Johnson ve ark, 2004). Bizim çalışmamızda 12 olgumuzun 12'si de PE yönünden eko-pozitif. 12 olgudan 3'ünde hafif düzeyde, 4'ünde orta düzeyde, 5'inde ise şiddetli düzeyde PE saptandı. Şiddetli düzeyde PE'u olan 5 olguda da kardiyak tamponad mevcuttu. Bu yüzden bu 5 olguda M-mod

ekokardiyografik ölçümler gerçekleştirilemese de bu 5 olgudan sadece birisinde perikardiyosentez sonrası 1. gün M-mod ölçümleri yapıldı.

Bizim çalışmamızda, kilo kaybı, hasta grubundaki 12 olguda 6 olguda gözlenmezken, kalan 6 olguda gözlendi. Çalışmamızdaki hayvanların ikisi haricindeki bütün olgularda (n=10) öksürük ve dispne mevcuttu. Abdominal genişleme (asites) olguların 6'sında gözlenmezken 6'sında gözlendi (Resim 29,30). Çene altı ödem iki olgu haricinde mevcut bulunmadı (Resim 31). Senkop hasta grubundaki 4 olguda saptandı. Çalışmamızdaki hasta grubunun (n=12) tamamında boğuk kalp sesleri ve zayıf nabız bulguları mevcuttu. Kusma ise 3 olguda saptandı.

Yapılan retrospektif bir çalışmada (Johnson ve ark, 2004) PE'si olan 143 köpeğin, 44'ü eko-pozitif, 99'u eko-negatif olarak bildirilmiştir. Eko-negatif köpeklerden birinde septik perikardit, on bir köpekte ise konstriktif perikardiyal hastalık tanısı konulmuştur. Sözü edilen bu çalışmada toplam 143 köpekten 47'si Golden Retriever (% 33), 19'u Alman Çoban köpeği (% 13), 11'i Saint Bernard (%8), 10'u melez (% 7), 9'u Labrador Retriever (% 6) ve 8'i Newfoundland (% 5,5) olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, PE'li 12 köpeğin 3'ü Terrier, 3'ü Golden Retriever, 2'si Çoban melezi, 1'i Rottweiler, 1'i Pug, 1'i Shih tzu, 1'i Doberman ırkına mensuptu. Yaş gruplarına dağılım incelendiğinde PE'lu hastaların 7 ay ile 14 yaş arasında bulunduğu, 6'sının dişi 6'sının erkek olduğu belirlendi. Sınırlı sayıda olgu ile karşılaşıldığından, ırk-yaş predispozisyonu ya da cinsiyete bağlı istatistiksel değerlendirmede bulunulamamıştır.

Konstriktif perikardit, hastalık kronikleştiğinde kalp zarının iltahabik formasyona bağlı olarak katılaştığı, yara oluşumuna eşlik eden ve yapışmanın şekillendiği bir durumdur. Kalınlaşan ve katılaştıran perikard'ın kalpte fizyolojik hareketleri kısıtladığından normalde gerçekleştiği gibi genişleyememektedir. Neticede kalp odacıkları gerekli hacimde kan ile dolmamakta, buna ilişkin olarak kan kalbin arka tarafında birikerek insanlarda solunum güçlüğü (nefes darlığı), ekstremitelerde şişlik, sıvı birikimi ile ritim düzensizlikleri vb. kalp yetmezliği bulgularına neden olmaktadır. Bozukluğun tanısında ekokardiyografik olarak sol ventrikül arka duvarının perikardında kolaylıkla görülebilir ekojenite artışına eşlik eden sol atriyum ve ventrikülde bası görüntüsü ile birlikte *vena kava inferior* (VCI) ve hepatic venlerde şiddetli dilatasyon görüldüğünde konstriktif perikardit tanısı konulabilmektedir (WEB_1, Perikardit kılavuzu).

Köpeklerde konstriktif perikardit tanısında incelenmiş ve fibröz doku ile kaplanmış bir perikardiyumun ventriküler dolumu etkilemesi dikkat çekmektedir. Histolojik olarak perikartta kronik bir yangı belirlenir. Genel itibari ile az miktarda bir PE mevcut olduğundan

hastalık efüziv-konstriktif perikarditis olarak adlandırılır (Schwartz ve ark, 1971; Bunch ve ark, 1981; Thomas ve ark, 1984). Köpeklerde nadiren meydana gelen konstriktif perikarditis (Thomas ve ark, 1984) etiyolojik olarak metalik yabancı cisimler, aktinomikozis ve coccidiomikozis ile ilişkili olabilmektedir (Schwartz ve ark, 1971; Bunch ve ark, 1981; Thomas ve ark, 1984). İdiyopatik hemorajik perikarditis kimi zaman konstriktif perikarditise evrilmektedir (Sisson ve Thomas, 1999). Çalışmamızda intravital diagnostik açısından herhangi bir histopatolojik yoklama yapılamasa da üç olgumuzda ekokardiyografik olarak belirlenen az miktarda PE'nin konstriktif perikardit ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Bu olgulardan bir tanesinde bulgular kısmında da belirtildiği üzere perikardiyosentez gerçekleştirilmiş elde edilen sentez sıvısının laboratuvar ve klinik muayenelerinde idiyopatik hemorajik perikarditis nedeniyle gelişmiş olan konstriktif perikarditise bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Konstriktif perikarditiste 2D ve M mod ekokardiyografide perikardda kalınlaşma ve immobilité görülebilmektedir. Normal ventriküler sistolik fonksiyonlar ya da atriyumlarda genişleme görülebilmektedir. Diyastolde interventriküler septumda sıçrama şeklinde anormal bir hareket izlenir ki, buna "septal bounce" adı verilmektedir (Tei ve ark, 1983). Çalışmamızda konstriktif perikardit ile uyumlu olarak son sözü edilen 3 olgumuzda da perikardda kalınlaşma gözlemlenirken, hiçbir olgumuzda 'septal bounce' görülmedi.

Akut perikarditisli insanlarda miyokarditis gelişimi ve buna bağlı miyokardiyal enzim salınımı olduğu bildirilmektedir. Uzun yıllar önce yapılan bir çalışmada akut ve enfeksiyöz perikarditisli 18 genç insanın 14'ünde ST segment elevasyonuna eşlik eden yüksek CK-MB seviyeleri belirlenmiştir (Karjalainen ve Heikkila, 1986). Yine yakın zamanda insanlarda yapılan bir çalışmada perikardiyal hastalık tablosunda diyastolik disfonksiyona eşlik eden yüksek NT-proBNP seviyeleri tespit edilmiştir (Fernandes ve ark, 2006). İnsanlarda gerçekleştirilen bir başka çalışmada konstriktif perikarditise oranla restriktif kardiyomyopati olanlarda NT-proBNP seviyelerinin arttığı görülmektedir (Parakh ve ark, 2015). Dispnesi bulunan ve KKY'den muzdarip insanlarda altta yatan nedenin araştırılmasına yönelik önemli bir parametre olan NT-proBNP, PE'li insanlarda yararlı bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır (Kim ve ark, 2008). 32 aminoasitli peptid bir hormon yapısında olan BNP'ler kardiyak ventriküllerden salınmaktadır. İnaktif 108 aminoasitli prohormon proBNP olarak sentezlenen bu biyobelirteç aktif hormon BNP'ye ve inaktif N-terminal fragmenti olan 76 aminoasit peptidten oluşan Nt-proBNP'ye dönüşmektedir. Diürezis, vazodilatasyon, Renin anjiyotensin aldesteron sistemi ile sempatik sinir sistemini inhibe etme gibi görevleri bulunan BNP dolaşıma karışarak tüm bu sistemik etkilerini göstermektedir (Levin ve ark, 1998; Hall, 2004).

PE'lu olgularda NT-proBNP seviyelerindeki artışın mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulmasa da meydana gelen değişikliklerin adrenarjik ve renin ajiyotensin sistemindeki kompenzatorik mekanizmaların aktivasyonu ile açığa çıkan karşı düzenleyici hormonlarla (glukogon, epinefrin, kortizol ve büyüme hormonu) ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (Kim ve ark, 2008). Bizim bu çalışmamızda NT-proBNP seviyeler PE'li olgularda <18 pg/ml (n=5) ile 106.8 pg/ml (n=1) arasında değişmekteydi. Tez kapsamına alınan olgulardan 5'inde meydana gelen artış (minimum 26.7 pg/ml ile maksimum 106.8 pg/ml) yukarıda ki literatür eşliğinde açıklanabilir. Yinede gruplar arasında istatistiksel öneme haiz olmayan değişimlerin gözlemlenmesi sınırlı sayıda olgu ile açıklanabilir.

Gerek insan gerekse hayvanlarda rutin bakıda öneme sahip kardiyopulmoner biyobelirteçler arasında yer alan CK-MB, MYO ve D-dimer seviyeleri yine çalışmamızda ölçümleri gerçekleştirilen analizler arasında idi. Bu tez kapsamında olgularımızda CK-MB seviyeleri PE'li olgularda <0.3 ng/ml (n=6) ile 0.98 ng/ml (n=1) arasında değişmekteydi. Yine analize edilen MYO seviyeleri PE'li olgularda < 2 ng/ ml (n=1) ile 21.22 ng/ml (n=1) arasında değişmekteydi.

Akut miyokardiyal iskemiye eşlik eden PE'si bulunan aortik diseksiyonlu bir hastada belirgin olarak artmış olan D-dimer seviyelerinin aortik diseksiyon ve ardışık pıhtı oluşumu sonrası şekillenen hiperkoagülasyona yorumlanmıştır (Skalik ve Wronski, 2017). Trombositopeni ile belirgin şekilde yükselmiş D-dimer seviyesi, aort diseksiyonu ve akabinde pıhtı oluşumunun neden olduğu hiperkoagülasyondan kaynaklanabilir. İnflamasyon, cerrahi işlemler ve diğerleri dahil olmak üzere birçok klinik durum D-dimer seviyelerinde bir artışa neden olabilir. Bu nedenle, D-dimerin pozitif bir biyobelirteç olarak kullanılması, göğüs ağrısı olan hastalarda ileri tanısal tekniklerle desteklenmelidir. Bununla birlikte normal D-dimer seviyesi, klinik olasılık olan hastalarda akut aort sendromunu dışlamak ve akut aort diseksiyonu ile göğüs ağrısı nedeni olarak akut miyokard infarktüs arasında ayırım yapmak için anlamlı bir potansiyele sahiptir (Cui ve ark, 2015). Shimony ve ark (2011) 'nın yaptığı yedi çalışmanın meta-analizi normal D-dimer seviyesinin (0,5 µg / ml'nin altında) akut aort diseksiyonu olmayan hastaları tanımlamak için yararlı bir tarama aracı olabileceğini doğruladı. Ayrıca, akut koroner sendromu andıran akut aort diseksiyonu olan hastalarda yapılan koroner anjiyografi, operasyon süresini geciktirebilir ve bu nedenle preoperatif ve operatif mortalite üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir (Penn ve ark, 2000). Bu nedenle, aort ve koroner damarların bilgisayarlı tomografisi, akut göğüs ağrısı, belirgin şekilde yükselmiş D-dimer seviyesi ve negatif transtorasik ekokardiyografili (akut pulmoner emboli belirtisi veya aort diseksiyonu belirtisi olmayan) hastalarda en uygun tanı seçeneği olarak görünmektedir

(Skalik ve Wronski, 2017). Yangı, cerrahi müdahaleler ve benzeri diğer bozukluklar D-dimer seviyelerinde yükselmeye neden olmaktadır (Shimony, 2011; Cui, 2015; Skalik ve Wronski, 2017). Yapılan çalışmalarda kliniğe göğüs ağrısı, dispne şikayetleriyle gelen hastalarda perikardiyal ve plevral efüzyona bağlı D-dimer seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (Ohlmann ve ark, 2006; Lima ve ark, 2011; Skalik ve Wronski, 2017). Tüberküloza bağlı gelişen perikarditis modelinde olduğu gibi (Avşar ve ark, 2008) efüzyon sıvısına eşlik eden perikardiyal fibrin oluşumu (Trautner ve Darouiche, 2001) D-dimer artışından sorumlu tutulmaktadır. Bizim çalışmamızda D-dimer seviyeleri PE'li olgularda 2.7 mg/L (n=1) ile >10 mg/L (n=6) arasında değişmekteydi. Tüm olgularımızda yükselen (6 olgumuzda ölçülemeyecek kadar yüksek seviyede beliren) D-dimer seviyeleri yukarıda sözü edildiği üzere perikardiyal fibrin oluşumu ile açıklanabilir. Bizim bilgimiz dahilinde PE'li köpeklerde ilk kez D-dimer seviyelerindeki değişim bu tez ile ortaya konulmuştur. Gelecekte yapılacak çalışmaya yön verebileceği, D-dimer'in bir prokoagülan biyobelirteç olarak tanı ve prognostik açıdan da değerlendirilerek kılavuzların ya da rehberlerin içerisinde yer alabileceği söylenebilir.

Akut perikarditis ve kardiyak tamponadlı insanlarda (Ohlmann ve ark, 2006; Lima ve ark, 2011; Skalik ve Wronski, 2017) ya da pleural efüzyonlu insanlarda D-dimer seviyelerinde artış meydana gelebileceği (Dikensoy ve ark, 2006) bildirimleri göz önüne alındığında benzer bir artışın pro-koagülant aktiviteye ait önemli bir biyobelirteç olan D-dimer'in PE'li köpeklerde de rutin tanı ve sağaltım kılavuzlarında dikkate alınması gerektiği söylenebilir. Kan plevral boşluğa girdiğinde, pıhtılaşma süreci aktive olur ve pıhtılaşma eylemi başlar. Müteakip olarak plevral boşlukta bulunan çok miktarda plazminojen ve plazminojen aktivatörleri nedeniyle bir fibrinolitik reaksiyon mevcuttur (Schved, 1991). Ana plazminojen aktivatörleri olarak plevrada tutulum gösteren doku plazminojen aktivatörü ile ürokinaz plazminojen aktivatörü mevcuttur. Plazminojen aktivatörleri, aktif olmayan zymogen plazminojeni aktif plazmaya dönüştürür ve bu da, enzimatik olarak fibrini parçalar (van Hinsbergh, 1990; Idell, 1992; Plow, 1995). D-dimer, çapraz bağlı fibrinin birincil bozunma ürünüdür ve bu nedenle fibrinoliz ile devam eden pıhtılaşmanın doğrudan bir işareti olarak görev yapar. Fibrinolitik sistemin aktivasyonu ile sonuçlanan koşullarda artan D-dimer seviyeleri bulunur (Querol-Ribelles, 2004).

Lang ve ark (1990) beyin omurilik sıvısı örneklerinde D-dimer seviyelerinin subaraknoid kanamayı travmatik lumbar ponksiyondan doğru bir şekilde ayırdığını bildirmektedir (Lang, 1990). Çalışmalarında, subaraknoid kanamalı altı hastanın hepsinde D-dimer testi pozitif iken, travmatik lumbar ponksiyona sekonder hemorajik serebral spinal

sıvısı olan 14 hastalı kontrol grubunda ve normal serebral spinal sıvısı olan 20 hastanın D-dimer testi negatif idi.

Hemorajik plevral efüzyonların hemorajik olmayan plevral efüzyonlara göre daha yüksek D-dimer seviyelerine sahip olacağı ve sürekli kanlı efüzyonların torakosentez kaynaklı kanlı efüzyonlardan D-dimer seviyesi ile ayırt edilebileceği varsayılmıştır. Bununla birlikte, ilgili çalışmada D-dimer seviyelerinin parapnömonik efüzyonlu, KKY, kalp-by-pass ameliyatı ve akciğer kanseri hastalarından kanlı ve kanlı olmayan efüzyonlar arasında anlamlı bir farklılık göstermediği belirtilmiştir. Gözlenen tek önemli fark akciğer kanseri grubunda belirgindi. Bununla birlikte, kanlı olmayan malign efüzyonlardaki ortalama D-dimer seviyesi, ilgili hipotezin karşıtı olan kanlı efüzyonlardaki seviyeden daha yüksekti. Daha önce malign plevral efüzyonlarda hiperfibrinoliz olduğu öne sürülmüştür ve bunun başlıca nedeni doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz plazminojen aktivatörü konsantrasyonlarından kaynaklanmasıdır (Aleman, 2003). Bununla birlikte, D-dimer seviyeleri malignite ile ilişkili olarak benign efüzyonlara göre daha yüksek değildi.

Daha önce sadece iki araştırmada D-dimer ölçümünün plevral efüzyonların ayırıcı tanısındaki rolü değerlendirilmiştir. Lu ve ark (2000) plevral sıvıda ELISA ile ölçülen D-dimer seviyelerinin tüberküloz plevriti ve empiyem hastalarında, malign plevral efüzyonlu hastalardan anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca D-dimer seviyeleri, plevral sıvıdaki LDH ile pozitif korelasyon göstermiştir ($R=0.4168$, $P<0.01$). Buna karşılık, Philip-Joet ve ark (1995) 10 empiyem, 9 tüberküloz, 31 kanser, 7 kalp yetmezliği ve etiyojisi saptanmamış 3 hasta dahil olmak üzere farklı etiyojiler arasında ortalama plevral sıvı D-dimer seviyelerinde anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir. Her hastalık kategorisinde hasta sayısının az olmasına rağmen, D-dimer seviyelerinin plevral efüzyonların ayırıcı tanısında hiçbir zaman faydalı olacağına dair hiçbir ipucu yoktu. Elde edilen bu veriler, plevral D-dimer seviyelerinin inflamasyon gibi diğer çeşitli faktörlere bağlı olabileceğini göstermektedir. İnflamasyon derecesinin plevral efüzyon D-dimer seviyeleri üzerinde devam eden kanama veya pıhtılaşma dengesinden daha fazla etkisi olduğu görülüyor. Bu nedenle, kanlı efüzyonların kanlı olmayan efüzyonlardan daha yüksek D-dimer seviyelerine sahip olacağı hipotezimizi kanıtlamamıştır. Bizim çalışmamızda, her ne kadar PE'ye ilişkin olarak efüzyon sıvısında D-dimer ölçümü yapılamasa da serumda analizler gerçekleştirilmiştir.

D-dimer seviyeleri güçlü fibrinolitik aktivite gösteren tüm plevral efüzyonlarda serum için normal üst sınırdan daha yüksektir. Anormal fibrinoliz, aktivatörler ve inhibitörler arasındaki denge bozulduğunda meydana gelir. Plazminojen aktivatör inhibitörlerinin artan üretimi, parapnömonik efüzyonlu hastaların plevral boşluğu içinde fibrin birikmesinden

kısmen sorumludur (Antony ve Mohammed, 1999; Idell ve ark, 2001), oysa plazminojen aktivatörlerinin aşırı ekspresyonu, malign efüzyonlu hastalarda gözlenen aşırı fibrinolize yol açar (Idell ve ark, 1992; Hua ve ark, 1999). Aleman ve ark (2003) plazminojen aktivitesinin ve plazminojen aktivatörlerinin seviyelerinin malign efüzyonlarda diğer efüzyon tiplerine göre anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuştur. Plazminojen aktivatör inhibitörü 2'nin empiyem ve kompleks parapnömonik efüzyonlardaki konsantrasyonları, tüberküloz efüzyonlardakini aştı. Ayrıca, doku plazminojen aktivatörlerinin plevral sıvı seviyeleri, tüberküloz veya malign efüzyonlu hastalarda diğer hastalardan daha yüksekti. Mevcut veriler, eksüdatif plevral efüzyonlarda artmış intraplevral fibrinolitik aktivitenin nedeni olarak plevral hasarın önemini desteklese de, kalp yetmezliği olan hastalarda artmış plevral D-dimer seviyelerini açıklayan mekanizma belirsizliğini korumaktadır (Aleman ve ark, 2003).

Plevral sıvıda D dimer seviyelerini diğer birçok ölçümle birlikte ve temel olarak fibrinoliz veya enflamasyonun bir belirteci olarak ölçen birkaç önceki çalışma mevcuttur (Agrenius ve ark, 1989; Rodriguez-Panadero ve ark, 1995). Agrenius ve ark (1989) D-dimer seviyelerinin, kronik malign efüzyonlarda (62.7) normal konsantrasyonlardan daha yüksek olduğunu ve kinakrinin intrapleural uygulamasından 6 saat sonra düştüğünü bulmuştur. Kronik malign plevral efüzyonlu aktifleştirilmiş bir fibrinolitik sistemin, intrapleural kinakrin damlatılmasından sonra kısmen devre dışı bırakıldığı öne sürülmektedir. Rodriguez-Panadero ve ark (1995) fibrin oluşumunda veya artmış intrapleural fibrinolizde bozulmanın plörediz yetmezliğine yol açacağını göstermek için tasarlanan bir çalışmada benzer bulgular bildirmiştir (Rodriguez-Panadero ve ark, 1995).

İlgili bu çalışma, plevral sıvıdaki kanın, plevral sıvı D-dimer seviyelerinde anlamlı bir artışla ilişkili olmadığını göstermektedir. Plevral sıvı D-dimer seviyelerinin ölçümü sürekli kanlı efüzyonları kanlı olmayan efüzyonlardan ayırmaz. Ayrıca, plevral sıvı D-dimer seviyelerinin ölçümü, bir efüzyonun ayırıcı tanısını daraltmakta yardımcı olmaz.

Son zamanlarda, kardiyak-duyarlı biyobelirteçler, troponinler, insanlarda kardiyak iskemi ve daha sonraki miyokardiyal nekroz tanısı için kullanılabilir hale gelmiştir (Coudrey, 1998; Ebell ve Flynn, 2000). Troponinler, kardiyak ve iskelet kasında eksprese edilen ve farklı genler tarafından kodlanan 3 farklı proteinlerdir (I, C ve T). Hem kardiyak hem de iskelet kasında bulunan Troponin C molekülleri, her iki kas tipinde de yapısal olarak aynıdır ve bu nedenle kardiyak hastalık için troponin C'nin tanısal değerini sınırlar. Troponin I (cTnI) ve troponin T'nin (cTnT) kardiyak formları sadece kardiyak miyositler içinde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Kardiyak troponinlerin kan dolaşımına bırakılması sadece kardiyak iskemi ve nekroz sırasında gerçekleşir (Coudrey, 1998; Ebell ve Flynn, 2000).

Kardiyak troponinler insanlarda akut miyokard enfarktüsün diferansiyal diyagozunda sıklıkla ölçülmekte ve yüksek konsantrasyonlar, sepsis, kardiyak kontüzyon ve ilerlemiş konjestif kalp yetmezliği dahil olmak üzere birçok başka hastalık prosesi ile ilişkilendirilmiştir (Ebell ve Flynn, 2000). Teorik olarak, miyokardiyal iskemiye ve nekroza neden olan her şey serum troponin konsantrasyonlarının artmasına neden olacaktır. Kardiyak troponinlerin ölçümü ile ilgili veteriner deneyimi daha sınırlıdır (Sleeper ve ark, 2000). Köpekler ve kedilerde cTnI için normal bir aralık oluşturdu. Diğer çalışmalarda, dolaşımdaki troponin konsantrasyonlarının artması konjestif kalp yetmezliği, doksorubisin tedavisi, babesiosis, kardiyak kontüzyon ve gastrik dilatasyon-volvulus ile ilişkili bulunmuştur (DeFrancesco ve ark, 2002; Lobetti ve ark, 2002; Schober ve ark, 2002).

Yapılan bir pilot çalışmada, cTnI'nın plazma seviyesinin PE'lu köpeklerde, normal köpeklere kıyasla önemli ölçüde arttığı bildirilmektedir, burada dolaşımdaki cTnI saptanamaz olmalıdır (Sleeper ve ark, 2001). Ayrıca PE ve plazmadaki cTnI düzeyi arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bununla birlikte, cTnI düzeyinde değişim saptanan PE'lu köpeklerde altta yatan etiyolojileri ayırt etmek mevcut sonuçlara dayalı olarak mümkün olamayabilmektedir. HSA'lu ve idiyopatik PE'lu köpekler arasındaki cTnI konsantrasyonunda anlamlı bir fark bulunabileceği belirtilmiştir (Shaw ve ark, 2004). Bu nedenle, genel olarak, cTnI'nın aslında PE'lu köpeklerde altta yatan etiyolojinin yararlı bir göstergesi olup olmadığına dair daha fazla sonuç çıkarmak için bu konuda daha ayrıntılı klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Neticede cTnI seviyelerinin birkaç farklı miyokardiyal hasara bağlı olarak artış göstermektedir. İnsanlarda akut perikarditte cTnI'nın sistemik salınımının büyük olasılıkla inflamatuvar miyokardiyal hücre hasarını temsil ettiğini bilinmektedir. Buna rağmen, ayırıcı tanıda cTnI'nın yardımcı olmadığı durumlarda, salınım şekli, bir dereceye kadar akut koroner sendroma benzerlik gösterebilmektedir (Brandt ve ark, 2001). CTnI'nın kalp dokusuna %100 spesifik olması, onu myokardiyal hasarın tespitinde mükemmel bir biyobelirteç haline getirir (Bodor ve ark, 1995). Köpeklerde cTnI'nin gerçek yarı ömrünün 70 dakikadan daha az olduğu gösterilmiş olsa da, cTnI'nın devam eden hücre salımı ve klirensi tanısız duyarlılığını mükemmel açıklar (Jaffe ve ark, 1996). Zaman faktörü bir başka önemli konu olabilir. İnsanlarda yapılan çalışmalar, cTnI'nin 16 saat içinde zirve yaptığını ve sadece bir hafta kadar devam ettiğini göstermiştir (Bodor ve ark, 1992; Wong, 1996). Bu bilinmeyen bir süre PE ile sunulan köpeklerde önemli olabilir. Önceki bir çalışmada cTnI düzeylerinin, gerçek karşılaştırmayı zorlaştıran bireysel hastalık sürecinin süresi boyunca birçok farklı noktada ölçülmüş olmasının PE'li köpeklerde cTnI seviyelerindeki farklılığı açıklayabileceği öne sürülmüştür (Linde ve ark, 2006). Son zamanlardaki insan çalışmaları ayrıca, cTnI'nin

altta yatan miyokart hastalığının türü için spesifik olmayan bir belirteç olduğu sonucuna varmıştır (Wong, 1996; Bonnefoy, 2000). Özetle, cTnI aktivitesi PE'lu köpeklerde yükselmiş gibi görünmektedir ve bu nedenle aktif kardiyak yaralanma için potansiyel bir belirteç olarak değerlendirilebilir, ancak muhtemelen etiyoloji tipleri arasında ayırıcı değildir. Bizim çalışmamızda PE'lu 12 köpeğin tamamında da cTnI seviyesi dolaşımda saptanabilecek düzeyde değildi (<0.1 ng/ml). Bu durum çalışmamız kapsamına alınan ancak etiyolojik değerlendirme yapılmayan tüm olgularımızda miyokardiyal hasarın gelişmemiş olabileceğine yorumlanabilir. Bunun yanı sıra yukarıda sözü edildiği üzere cTnI'nin yarılanma ömrünün 70 dakikadan daha az olduğu bilindiğinden, şayet tez kapsamına alınmış olan olgularımızda klinik bulguların saptanması ile kliniğimize getiriliş zamanları arasında farklılık olabileceği öne sürülebilir. Bu durum yarılanma ömrü saatlerle sınırlı bu biyobelirtecin süregelen hasar olmadığında kan seviyelerinde (tekrarlayan ölçüm yapılmadığı sürece) anlamlı değişikliklere neden olmayacağı ile açıklanabilir.

Purulent perikardit (PP), empiyem ile patofizyolojik benzerlikleri taşır. Empiyem durumunda, pnömoninin yayılması, eksudatif plevral efüzyona yol açan plevral mezotel bariyer disfonksiyonuna neden olur (Mohammed ve ark, 2001). İkinci adım, lökositleri çeken bakteriyel invazyondur. Aktive edilmiş lökositler pıhtılaşmayı teşvik eder ve bu da fibrin oluşumuna neden olur (Rahman ve Gleeson, 2006). Fibrin birikintileri, plevral adhezyon, kalınlaşma ve efüzyon lokalizasyonundan sorumludur, bu nedenle kolay drenajı ve antibiyotik difüzyonunu önler. Süreç uzadığında inflamasyon, kollajen salgılanmasına bağlı fibrozise yol açar (Augustin ve ark, 2011).

Deneysel modeller, PP'de benzer bir patofizyolojik süreç olduğunu öne sürerek perikardiyal inflamasyondan perikardiyal adhezyon ve fibrozise neden olur (Leak ve ark, 1987; Pan ve ark, 1994). Bu çalışmalar perikardiyal yerleşimin ve intraperikardiyal fibrozun, hastalığın başlamasından 1 hafta ve 2 hafta sonra ortaya çıkabileceğini göstermektedir (Leak ve ark, 1987; Pan ve ark, 1994).

Ayrıca, bu çalışmalar fibrin oluşumunun hem persistan PP'nin hem de konstriktif perikarditin patogeneğinde köşe taşı olduğunu göstermektedir. Fibrin bu nedenle PP yönetiminde bir hedef olabilir. Bizim çalışmamızda Fibrinojen seviyeleri PE'li olgularda 31.02 mg/L ile 314.9 mg/L arasında değişmekteydi ($P=0.283$). Bizim çalışmamızda APTT zammanı PE'li olgularda 9 sn ile >75.8 (n=2) sn arasında değişmekteydi ($P=0.582$). Bizim çalışmamızda PT zammanı PE'li olgularda 8.59 sn ile >100 sn (n=2) arasında değişmekteydi ($P=0.036$).

Shaw ve ark (2004)'nin yaptığı bir çalışmada kan örnekleri, perikardiyal efüzyonlu 37 köpek ve 5 normal kontrol köpeğinden toplanmıştır. 5 normal köpeğin yaş ortalaması 8.0 ± 2.6 yıl olarak bildirilmiştir. Kontrol grubundaki köpeklerin hiçbirinde dolaşımda cTnT (<0.01 ng/mL) saptanmamıştır. Perikardiyal efüzyonlu 37 köpek için cTnI ve cTnT'nin ortalama serum konsantrasyonları, sırasıyla 0.64 ng / mL (aralık: $0.03-47.18$ ng / mL) ve 0.00 ng / mL (aralık: $0.00-640$ ng / mL) olarak bildirilmiştir. Perikardiyal efüzyonlu köpekler kontrol köpeklerine göre anlamlı olarak daha yüksek serum cTnI konsantrasyonlarına sahip olduğu bildirilmiştir ($P<001$).

Yapılan bu çalışmada idiyopatik perikardiyal efüzyonu olan köpekler ve HSA'dan kaynaklanan perikardiyal efüzyonlu köpekler karşılaştırıldığında, cTnI konsantrasyonunda anlamlı bir fark olduğu bildirilmiştir. Yine yapılan bu çalışmada, perikardiyal efüzyonlu köpeklerin normal kontrol köpeklerine göre cTnT konsantrasyonlarının anlamlı derecede daha yüksek olmadığı fakat cTnI düzeyinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu farklılığın kesin nedeni bilinmemekle birlikte cTnT'nin tropomyosin zincirine yapısal olarak daha yakın bir şekilde bağlanmasından kaynaklanabileceği bildirilmiştir (Quillard ve ark, 1996).

Perikardiyal efüzyonlu 37 köpeğin, normal kontrol köpeklerine göre anlamlı derecede daha yüksek cTnI konsantrasyonları muhtemelen perikart tamponadı varlığında koroner perfüzyonun azaldığı gerçeğini yansıtır (Coudrey, 1998). CtnI ve cTnT konsantrasyonlarında hafif yükselmeler, nekroz ile sonuçlanmayan iskemik yaralanma vakalarında görülebilir. Bu konsantrasyon artışlarının, sadece kardiyak miyositin ölümü üzerine salınan tropomiyosin filamentine bağlı cTnI ve cTnT'nin daha büyük kısmı yerine nispeten küçük sitosolik havuzdan salınımla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Voss, 1995).

Yine aynı çalışmada, HSA'lı köpeklerde kitle büyüklüğü ile cTnI ve cTnT'nin dolaşımdaki konsantrasyonları arasında korelasyon olmadığı bildirilmiştir. Başlangıçtaki ekokardiyografik incelemede bir kitlenin belirlenmediği ancak daha sonra takip muayenesinde veya postmortem muayenede tanımlandığı 3 köpek cTnI konsantrasyonları >0.1 ng/mL idi. Bu kesim, 18 köpeğin 17'sini HSA ile doğru bir şekilde tanımlayacaktır. Bu sonuçlar ileriki çalışmalarla doğrulanırsa, cTnI konsantrasyonları HSA ve idiyopatik nedenlerden kaynaklanan perikardiyal efüzyon vakaları arasında ayırım yapmak için yararlı olabilir.

Mevcut çalışmanın sınırlamaları arasında, normal aralıktaki varyasyon ve hali hazırda mevcut ticari cTnI analizörlerinin alt saptama sınırı yer almaktadır. Bununla birlikte, bu sınırlamalar, klinisyenin analizör tipleri arasındaki sonuçları karşılaştırmasını etkilemez; Her bir analizör için normal aralıklar oluşturulmalıdır. Yapılan bu çalışma sadece kesin bir klinik veya histolojik tanıya ulaşılan vakaları kapsamaktadır. İdiyopatik perikardiyal efüzyon ve

HSA'nın tüm hastalarda neden olduğu ayırım için cTnI değerlendirmesinin faydasını araştırmak için prospektif bir çalışmaya ihtiyaç vardır. Kalp tabanı tümörü veya mezotelyomaya sahip az sayıda köpek nedeniyle, çalışmanın olgularında tanı için cTnI ve cTnT konsantrasyonlarının kullanımı değerlendirilememiştir.

Yapılan bu çalışmanın sonuçları, cTnI'nin, idiyopatik perikardiyal efüzyon ile HSA'nın sonucu olarak ayırt edilerek perikardiyal efüzyon etiyolojisini tanımlamak için yararlı bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Ekokardiyografi ve kalp ss tmrl veya mezotelyomalı köpeklerde hiçbir kitle grntlenemediğinde, cTnI'nin rolünü daha iyi tanımlamak için köpeklerde ileriye dönük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak PE'li köpeklerde ekokardiyografik (kategorik) değerlendirmelerin (LA/Ao, LVIDs, LVIDd, ESV vb.), öne çıkabilen ve seviyelerinde değişiklikler şekillenebilen kardiyopulmoner biyobelirteçler [D-dimer, CK-MB, Myo] ile bazı koagülasyona ait parametrelerin [PT] seviyelerindeki farklılaşmaların tanı ve muhtemelen sağaltım kılavuzlarında yer alabileceği, ileride gerçekleştirilecek çalışmalara yol gösterebileceği düşünüldü. Küçük hayvan hekimliğinde acil vakalar arasında yer alan PE'nin ilk batında tanısı mümkün olduğunda ekokardiyografi gibi noninvaziv işlemlerle yapılmalı, yukarıda sözü edilen kardiyopulmoner biyobelirteçler tekrarlayan ölçümlerle ortaya konulmalı, sağaltımda kullanılacak olan moleküler ve kimyasal ajanlar buna göre tercih edilmelidir.

KAYNAKLAR

Agrenius, V, Chmielewska J, Widstrom O, Blomback M. Pleural fibrinolytic activity is decreased in inflammation as demonstrated in quinacrine pleurodesis treatment of malignant pleural effusion. *The American Review of Respiratory Disease* 1989, 140(5), 1381-5.

Aleman C, Alegre J, Monasterio J, Segura RM, Armadans L, Angles A, de Sevilla TF. Association between inflammatory mediators and the fibrinolysis system in infectious pleural effusions. *Clinical Science* 2003, 105(5), 601-607.

Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. 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* 2000, 36(3), 959-969.

WEB_1, Perikardit kılavuzu

Antony VB, Mohammed KA. Pathophysiology of pleural space infections. *In Seminars In Respiratory Infections* 1999, 14(1), 9-17.

Aronsohn MG, Carpenter JL. Surgical treatment of idiopathic pericardial effusion in the dog: 25 cases (1978-1993). *Journal of the American Animal Hospital Association* 1999, 35(6), 521-525.

Aronson LR, Gregory CR. Infectious pericardial effusion in five dogs. *Veterinary Surgery* 1995, 24(5), 402-407.

Augustin P, Desmard M, Mordant P, Lasocki S, Maury JM, Heming N, Montravers P. Clinical review: intrapericardial fibrinolysis in management of purulent pericarditis. *Critical Care* 2011, 15(2), 220.

Augustin P, Desmard M, Mordant P, Lasocki S, Maury JM, Heming N, Montravers P. Clinical review: intrapericardial fibrinolysis in management of purulent pericarditis. *Critical Care* 2011, 15(2), 220.

Avşar A, Günay NK, Çelik A, Melek M. A case of cardiac tamponade caused by tuberculous pericarditis. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2008, 36(7), 482-484.

Baisan RA, Rosa AD, Loria AD, Vulpe V, Piantedosi D. Cardiac biomarkers in clinical practice in dog and cat-a review. *HVM Bioflux* 2016, 8(1), 50-58.

Barr SC, Warner KL, Kornreic BG. A cysteine protease inhibitor protects dogs from cardiac damage during infection by *Trypanosoma cruzi*. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 2005, 49, 5160-5161.

Başoğlu A. Veteriner Kardiyoloji. Saydam Matbacılık, Konya 1992.

Berg R, Wingfeld W. Pericardial effusion in the dog: A review of 42 cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1984, 20, 721-730.

Berg RJ, Wingfield WE, Hoopes PJ. Idiopathic hemorrhagic pericardial effusion in eight dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1984, 185(9), 988-992.

Bıyık İ, Ergene O. Kronik perikardiyal efüzyonda tanı ve tedavi yaklaşımı. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2004, 32(8), 581-590.

Biais M, Carrié C, Delaunay F, Morel N, Revel P, Janvier G. Evaluation of a new pocket echoscopic device for focused cardiac ultrasonography in an emergency setting. *Critical Care* 2012, 16(3), R82.

Blomback B, Hessel B, Hogg D, Therkildsen L. A two-step fibrinogen-fibrin transition in blood coagulation. *Nature* 1978, 275, 501-505.

Bodor GS, Porterfield D, Voss EM, Smith S, Apple FS. Cardiac troponin-I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clinical chemistry* 1995, 41(12), 1710-1715.

Bonagura JD, Pipers FS. Echocardiographic features of pericardial effusion in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1981, 179(1), 49-56.

Bonagura JD. Electrical alternans associated with pericardial effusion in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1981, 178, 574-579.

- Bonnefoy E, Godon P, Kirkorian G, Fatemi M, Chevalier P, Touboul P.** Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis. *European Heart Journal* 2000, 21(10), 832-836.
- Bounameaux H, De Moerloose P, Perrier A, Reber G.** Plasma measurement of D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview. *Thrombosis and haemostasis* 1994, 72(01), 1-6.
- Brandt RR, Filzmaier K, Hanrath P.** Circulating cardiac troponin I in acute pericarditis. *American Journal of Cardiology* 2001, 87(11), 1326-1328.
- Braunwald E.** Biomarkers in heart failure. *The New England Journal of Medicine* 2008, 358, 2148-2159.
- Brown NO, Patnaik AK, MacEwen EG.** Canine hemangiosarcoma: retrospective analysis of 104 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1985, 186(1), 56-58.
- Buchanan JW.** Prevalence of cardiovascular disorders. *Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice* 1999, 457-470.
- Bunch SE, Bolton GR, Hornbuckle WE.** Pericardial effusion with restrictive pericarditis associated with congestive cardiomyopathy in a cat. *The Journal of the American Animal Hospital Association* 1981, 17 : 739-745.
- Burg RL, Ackerman N.** Small animal radiology and ultrasonography: A diagnostic atlas and text (No. Ed. 2). WB Saunders Company 1996.
- Caldin M, Furlanello T, Berto D, Lubas G.** Preliminary investigations of D-dimer concentrations in normal dogs and in dogs with Disseminated Intravascular Coagulation (DIC). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1997, 11(2), 130.
- Callas DD.** A blood test for the diagnosis of deep venous thrombosis or pulmonary embolism—How good is D-dimer testing? *Clinical Laboratory News* 1998; 24, 18–19.
- Campbell A.** Pericardial effusion in dogs. *Veterinary Technician* 2006, 27(6), 372-377.

- Ciaramella P, De Luna R, Cortese L, Oliva G, Galati MG, Persechino A.** Comportamento dell'ormone natriuretico atriale in cani con scompenso cardiaco congestizio, sottoposti a trattamento terapeutico. *Acta Medicina Veterinaria* 1995, 41, 363-373.
- Cobb MA, Brownlie SE.** Intrapericardial neoplasia in 14 dogs. *Journal of Small Animal Practice* 1992, 33(7), 309-316.
- Coudrey L.** The troponins. *Archives of Internal Medicine* 1998, 158(11), 1173-1180.
- Cui JS, Jing ZP, Zhuang, SJ, Qi SH, Li L, Zhou JW, Yin YJ.** D-dimer as a biomarker for acute aortic dissection: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2015, 94(4).
- Cummins B, Cummins P.** Cardiac specific troponin-I release in canine experimental myocardial infarction: development of a sensitive enzyme-linked immunoassay. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 1987, 19, 999-1000.
- Çetin N, Emre B, Toker M.** Perikardiyal efüzyonlu bir köpekte elektrokardiyografik ve ekokardiyografik bulgular. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2000, 47, 291-296.
- De Francesco T.** Cardiac biomarkers. *Clinician's Brief*, 2011, 15-19.
- De Laforcade AM, Freeman LM, Rozanski EA, Rush JE.** Biochemical analysis of pericardial fluid and whole blood in dogs with pericardial effusion. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2005, 19(6), 833-836.
- De Luna R, Oliva G, Galati MG, Ciaramella P, Persechino A.** Il fattore natriuretico atriale in condizioni normali a patologiche nel cane (Atrial natriuretic factor in normal and pathologic conditions in dog). *Acta Medicina Veterinaria* 1992, 38, 221-227.
- DeFrancesco TC, Atkins CE, Keene BW, Coats JR, Hauck ML.** Prospective clinical evaluation of serum cardiac troponin T in dogs admitted to a veterinary teaching hospital. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2002, 16(5), 553-557.
- Dikensoy O, Stathopoulos GT, Zhu Z, Light RW.** D-dimer levels in pleural effusions. *Respiratory Medicine* 2006, 100(8), 1337-1341.

Diniz PPVD, De Morais HAS, Breitschwerdt EB, Schwartz DS. Serum cardiac troponin-I concentration in dogs with ehrlichiosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2008, 22, 1136-1143.

Dunning D, Monnet E, Orton EC, Salman MD. Analysis of prognostic indicators for dogs with pericardial effusion: 46 cases (1985-1996). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1998, 212(8), 1276-1280.

Ebell MH, Flynn CA. A systematic review of troponin T and I for diagnosing acute myocardial infarction. *Journal of Family Practice* 2000, 49(6), 550-550.

Edwards NJ. Bolton's handbook of canine and feline. *WB Saunders Company* 1987, 2, 381.

Edwards NJ. The diagnostic value of pericardial fluid pH determination. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1996, 32(1), 63-67.

Evans SM, Biery DN. Congenital peritoneopericardial diaphragmatic hernia in the dog and cat: a literature review and 17 additional case histories. *Veterinary Radiology* 1980, 21(3), 108-116.

Falk T, Ljungvall I, Zois NE, Honglund K, Olsen LH, Pedersen HD, Haggstrom J. 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* 2013, 27, 500-506.

Feigenbaum H. Echocardiography. Second Edition, Lea and Febiger, Philadelphia 1976.

Fernandes F, Almeida IJD, Felix LA, Ramires FJ, Buck PC, Salemi V, Ianni BM, Rabelo R, Mady C. NT Pro-BNP levels in pericardial diseases and how they are used as complementary evaluation method of diastolic restriction. Initial experience. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 2006, 86(3), 175-180.

Fine DM, Tobias AH, Jacob KA. Use of pericardial fluid pH to distinguish between idiopathic and neoplastic effusions. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2003, 17(4), 525-529.

Fonfara S, Louriero J, Swift S, James R, Cripps P, Mc Ewan J. Cardiac troponin I as a marker for severity and prognosis of cardiac disease in dogs. *Veterinary Journal* 2010, 184, 334-339.

Fox PR, Oyama MA, Reynolds C, Rush JE, DeFrancesco TC, Keene BW. 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* 2009, 11(1), 51-61.

Gaffney PJ, Edgell T, Creighton-Kempsford LJ, Wheeler S, Tarelli E. Fibrin degradation product (FnDP) assays: analysis of standardization issues and target antigens in plasma. *British Journal of Haematology* 1995, 90(1), 187-194.

Gibbs C, Gaskell CJ, Darke PGG, Wotton PR. Idiopathic pericardial haemorrhage in dogs: a review of fourteen cases. *Journal of Small Animal Practice* 1982, 23(9), 483-500.

Griffin A, Callan MB, Shofer FS, Giger U. Evaluation of a canine D-dimer point-of-care test kit for use in samples obtained from dogs with disseminated intravascular coagulation, thromboembolic disease and hemorrhage. *American Journal of Veterinary Research* 2003, 64, 1562-1569.

Gugjoo MB, Hoque M, Saxena AC, Zama MMSS. Reference values of six-lead electrocardiogram in conscious Labrador retriever dogs. *Pakistan Journal of Biological Sciences* 2014, 17(5), 689-695.

Gugjoo MB, M. Hoque, Zama MMS, Saxena AC, Pawde AM, Ansari MM, Bhat SA. Vertebral scale system to measure heart size on thoracic radiographs of Labrador retriever dogs. *Indian Veterinary Research Institute* 2013, 90 (2), 71-73.

Gugjoo MB, Saxena AC, Hoque M, Mahendran K, Zama MMS. Pericardial effusion in a Labrador Retriever dog. *Asian Journal of Animal Sciences* 8, 2014, (1), 34-37.

Gugjoo MB, Saxena AC, Hoque M, Mahendran K, Zama MMS. Pericardial effusion in a Labrador retriever dog. *Asian Journal Animal Sciences* 2013.

Hacıhamdioğlu B, Balamtekin N, Yozgat Y, Sarıcı SÜ, Okutan V, Kürekçi AE, Lenk MK. Sağ atriyal dev trombüs ile komplike restriktif kardiyomiyopati: bir olgu sunumu. *Gülhane Tıp Dergisi* 2006, 48, 241-3.

Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *European Journal of Heart Failure* 2004, 6(3), 257-260.

Hayes HM. A hypothesis for the aetiology of canine chemoreceptor system neoplasms, based upon an epidemiological study of 73 cases among hospital patients. *Journal of small animal practice*, 1975, 16(1-12), 337-343.

Hua CC, Chang LC, Chen YC, Chang SC. Proinflammatory cytokines and fibrinolytic enzymes in tuberculous and malignant pleural effusions. *Chest* 1999, 116(5), 1292-1296.

Idell S, Mazar AP, Bitterman P, Mohla S, Harabin AL. Fibrin turnover in lung inflammation and neoplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001, 163(2), 578-584.

Idell S, Zwieb C, Kumar A, Koenig KB, Johnson AR. Pathways of fibrin turnover of human pleural mesothelial cells in vitro. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 1992, 7(4), 414-426.

Ikede BO, Zubaidy A, Gill CW. Pericardial mesothelioma with cardiac tamponade in a dog. *Veterinary Pathologia*, 1980, 17, 496-500.

Ishihara T, Ferrans VJ, Jones M, Boyce SW, Kawanami O, Roberts WC. Histologic and ultrastructural features of normal human parietal pericardium. *The American journal of cardiology*, 1980, 46(5), 744-753.

Jaffe AS, Landt Y, Parvin CA, Abendschein DR, Geltman EM, Ladenson JH. Comparative sensitivity of cardiac troponin I and lactate dehydrogenase isoenzymes for diagnosing acute myocardial infarction. *Clinical Chemistry* 1996, 42(11), 1770-1776.

Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG. The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *American Journal of Cardiology* 2005, 95, 948-954.

Johnson MS, Martin M, Binns S, Day MJ. A retrospective study of clinical findings, treatment and outcome in 143 dogs with pericardial effusion. *Journal of Small Animal Practice* 2004, 45(11), 546-552.

Jubb KV, Kennedy PC, Palmer N, eds, 1985. Pathology of Domestic Animals, 3rd ed. Orlando, FL: *Academic Press* :68.

Jubb KVF. Pathology of Domestic Animals 3E (Vol. 2). Academic press 1985.

Jutkowitz LA. Managing pericardial effusion in the dog (Proceedings) 2008.

Karjalainen J, Heikkila J. “Acute pericarditis”: myocardial enzyme release as evidence for myocarditis. *American Heart Journal* 1986, 111(3), 546-552.

Kerstetter KK, Krahwinkel DJ, Millis DL, Hahn K. Pericardiectomy in dogs: 22 cases (1978-1994). *Journal American Veterinary Medical Association* 1997, 211, 736-740.

Kheirandish R, Saberi M, Vosough D, Askari N. Congenital peritoneopericardial diaphragmatic hernia in a terrier dog. *In Veterinary Research Forum: an International Quarterly Journal* 2014, 5(2), 153.

Kim SJ, Shin ES, Lee SG. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a marker of disease severity in patients with pericardial effusions. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 2008, 23(2), 78.

Kocatürk M, Salcı H, Alasonyahlı-Demirer A, Çelimli N. Bir köpekte malignant perikardiyal mezotelyoma ve perikardiyal efüzyon. *Uludag University Journal of the Faculty of Veterinary Medicine*, 2009, 28(2), 73-82.

Lang DT, Berberian LB, Lee S, Ault M. Rapid differentiation of subarachnoid hemorrhage from traumatic lumbar puncture using the D-dimer assay. *American Journal of Clinical Pathology* 1990; 93(3), 403–405.

Laste NJ. Canine Pericardial Effusion. *Clinicians Brief*, 2016, 65-72.

Leak LV, Ferrans VJ, Cohen SR, Eidbo EE, Jones M. Animal model of acute pericarditis and its progression to pericardial fibrosis and adhesions: ultrastructural studies. *American Journal of Anatomy* 1987, 180(4), 373-390.

Levi M. Disseminated intravascular coagulation: What's new? *Critical Care Clinics* 2005, 21(3), 449-67.

Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *The New England Journal of Medicine* 1998, 339, 321-328.

Lima JS, Sandler B, McWilliams E. Chest pain, dyspnoea and elevated D-dimer in a recent air traveller. *BMJ case reports* 2011, 1-4.

Linde A, Summerfield NJ, Sleeper MM, Wright FB, Clifford CA, Melgarejo T, Knight DH. Pilot study on cardiac troponin I levels in dogs with pericardial effusion. *Journal of Veterinary Cardiology* 2006, 8(1), 19-23.

Linklater AKJ, Lichtenberger MK, Thamm DH, Tilley L, Kirby R. Serum concentrations of cardiac troponin I and cardiac T in dogs with class IV congestive heart failure due to mitral valve disease. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2007, 17, 243-249.

Lip GY, Lowe GD. Fibrin D-dimer: a useful clinical marker of thrombogenesis? *Clinical Science* 1995, 89(3), 205-214.

Liquori ME, Christenson RH, Collinson PO, Defilippi CR. Cardiac biomarkers in heart failure. *Clinical Biochemistry* 2014, 47(6), 327-337.

Ljungvall I, Honglund K, Tifholm A. Cardiac troponin- I is associated with severity of myxomatous mitral valve disease, age and C-reactive protein in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2010, 24, 153- 159.

Lobetti R, Dvir E, Pearson J. Cardiac troponins in canine babesiosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2002, 16, 63-68.

Lu YD, Chen P, Xu M. Detection of D-dimer in pleural effusion. Hunan yi ke da xue xue bao. Hunan yike daxue xuebao. *Bulletin of Hunan Medical University* 2000, 25(1), 71-72.

MacDonald KA, Cagney O, Magne ML. Echocardiographic and clinicopathologic characterization of pericardial effusion in dogs: 107 cases (1985–2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2009, 235(12), 1456-1461.

Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *New England Journal of Medicine* 2002, 347, 161-167.

Marion J, Schwartz A, Ettinger S, Suter P, DeHoff WD. Pericardial effusion in a young dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1970, 157(8), 1055.

Martin M. Pericardial disease in the dog. *In Practice*, 1999, 21(7), 378-385.

Mashiro IWAO, Nelson RR, Cohn JN, Franciosa JA. Ventricular dimensions measured noninvasively by echocardiography in the awake dog. *Journal of Applied Physiology* 1976, 41(6), 953-959.

Mastrorilli C, Dondi F, Agnoli C, Turba ME, Vezzali E, Gentili F. Clinicopathologic features and outcome predictors of *Leptospira interrogans* Australis serogroup infection in dogs: a retrospective study of 20 cases (2001-2004). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2007, 21, 3-10.

Mellanby RJ, Herrtage ME. Long-term survival of 23 dogs with pericardial effusions. *Veterinary record* 2005, 156(18), 568-571.

Mercé J, Sagristà-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, Evangelista A, Soler-Soler J. Correlation between clinical and Doppler echocardiographic findings in patients with moderate and large pericardial effusion: implications for the diagnosis of cardiac tamponade. *American Heart Journal* 1999, 138(4), 759-764.

Miller MW, Sisson DD. Pericardial disorders. *Textbook of Veterinary Internal Medicine* 2000, 923-936.

Mjolstada OC, Snare SR, Folkvord L, Helland F, Grimsmo A, Torp H, Haugen BO. Assessment of left ventricular function by GPs using pocket-sized ultrasound. *Family practice* 2012, 29(5), 534-540.

Mohammed KA, Nasreen N, Hardwick J, Logie CS, Patterson CE, Antony VB. Bacterial induction of pleural mesothelial monolayer barrier dysfunction. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 2001, 281(1), L119-L125.

Monreal L. Editorial: D-dimer as a new test for the diagnosis of DIC and thromboembolic disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2003, 17, 757-759.

Nelson OL, Andreasen C, Ware WA. The role of D-dimer to detect thromboembolic disease in the dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2000, 14, 380.

Nelson OL, Andreasen C. The utility of plasma D-dimer to identify thromboembolic disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2003, 17, 830-834.

Nelson RW, Couto CG. Pericardial disease and cardiac tumors. Small Animal Internal Medicine-E-Book. *Elsevier Health Sciences* 2014, 161-168.

Nikiphorou X, Chioti R, Patsikas MN, Papazoglou LG. Peritoneopericardial diaphragmatic hernia in the dog and cat. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 2018, 67(3), 189-194.

Noyan T. Klinik Tanı ve Laboratuvar Pratiğinde D-dimer Testi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2012, 10(1), 35-40.

Nugue O, Millaire A, Porte H, de Groote P, Guimier P, Wurtz A, Ducloux GR. Pericardioscopy in the etiologic diagnosis of pericardial effusion in 141 consecutive patients. *Circulation* 1996, 94(7), 1635-1641.

O'Brien PJ, Smith DE, Knechtel TJ. Cardiac troponin I is a sensitive, specific biomarker of cardiac injury in laboratory animals. *Laboratory Animals* 2006, 40, 153-171.

O'Brien PJ. Cardiac troponin is the most effective translational safety biomarker for myocardial injury in cardiotoxicity. *Toxicology* 2008, 245(3), 206-218.

Ohlmann P, Faure A, Morel O, Petit H, Kabbaj H, Meyer N, Grunebaum L. Diagnostic and prognostic value of circulating D-dimers in patients with acute aortic dissection. *Critical care medicine* 2006, 34(5), 1358-1364.

Ojeda J, Mieres M, Dunner C, Sagredo N, Bustamante H. Pericardial effusion and cardiac tamponade in a dog with hypothyroidism. *Archivos de Medicina Veterinaria*, 2015, 47, 391-394.

Otto CM, Rieser TM, Brooks MB, Russell MW. Evidence of hypercoagulability in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2000, 217(10), 1500-1504.

Oyama MA, Fox PR, Rush JE, Rozanski EA, Lesser M. Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *Journal of American Veterinary Medical Association* 2008, 232,1496-1503.

Oyama MA, Sisson DD. Cardiac troponin-I concentration in dogs with cardiac disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2004, 18, 831-839.

Oyama MA, Solter PF. Validation of an immunoassay for measurement of canine cardiac troponin-I. *Journal of Veterinary Cardiology* 2004, 6, 17-24.

Oyama MA. Using Cardiac Biomarkers in Veterinary Practice. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practise* 2013, 43(6), 1261-1272.

Pachtinger G. Acute abdomen in dogs & cats step-by-step approach to patient care. *Today's Veterinary Practice*, 2013, 3(5), 14-19.

Pan HL, Liu J, Zhang YD. Effect of intrapericardial administration of urokinase on experimental constrictive pericarditis. *In Journal Of The American College Of Cardiology*, 655 Avenue Of The Americas, New York, Ny 10010: Elsevier Science Inc 1994, 23(1), A46.

Parakh N, Mehrotra S, Seth S, Ramakrishnan S, Kothari SS, Bhargava B, Bahl VK. NT pro B type natriuretic peptide levels in constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy. *Indian Heart Journal* 2015, 67(1), 40-44.

Penn MS, Smedira N, Lytle B, Brener SJ. Does coronary angiography before emergency aortic surgery affect in-hospital mortality? *Journal of the American College of Cardiology* 2000, 35(4), 889-894.

Perez-Casares A, Cesar S, Brunet-Garcia L, Sanchez-de-Toledo J. Echocardiographic evaluation of pericardial effusion and cardiac tamponade. *Frontiers in pediatrics*, 2017, 5, 79.

Petrus DJ, Henik RA. Pericardial effusion and cardiac tamponade secondary to brodifacoum toxicosis in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1999, 215(5), 647-648.

Philip-Joet F, Alessi MC, Philip-Joet C, Aillaud M, Arnaud A, Juhan-Vague I. Fibrinolytic and inflammatory processes in pleural effusions. *European Respiratory Journal* 1995, 8(8), 1352-1356.

Pipers FS, Rings DM, Hull BL, Hoffsis GF, Reef V, Hamlin RL. Echocardiographic diagnosis of endocarditis in a bull. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1978, 172(11), 1313-1316.

Plow EF, Herren T, Redlitz A, Miles LA, Hoover-Plow JL. The cell biology of the plasminogen system. *The FASEB Journal* 1995, 9(10), 939-945.

Prosek R, Sisson DD, Oyama MA, Solter PF. 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* 2007, 21, 238-242.

Querol-Ribelles JM, Tenias JM, Grau E, Querol-Borras JM, Climent JL, Gomez E, Martinez I. Plasma d-dimer levels correlate with outcomes in patients with community-acquired pneumonia. *Chest Journal* 2004, 126(4), 1087-1092.

Quillard M, Koning R, Andres H, Cauliez B, Hue G, Letac B, Lavoinne A. Determination of cardiac troponin I on Stratus analyzer: prospective evaluation in unstable angina. *In Annales De Biologie Clinique* 1996, 54, 359-363.

Rahman NM, Gleeson FV. New directions in the treatment of infected pleural effusion. *Clinical Radiology* 2006, 61(9), 719-722.

Reed JR, Thomas WP. Hemodynamics of progressive pneumopericardium in the dog. *American Journal of Veterinary Research* 1984, 45(2), 301-307.

Ricchiuti V, Sharkey SW, Murakami MM, Voss EM, Apple FS. Cardiac troponin I and T alterations in dog hearts with myocardial infarction: correlation with infarct size. *American Journal of Clinical Pathology* 1998, 110, 241-247.

Rodriguez-Panadero F, Segado A, Martin Juan J, Ayerbe R, Torres Garcia I, Castillo J. Failure of talc pleurodesis is associated with increased pleural fibrinolysis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1995, 151(3), 785-790.

Schober KE, Cornand C, Kirbach B, Aupperle H, Oechtering G. Serum cardiac troponin-I and cardiac troponin-T concentrations in dogs with gastric dilatation-volvulus. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2002, 221, 381-388.

Schober KE, Kirbach B, Oechtering G. Noninvasive assessment of myocardial cell injury in dogs with suspected cardiac contusion. *Journal of Veterinary Cardiology* 1999, 1(2), 17-25.

Schved JF, Gris JC, Gilly D, Joubert P, Eledjam JJ, d'Athis F. Etude de l'activité fibrinolytique dans les liquides de ponction d'hémothorax traumatique. *In Annales Françaises D'anesthésie et de Réanimation, Elsevier Masson* 1991, 10(2), 104-107.

Schwartz A, Wilson GP, Hamlin R, Swen-berg J, Termin P, Thomford NR. Constrictive pericarditis in two dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1971, 159, 763-780.

Scott-Moncrieff JC, Treadwell NG, McCullough SM, Brooks MB. Hemostatic abnormalities in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2001, 37(3), 220-227.

Serra M, Papakonstantinou K, O'Brien PJ. Veterinary and toxicological applications for the detection of cardiac injury using cardiac troponin. *Veterinary Journal* 2010, 185, 50-57.

Sharkey LC, Berzina I, Ferasin L, Tobias AH, Lulich JP, Hegstad-Davies RL. Evaluation of serum cardiac troponin I concentration in dogs with renal failure. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2009, 234, 767-770.

Sharma S, Jackson PG, Makan J. Cardiac troponins. *Journal of Clinical Pathology* 2004, 57, 1025-1026.

Shaw SP, Rozanski EA, Rush JE. Cardiac troponins I and T in dogs with pericardial effusion. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2004, 18(3), 322-324.

Shaw SP, Rozanski EA, Rush JE. Cardiac troponins I and T in dogs with pericardial effusion. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2004, 18(3), 322-324.

Shaw SP, Rush JE. Canine pericardial effusion: diagnosis, treatment, and prognosis. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian* 2007, 29(7), 405-411.

Shimony A, Filion KB, Mottillo S, Dourian T, Eisenberg MJ. Meta-analysis of usefulness of d-dimer to diagnose acute aortic dissection. *The American Journal of Cardiology* 2011, 107(8), 1227-1234.

Shoemaker W. Pericardial tamponade. *Textbook of Critical Care*. Philadelphia, WB Saunders, 2000, 1097-1101.

Shubitz LF, Matz ME, Noon TH, Reggiardo CC, Bradley GA. Constrictive pericarditis secondary to *Coccidioides immitis* infection in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2001, 218(4), 537-540.

Sisson D, Thomas WP, Ruehl WW, Zinkl JG. Diagnostic value of pericardial fluid analysis in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1984, 184(1), 51-55.

Sisson D, Thomas WP. Pericardial disease and cardiac tumors. *Textbook of Canine and Feline Cardiology* 1999, 679-701.

Skalik R, Wroński P. The Elevated D-dimer Level, Pericardial Effusion and Acute Myocardial Ischemia in a Patient with a Syncopal Episode—A Challenging Case of the Acute Aortic Dissection. *EC Cardiology* 2017, 4, 74-77.

Skislowicz OD. Responding to a cardiac emergency: Pericardial effusion in canine patients. *Today's Technician*, 2015, 69-73.

Sleeper MM, Clifford CA, Laster LL. Cardiac troponin I in the normal dog and cat. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2001, 15(5), 501-503.

Smith F, Rush J. Diagnosis and treatment of pericardial effusion. *Current Veterinary Therapy XIII, Small Animal Practice* 1999, 722-777.

Stanton EB, Hansen MS, Sole MJ. Cardiac troponin I, a possible predictor of survival in patients with stable congestive heart failure. *Canadian Journal of Cardiology* 2005, 21, 39-43.

Statz GD, Moore KE, Murtaugh RJ. Surgical repair of a peritoneopericardial diaphragmatic hernia in a pregnant dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2007, 17(1), 77-85.

Stepien RL, Whitley NT, Dubielzig RR. Idiopathic or mesothelioma-related pericardial effusion: clinical findings and survival in 17 dogs studied retrospectively. *Journal of Small Animal Practice* 2000, 41(8), 342-347.

Stepien RL, Whitley NT, Dubielzig RR. Idiopathic or mesothelioma-related pericardial effusion: clinical findings and survival in 17 dogs studied retrospectively. *Journal of Small Animal Practice* 2000, 41(8), 342-347.

Stokol T, Brooks MB, Erb HN, Mauldin GE. D-dimer concentrations in healthy dogs and dogs with disseminated intravascular coagulation. *American Journal of Veterinary Research* 2000, 61(4), 393-398.

Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988, 332, 78-81.

Tarducci A, Abate O, Borgarelli M, Borrelli A, Zanatta R, Cagnasso A. Serum values of cardiac troponin-T in normal and cardiomyopathic dogs. *Veterinary Research and Communication* 2004, 28, 385-388.

Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis and Haemostasis-Stuttgart* 2001, 86(5), 1327-1330.

Tei C, Child JS, Tanaka H, Shah PM. Atrial systolic notch on the interventricular septal echogram: an echocardiographic sign of constrictive pericarditis. *Journal of the American College of Cardiology* 1983, 1(3), 907-912.

Testuz A, Müller H, Keller PF, Meyer P, Stampfli T, Sekoranja L, Burri H. Diagnostic accuracy of pocket-size handheld echocardiographs used by cardiologists in the acute care setting. *European Heart Journal–Cardiovascular Imaging* 2012, 14(1), 38-42.

Thomas WP, Reed JR, Bauer TG, Breznock EM. Constrictive pericardial disease in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1984, 184(5), 546-553.

Thomas WP, Sisson D, Bauer TG, Reed JR. Detection of cardiac masses in dogs by two-dimensional echocardiography. *Veterinary Radiology* 1984, 25(2), 65-72.

Tobias AH, McNeil EA. Pericardial disorders and cardiac tumors. In *Manual of Canine and Feline Cardiology* 2008, WB Saunders, 200-214.

Tobias AH. Pericardial disorders. *Textbook of Veterinary Internal Medicine* 2005, 1107–1108.

Trautner BW, Darouiche RO. Tuberculous pericarditis: optimal diagnosis and management. *Clinical Infectious Diseases* 2001, 33(7), 954-961.

Usher BW, Popp RL. Electrical alternans: mechanism in pericardial effusion. *American Heart Journal* 1972, 83(4), 459-463.

Van Hinsbergh VM, Kooistra T, Scheffer MA, van Bockel JH, Van Muijen GN. Characterization and fibrinolytic properties of human omental tissue mesothelial cells. Comparison with endothelial cells. *Blood* 1990, 75(7), 1490-1497.

Van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr. The evolution of the natriuretic peptides- Current applications in human and animal medicine. *Journal of Veterinary Cardiology* 2009, 11(1), 9-21.

Vicari ED, Brown DC, Holt DE, Brockman DJ. Survival times of and prognostic indicators for dogs with heart base masses: 25 cases (1986–1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2001, 219(4), 485-487.

Voss EM, Sharkey SW, Gernert AE, Murakami MM, Johnston RB, Hsieh CC, Apple FS. Human and canine cardiac troponin T and creatine kinase-MB distribution in normal and diseased myocardium. Infarct sizing using serum profiles. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 1995, 119(9), 799-806.

Ware WA, Hopper DL. Cardiac tumors in dogs: 1982–1995. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1999, 13(2), 95-103.

Ware WA. Cardiovascular disease in small animal medicine. Manson, Landon, 2007, 351-371.

Wells SM, Sleeper M. Cardiac troponins. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2008, 18, 235-245.

Withrow SJ, Vail DM, MacEwen EG. Small animal clinical oncology. Philadelphia, WB Saunders 2001, 28, 611-624.

Wong SS. Strategic utilization of cardiac markers for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Annals of Clinical & Laboratory Science* 1996, 26, 301-312.

Yıldız G.2014,<http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:AYVmurUWtHAJ:avesakdeniz.edu.tr/ImageOfByte.aspx%3FResim%3D8%26SSNO%3D12%26USER%3D2161+%&cd=4&hl=tr&ct=clnk&gl=tr>

ÖZGEÇMİŞ

Soyadı, Adı : BAĞCI Gözde
Uyruk : Türk
Doğum yeri ve tarihi : İzmir-Konak /13.08.1994
Telefon : 0553 382 49 60
E-mail : gozdebagci053@gmail.com
Yabancı Dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Y. Lisans	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2019
Lisans	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi	2017