

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI
DOKTORA PROGRAMI
DR-2024-0034

MİTRAL REGÜRGİTASYONLU KÖPEKLERDE
KARDİYOPULMONER BİYOBELİRTEÇLER İLE
PROTROMBOTİK DURUMUN ARAŞTIRILMASI

NİLAY ARSLAN
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Kerem URAL
Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-22014 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2024

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik İç Hastalıkları Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde Nilay ARSLAN tarafından hazırlanan “Mitral Regürjitasyonlu Köpeklerde Kardiyopulmoner Biyobelirteçler ile Protrombotik Durumun Araştırılması” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 09/02/ 2024

Üye(T.D.)	: Prof. Dr. Kerem URAL	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Prof. Dr. İbrahim AKIN	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Doç. Dr. Ekin Emre ERKILIÇ	Kafkas Üniversitesi
Üye	: Dr. Öğr. Üyesi Canberk BALIKÇI	Harran 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 ve sayılı oturumunda alınan nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü V.

TEŞEKKÜR

Doktora öğrenim sürecinde ve tez yazım aşamasında bütün bilgi ve birimkimlerini tüm içtenliği ile paylaşan, yardımları ile bu aşamalara gelmeme büyük katkılar sunan, kendisi ile çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Kerem URAL'a sonsuz teşekkürlerimi borç bilirim.

Bu akademik süreçte bilgi ve deneyimlerini her zaman bizimle paylaşan, yardımlarıyla zorlandığım zamanlarda her zaman desteğini hissettiğim ve bu süreçlere gelmemde katkısı bulunan saygıdeğer hocam Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu akademik süreçte kendisine her zaman akıl danıştığım ve sabırla beni yönlendiren, bana deneyim ve tecrübelerini aktaran, her zaman örnek aldığım değerli ablam ve hocam Doç. Dr. Songül ERDOĞAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Anabilim Dalımız öğretim üyelerinden Prof. Dr. Serdar PAŞA ve Prof. Dr. Mehmet GÜLTEKİN'e destekleri için teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve doktora sürecimde herbirisiyle farklı zamanlarda çalıştığım başta Uzm. Vet. Hek. Tahir ÖZALP, Vet. Hekim Cansu BALIKÇI, Uzm. Vet. Hek. Gamze GÖKÇAY, Vet. Hekim İlayda TENDAR, Uzm. Vet. Hek. Maria MARTINIUC, Uzm. Vet. Hek. Sena KAYA, Vet. Hekim Tansu KARATAŞ, Vet. Hekim Zeynep USTAER ve diğer tüm öğrenci ve öğretim elemanlarına,

En zorlandığım anda devam etmem için elimden tutan, yanımda duran ve akademik hayatın benim için önemini en iyi anlayan, hayat arkadaşım Vet. Hekim Alırıza ÖZTÜRK'e,

Doktora başlamaya teşvik edip desteğini esirgemeyen abim Vet. Hekim Özay KARAKUŞ ve tez çalışma sürecimde gösterdiği sabır, özveri ve destekleri için aileme ayrıca teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
RESİMLER DİZİNİ	xiv
TABLolar DİZİNİ	xviii
ÖZET	xx
ABSTRACT	xxii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Mitral Regürganasyon	3
2.2. Köpeklerde Kalbin Anatomisi	4
2.2.1. Mitral Kapağın Anatomisi	5
2.3. Kalbin Histolojik Yapısı	6
2.3.1. Mitral Kapağın Histolojisi	7
2.3.2. Dejeneratif Mitral Kapak Hastalığının Histopatolojisi	9
2.4. Kalbin Fizyolojisi	10
2.4.1. Mitral Kapağın Fizyolojisi	11
2.5. Etiyoloji ve Epidemiyoloji	12
2.6. Patoloji ve Patofizyolojiler	14
2.6.1. Dejeneratif Mitral Kapak Hastalığı	14

2.6.2. Mitral Kapak Prolapsusu	17
2.6.3. <i>Chorda Tendinea</i> Rupturu	18
2.6.4. Kronik Mitral Kapak Yetmezliği	20
2.6.5. Sol Atriyum Dilatasyonu	22
2.6.6. Sol Ventrikül Dilatasyonu	23
2.6.7. Konjestif Kalp Yetmezliği	24
2.6.8. Sol Atriyal Ruptur	25
2.6.9. Perikardiyal Efüzyon	26
2.6.10. Pulmoner Arter Hipertansiyonu	26
2.6.11. Kardiyorenal Sendrom	26
2.6.12. Sindirim Sisteminin Fonksiyon Bozukluğu	27
2.6.13. Mitral Kapak Stenozisi	28
2.6.14. Bakteriyel Endokarditis	29
2.6.15. Büyük Irk Köpeklerde Dejeneratif Mitral Kapak Hastalığı	29
2.7. Mitral Regürgitasyon Bulunan Köpeklerde Klinik Muayene	30
2.7.1. Uluslararası Küçük Hayvan Kalp Sağlığı Komitesi'ne (International Small Animal Cardiac Health Council) Göre Kalp Yetmezliğinin Sınıflandırılması	31
2.7.2. Köpeklerde Kronik Valvüler Kalp Hastalığında Amerikan Koleji Veteriner İç Hastalıkları (American College of Veterinary Internal Medicine) Konsensüs	31
Sınıflandırması	31
2.7.3. Miksamatöz Mitral Kapak Hastalığının Tanısına Yönelik ACVIM Klavuzu ...	33
2.7.3.1. A Evresinin Tanısına Yönelik Öneriler	33
2.7.3.2. B Evresinin Tanısı Ve Sınıflandırılmasına Yönelik Öneriler	33
2.7.3.3. C Evresinin Tanısına Yönelik Öneriler	35
2.7.3.4. D Evresi (Refrakter Kalp Yetmezliği) Tanısına Yönelik Öneriler	36
2.8. Mitral Regürgitasyon Bulunan Köpeklerde Paraklinik Muayene	38

2.8.1. Hematoloji ve Serum Biyokimyası	38
2.8.2. Kardiyak Biyobelirteçler	39
2.8.2.1. Troponin	40
2.8.2.2. Natriüretik Peptitler	41
2.8.3. Protrombotik Zamanın Değerlendirmesi	42
2.8.3.1. Aktive Edilmiş Parsiyel Tromboplastin Süresi (APTT)	46
2.8.3.2. Protrombin Süresi (PT)	47
2.8.3.3. Fibrinojen	47
2.8.3.4. D-Dimer	48
2.8.4. Kan Basıncı	49
2.8.5. Radyografi	49
2.8.5.1. Vertebral Sol Atriyal Ölçümü (VLAS)	52
2.8.5.2. Radyografik Sol Atrial Dimensiyon (VLAD)	53
2.8.6. Elektrokardiografi	53
2.9. Köpek Mitral Regürgitasyonun Ekokardiyografik Değerlendirilmesi	54
2.9.1. Mitral Kapak Lezyonlarının Belirlenmesi	55
2.9.1.1. Mitral Kapak Prolapsusunun Ekokardiyografik Değerlendirmesi	57
2.9.1.2. <i>Chorda Tendinea</i> Rupturunun Ekokardiyografik Değerlendirmesi	58
2.9.1.3. Perikardiyal Efüzyonun Ekokardiyografik Değerlendirmesi	59
2.9.1.4. Endokarditin Ekokardiyografik Değerlendirmesi	60
2.9.2. Mitral Regürgitasyonun Şiddetinin Belirlenmesi	61
2.9.2.1. Mitral Regürgitasyonun Semikantitatif Ölçümü	61
2.9.2.2. Mitral Regürgitasyonun Kantitatif Ölçümü (Proksimal İzovelsite Yüzey Alanı)	62
2.9.2.3. Puls Dalga Doppler (PW Doppler- E/A Velosite Oranı)	65
2.9.2.4. Sürekli Dalga Doppler (CW Doppler)	69

2.9.2.5. dP/ dt Ölçümü	70
2.9.3. Sol Kalp Yeniden Şekillenmesi ve Miyokardiyal Değişikliklerin Değerlendirilmesi	70
2.9.3.1. Sol Atriyum ve Aortun Ekokardiyografik Değerlendirilmesi	70
2.9.3.2. Sistolik Fonksiyonun Kantitatif Olarak Değerlendirilmesi	72
2.10. Mitral Kapak Hastalığında Sağaltım	77
2.10.1. MMKH'nin Tedavisine Yönelik ACVIM Klavuzu	77
2.10.2. Cerrahi Tedavi	77
2.11. Menakinon-4 Ve Menakinon-7'nin Kalple İlişkisi	79
3. GEREÇ VE YÖNTEM	83
3.1. Gereç	83
3.1.1. Hayvan Materyali	83
3.1.2. Grupların Oluşturulması ve Çalışmanın Dizaynı	83
3.2. Yöntem	86
3.2.1. Ekokardiyografik Değerlendirme Prosedürü	86
3.2.1.1. Mitral Regüritasyon Şiddet İndeksini Değerlendirme	87
3.2.1.2. Carpentier'in Sınıflandırması ve MR Tiplerine Göre Değerlendirme	92
3.2.2. Radyografik Değerlendirme	93
3.2.3. Laboratuvar Örneklerinin Alınması	96
3.2.4. Laboratuvar Analizleri	96
3.2.5. Kardiyopulmoner Biyobelirteçlerin Analizi	97
3.2.5.1. NT-proBNP Analizi	98
3.2.5.2. cTnI Analizi	99
3.2.5.3. CK-MB Analizi	101
3.2.6. D-Dimer	102
3.2.7. Protrombotik Durum Profilinin Belirlenmesi	104

3.2.7.1. Fibrinojenin Belirlenmesi	105
3.2.7.2. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanın (APTT) Belirlenmesi	105
3.2.7.3. Protrombik Zamanın (PT) Belirlenmesi	106
3.2.8. Vitamin K ₂ (MK-4 ve MK-7)	107
3.2.9. İstatiksel Analizler	107
4. BULGULAR	108
4.1. Demografik Değerlendirme	108
4.2. Olguların Klinik Muayene Bulguları	111
4.3. Ekokardiyografik Değerlendirme	115
4.3.1. Carpentier'in Sınıflandırmasına Göre Olguların Değerlendirilmesi	124
4.4. Radyografik Değerlendirme	126
4.5. Laboratuvar Sonuçları	128
4.5.1. D-Dimer ve Protrombotik Durum Değerlendirilmesi	129
4.5.2. Kardiyovasküler Biyobelirteçlerin Değerlendirilmesi	130
4.5.3. Menakinon 4 ve 7'nin Değerlendirilmesi	131
5. TARTIŞMA	132
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	146
KAYNAKLAR	147
EKLER	187
Ek 1. ADÜ-HADYEK	187
Ek 2. Bilgi Onam Formu	188
BİLİMSEL ETİK BEYANI	189
ÖZ GEÇMİŞ	190

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	: Yüzde
°	: Derece
°C	: Santigrat Derece
µg/ml	: Mikrolitre/ Mililitre
µl	: Mikrolitre
2D	: İki Boyutlu
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACEi	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ACVIM	: Amerikan Koleji Veteriner İç Hastalıkları
amvl	: Anterior Mitral Kapak Yaprağı
ANP	: Atriyal Natriüretik Peptit
Ao	: Aort
APTT	: Aktive Edilmiş Parsiyel Tromboplastin Süresi
ARJ	: Jet Regürjitasyon Alanı
ARJ/ LAA	: Jet Regürjitasyon Alanı/ Sol Atriyum Alanı
AT	: Hızlanma Zamanı
BNP	: B-Tipi Natriüretik Peptit
BSA	: Vücut Yüzey Alanı
CaCl₂	: Kalsiyum Klorid
CK-MB	: Kreatin Kinaz-MB
cm	: Santimetre
cm/s	: Santimetre/ Saniye
cm²	: Santimetrekare

CRI	: Sabit Hızlı İnfüzyon
CT	: <i>Chorda Tendinea</i>
cTnI	: Kardiyak Troponin-I
cTnT	: Kardiyak Troponin-T
CW	: Sürekli Dalga
DCM	: Dilate Kardiyomiyopati
DIC	: Damar İçi Koagulopati
dk	: Dakika
DMKH	: Dejeneratif Mitral Kapak Hastalığı
dP/ dt	: Sol Ventrikül Basınç Değişiminin İlk Türevi
DT	: Yavaşlama Zamanı
EDV	: Diyastol Sonu Hacim
EDVI	: Diyastol Sonu Hacim İndeksi
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
Eko	: Ekokardiyografi
EPSS	: Mitral E-noktası septal ayrışması
ESV	: Sistol Sonu Hacim
ESVI	: Sistol Sonu Hacim İndeksi
FIB	: Fibrinojen
FS	: Fraksiyonel Kısalma
g/l	: Gram/ Litre
GAG	: Glikozaminoglikan
Gla	: γ -Karboksiglutamat
HPLC	: Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi
IM	: İntramuskuler
INR	: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran

ISACHC	: Uluslararası Küçük Hayvan Kalp Sağlığı Kurulu
IV	: İntravenöz
IVS	: İnterventriküler Septum
IVSd	: İnterventriküler Septum Diyastolik Duvar Kalınlığı
IVSs	: İnterventriküler Septum Sistolik Duvar Kalınlığı
kg	: Kilogram
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KMKY	: Kronik Mitral Kapak Yetersizliği
KRS	: Kardiyo-Renal Sendrom
KTR	: <i>Chorda Tendinea</i> Rupturu
LA	: Sol Atriyum
LA/Ao	: Sol atriyum/ Aort oranı
LAA	: Sol Atriyum Alanı
LV	: Sol Ventrikül
LVIDd	: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Ventrikül İç Çapı
LVIDd/ Ao	: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Ventrikül İç Çap/ Aort Oranı
LVIDs	: Sol Ventrikül Sistol Sonu Ventrikül İç Çapı
LVIDs/ Ao	: Sol Ventrikül Sistol Sonu Ventrikül İç Çap/ Aort Oranı
LVW	: Sol Ventrikül Serbest Duvarı
LVWd	: Sol Ventrikül Diyastolik Duvar Kalınlığı
LVWs	: Sol Ventrikül Sistolik Duvar Kalınlığı
m/s	: Metre/ Saniye
Mg	: Magnezyum
mg/dl	: Miligram/ Desilitre
mg/kg	: Miligram/ Kilogram
MGP	: Matris Gla Proteini

MHz	: Mega Hertz
MK-4	: Menakinon-4
MK-7	: Menakinon-7
MKP	: Mitral Kapak Prolapsusu
ml	: Mililitre
ml/kg	: Mililitre/ Kilogram
mm	: Milimetre
MMKH	: Miksamatöz Mitral Kapak Hastalığı
MPA	: Ana Pulmoner Arter
MR	: Mitral Regürjitasyon
MRSI	: Mitral Regürjitasyon Şiddet İndeksi
MV	: Mitral Kapak
ng/ml'den	: Nanogram/ Mililitre
nLVIDd	: Normalize Sol Ventrikül Diyastolik İç Çap
nLVIDs	: Normalize Sol Ventrikül Sistolik İç Çap
NT-pro BNP	: N Terminal pro B-Tipi Natriüretik Peptit
PE	: Perikardiyal Efüzyon
pg/ml	: Pikogram/ Mililitre
PISA	: Proksimal İzovelsite Yüzey Alanı
pmol/l	: Pikomol/ Litre
pmvl	: Posterior Mitral Kapak Yaprağı
PO	: Per Oral
PT	: Protrombik Zaman
PW	: Puls Dalga
q12h	: Her 12 Saatte Bir Kez
q24h	: Her 24 Saatte Bir Kez

RAAS	: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
RVOT	: Sağ Ventrikül Çıkış Yolu
s	: Saniye
SLRP	: Lösince Zengin Küçük Proteoglikan
TDI	: Mitral Anüler Doku Doppler Görüntüleme
veg	: Vejetatif Üreme
VHS	: Vertebral Kalp Skoru
Vit K₂	: K ₂ Vitamini
VLAD	: Vertebral Sol Atriyal Boyut Radyografisi
VLAS	: Vertebral Sol Atriyal Skor
VSMC	: Vasküler Vasküler Düz Kas Hücreleri
VTI	: Hız Zaman İntegrali

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Köpeklerde kronik mitral kapak regürjitasyonu diyagramı	3
Şekil 2.	Kalbin anatomik yapısı	5
Şekil 3.	Normal mitral kapak yaprakları ve <i>Chorda tendinea</i>	6
Şekil 4.	Mitral kapak dört katmandan oluşur. Atriyumdan ventriküler yöne (yukarıdan aşağıya); A, atriyalis; B, spongioza; F, fibroza; V, ventrikularis; CT, <i>Chorda tendinea</i>	8
Şekil 5.	Kardiyak döngü ve terminolojisinin gözden geçirilmesi	10
Şekil 6.	Mitral kapak yaprağına tutulumunun cinsiyete göre dağılımı	18
Şekil 7.	Farklı mitral akım profillerinin şematik gösterimi	68
Şekil 8.	M-mod ekokardografi ventriküler ölçümler	74
Şekil 9.	K ₂ vitamininin etki mekanizması	80
Şekil 10.	Carpentier'in sınıflandırmasına göre MR mekanizmalarının şekilleri	92
Şekil 11.	Menakinon-4 ve menakinon-7'nin sağlıklı ve mitral regürjitasyonun evrelerine göre istatistiksel dağılımı	131

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1.	8 yaşlı, Cavalier King Charles Spaniel ırkı bir köpeğe ait kalınlaşmış anterior mitral kapak yaprağının görünümü	16
Resim 2.	a)Whitney tip I (beyaz ok) ve II (siyah ok) patolojisine uyan miksomatöz mitral kapak yapraklarının görünümü. b) Lezyonların Whitney tip IV patolojisinde görünümü	17
Resim 3.	Whitney tip IV patolojisi; siyah ok, <i>Chorda tendinea</i> rupturu ve beyaz ok, posterior ruptur görüntüsü	20
Resim 4.	Köpekte MMKH'ye bağlı nodül ve sol atriyum kalınlaşmasının makroskopik görünümü	21
Resim 5.	MMKH'li köpekte sol lateral pozisyonda radyografi görüntüleri	51
Resim 6.	DMKH olan 10 yaşlı, erkek Chihuahua'da kardiyak siluetin büyümesi ve sol atriyal genişlemenin radyografik görünümü	51
Resim 7.	MMKH'de sol atrial genişlemeye ait VLAS ölçümü	52
Resim 8.	MMKH'de sol atrial genişlemeye ait VLAD ölçümü	53
Resim 9.	Sağ parasternal uzun eksen de diyastol ve sistol arasında gelişen miyokardiyal duvarların hiperdinamik kasılması ve ventriküler boşluğun azalması ve mitral kapak anulusu küçük oklar; S, ventriküler septum; W, sol ventrikül duvarı; PM, kaudal papiller kas	55
Resim 10.	Mitral kapak hastalığında mitral kapak (2D, sağ parasternal 5 ve 4'lü pencere ve M-mod eko görüntüleri)	56
Resim 11.	Mitral kapak prolapsusunda kalınlaşma ve nodüllerin sol atriyum içine şişkinliği	57
Resim 12.	Hafif, orta ve şiddetli mitral kapak prolapsusuna ait sağ parasternal uzun eksen görünümü	58
Resim 13.	İki taraflı <i>Chorda tendinea</i> rupturuna bağlı DMKH köpeğe ait görüntüler	59

Resim 14. Şiddetli mitral kapak hastalığında sol atriyal ruptur görünümü	60
Resim 15. Mitral kapağın bakteriyel endokarditisine ait ekokardiografide sağ parasternal uzun eksen 5 pencere görünümü	60
Resim 16. Dejeneratif mitral kapak hastalığı olan bir köpekte renkli doppler modunda mitral regürjitasyon jetinin 2D ekokardiografi görüntüsü	61
Resim 17. KMKY'lı köpeklerde sistol sırasında sol atriyal pencereye geri bükülmüş mitral kapak prolapsusu, mitral kapak lezyonları ve mitral regürjitasyon jetinin renkli M modu ekokardiografide de tespit edilmesi	62
Resim 18. Mitral regürjitasyon jetinin sol ventriküldeki mitral kapağın hemen yukarısındaki yarım küre türbülanslı akış yakınsama alanının renkli doppler görüntüsü	64
Resim 19. E ve A dalgalarının ölçüm görüntüleri. (AT) Hızlanma zamanı, (DT) Yavaşlama zamanı	66
Resim 20. Spektral Doppler transmitral akımın farklı diyastolik dolun desenlerinin gösterimi	67
Resim 21. Dejeneratif mitral kapak hastalığı olan bir köpekte transmitral diyastolik akımın Puls dalga doppler görüntüsü	68
Resim 22. Normal LA/ Ao oranı referansına (1,0) sahip ve artmış LA/Ao oranına (2,86)sahip köpeklerden elde edilen eko görüntüleri	71
Resim 23. Sol atriyal dilatasyon bulunan dejeneratif mitral kapak hastalığı olan köpeğe ait sağ parasternal kısa eksen ekokardiografik görünümü	71
Resim 24. Hafif-orta mitral regürjitasyonu bulunan köpeğe ait sol ventrikül ve M-mod kısa eksen görüntüsü, ölçüm yapılırken M modu imleci sol ventrikülün 2D görüntüsünü ikiye ayırır	73
Resim 25. D evresi mitral kapak hastalığı olan bir Cavalier King Charles Spaniel'de miyokard disfonksiyonunu gösteren sol ventrikül M-mod ekokardiografik görünümü	76
Resim 26. Çalışmamızda kullanılan ekokardiografi cihazı.	87
Resim 27. Sağ parasternal uzun ve kısa eksen görüntüleri ve ölçümleri alınırken	87

Resim 28. Fakültemiz bünyesinde klinik muayene sırasında ekokardiyografik görüntüleme ve değerlendirilme aşaması	88
Resim 29. Fakültemize getirilen sağlıklı grupta değerlendirilen 5 yaşlı, Golden Retriever dişi köpeğin sağ parasternal kısa eksen ve sol apikalde ekokardiyografik görüntülenmesi	89
Resim 30. Sağlıklı grupta değerlendirilen 4 yaşlı, Yorkshire Terrier erkek köpeğin ekokardiyografik görüntülenmesi ve sağ parasternal kısa eksen ve sol ventrikül, LA/Ao ve EPSS ölçümlerinin alınması	89
Resim 31. Sağlıklı grupta değerlendirilen 3 yaşlı, Melez dişi köpeğin ekokardiyografik görüntülenmesi ve sağ parasternal uzun eksen kapakların ve renkli doppler incelemesi ile kısa eksen ve sol ventrikül, LA/Ao ölçümlerinin alınması	90
Resim 32. Primer ve sekonder mitral kapak regürjitasyonu gruplamaları ve ilgili Carpentier fonksiyonel sınıflandırması	92
Resim 33. Fakültemiz bünyesinde mevcut radyografik cihaz programında X-ray görüntüleme ve manuel değerlendirilme aşaması	94
Resim 34. Laboratuvar ölçümleri sırasında serumların santrifüje konulma aşaması	97
Resim 35. NT-proBNP test kitleri ve cihazda değerlerin okunması	98
Resim 36. D-dimer analizlerinin gerçekleştirilmesi	103
Resim 37. Yarı-otomatik koagülasyon analiz cihazı ile protrombotik profilin ölçülmesi	104
Resim 38. Bu tez kapsamına alınan ve mitral regürjitasyonu bulunan köpeklerde ödem ve asites bulgusu mevcut olanlara ait görüntüler.....	113
Resim 39. Çalışma kapsamına alınan köpeklerde kardiyak kaşeksiye ait görüntüler	114
Resim 40. Mitral regürjitasyon ve kardiyovasküler hastalığı bulunan köpeklerde dispne bulgusu	114
Resim 41. Evrelere göre mitral regürjitasyonun sağ parasternal uzun eksen ve görüntülenmesi	115
Resim 42. Evrelere göre mitral kapağın ventriküler sistol anında sağ parasternal uzun	

eksende görüntülenmesi	116
Resim 43. Evre I, mitral kapakta üremenin sağ parasternal uzun eksende görüntülenmesi	119
Resim 44. Evre II, mitral regürgitasyona sebep olan mitral kapak prolapsusunun görüntülenmesi	120
Resim 45. Evre III, mitral regürgitasyona sebep olan mitral kapak üremesi ve prolapsusun her iki kapak yaprakçığında görüntülenmesi	121
Resim 46. Evre IV, mitral regürgitasyonun ve kapakta üreme ve kalınlaşmanın görüntülenmesi	121
Resim 47. Evre IV de bulunan üç olguda farklı şiddette perikardiyal efüzyonun uzun ve kısa eksenlerde görüntülenmesi	122
Resim 48. Evrelere göre, sol atriyum/ aort oranındaki değişimlerin görüntülenmesi	123
Resim 49. Soldaki resimlerde evre II ile III'te mitral kapakta üreme ve prolapsuların görüntülenmesi ve sağda evre II ile IV'de restriktif harekete bağlı mitral kapak görüntüsü	123
Resim 50. Üstteki resimlerde Tip I kapak yapısında perforasyon bulunan, alttaki resimlerde Tip I kapak yapısında, LA genişlemesi bulunan iki ayrı köpeğe ait eko görünüşleri	125
Resim 51. Üstteki resimlerde Tip II kapak yapısında flail ve prolapsus, alttaki resimlerde Tip II kapak yapısında flail ve kordal uzama bulunan iki ayrı köpeğe ait görünüşler	125
Resim 52. Tip IIIa kapak yapısında kapak ucunda kalsifikasyona bağlı kalınlaşma ve restriksiyon hareketi görülen 5 yaşlı, köpeğe ait eko görüntüsü	126
Resim 53. Tip IIIb kapak yapısında DCM bulunan ve sistolde kısıtlanmış restriksiyon hareket görülen 8 yaşlı, köpeğe ait eko görüntüsü	126
Resim 54. Hafif derecede regürgitasyon bulunan 11 yaşlı Rottweiler köpeğin radyografisi	127
Resim 55. Sırasıyla evre III ve evre IV'e ait radyografik değerlendirme	127
Resim 56. Evre II'ye dahil edilen 11 yaşlı dişi, Maltese terrier hastanın radyografisi	128

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1.	ISACHC ve ACVIM sınıflandırması	37
Tablo 2.	Amerikan İç Hastalıkları Koleji (ACVIM) konsensus sınıflandırmasına göre tedavi önerileri	78
Tablo 3.	Mitral regürjitasyon şiddetine göre gruplar ve yapılan uygulamalar	81
Tablo 4.	MMKH için 2019'da güncellenen yeni evreleme sistemi, kalp hastalığı ve kalp yetmezliğinin 4 temel aşamasını tanımlanması	82
Tablo 5.	Kardiyopulmoner muayene formu	95
Tablo 6.	Ekokardiyografi muayene formu	96
Tablo 7.	Köpeklerde NT-pro BNP referans değerleri ve test kitinin yorumlanma sınırları	99
Tablo 8.	Köpeklerde CnTI referans değerleri ve test kitinin yorumlanma sınırları	100
Tablo 9.	Köpeklerde D-dimer referans değerleri ve test kitinin yorumlanma sınırları	103
Tablo 10.	Çalışma kapsamında yapılan işlem ve yöntemler	106
Tablo 11a.	Sağlıklı köpeklere ait demografik bilgiler	108
Tablo 11b.	Evre I ve II hastalarına ait demografik bilgiler	109
Tablo 11c.	Evre III ve IV hastalarına ait demografik bilgiler	110
Tablo 12.	Evrelere göre köpeklerin solunum, kalp atım sayısı, vücut sıcaklıklarının ortalama değerleri	111
Tablo 13.	Tez araştırmasında mitral regürjitasyona göre ayrılan grupların klinik muayene bulguları	112
Tablo 14.	Tez araştırmasında mitral regürjitasyona göre oluşturulan grupların ekokardiyografik verileri	117
Tablo 15.	Carpentier'in Sınıflandırmasına göre olguların evrelere göre değerlendirilmesi	124

Tablo 16.	Evrelere göre D-dimer ve protrombotik durumun değerleri	129
Tablo 17.	Tez araştırmasında kardiyovasküler biyobelirteç verileri	130

ÖZET

MİTRAL REGÜRGİTASYONLU KÖPEKLERDE KARDİYOPULMONER BİYOBELİRTEÇLER İLE PROTROMBOTİK DURUMUN ARAŞTIRILMASI

Arslan N. Aydın Adnan Menderes Üniveristesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik İç Hastalıkları Programı, Doktora Tezi, Aydın, 2024.

Amaç: Mitral regürgitasyon dejenere mitral kapak yapısı sebebiyle gelişen ve kronik mitral kapak hastalığı olarak köpeklerde en sık görülen kardiyovasküler hastalık durumudur. İlerlemesiyle beraber sol atriyum, sol ventrikül ve kapak anulusunda dilatasyon şekillenmesiyle beraber konjestif kalp yetmezliği gelişmektedir. Kardiyak hasarın belirlenmesinde Kreatin kinaz MB, D-dimer, kardiyak troponin I, D-dimer, natriüretik peptitler gibi biyobelirteçler yaygın olarak kullanılmakta olup aktive edilmiş parsiyal tromboplastin zammanı, fibrinojen ve protrombin zamanı gibi koagulasyon profilleri de değerlendirilmektedir. Planlanan araştırmada mitral regürgitasyonlu köpeklerde ölçüm kriterine göre sınıflandırılan gruplarımızda farklı evrelerde kardiyak hasarın şiddetinin belirlenmesinde kullanılan biyobelirteçlerden NT-proBNP, D-dimer, CK-MB ve cTnI üzerinde farklı etkilerinin olup olmadığı ve genel olarak protrombotik profil (APTT, PT, FIB) üzerine etkileri ile Vit K₂ (MK-4 ve MK-7) profili tespit edilmiş olunacaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda kliniğimize kalp hastalığı şüphesiyle getirilen köpeklerin mitral regürgitasyonu Doppler ekokardiyografi aracılığı ile regürgitasyonun şiddeti belirlenen 47 hasta hayvan ile 7 sağlıklı köpek kontrol grubu olan toplam 54 hayvan çalışmaya dahil edildi. Çalışmada yer alan mitral regürgitasyonlu hayvanlar klinik bulgulardan (aritmî, üfürüm, dispne, egzersiz intolerans, kilo kaybı, asites vb.) bir ya da bir kaçını gösteren olgular arasından seçildi. Araştırmamızda klinik bulguları bulunan hasta hayvanlar, mitral regürgitasyon şiddetinin derecesi evre I, <%30 (n=12); evre II, %30-50 (n=12), evre III, %50-70 (n=12), evre IV, >%70 (n=11) semikantitatif ölçüm değerlendirmesiyle 4 evreye ayrılıp protrombotik profil (APTT, PT, FIB, D-dimer), kardiyak biyobelirteçler (NT-proBNP, CK-MB ve cTnI) ve Vit K₂ (MK-4 ve MK-7) profili sağlıklı gruba göre değerlendirmek üzere

toplam olarak 5 alt grupta incelendi. Mitral regürjitasyon bulunan köpeklerde ekokardiyografik olarak doppler (PW), LA/ Ao oranı, M-mod ölçümleri (IVSd, LVIDd, LVWPd, IVSs, LVIDs, LVWPd, EDV, ESV), diğer değerlendirmeler (nLVIDd, nLVIDs, LVIDd/ Ao, LVIDs/ Ao, EDVI, ESVI, MRSI) yapılarak gruplar arasındaki istatistiksel değişimler değerlendirildi. Bununla birlikte mitral kapağın Carpentier'in sınıflandırmasına göre değerlendirmesi gerçekleştirildi.

Bulgular: Mitral regürjitasyon şiddetine göre evrelerimizde görülen klinik bulgulardan aritmi ($p<0,029$), egzersiz intolerans ($p<0,005$), öksürük ($p<0,026$), dispne ($p<0,014$), asites ($p<0,001$) ve perikardiyal efüzyonda ($p<0,02$) sağlıklı gruba kıyasla anlamlı değişimler olduğu bulunmasına rağmen olgularımızda üfürüm, kapiller dolun zamanı, mukoz membran, kaşeksi ve ödem bulgularında anlamlı değişim bulunmadı. Çalışmamızda ekokardiyografik değerlendirmelerde sağlıklı olgular ve evre I arasında anlamlı değişim eğilimi bulunmadı ancak bazı parametrelerde (LVIDd, EDV, LVIDd/ Ao, LVIDs/ Ao) bu gruplara göre evre IV'de anlamlı farklar saptandı. Hastalarda evre IV'ün PW, E/A oranında sağlıklı grup, özellikle evre I ($p<0,005$) ve evre II'de anlamlı artış bulundu. LA/ Ao oranı sağlıklı evre II ($p<0,013$), III ($p<0,008$) ve IV ($p<0,001$) arasında ve evre I'in diğer gruplarla arasında anlamlı bir fark artışı bulundu. nLVIDd değerinde evre I sırasıyla evre II ($p<0,023$), evre III ($p<0,016$) ve evre IV ($p<0,001$) arasında anlamlı bir fark saptandı. MRSI değerinde ise evre IV'ün sırasıyla sağlıklı ($p<0,001$), evre I ($p<0,003$), II ($p<0,047$) ve III ($p<0,013$) ile anlamlı ilişki bulundu. EDVI, ESVI indekslerinin ise diğer evrelerde anlamlı değişimi bulunsada özellikle evre I ve IV arasında anlamlı farkı belirlendi ($p<0,002$). Ekokardiyografide Carpentier sınıflandırmasına göre tip I (n=17), tip II (n=16), tip IIIa (n=4) ve tip IIIb (n=10) olarak olgular değerlendirilip primer ve sekonder MR ayrımı yapıldı. Çalışmamızda protrombotik profilin oluşturulan evrelerle anlamlı bir ilişkisi saptanmadı. Ancak NT-pro BNP ortalama >1800 pmol/l olarak bulunan evre IV'ün sağlıklı ($p<0,003$), evre I ($p<0,001$), evre II ($p<0,003$) ve evre III ($p<0,003$) ile arasında ve bazı gruplar arasında cTnI'de istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulundu. Vitamin K₂ analizi olarak yalnızca MK-4 için sağlıklı grup ile evre I ve evre IV arasında istatistiksel anlamlı farklılığın olduğu belirlendi.

Sonuç: Sonuç olarak NT-proBNP, cTnI ile MK-4 ve ekokardiyografik parametrelerden LVIDd, EDV, LVIDd/ Ao, LVIDs/ Ao; PW (E/A oranı), LA/ Ao oranı, nLVIDd, EDVI, ESVI, MRSI değerleri MR bulunan köpeklerde biyobelirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Mitral regürjitasyon, kardiyak biyobelirteç, koagülasyon profili, ekokardiyografi, köpek

ABSTRACT

INVESTIGATION OF PROTHROMBOTIC CONDITIONS AND CARDIOPULMONARY BIOMARKERS IN DOGS WITH MITRAL REGURGITATION

Arslan N. Aydın Adnan Menderes University, Health Sciences Institute, Veterinary Internal Medicine Program, Doctorate Thesis, Aydın, 2024.

Objective: Mitral regurgitation is the most common cardiovascular disease in dogs and is a chronic mitral valve disease caused by degeneration of the mitral valve structure. It progresses to congestive heart failure with dilatation of the left atrium, left ventricle and annulus. Biomarkers such as creatine kinase MB, D-dimer, cardiac troponin I, cardiac troponin I, D-dimer, natriuretic peptides are widely used to assess cardiac damage and coagulation profiles such as activated partial thromboplastin time, fibrinogen and prothrombin time are also evaluated. The aim of this study was to determine whether there are different effects on NT-proBNP, D-dimer, CK-MB and cTnI, which are biomarkers used to determine the severity of cardiac damage at different stages in our groups classified according to the measurement criteria in dogs with mitral regurgitation, and their effects on the prothrombotic profile (APTT, PT, FIB) with Vit K₂ (MK-4 ve MK-7) in general.

Material and Methods: In our study, mitral regurgitation in dogs brought to our clinic with suspected heart disease, the severity of mitral regurgitation is determined by Doppler echocardiography. 47 diseased dogs and 7 healthy dogs were included in the study as controls, giving a total of 54 animals. Animals with mitral regurgitation in the study were those with one or more clinical findings (arrhythmia, murmur, dyspnoea, exercise intolerance, weight loss, ascites, etc.). Patients with clinical findings in the study group were classified according to the severity of mitral regurgitation: stage I, <30% (n=12); Stage II, 30-50% (n=12), Stage III, 50-70% (n=12), Stage IV, >70% (n=11) were divided into 4 stages by semiquantitative measurement evaluation and analysed in 5 subgroups to evaluate the prothrombotic profile (APTT, PT, FIB, D-dimer), cardiac biomarkers (NT-proBNP, CK-MB and cTnI) and Vit K₂ (MK-4 ve MK-7) compared to the healthy group. In dogs with mitral

regurgitation, echocardiographic Doppler (PW), LA/Ao ratio, M-mode measurements (IVSd, LVIDd, LVWpd, IVSs, LVIDs, LVWpd, EDV, ESV), other evaluations (nLVIDd, nLVIDs, LVIDd/Ao, LVIDs/Ao, EDVI, ESVI, MRSI) were performed and statistical changes between groups were evaluated. In addition, the mitral valve was evaluated according to Carpentier's classification.

Results: According to the severity of mitral regurgitation, arrhythmia ($p<0.029$), exercise intolerance ($p<0.005$), cough ($p<0.026$), dyspnoea ($p<0.014$), ascites ($p<0.001$) and pericardial effusion ($p<0.02$), no significant changes were found in murmur, capillary filling time, mucosa, cachexia and oedema findings in our patients compared to the healthy group. In our study, no significant trend of change was found in echocardiographic evaluations between healthy subjects and stage I, but significant differences were found in some parameters (LVIDd, EDV, LVIDd/ Ao, LVIDs/ Ao) in stage IV compared to these groups. A significant increase in PW, E/A ratio of stage IV was found in the healthy group, especially in stage I ($p<0.005$) and stage II. A significant increase in LA/Ao ratio was found between healthy stage II ($p<0.013$), III ($p<0.008$) and IV ($p<0.001$) and between stage I and the other groups. For nLVIDd, a significant difference was found between stage I and stage II ($p<0.023$), stage III ($p<0.016$) and stage IV ($p<0.001$). For MRSI, stage IV was significantly correlated with healthy ($p<0.001$), stage I ($p<0.003$), stage II ($p<0.047$) and stage III ($p<0.013$). Although EDVI and ESVI indices were significantly different in other stages, a significant difference was found especially between stages I and IV ($p<0.002$). On echocardiography, type I ($n=17$), type II ($n=16$), type IIIa ($n=4$) and type IIIb ($n=10$) cases were evaluated according to the Carpentier classification and primary and secondary MR were differentiated. In our study, no significant relationship was found between the prothrombotic profile and the stages. However, stage IV with mean NT-proBNP >1800 pmol/l was significantly associated with healthy ($p<0.003$), stage I ($p<0.001$), stage II ($p<0.003$) and stage III ($p<0.003$) as well as with cTnI between certain groups. Regarding vitamin K₂ analysis, only MK-4 showed a statistically significant difference between the healthy group and stage I and stage IV.

Conclusion: In conclusion, NT-proBNP, cTnI with Vit K₂ and echocardiographic parameters LVIDd, EDV, LVIDd/ Ao, LVIDs/ Ao; PW (E/A ratio), LA/ Ao ratio, nLVIDd, EDVI, ESVI, MRSI values can be used as biomarkers in dogs with MR.

Keywords: Mitral regurgitation, cardiac biomarker, coagulation profile, echocardiography, dog

1. GİRİŞ

Mitral regürjitasyon (MR); ventriküler kontraksiyon sırasında mitral kapakların kötü koaptasyonuna bağlı olarak kanın sol ventrikülden (LV) sol atriyumuna (LA) doğru akışı ile karakterize olan mitral kapak sızıntısı olarak tanımlanmıştır (De Madron, 2016). MR, dejenere mitral kapak yapısıyla gelişmektedir ve kronik mitral kapak hastalığı olarak en sık görülen miksamatoz mitral kapak hastalığının ekokardiyografik bulgusudur. Miksamatoz terimi etkilenen köpeklerin kapakçık aparatında meydana gelen dejeneratif sürecin histopatolojik özelliğinin tanımlanmasından gelmektedir (Ljungvall ve Häggström, 2023). Miksamatoz mitral kapak hastalığı için yapılan güncel çalışmalarda hastalığın evrelendirilmesi için en çok kullanılan evreleme sistemi Amerikan Koleji Veteriner İç Hastalıkları (ACVIM) konsensus bildirisidir (Keene ve diğerleri, 2019). Ancak daha eski yıllarda ekokardiyografik olarak semi-kantitatif yöntemle MR şiddetinin tanımlanması için çeşitli çalışmalar da yapılmıştır (Chetboul ve Tissier, 2012; Serres ve diğerleri, 2007a). Bununla birlikte köpeklerde yaygın görülen kalp hastalıklarında klinik bulguların gelişmesinde rol oynayan mitral regürjitasyonun varlığının ekokardiyografi ile ortaya konulabilmesi günümüzde önem arz etmektedir. Ekokardiyografide yapılan evreleme durumlarına ek olarak yaprakçık hareketleri değerlendirilmesiyle Carpentier sınıflandırması yapılmakta ve mitral kapak patolojisi ekokardiyografik bulgulara dayalı olarak tanımlanmaktadır (Buch, 2016). Ortaya konan mitral kapak patolojisiyle birlikte primer ve sekonder MR ayrımı da elde edilmektedir (El Sabbagh ve diğerleri, 2018).

Bunun yanısıra çalışmamızda yer alan belirteçlerin bulunduğu parametrelerin değerlendirilmesiyle hastalığın gidişatı hakkında değerlendirmeler yapılabilmektedir. Ancak köpeklerde mitral regürjitasyonun şiddetine göre belirtilen parametrelerden özellikle protrombotik durumun değerlendirildiği bir araştırma bulunmamaktadır.

Söz konusu çalışma ile mitral regürjitasyonlu köpeklerde ölçüm kriterlerine göre sınıflandırılan gruplarımızda farklı evrelerde kardiyak hasarın şiddetinin belirlenmesinde kullanılan biyobelirteçlerden N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptid (NT-proBNP), kreatin kinaz-MB (CK-MB), D-dimer ve kardiyak troponin-I (cTnI) üzerinde farklı etkilerinin olup olmadığı ve genel olarak protrombotik durum [Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin (APTT),

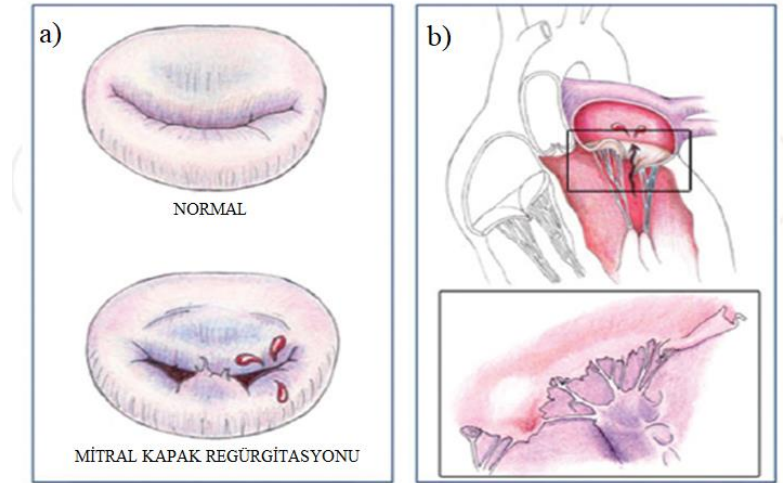
protrombik zaman (PT), fibrinojen (FIB)] ve vitamin K₂ [Menakinon-4 ve menakinon-7 (MK-4 ve MK-7)] üzerine etkilerinin tespit edilmesi amaçlandı.

Bu tez çalışmasının hipotezi evrelere göre ve mitral regürjitasyonun şiddetine göre kardiyopulmoner biyobelirteçlerin belirgin derece arttığı ve koagulasyon parametrelerinin süresinde belirgin uzamanın olduğu şeklindedir. Böylelikle evrelere göre biyobelirteçlerin sınıflandırılmasıyla özellikle ekokardiyografi yapılamayan durumlarda sahaya yönelik hastalığın gidişatı, hastanın prognozu ile ilgili yardımcı klavuz oluşturulmuş olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mitral Regürjitasyon

Mitral regürjitasyon (MR); ventrikül kasıldığında mitral kapakların kötü koaptasyonuna bağlı olarak kanın sol ventrikülden (LV) sol atriyuma (LA) doğru akışı ile karakterize olan mitral kapak sızıntısı olarak tanımlanmıştır (De Madron, 2016). Fizyolojik olarak kapakların kapanması sırasında *Chorda tendinea*'lar mitral kapakların LA içine sarkmasını engellemektedir. Dejenere olan mitral kapak yapısı sebebiyle sol ventriküldeki kanın tamamı aorta iletilemez ve kanın bir kısmı sol atriyuma sızar (Abbott, 2016). Mitral kapağın patolojik değişiklikleriyle sistol sırasında kapak yapraklarının yetersiz bir şekilde birleşmesi kapağın sızdırmasına yol açarak mitral regürjitasyon (Şekil 1) olarak adlandırılmaktadır (Whitney, 1974).



Şekil 1. Köpeklerde kronik mitral kapak regürjitasyonu diyagramı (Suh ve diğerleri, 2016'dan düzenlenmiştir).

2.2. Köpeklerde Kalbin Anatomisi

Ritmik kontraksiyonlarla kanı, kan damarına doğru sürekli olarak pompalayan merkezi bir organ olarak görev alan kalp, sağ atrium, sol atrium, sağ ventrikül ve sol ventrikül olarak dört bölüme sahiptir (Şekil 2). Ayrıca atriyumlar ve ventriküller internal septum tarafından ayrılmaktadır (Dyce ve diğerleri, 2009).

Kalp anatomik olarak kaudalinde diyafram, ventralinde ise sternum bulunan, göğüs kafesi içerisinde, iki akciğer lobları arasında perikard adı verilen kese içinde yer almaktadır. Köpek ve kedilerde kalbin 3/5 kısmı sol tarafta, diğer bölümü ise sağ tarafta ve 3-7. kostalar arasında bulunmaktadır (Turgut, 2017).

Köpeklerde kalp oval şekilde, sternum ile yaklaşık 45 derecelik bir açı oluşturarak tabanı kraniodorsal ve apexi, sternum ile diyaframın birleşme noktasına yakın olarak yer almaktadır. Bununla birlikte derin göğüslü ırklarda açısı daha büyük ve konik şekillidir (Dyce ve diğerleri, 2009).

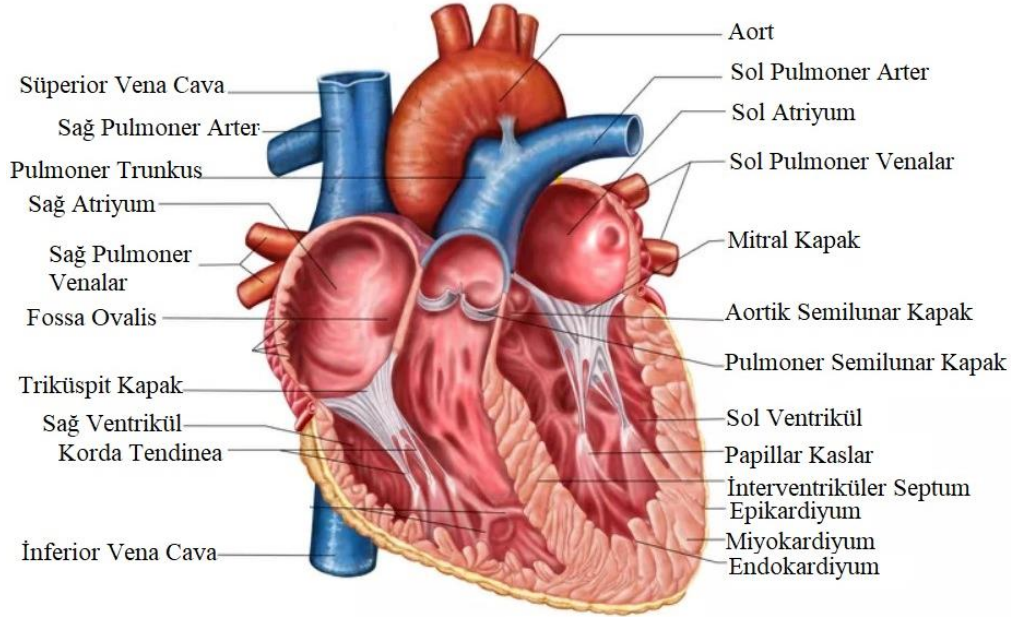
Oksijensiz (venöz) kan sağ atriuma girer ve pulmoner arterler yoluyla akciğerlere gönderilmektedir. Akciğerlerden gelen oksijenli kan, pulmoner venler yoluyla sol atriumdan sonra sol ventrüle geçerek vücuda dağıtıldığı aorta gönderilir (Dyce ve diğerleri, 2009).

Kalbin büyüklüğü türler ve ırklar arasında önemli ölçüde değişiklik gösterse de genellikle vücut ağırlığının %0,75'ini oluşturduğu bilinir ve tipik olarak küçük türlerde ve ırklarda nispeten daha büyüktür (Dyce ve diğerleri, 2009).

Perikardiyum ile örtülü olan kalbin apexi perikardiyum içinde serbest bulunmakta ve perikardiyal boşluk içinde kalbin hareketi sırasında hareketini kolaylaştırmak için az miktarda sıvı bulunmaktadır (Reece ve Rowe, 2017).

Kalbin atriyoventriküler kapaklarından sağ atrium ile sağ ventrikül arasında bulunan kapağı triküspit olarak, sol atrium ile sol ventrikül arasında bulunan kapak ise mitral kapak (biküspit) olarak adlandırılır (Reece ve Rowe, 2017). Mitral kapak anterior ve posterior olmak üzere iki yaprağa sahiptir (Alves ve diğerleri, 2008; Frater ve Ellis, 1961). Triküspid kapak ise köpeklerin %68'inde iki, dört ya da beş yaprağa sahip olabileceğini fakat temel olarak septal ve parietal olarak iki yaprağa sahip olduğu bildirilmiştir (Alves ve diğerleri, 2008; Frater ve Ellis, 1961). Bu atriyoventriküler kapaklar, ventriküller kasıldığında atriyum içine kanın geriye dönmesini engellemektedir (Reece ve Rowe, 2017). Ventriküllerden kanın

atılmasıyla oluşan basınç nedeniyle, atriyoventriküler kapaklar atriya çevrilebilir. Bu durum yaprakların bir ucundan serbest kenarına uzanan ve diğer ucundan miyokard papiller kaslarına bağlanan *Chorda tendinea*'lar ile önlenmektedir. Ventriküllerden çıkan kanın geri akışı ise ventrikül ve arterlerin arasında bulunan aortik ve pulmoner semilunar kapaklarla önlenmektedir (Reece ve Rowe, 2017).



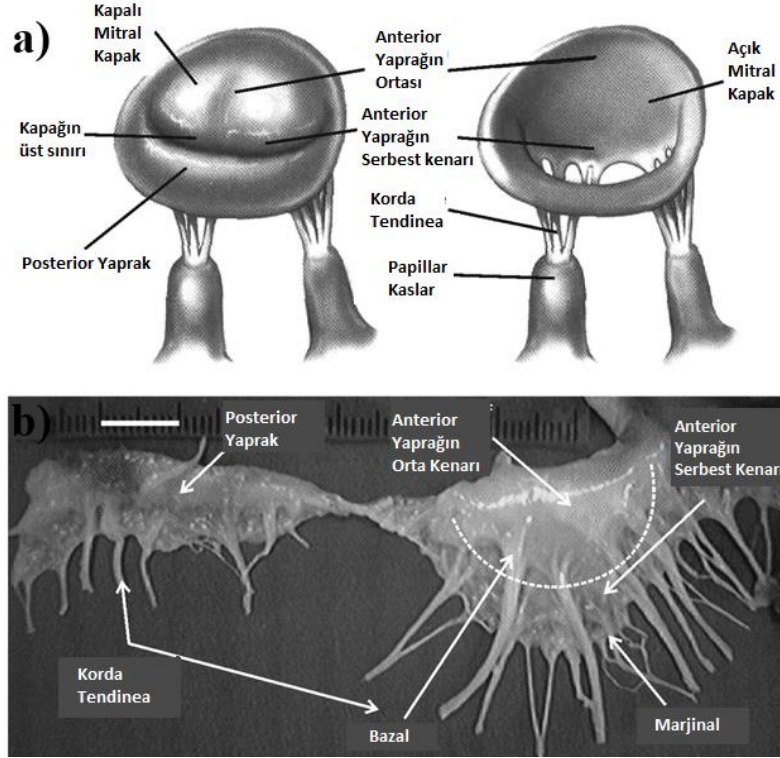
Şekil 2. Kalbin anatomik yapısı (Bailey, 2023).

2.2.1. Mitral Kapağın Anatomisi

İnsan ve diğer memeli türlerine benzer şekilde köpeklerde mitral kapaklar, annulus, farklı şekil ve büyüklükte iki yaprak (anterior ve posterior), *Chorda tendinea* ve papiller kaslardan oluşmaktadır (Şekil 3a) (Frater ve Ellis, 1961; Walmsley, 1978). Normal bir kapağın görünümünde yapraklar çok ince ve şeffaftır (Grande-Allen ve diğerleri, 2004).

Sol atriyumun ve sol ventrikül duvarına bağlandığı noktaya mitral annulus denir ve kardiyak siklus sırasında boyutu ve şekli değişen dinamik bir yapısı bulunmaktadır (Glasson ve diğerleri, 1996). Elastin ağı, yoğun kollejen lifler ve kıkırdak içeren fibröz yapıdaki bu halka kalbin iskeletinin bir parçasını oluşturmaktadır (Evans, 1993; Fenoglio ve diğerleri, 1972).

Papiller kaslardan köken alan *Chorda tendinea*'lar, mitral yapraklar ile ventrikül duvarı arasındaki bağlantıyı kurmaktadır. *Chorda tendinea*'lar mitral kapak yapraklarının sistol boyunca kapalı ve sabit kalmasını sağlarlar (Borgarelli ve diğerleri, 2011).



Şekil 3. Normal mitral kapak yaprakları ve *Chorda tendinea* (Grande-Allen ve diğerleri, 2004).

2.3. Kalbin Histolojik Yapısı

Dıştan içe doğru epikardiyum, miyokardiyum ve endokardiyum olmak üzere 3 katmanı bulunan kalbin histolojik yapısı her katmanda farklıdır (Bodes ve Martinez, 2023). En iç katman olan endokardiyum da purkinje liflerini içeren subendotel katman, fibroelastik bağ doku tabakası ve tek katlı yassı endotel hücreleri bulunmaktadır (Bodes ve Martinez, 2023).

Miyokardiyum daha kalın bir tabakadır ve kalp kasının boyuna ve enine kesitlerinden oluşmaktadır. Tek çekirdekli enine çizgilenme gösteren kalp kası telleri yan kollarla birbirine bağlanır ve uç uca bağlandıkları yerlere interkalat disk adı verilir (Ergün ve diğerleri, 2015).

Myokardiyum miyositlerden ve bağ doku matriks dokusundan oluşmakta ve her bir myositte hücre zarı (sarkolemma) ile sayısız myofibril (sarkomer) bulunmaktadır (Turgut, 2017).

Epikardiyum kalbin dış yüzeyini kaplayan seröz zardır ve perikardın visseral yaprağıdır; yoğun bağ dokusu ve koroner kan damarlarında yağ birikintileri bulunmakadır ve tek katlı yassı mezotel epitel hücrelerinden oluşur (Bodes ve Martinez, 2023; Ergün ve diğerleri, 2015).

2.3.1. Mitral Kapağın Histolojisi

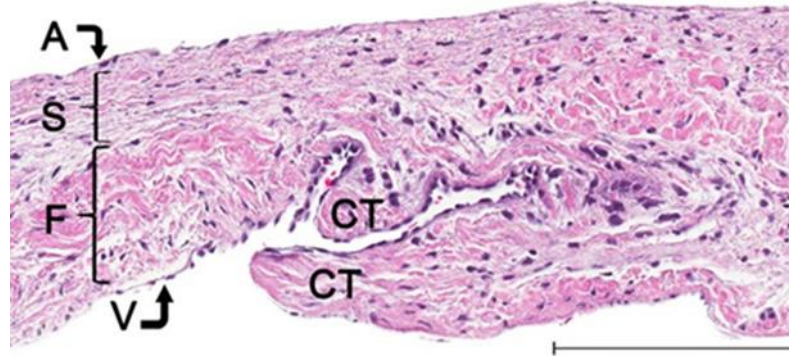
Mitral kapak yaprakları ekstraselüler matriks yapısı ve işlevselliği bakımından birbirinden farklı dört katmandan oluşmaktadır (Fox, 2012). Bu katmanlar atriyalis, spongiosa, fibrosa ve ventrikularis olarak sıralanır (Şekil 4). Kapağın en kalın tabakası olan fibrosa katmanıdır ve atriyalis, spongiosa, ventrikulariste bulunan gevşek kollajenin aksine daha yoğun ve çevresel olarak hizalanmış kollajenden oluşmaktadır (Connell ve diğerleri, 2012).

Atriyalis katmanı mitral yaprağın akımın geçtiği iç tarafında ince bir tabakadır ve elastin liflerinin üzerinde bulunan endotelial hücrelerle kaplıdır; spongioza katmanı glikozaminoglikanlar, proteoglikanlar ve gevşek, ince kollajen liflerinden oluşur ve anulustan yaprakların serbest kenarına kadar uzanmaktadır; fibroza tabakasında anulusun proksimali ile *Chorda tendinea*'ların distalinin merkezine kadar devam eden yoğun, çevresel olarak yönlendirilmiş kolajen lif tabakası bulunmaktadır; ventriküler tabaka ise sol ventriküle bakan, endotel ile kaplanmış elastik ve kollajen lifleri içeren atriyalise benzer ince bir tabakadan oluşmaktadır (Şekil 4) (Fox, 2012).

Mitral kapak yapraklarının fibrozadaki yoğun kollajen gerilme kuvveti, diğer katmanlardaki gevşek kollajen ve yüksek glikozaminoglikan (GAG) içeriği, yapraklara basınç kuvveti sağlamaktadır (Connell ve diğerleri, 2012). Mitral kapağın atriyalis tabakası, elastin proteinden zengindir ve bu yapı kardiyak döngü sırasında orijinal deforme olmayan şekline geri dönmesine izin vermektedir (Latif ve diğerleri, 2005).

Spongiosa katmanında yüksek konsantrasyonda GAG, hyalüron ve hidrolize kondroitin/dermatan sülfat proteoglikanları bulunur; ayrıca bu yapılar kapak için basınç kuvveti sağlamaktadır (Stephens ve diğerleri, 2008).

Mitral kapak yapraklarının ventrikülaris tabakası, diğer katmanlarla karşılaştırıldığında çok incedir ve elastik liflerle düzenli aralıklıdır, çevresel olarak yönlendirilmiş kolajen lifler içermektedir. Yüksek derecede kollajen içeren bölgeler, bu fibrillere mekanik destek sağlayan lösince zengin küçük proteoglikan (SLRP) içermektedir (Connell ve diğerleri, 2012; Latif ve diğerleri, 2005).



Şekil 4. Mitral kapak dört katmandan oluşur. Atriyumdan ventriküler yöne (yukarıdan aşağıya) katmanlar; A, atriyalis; B, spongioza; F, fibroza; V, ventrikülaris; CT, *Chorda tendinea* (Fox, 2012).

Chorda tendinea 'lar, mitral kapakçık aparatının işleyişi için kritik bir bileşendir. Bu kordalar kapak yapraklarının altını sol ventriküler duvar boyunca papiller kaslara bağlamaktadır. Sol ventrikül sistol sırasında kontraksiyondayken, papiller kaslar da kontraksiyon olur ve sırasıyla kordalar mitral kapağa mekanik destek sağlamaktadır. Yüksek basınca sahip sol ventrikülerin sistol sırasında kapanmayı sürdürmelerine yardımcı olur ve kordalara uygulanan yüksek gerilme stresine dayanmak için yüke doğru yönelen yüksek miktarda kolajen liflerinden oluşmaktadır. Yapraklarda olduğu gibi, bu kollajen bölgeleri de decorin ve biglycan gibi SLRP'ler açısından zengindir (Connell ve diğerleri, 2012). Kordada bulunan GAG'lar çoğunlukla SLRP'lerde bulunanlardan oluşur ve bol miktarda iduronat ve 4-sülfatlanmış-N-astilagalaktosamin içermektedir (Grande-Allen ve diğerleri, 2004). Kordalar ayrıca dış kılıflarında az miktarda elastik lifler içermektedir (Akhtar ve diğerleri, 1999).

Mitral kapaklar anulusdan serbest kenarlara kadar işlev görür. Örneğin, anterior yaprağın pürüzlü bölgesi ile açık bölgesi arasında belirgin bir fark vardır. Pürüzlü bölgede yaprakların kordal bağları bulunurken, açık bölgede kordal bağ bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda, bu bölgeler sırasıyla mitral kapak serbest kenarı ve mitral kapağın anterior

yaprağının orta kenarı olarak tanımlanmıştır (Şekil 3b-yukardaki). Anterior yaprağın merkezi, kapağın gerilme yapısını korumaktadır (Stephens ve diğerleri, 2008); yaprağın serbest kenarı ile karşılaştırıldığında, anterior yaprağın merkezi daha kalın bir fibrosa tabakası içerir ve daha düşük bir GAG konsantrasyonuna sahip olduğu bilinmektedir (Connell ve diğerleri, 2012; Stephens ve diğerleri, 2008, 2010).

Kapaklar arasında üçgen şeklinde konnektif doku alanı olan trigonum fibrosum bulunmaktadır ve bu yapılar, interventriküler septumun fibröz kısmı ile birlikte, kardiyak kas için bir bağlantı yeri sağlamakta ve kalp iskeleti olarak adlandırılmaktadır (Bodes ve Martinez, 2023). Hayvanın türüne ve yaşına bağlı olarak, kalp iskeleti yoğun düzensiz bağ doku (domuz ve kedi), fibrokartilaj (köpek), hiyalin kıkırdak (at) veya kemik (büyük ruminantlarda ossa cordis) içerebilir (Bodes ve Martinez, 2023).

2.3.2. Dejeneratif Mitral Kapak Hastalığının Histopatolojisi

Histopatolojik bulgular arasında, spongiosa katmanının belirginleştiği ve kollajen liflerinin fibroza tabakasında düzensiz olduğu bağ dokusunun arttığı yerlerde karakteristik olarak patolojik zayıflama ve hasara işaret eden miksamatoz dejenerasyon bulunmaktadır (Black ve diğerleri, 2005). Etkilenen kapaklarda mukopolisakkarit ve glikozaminoglikan artmasıyla birlikte kolajen birikiminin bozulması görülmektedir (Hadian ve diğerleri, 2010; Black ve diğerleri, 2005).

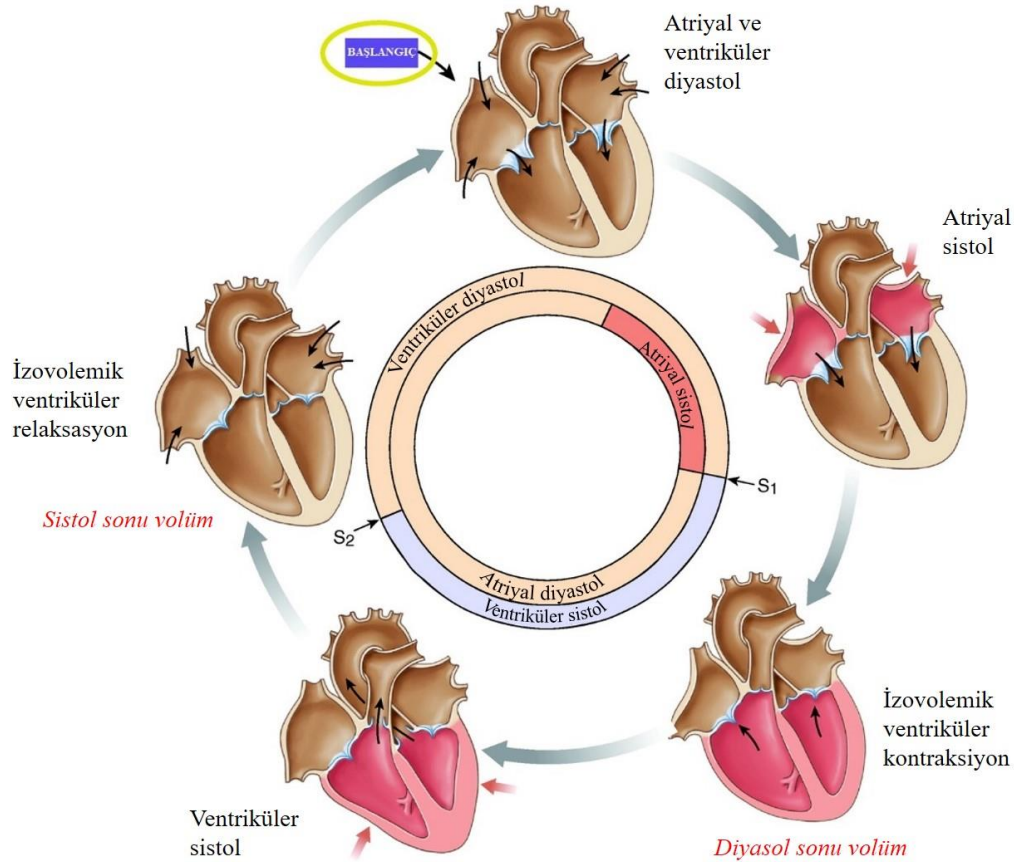
Kapak yüzeyini kaplayan endotel hücrelerin karakteristik bulguları arasında pleomorfizm ve epitel hücrelerinde hasar bulunmaktadır ve en yaygın olarak kapak yapraklarının kenarlarında görülen endotel hasarı, endotel hücrelerin bölgesel kaybına, dolayısıyla altta yatan bazal membranları veya subendotelial matriksi açığa çıkarabilir (Corcoran ve diğerleri, 2004).

Sol kalp odalarında histopatolojik bulgular hem ekstraselüler matriksin hem de miyositlerin bileşim yerlerinde ve yapısındaki değişiklikleri içermektedir ancak bu değişikliklerin hücresel ve moleküler yapısı tam olarak anlaşılammıştır. Bununla birlikte köpeklerde miksamatoz mitral kapak hastalığının (MMKH) ileri evrelerinde hem miyokardiyal fibroz hem de intramiyokardiyal arteriyoskleroz özellikle papiller kaslarda tanımlanmıştır (Falk ve diğerleri, 2006; Falk ve Jönsson, 2000).

2.4. Kalbin Fizyolojisi

Atriyoventriküler kapakların kapanması ile sistol başlar ve semilunar kapaklar kapanıncaya kadar bu faz devam etmektedir (Şekil 5). Sistolden sonra başlayan diyastolde ise ventriküler dolun fazı görülmektedir. Bu faz aortik ve pulmoner semilunar kapakların kapanması ile başlamakta ve ventriküler dolun sonunda atriyoventriküler kapakların kapanmasıyla bitmektedir (Turgut, 2017).

Atriyal sistol ise relaksasyon sırasında ventriküler basıncın atriyal basıncın altına düşmesiyle atriyoventriküler kapakların açılmasıyla dolun başlamaktadır (Şekil 5). Atriyal sistol öncesi ventriküller pasif olarak, daha sonra aktif atriyal sistolle diyastol sonunda maksimum kan volümünü (EDV, diyastol-sonu volüm) sağlayacak şekilde dolmaktadır. Atriyoventriküler kapaklar yükselen ventriküler basıncın bir sonucu olarak dolunun sonunda kapanır (Turgut, 2017).



Şekil 5. Kardiyak döngü ve terminolojisinin gözden geçirilmesi (Silverthorn, 2022).

2.4.1. Mitral Kapağın Fizyolojisi

Mitral kapağın fonksiyonu, diyastol sırasında sol atriyumdan sol ventriküle kanın akışını yönlendirmek ve sistol sırasında kanın sol atriyuma geri akışını önlemektir. Bunu yapmak için mitral kapak kompleksi, atriyal ve ventriküler kaslarla birlikte tüm bileşenlerin senkronize bir şekilde çalışması gerektiği vurgulanır (Ho, 2002). Mitral kapak, atriyal ve ventriküler yüzeyler üzerindeki basınçların dinamik etkileşiminin sonucunda mitral orifisyumu açıp ve kapatmaktadır. Bu basınç değişiklikleri atriyum ve ventrikül üzerindeki çok çeşitli etkilerin sonucu olduğundan, kalp döngüsünde mitral kapağın açılması ve kapanmasının zamanlaması vardır (Silverman ve Hurst, 1968).

1. Sol atriyal sistol sırasında basınç dalgası sol ventriküle yayıldıkça, sol ventrikül basıncı atriyum içindeki basınçtan aniden daha fazla duruma gelir, kapağın tekrar açılmaması için ventriküler sistol ile atriyal sistolün optimal zamanlaması gerekmektedir (Silverman ve Hurst, 1968).

2. Atriyal kasılma kuvveti mitral orifisyum boyunca bir jet akımı üretmektedir. Jet akımı, kapakları çeken kuvvetlerle kapaklar üzerinde kanı dışarıya çeken negatif basınç alanı oluşturur. Kanın atriyal jet tarafından ventriküle verilirken oluşan girdap akımları, kapağın kapanmasına yardımcı olan yaprakların ventriküler yüzeyi üzerine bir kuvvet uygulamaktadır (Silverman ve Hurst, 1968).

3. Papiller kaslar sistolün başlangıcında kasılır, miyokard kapak yapraklarını sol ventrikül kaviteye dikey yöne çekmeden önce kasılır. Her papiller kastan her iki yaprağa uzanan *Chorda tendinea* desteği, yaprakları bir araya getirmektedir (Silverman ve Hurst, 1968).

4. İzovolümetrik ventriküler kasılma sırasında yükselen intraventriküler basınç, yaprakları yukarı doğru birbirine yapıştırarak şişirir. Mitral orifisyumu çevreleyen kas, mitral orifisyumu kasarak ve daraltarak kapağın kapanmasına da katkıda bulunmaktadır (Silverman ve Hurst, 1968).

Atriyal-ventriküler ayrışma veya erken ventriküler kasılmalarda olduğu gibi yanlış zamanlanmış bir atriyal kasılma veya atriyal fibrilasyonda olduğu gibi atriyal sistol kaybı, mitral regürgitasyona sebep olabilir. İzovolümetrik kontraksiyon, sol ventrikül basıncındaki ilk artışla başlar ve aort kapağının açılmasıyla sona ermektedir (Silverman ve Hurst, 1968).

Atriyal sistol ile sol ventriküle atılan kan hacmi, diyastolik sol ventrikül liflerin uzunluğunu arttırır ve sol ventrikül kasılma kuvvetini ve hızını arttırmaktadır. Sonuçta, sol ventrikül kasılmasının hızı artmış izovolumetrik kasılma süresini kısaltır. Diyastolik dolum sırasında, sol ventrikül uzar ve yapısı kabaca silindirik hale gelmektedir. Papiller kasların ve kalp trabeküllerinin kasılmasıyla mitral anulus üzerine uygulanan kuvvet, atriyoventriküler kavşağı sol ventrikülün uzunlamasına eksenini kısaltarak ventrikülleri apekse doğru çekmektedir (Silverman ve Hurst, 1968).

Miyokardın geri kalanı henüz kasılmadığından ve kan hacmi değişmediğinden, ventrikülün uzunlamasına ekseninin kısılması sol ventrikül duvarlarının şişmesine ve daha küresel bir konfigürasyona neden olmaktadır. Ventriküller sistol sırasında papiller kasların sürekli kasılması, yükselen ventriküler basınç sol atriyumda yukarı doğru püskürtüldükçe *Chorda tendinea*'lar gerilir ve mitral yaprak kenarlarını bir arada tutar. İzo-volümetrik kasılma aşaması, sol ventrikül apeksten tabana doğru kasıldıkça kanın hızlı atımı şekillenir. Sol ventrikül basıncı aort basıncını aştığında aort kapağı açılır. Kalbin tabanının inişi ve atriyal basıncın düşmesi, pulmoner damarlardan sol atriyumda doğru basıncı arttırmakta ve santral venöz dönüşü hızlandırmaktadır. Ventriküler ejeksiyonun ikinci kısmında, pulmoner venlere kanın girişi sol atriyal basıncı yükseltmektedir (Silverman ve Hurst, 1968).

Atriyal basınç ventriküler basıncı aştığında mitral kapak açılır. Mitral kapakçığın ikinci kalp sesiyle paralel olarak açılma süresi, ventriküler gevşeme oranından, sol atriyum ile sistol sonu sol ventrikül basıncı arasındaki basınç farkından ve mitral kapakçığın hareketliliğinden etkilenmektedir. Atriyal kanın bu hızlı girişi tekrar sol ventrikülü uzatarak mitral annulusu ve mitral yaprakları önceki mesafelerine döndürür. Mitral anulusun yükselişi, mitral orifisium boyutunu ve dolayısıyla diyastolik dolum oranını azaltmaktadır (Silverman ve Hurst, 1968).

2.5. Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Köpeklerde MR'nin ana nedeni, daha önce mitral endokardiyoz veya miksomatoz dejenerasyon olarak bilinen dejeneratif mitral kapak hastalığıdır (DMKH) (De Madron, 2016). Miksomatous dejenerasyonuna bağlı gelişen kronik mitral kapak hastalığı ise, köpeklerde en sık görülen kardiyovasküler hastalık olarak bildirilir (Borgarelli ve Buchanan, 2012) ve 1975 de köpeklerde konjestif kalp yetmezliğine neden olduğu bildirilmiştir (Jarcho, 1975). Miksamatoz mitral kapak hastalığının insanlardaki mitral kapak prolapsusu (MKP) ile

birçok benzerliği vardır ve bu nedenle bu hastalık için model önerilmiştir (Pedersen ve Häggström, 2000; Pomerance ve Whitney, 1970).

Borgarelli ve Buchanan (2012)'de 1935'de Munich tarafından kapak hastalığı (Endokarditis valvularis) 100 köpekte üzerine yapılan tez çalışmasında, kronik kapak hastalığında mitral kapağın (%27) primer olarak etkilendiğini genellikle kronik triküspit kapak hastalığı (%54) ile kombinasyon halinde görüldüğünü bildirmiştir.

Whitney 1967'de MMKH lezyonlarını, *Chorda tendinea* tutulumu olmayan mitral kapak yapraklarının küçük nodüler kalınlaşmasından (Tip 1 ve 2), kapak yapraklarının daha şiddetli kalınlaşması ve şişkinleşmesi (Tip 3), *Chorda tendinea*'ların kalınlaşması ve ruptura kadar ilerlemesi (Tip 4) olarak 4 tipte sınıflandırmıştır (Whitney, 1967).

Mitral kapak yetersizliği ve mitral kapak prolapsusu, MMKH'nin sonuçlarıdır (Adams ve diğerleri, 2010), ancak mitral kapak prolapsusu değişen stres faktörleri nedeniyle kapak kalınlaşması patolojisine katkıda bulunabileceği de ileri sürülmüştür.

Primer mitral regürjitasyon valvuler patolojilerden meydana gelmektedir (De Madron, 2016); kapak lezyonu, kalınlaşması, *Chorda tendinea*'larının rupturu, hareket anormallikleri (prolapsus ve sabit olmayan yaprakçık) (Bonagura ve Schober, 2009).

Sekonder mitral regürjitasyon mitral anulus dilatasyonu (De Madron, 2016), sol kalp dilatasyonuna bağlı olarak kapakların anormal şekilde kapanmasıdır (Ahmed ve diğerleri, 2009).

Dejeneratif mitral kapak hastalığı köpeklerde en sık görülen edinsel kapak hastalıklarının başında gelmektedir ve tüm kalp hastalıklarının %75-80'ini oluşturduğu bildirilmiştir (Häggström ve diğerleri, 2005). Bu hastalığın etiyojisi tam olarak tespit edilememesine rağmen, genetik faktörlerin büyük rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda bu hastalığın prevalansı %14 (Cavalier King Charles Spaniel dışındaki ırklar) ile %40 (Cavalier King Charles Spaniel) arasında değişmektedir (Chetboul ve diğerleri, 2004). Prevalans yaşla birlikte artar (Chetboul ve diğerleri, 2004; Serfass, 2006) ve 11 yaşın üzerindeki Cavalier King Charles Spaniel ırkının neredeyse %100'ünü etkileyebilir (Chetboul ve diğerleri, 2004).

Büyük ırklardaki DMKH'nin özellikleri bazı yönlerden küçük köpeklerden farklıdır ve (De Madron, 2016) ve yaş üzerine yapılan araştırmalarda ise mitral kapak hastalıklarının ortalama görülme yaşını $10,5 \pm 2,7$ yıl (Wesselowski ve diğerleri, 2015), başka bir çalışmada ise $10,6 \pm 2,6$ yıl olarak saptanmıştır (Borgarelli ve diğerleri, 2008). Erkeklerde dişilere oranla

mitral kapak hastalıklarının daha fazla ve daha erken yaşta görülebildiği gözlemlenmiştir (Olsen ve diğerleri, 2003).

2.6. Patoloji ve Patofizyolojiler

Endotel hücrelerinin hastalıklı bölgelerde hasar görmesi veya hastalığın ilerlemesi için eksikliği önemli bir rol oynamaktadır çünkü endotel hücrelerinin subendotelyal hücrelerle (örn. kapak interstisyel hücreleri) geniş bir şekilde bağlantı kurduğu bilinmektedir. Endotel hasarı, potansiyel olarak subendotelyal kapak intersitisyel hücrelerinin fibroblast fenotipinden daha aktif miyofibroblast ve düz kas hücresi fenotiplerine dönüştürülmesinde rol oynayan endotelin-1 gibi vazoaktif peptitlerin salınımını indüklemektedir (Black ve diğerleri, 2005; Corcoran ve diğerleri, 2004; Mow ve Pedersen, 1999).

Kapak intersitisyel hücrelerin dönüşümü serotonin tarafından başlatıldığı ve serotoninin serum konsantrasyonlarının Cavalier King Charles Spaniel köpeklerinde diğer bazı ırklardan köpeklerle göre daha yüksek görülür ve ayrıca mitral kapakta ve DMKH olan köpeklerinde sol ventrikül miyokardiyal dokusu artmaktadır (Cremer ve diğerleri, 2014).

İnsanlarda ise karsinoid sendrom (enterokromofin hücre neoplazisi) ile ilişkili çok yüksek dolaşımdaki serotonin düzeylerinin valvulopatiji indüklediği iyi bilinmektedir (Gustafsson ve diğerleri, 2008). Karsinoid valvülopati ise uzun süreli serotonin enjeksiyonları yapılan farelerde de yapılan çalışmalarda gösterildiği üzere patolojik olarak miyofibroblast proliferasyonu, fibrozis ve miksomatous matriks birikimi ile karakterize edilen kapak yüzeyinde plak oluşumu olarak tanımlanmıştır (Droogmans ve diğerleri, 2009; Gustafsson ve diğerleri, 2008).

2.6.1. Dejeneratif Mitral Kapak Hastalığı

Köpeklerde miksamatöz mitral kapak hastalığı, kronik dejeneratif kalp kapağı hastalığıdır. MMKH'nin erken safhaları makroskopik olarak mitral kapak yapraklarının kalınlaşması ve ilişkili *Chorda tendinea*'larının kalınlaşması ve uzaması ile karakterizedir (Kogure, 1980; Pomerance ve Whitney, 1970). Mitral kapağın patolojik değişiklikleri, sistol

sırasında kapak yapraklarının yetersiz bir şekilde birleşmesi ile MR olarak adlandırılan kapağın sızdırmasına yol açtığı bilinmektedir (Whitney, 1974).

Miksomatöz mitral kapak hastalığında en sık sol atriyoventriküler veya mitral kapağı etkilenmektedir ve sağ atriyoventriküler kapakta (triküspit) tutulumu görülmektedir (Borgarelli ve Buchanan, 2012). Hastalığın gelişiminde değiştirilmiş mekanik uyarılarla tetiklenen serotonin sinyal yolunun olası bir rolünü desteklediği görülmektedir (Ljungvall ve diğerleri, 2013; Orton, 2012; Oyama ve Levy, 2010). Tansiyon mekanosensörlerinin aktivasyonu, ana serotonin sentezleyen enzimin, triptofan hidroksilaz 1'in ekspresyonunun lokal olarak artması ve bu nedenle, kapakçıkların seviyesindeki serotoninin otokrin üretiminde tahmin edilen bir artışla ilişkilendirilmiştir (Aupperle ve Disatian, 2012; Cremer ve diğerleri, 2015).

Miksamatöz mitral kapak hastalığından etkilenen kapaklarda selülerlik ve matriks birikimi arttığı bildirilmiştir (Aupperle ve Disatian, 2012; Orton ve diğerleri, 2012; Oyama ve Levy, 2010). Valvüler interstisyel hücreler fenotipini değiştirerek daha myofibroblast tipine dönüşür, kollajenolitik enzimler ve matriks metalloproteinazları giderek daha fazla eksprese edilir (Lacerda ve diğerleri, 2012) ve glikozaminoglikanlar spongioza tabakasına sızarak kollajen lif uyumunu bozar. Bununla birlikte bu değişiklikler kapağın biyomekanik özelliklerini ve maruz kaldığı kuvvetlere dayanma kabiliyetini de bozmaktadır (Richards ve diğerleri, 2012). Kötü olarak etkilenen mitral kapaklar kalın ve nodüler görülür ve lezyonların şiddeti ile dağılım derecesi yaşa bağlıdır (Pomerance ve Whitney, 1970). Lezyonlar genellikle, kapakçıkların serbest kenarlarında nodüller olarak başlar (Resim 1) ve sonunda kapakların ve *Chorda tendinea*'nın daha geniş alanlarını birleştirirerek kapakçık koaptasyonunu bozar ve MR'ye neden olur (Menciotti ve Borgarelli, 2017).

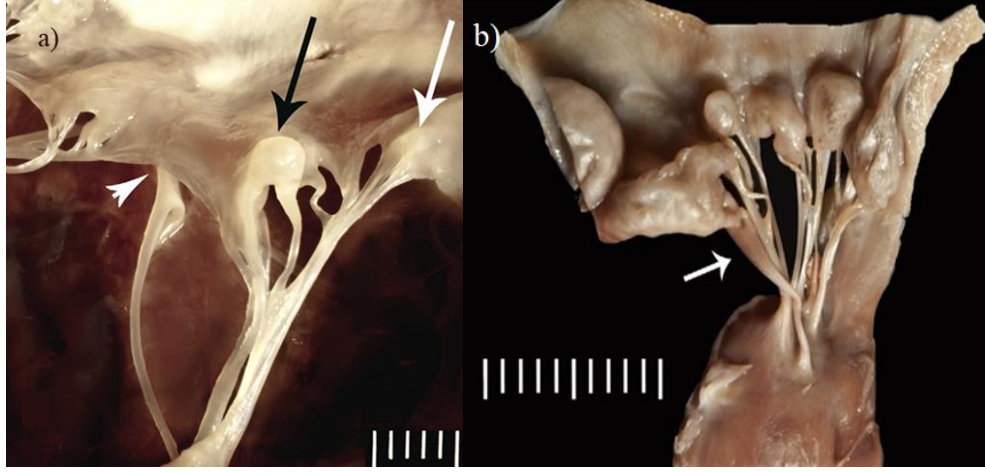
Dejeneratif mitral kapak hastalığı, kapakçık yaprakçıklarının serbest kenarlarında nodüllerin ortaya çıkmasıyla birlikte, *Chorda tendinea*'larının kalınlaşması ile karakterizedir (De Madron, 2016). Nodüller büyürken, kaynaşabilir ve mitral kapağın genel olarak kalınlaşmasına neden olabilirler (Kogure, 1980; Whitney, 1974). Cavalier King Charles Spaniel köpeklerinde 13. ve 14. kromozomlar üzerinde bulunan iki lokusun dejeneratif mitral kapak hastalığının erken başlaması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Madsen ve diğerleri, 2011).



Resim 1. 8 yaşlı, Cavalier King Charles Spaniel ırkı bir köpeğe ait kalınlaşmış anterior mitral kapak yaprağının görünümü (Borgarelli ve Buchanan, 2012).

Kronik miksomatoz dejenerasyon ile ilişkili mitral kapak aparatı mitral kapak aparatının her bir bileşeni hem bağımsız hem de sinerjistik roller oynar ve kapağın etkinliğini koruyan fonksiyonlara katkıda bulunmaktadır. Bu aparatı etkileyen patolojik değişiklikler kapak mekaniğini kısıtlar, sıvı dinamiklerini etkiler ve kapak yetersizliğini desteklemektedir (David, 1994; Nielsen ve diğerleri, 2003; Obadia ve diğerleri, 1997; Perloff ve Roberts, 1972). Bu faktörler arasında mitral kapak yapraklarına etki eden gerilme ve koaptasyonu sağlayan kuvvetlerin yanı sıra anular boyutu, papiller kas pozisyonunu ve trans-valvüler basıncı etkileyen kuvvetler de önemlidir (Obadia ve diğerleri, 1997). Anulus şeklindeki dilatasyon mitral yetersizliğinin önemli bir belirleyicisidir ve fonksiyonel mitral regürjitasyonda papiller kas yer değiştirmesi arasındaki patofizyolojik etkileşimi araştırmak için tasarlanan in vitro modeller, annulusun normal boyutun 1,75 kat büyütüldüğünde apikal posterolateral papiller kas yer değiştirmesinin (sol ventrikül dilatasyonunu simüle edilerek) belirgin şekilde artmış mitral regürjitasyonu arttırdığını gösterilmiştir (Obadia ve diğerleri, 1997).

Whitney mekanizması ile de açıklanan MMKH lezyonlarını, yaprak kenarlarında değişen aşamalara sahip hafif kalınlıkta, farklı opaklıkta ve düzensiz alanları mevcuttur ve *Chorda tendinea* özelliği bozulmuş görünümde (Resim 2a). Lezyonların tip IV patolojisinde ise kapak yapraklarında büyük bir bozulma ve balonlaşma görünümü de mevcut olabilir ve *Chorda tendinea*'ların bazılarında proksimal olarak kalınlaşmada (ok) gösterilmiştir (Resim 2b) (Fox, 2012).



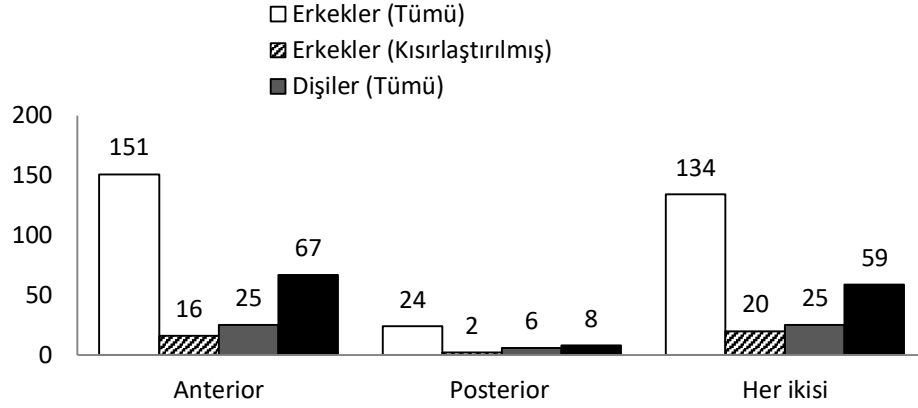
Resim 2. a)Whitney tip I (beyaz ok) ve II (siyah ok) patolojisine uyan miksomatöz mitral kapak yapraklarının görünümü. b) Lezyonların Whitney tip IV patolojisinde görünümü (Fox, 2012).

Ehlers-Danlos-Sendromu, osteogenez imperfekta, Marfan sendromu ve Stickler-Sendromu gibi bağ dokusu bozuklukları, insanlarda miksamatöz kalp hastalıklarıyla ilişkilendirdiği bildirilmiştir (Boudoulas ve diğerleri, 1989; Deveroux ve diğerleri, 1989).

2.6.2. Mitral Kapak Prolapsusu

Mitral kapak prolapsusu (MKP) köpeklerde yaygın olarak görülmektedir (3 yaş üstü Cavalier King Charles Spaniel ırkında %97) (Pedersen ve diğerleri, 1999). Sistol sırasında mitral kapak anulus düzleminin sınırında bir veya iki yaprakçığın kubbeleşmesi ile karakterize bir durumdur (De Madron, 2016). *Chorda tendinea* rupturu ile birlikte görüldüğünde etkilenen yaprakçığın tamamı veya bir kısmı genellikle sistolde sol atriyum içine yayılmaktadır (Serres ve diğerleri, 2007a).

Köpeklerde MKP'nin etkilenen kapağa ve cinsiyete göre dağılımı (Şekil 6); %48,4'ü anterior mitral yaprakçığı, %7,1'i posterior yaprakçığı ve %44,5'i her iki yaprakçığı içermektedir (Terzo ve diğerleri, 2009). İnsanlarda posterior kapakçığın en sık etkilenmesinin aksine köpeklerde anterior yaprakçığın posterior yaprakçığa göre iki katı daha büyük olmasından kaynaklanmaktadır (Chetboul, 2004).



Şekil 6. Mitral kapak yaprağına tutulumunun cinsiyete göre dağılımı (düzenlenerek alıntı Terzo ve diğerleri, 2009).

Mitral kapak hastalığı ve mitral kapak prolapsusu olan 537 köpeği içeren bir çalışmada, mitral kapak prolapsusun şiddeti, mitral regürgitasyonun evresi ile Uluslararası Küçük Hayvan Kalp Sağlığı Kurulu (ISACHC) klinik sınıfları arasında anlamlı bir ilişkisi bulunduğu bildirilmiştir (ISACHC, 1994; Terzo ve diğerleri, 2009). Çalışma kapsamına alınan hayvanların %48'inde anterior yaprağın prolapsusu, sadece %7'de posterior yaprağın prolapsusu görüldüğü ve %45'inde her iki yaprağın da prolapsusu saptandığı bildirilmiştir (Terzo ve diğerleri, 2009). Böyle bir dağılım, insanlarda posterior yaprakta daha sık görülürken, sadece anterior yaprakta daha nadir görüldüğü bildirilmektedir (David ve diğerleri, 2005).

Mitral kapak prolapsusunun risk faktörü olarak otozomal dominant veya poligenik bir anormallik gibi kalıtsal durumlar bildirilmiştir (Jacquet-Davis, 1995; Wilcken, 1992) ve genellikle ailesel geçiş gösterdiği bildirilmiştir (Deveroux ve diğerleri, 1989).

2.6.3. *Chorda Tendinea* Rupturu

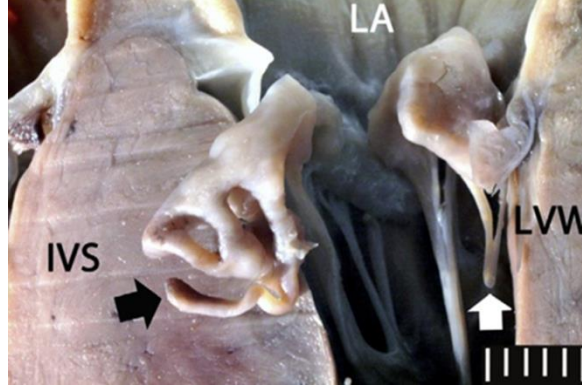
Mitral kapağın *Chorda tendinea*'ları, mitral kapağın sistolik kapanmasına katkıda bulunarak mitral yaprakçıkların sistol sonu pozisyonunu ve gerginliğini belirlemektedir (O'Gara ve diğerleri, 2008). Dejeneratif mitral kapak hastalığı, önceden var olan mitral regürgitasyonun ilerlemesine sebep olan *Chorda tendinea* rupturuna yol açabilir. Mitral

regürjitasyonun Şiddeti ise etkilenen *Chorda tendinea* 'larının türüne (primer veya sekonder) bağlı olarak hafif veya Şiddetli olabilir (De Madron, 2016).

Chorda tendinea rupturu (KTR), dejeneratif kapak hastalığının komplikasyonu olduğu bildirilir. Ruptur genellikle birinci dereceden (marjinal) kordaları içermektedir ve etkilenen yapılar kalınlaşmış ve düzensizdir (Fox, 2012). Bununla birlikte Etkilenen *Chorda tendinea* 'ların bağlantı noktalarında yırtılmalar görölmektedir. Çoğu ruptur mitral kapak yapraklarının proksimal üçte birinde ya da yarısında meydana gelmektedir. Etkilenen kollajen demetlerinde hyalin birikimi olur, zayıflar ve düzensiz hale gelir, ileri vakalarda lipit birikimi ile parçalandığı bildirilmiştir (Fox, 2012).

Primer *Chorda tendinea* rupturu mitral kapak yaprakçıklarından birinin gerginliğinin total kaybına yol açabilir ve daha sonra sabitliği bozulmaktadır (De Madron, 2016). Bu durum genellikle bayılma ve/ veya akut konjestif kalp yetmezliği ile mitral regürjitasyonun ani Şiddetlenmesine yol açmaktadır. Bununla birlikte asemptomatik hastalarda sekonder veya tersiyer *Chorda tendinea* rupturu tesadüfen saptanabilir ve genellikle ruptur olan *Chorda tendinea* 'ları iki boyutlu (2D) ekokardiyografi kullanılarak görölebilmektedir (De Madron, 2016; Jacobs ve diğerleri, 1995; Serres ve diğerleri, 2007a). Dejeneratif mitral kapak hastalığı bulunan 706 köpek üzerinde yapılan bir çalışmada, Şiddetli mitral regürjitasyonun olguların %16'sında primer *Chorda tendinea* rupturu saptanmıştır (Serres ve diğerleri, 2007a). Aynı çalışmada *Chorda tendinea* rupturu olan olguların büyük çoğunluğunda (%96,5) mitral kapağın anterior yaprağına bağlı olduğu, sadece %3,5'inde posterior yapraklarda gözlendiği bildirilmiştir. Etkilenen hayvanların çoğunda (%75) mitral regürjitasyonun genellikle Şiddetli ve semptomatik olduğu gözlenmiştir (Serres ve diğerleri, 2007a). KTR bulunan köpeklerde, sol atriyal ve pulmoner venöz basınçlarda belirgin artış, akut pulmoner ödem, pulmoner arter hipertansiyonu ve sağ taraflı kalp yetmezliğine yol açabilir (Kihara ve diğerleri, 1988; Serres ve diğerleri, 2006).

15 yaşlı, Pomerian köpeğe ait anterior mitral kapak, kalınlaşmış ve düzensiz olarak distorsiyonlu primer (marjinal) *Chorda tendinea* 'ların ve KTR görüntüsü ile birlikte kalınlaşmış, yuvarlak ucu, kalınlaşmış posterior mitral kapak yaprağı görüntüsü Resim 3'te gösterilmektedir (Fox, 2012).



Resim 3. Whitney tip IV patolojisi; siyah ok, *Chorda tendinea* rupturu ve beyaz ok, posterior ruptur görüntüsü (Fox, 2012).

2.6.4. Kronik Mitral Kapak Yetmezliği

Kronik mitral kapak yetersizliği (KMKY), küçük ırk köpeklerde konjestif kalp yetmezliğinin (KKY) en sık nedenidir (Buchanan, 1999; Häggström ve diğerleri, 2004) ve atriyoventriküler kapakların miksomatöz dejenerasyonun ilerlemesiyle görüldüğü bildirilmiştir (Atkins ve diğerleri, 2009). KMKY ile birlikte görülen mitral regurgitasyon, sol atriyum ve sol ventrikülde hacimsel aşırı yüke neden olduğu ve yaygın olarak konjestif kalp yetmezliğine ilerlerlediği bildirilmektedir (Fox, 2012). Yapılan iki çalışmada KMKY daha yaşlı ve küçük köpek ırklarında görüldüğü ve Cavalier King Charles Spaniel ile Dachshund ırklarında prevalansın daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Häggström, 1992; Pedersen, 1996). Kronik mitral kapak yetmezliği, 6-7 yaşındaki Cavalier King Charles Spaniel köpeklerinin yaklaşık %50'sinde ve 10 yaşındaki Dachshund köpeklerinin yaklaşık %50'sinde fark edilmiştir (Häggström, 1992; Pedersen, 1996).

Poligenik kalıtımın öne sürüldüğü bir başka çalışmada KMKY'nin insanlarda mitral kapak prolapsusunun hayvan modeli olduğu bildirilmiştir (Yosefy ve Barak, 2007). Bazı çalışmalarda KMKY poligenik kalıtımı öne sürülmüştür (Lewis ve diğerleri, 2011; Olsen ve diğerleri, 1999; Swenson ve diğerleri, 1996). Erkek köpekler, dişi köpeklerden 1,5 kat daha fazla prevalans oranına sahip olduğu bildirilir (Atkins ve diğerleri, 2009).

Mitral kapakta dejeneratif değişiklikler, mitral kapağın kalınlaşması, yaprakların geri kıvrılma derecesi, kapağın ucundaki nodüller (Resim 4) ve *Chorda tendinea* uzunluğu kronik mitral kapak yetmezliğinin patolojik özellikleridir (Adams ve diğerleri, 2010; Kwart ve

diğerleri, 2002; Neto ve diğerleri, 2018). Kollajen yapısının bozulması ve mitral kapakta glikozaminoglikanların birikmesi de bu hastalıkta sık görülen mikroskopik bir özelliktir (Davies ve diğerleri, 1978; Kogure, 1980). Kronik seyreden mitral kapak yetersizliği, hem sol atriyum hem de sol ventrikülde aşırı hacim yüklenmesine neden olabilir (Suh ve diğerleri, 2016). Ayrıca, sol ventriküldeki artmış diyastolik hacim sol atriyumda aşırı basınç yüküne neden olabilir ve daha sonra, sol atriyumda artan basınç, akciğer damarlarından kanın drenajını engeller ve böylece pulmoner obstrüksiyona neden olmaktadır. Bu durum tedavi edilmediğinde sol ventrikül disfonksiyonu ve kronik kalp yetmezliğini geliştirmektedir (Kihara ve diğerleri, 1988).

Mitral regürjitasyonun ilerlemesiyle; mitral kapak regürjitasyonuna bağlı olarak sol atriyum, sol ventrikül ve kapak annulusunda dilatasyon şekillenmesi ile başlayan bir patofizyoloji bulunmaktadır. Vücudun ihtiyacı olan sirkülasyon karşılanamadığı için erken dönemde atriyal natriüretik peptitler (ANP) salgılanarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) aktive edilir. Bunun sonucunda kan volümü artar ve eksantrik hipertrofi şekillendiği bildirilmektedir (Ware, 2011). Hipertrofi, dilatasyon ve nörohormonal sistem aktivitesinin yanında kalp yetmezliğine neden olan etkenler arasında kollejen lif birikimi ve miyosit hasarında bulunduğu bildirilmiştir (Grossman ve Paulus, 2013).



Resim 4. Köpekte MMKH'ye bağlı nodül ve sol atriyum kalınlaşmasının makroskopik görünümü (Menciotti ve Borgarelli, 2017).

2.6.5. Sol Atriyum Dilatasyonu

Hafif dereceli primer MR, kardiyak boyut veya fonksiyon indekslerinde belirgin bir değişiklik yaratmamaktadır (Larouche-Lebel ve diğerleri, 2019). Bu durumda ileri stroke hacmi korunur ve küçük regurgitant hacim LA tarafından kolayca tolere edilmektedir. Kapak lezyonlarının ilerlemesiyle toplam sol ventrikül stroke hacminde regurgitant kısım artar ancak kardiyak ve kardiyak olmayan (örn., renal, nörohumoral ve vasküler) kompensatör mekanizmalar ileri stroke hacminin korunmasına katkıda bulunmaktadır (Ljungvall ve Häggström, 2017; Nishimura ve diğerleri, 2014)

Sol atriyumun genişlemesi, artan mitral regürjitasyon hacmini tamponlayarak böylece intra-atrilyal basıncın daha düşük kalmasını sağlar ve bu mekanizmayla ciddi MMKH'li köpeklerde ventriküler sistol sırasında kanın LA'ya daha kolay geçmekteği görülmektedir (Höllmer ve diğerleri, 2017). Toplam LV stroke hacminin %75'inden fazlasının, şiddetli MMKH'li köpeklerde sistol sırasında LA'ya atıldığı bildirilmiştir (Kittleson ve Brown, 2003; Ljungvall ve Häggström, 2017). Sol taraflı kardiyak dilatasyon şiddetinin MR şiddeti ile bağlantılı olması MR hacminin sol taraflı kardiyak dilatasyon derecesi için ana belirleyici faktör olduğunu düşündürmektedir (Eriksson ve diğerleri, 2010; Kittleson ve Brown, 2003; Ljungvall ve Häggström, 2017).

Stroke hacminin çıkarılması için LA içine ekstra yol LV son yükünü (LV boşalmasına karşı direnç) azaltırken, artan hacim yükü artan bir ön yüke yol açmaktadır (Ljungvall ve Häggström, 2017; O'Gara ve diğerleri, 2008). Sol ventrikül stroke hacminin retrograd ejeksiyonu erken sistolde başlar ve kısa bir izovolümetrik kasılma süresine yol açar (Eckberg ve diğerleri, 1973; Ljungvall ve Häggström, 2017). Sol atriyum regürjitant hacminin atriyal boşluk içinde absorpsiyonuna izin veren önemli bir işleve sahiptir ve pulmoner vasküler yatağı hipertansiyondan korumaktadır (Kihara ve diğerleri, 1988; Ljungvall ve Häggström, 2017). Artan LA basıncı pulmoner venöz tıkanıklık ve ödem ile sonuçlanır (Nakamura ve diğerleri, 2017). Regürjitan hacminin LA basıncıyla hacmine ve sonuç olarak pulmoner kapillar basınç üzerindeki etkisi LA boyutuna ve LA duvarının uyumuna bağlıdır (Hondo ve diğerleri, 1997). Sonuç olarak, LA uyumu, MMKH'nin ilerleme hızı ile belirlenen hacimsel hacimdeki artış hızı ve hacim aşırı yüküne tepki olarak yeniden şekillenme ile belirlenmektedir. Yavaş ilerleyen MMKH vakalarında, genellikle LA'da şiddetli bir genişleme olurken, pulmoner obstrüksiyon ve pulmoner ödem ise geç gelişmektedir. Ödem ayrıca kronik

pulmoner konjesyonda pulmoner interstisyumun daha etkili bir lenfatik drenajının gelişmesiyle de gecikmektedir (Ljungvall ve Häggström, 2017). Akut olarak artmış MR olan vakalarda, *Chorda tendinea*'larının yırtılmasında olduğu gibi, LA uyumu sağlayamaz, bu da LA'nın ve pulmoner kılcal basıncın hızlı bir şekilde yükselmesine ve sonuç olarak pulmoner obstrüksiyon ve ödemin hızlı bir şekilde gelişmesine neden olur (Ljungvall ve Häggström, 2017). Daha şiddetli MR ve dolayısıyla daha yüksek LA basıncına sahip köpeklerde pulmoner hipertansiyon gelişme riski artmaktadır (Borgarelli ve diğerleri, 2015; Ljungvall ve Häggström, 2017).

2.6.6. Sol Ventrikül Dilatasyonu

Sol ventrikül, ileri strok hacminin kaybı olduğunda diyastol sonu hacmini artırarak telafi eder ve artan dolum basıncını (ön yük) karşılamak için çeşitli kompensatör mekanizmalar devreye girmektedir (Pasipoularides, 2013). Hacim aşırı yükü, odacık genişlemesi ancak korunmuş duvar kalınlığı ile karakterize edilen eksantrik hipertrofi adı verilen doğal olmayan genişlemeyi (dilate kardiyomiopati) tetikler. Bu durum, hacim aşırı yüklü LV'deki basıncı normalleştirmek ve ileri strok hacmini korumak için yeterlidir (Carabello, 2002; Grossman ve Paulus, 2013; Katz, 1990; Ljungvall ve Häggström, 2017).

Miyokardiyal hipertrofinin, anjiyotensin II'nin yükselmesi gibi artan nörohormonal aktivasyon ile uyarıldığı bilinir ancak dolaşımdaki anjiyotensin II seviyelerinin hafif MMKH'dan şiddetli KKY'ye ilerleme sırasında nispeten değişmediği gözlenmiştir. Bununla birlikte, miyokardiyum büyük olasılıkla hemodinamik duvar stresine yanıt olarak kalpte lokal olarak anjiyotensin II oluşturabilir: Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), kimaz ve katepsin D'nin, aşırı kalp yüküne sahip köpeklerde kardiyak dokunun anjiyotensin II oluşumunu destekleyebildiği bildirilmiştir (Ljungvall ve Häggström, 2017; Spinale, 2002; Stewart ve diğerleri, 2003). Her ne kadar uzun ve kısa eksen boyutları kronik hacim aşırı yüklenmesine tepki olarak artsa da, kısa eksen boyutu daha fazla artmakta ve bu da eliptikten daha küresele doğru olan LV şeklinde bir değişikliğe yol açmaktadır (Ljungvall ve diğerleri, 2011). Sol ventrikül küreselliğindeki artış, anormal bölgesel duvar stresiyyle miyokardiyal adaptasyona izin verebilir ve daha küresel bir LV şekli, normal mitral anular geometrisinin bozulmayla sekonder olarak MR'yi uyarıp hacim aşırı yükünde daha fazla artışa sebep olabilir (Ljungvall ve Häggström, 2017; Nishimura ve diğerleri, 2014).

Sol ventrikül hipertrofisi, dilatasyonu ve nörohormonal sistemin gelişmiş aktivitesi gibi telafi edici mekanizmaların başlangıçta MR'a rağmen yeterli kardiyak çıkışı korumak için gereken hemodinamik desteği sağlamak için faydalı olduğu düşünülmektedir (McCutcheon ve Manga, 2018). Bununla birlikte, hastalığın ilerlemesi ile bu mekanizmaların neden olduğu miyosit hasarı ve kollajen liflerinin birikmesi (yani miyokardiyal fibrozis) gibi sebepler kalp yetmezliğine yol açan faktörler haline gelmektedir (Grossman ve Paulus, 2013; Ljungvall ve Häggström, 2017; Nishimura ve diğerleri, 2014).

Miksamatöz mitral kapak hastalığı olan köpeklerde kronik hacim aşırı yüklenmesi ile kardiyak yeniden modelleme, kalbin mekanik fonksiyonunu da etkileyemektedir ve artan ön yük, Frank Starling mekanizmasına göre artan kasılma gücüne neden olmaktadır (Komamura ve diğerleri, 1993; Ljungvall ve Häggström, 2017). MR şiddetine bağlı olarak, bu değişiklikler intrinsik miyokard disfonksiyonunun varlığında bile normalden daha hiperdinamik LV kontraksiyonuna (hiperkinezi) yol açmaktadır. Miyokard sistolik fonksiyonu hastalığın ilerlemesi ile azalsa da, yeniden modelleme süreci LV'nin ileri MMKH'de bile nispeten iyi korunmuş kardiyak pompa fonksiyonunu korumasına izin vermektedir (Ljungvall ve Häggström, 2017; Nishimura ve diğerleri, 2014).

2.6.7. Konjestif Kalp Yetmezliği

Konjestif kalp yetmezliği (KKY) sol taraflı kalbin sistolik ve/ veya diyastolik yetmezliği ve kardiyojenik pulmoner ödem ile sonuçlanan nörohormonal mekanizmaların aktivasyonu olarak tanımlanır (Gaasch, 1994). Konjestif kalp yetmezliği ile sonuçlanabilecek en yaygın konjenital hastalıklar arasında mitral regürgitasyon bulunan mitral kapak hastalığı ve patent duktus arteriosus, ventriküler septal defekt bulunur (Hogan, 2004). KKY ile sonuçlanabilecek en yaygın edinilmiş kalp hastalıkları arasında kronik mitral kapak hastalığı ve dilate kardiyomiyopati (DCM) yer alır. Kalp hastalığı olan köpeklerde kronik kapak hastalığı ve DCM için bildirilen görülme oranları sırasıyla %40 ve %11'dir (Hogan, 2004). Akut dekompanseasyon için risk faktörleri arasında tuz oranı yüksek diyet, aritmiler ve kalp hastalığının ani ilerlemesi (mitral kapağın *Chorda tendinea* rupturu, sol atriyal ruptur) bulunur (Hogan, 2004).

Hacim aşırı yüklenmesi, sol ventrikülün miyokard hasarına, hiperfonksiyonuna ve kalbin yorulmasına neden olabilir. Bu yanıtlar, eksantrik hipertrofiye yol açan olayları ilerletir

ve sol ventriküler bölmenin daha fazla kan hacmini alacak şekilde genişlemesine neden olur (Frey ve diğerleri, 2004). Eksantrik hipertrofiyle ilişkili değişiklikler, kardiyovasküler homeostazı koruyana kadar genellikle hafif ve ilerleyici olsa da hacim aşırı yüklemesi köpeklerin sol taraflı KKY geliştirmesinin yaygın bir nedenidir (Erling ve Mazzaferro, 2008).

Kalp yetmezliği olan köpeklerinde artan miyokardiyal fibrozun, Frank-Starling mekanizmasını etkilemesi ve böylece sistolde miyositlerin ürettiği kasılma kuvvetinin optimal bir iletimini devre dışı bırakır (Komamura ve diğerleri, 1993; Ljungvall ve Häggström, 2017). Bununla birlikte, artan pulmoner kan hacmi ve azalan ileri inme hacmi, MMKH'li köpeklerde anormal kardiyopulmoner fonksiyonun ana nedeni olduğu gösterilmiştir (Eriksson ve diğerleri, 2010; Ljungvall ve Häggström, 2017). Bu bulgu, şiddetli MR'lı köpeklerin, ileri kardiyak outputun (uyuşukluk, halsizlik, egzersiz intoleransı) neden olduğu belirtilerden daha fazla pulmoner tıkanıklık ve ödeme (solunum belirtilerine neden olan) neden olduğu klinik semptomlar gösterir (Ljungvall ve Häggström, 2017; Olsen ve diğerleri, 2010). Sağ taraflı kalp yetmezliği, özellikle uzun süredir devam eden KMKY öyküsü olan köpeklerde yaygındır. Sağ taraflı kalp yetmezliği, miksomatoz dejenerasyondan eşzamanlı kronik triküspit yetersizliği ve/ veya LA hacmi ve basınç aşırı yüklenmesinden kaynaklanan pulmoner arteriyel hipertansiyon ile ortaya çıkabilir (Suh ve diğerleri, 2016).

2.6.8. Sol Atriyal Ruptur

Sol atriyum rupturu ve kardiyak tamponat KMKY'lı köpeklerde LA'nın belirgin genişlemesi ile ortaya çıkabilir, çünkü LA ince duvarlı olur ve basınç artışına daha savunmasız hale gelmektedir (Suh ve diğerleri, 2016). Genellikle ruptur foramen ovale yakınındaki interatriyal septumun en ince kısımlarında şekillenir (Peddle ve Buchanan, 2010).

Yapılan bir çalışmada, uzun süredir devam eden KMKY olan köpeklerde endokardiyal ayrılmanın daha yaygın olduğunu bulmuştur (Sisson ve diğerleri, 1999). Belirgin LA hacim artışı ve basınç aşırı yükü olan hastalarda, LA'nın rupturu oluşturabilir, daha sonra akut hemoperikardiyum, kardiyak tamponat ve ani ölümle seyreder (Suh ve diğerleri, 2016).

2.6.9. Perikardiyal Efüzyon

Perikardiyal efüzyon (PE) köpeklerde yaygın olarak görülen kardiyak bir durumdur. Geniş prognoz spektrumuyla farklı etiyojilere sahip bir hastalıktır. Perikardiyal efüzyonun neoplastik ve neoplastik olmayan nedenleri çoğunlukla kardiyak tamponata ve ardından sağ taraflı kalp yetmezliğine yol açmaktadır (Haritha, 2020). Perikardiyal efüzyonun spesifik nedenleri arasında şiddetli mitral kapak regurgitasyonu bildirilmiştir (MacDonald ve diğerleri, 2009). PE'nin insidensine yönelik bir araştırmada bir üniversite hastanesinde muayene edilen köpeklerde genel olarak %0,43'lük oranında yaygınlığa sahip olduğu ve klinik olarak kalp hastalığına sahip köpeklerin yaklaşık %7'sinde görüldüğü tespit edilmiştir (Tobias, 2005).

2.6.10. Pulmoner Arter Hipertansiyonu

Pulmoner dolaşım normal olarak düşük basınçta ve yüksek kapasiteli bir sistem olmasına karşılık pulmoner hipertansiyon 32 mmHg'den yüksek sistolik pulmoner arter basıncı veya 20 mmHg'den yüksek diyastolik basınç olarak tanımlanır (Turgut, 2017). Dejeneratif mitral kapak hastalığının vasküler komplikasyonu olarak pulmoner arteriyel hipertansiyon, vakaların %14'ünde ortaya çıkmaktadır (Serres ve diğerleri, 2006). Mitral kapak hastalığında sekonder pulmoner hipertansiyon gelişen köpeklerin sağ kalım süreleri kısalmış ve mortalite riski artmaktadır (Borgarelli ve diğerleri, 2015). Pulmoner arteriyel hipertansiyon anlamlı hale geldiğinde sağ taraflı dilatasyon görülebilir ve ana pulmoner arter ile annulusun genişlemesi görülebilir (De Madron, 2016). De Madron'e göre (2016) şiddetli pulmoner arteriyel hipertansiyon mevcut hastada sağ parasternal kısa eksen transventriküler görünümde interventriküler septumun sistolik ve diyastolik düzleşmesi gözlemlenebilir De Madron ve diğerleri (1985) tarafından belirtilmiştir. Sağ taraflı KKY varsa, ekokardiyografide plevral efüzyon veya hepatik konjesyon ve asites varlığı görülebilir (De Madron, 2016).

2.6.11. Kardiyorenal Sendrom

Kardiyorenal sendrom (KRS), kardiyak ve renal fonksiyonun kötüleşmesiyle "ortak hemodinamik, nörohormonal ve immünolojik/ biyokimyasal geribildirim yollarına rağmen

diğer organda hastalık başlatabildiği ve devam ettirebildiği” klinik bir sendromdur (Bock ve Gottlieb, 2010). KRS'nin genel tanımı, kalp ve böbreklerin bir organdaki akut veya kronik disfonksiyonun diğer organda akut veya kronik disfonksiyona yol açabileceği patofizyolojik bir hastalıdır (Suh ve diğerleri, 2016).

Bock ve Gottlieb (2010) göre insanlarda, KRS büyük ölçüde beş türe ayrılmaktadır: (1) Tip I (akut KRS), akut kalp yetmezliği (örn., akut kardiyojenik şok veya akut dekompanse KKY) ile indüklenen akut böbrek hasarıdır, (2) Tip II (kronik KRS), kronik kalp yetmezliğinin (örn., kalp fonksiyonundaki kronik anormalliklerin) neden olduğu kalıcı ve ilerleyici kronik böbrek hastalıdır, (3) Tip III (akut reno-kardiyak sendrom, RKS), akut böbrek hastalıkları (örn. akut böbrek iskemisi veya glomerülonefrit), (4) Tip IV (kronik RKS), kronik böbrek hastalıdır (örn., kronik glomerüler veya interstisyel hastalık) ile tetiklenen kronik kalp yetmezliğidir ve (5) Tip V (sekonder KRS) sistemik hastalıkların neden olduğu kalp ve böbrek yetmezliğidir (örn., diabetes mellitus, sepsis). KRS'nin başlıca mekanizmaları arasında, azalmış bir kardiyak debi ve direkt olarak anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu yoluyla hipertansif nefropati olarak nörohormon aracılı böbrek hasarından kaynaklanan renal hipoperfüzyon yer almaktadır (Suh ve diğerleri, 2016).

Veterinerlik çalışmasında, KMKY'lı köpeklerde azotemi prevalansı yüksektir ve kalp yetmezliğinin şiddeti ile artmaktadır ve azotemi GFR'de bir azalma ile ilişkili görürlür (Nicolle ve diğerleri, 2007). Azotemi ve böbrek yetmezliği KKY'nin şiddeti ile artar ve KMKY'lı köpeklerde sık rastlanan bulgulardır (Nicolle ve diğerleri, 2007). KMKY'lı 33 köpek üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, KMKY'lı köpeklerde azotemi prevalansının (anormal derecede yüksek simetrik dimetilarginin ve serum kreatinin seviyeleri olarak tanımlanmıştır) arttığı gösterilmiştir (Choi ve diğerleri, 2017). Azotemi ve böbrek yetmezliğinin kalp yetmezliği şiddeti ile arttığı ve KMKY'lı köpeklerde sık rastlanan bulgulardan olduğu bildirilmiştir (Nicolle ve diğerleri, 2007).

2.6.12. Sindirim Sisteminin Fonksiyon Bozukluğu

Sindirim sisteminin işlev bozukluğu, malasimilasyon (malabsorpsiyon ve malabsorpsiyon) ile indüklenen kilo kaybı ile ilişkilidir (Keller ve Layer, 2014; Scopinaro ve diğerleri, 1979). Kilo kaybı KMKY (Olsen ve diğerleri, 2010), hepatobiliyer hastalık (Webster, 2010) ve pankreatit (Steiner, 2010) dahil olmak üzere bazı dejeneratif hastalıklarda önemli bir klinik

bulgu olduğu bildirilmiştir (Suh ve diğerleri, 2016). Yaşlanma, köpeklerde KMKY patogenezinde rol oynar (Borgarelli ve Häggström, 2010; Olsen ve diğerleri, 1999) ve çeşitli anatomik değişiklikleri indükleyerek hayati fizyolojik fonksiyonların giderek kötüleşmesine sebep olmaktadır (Suh ve diğerleri, 2016). Bununla birlikte organların konjesyonu ve zayıf vücut perfüzyonu kalp yetmezliğinden kaynaklanabilmektedir (Smith, 2006) ve bunlar organ hasarına (pankreas, karaciğer, bağırsak) ve işlev bozukluğuna (maligigestiyon ve malabsorpsiyon, hepatomegali, asites) yol açabilir (Gullo ve diğerleri, 1996; Hackert ve diğerleri, 2007; Olsen ve diğerleri, 2010; Sakorafas ve diğerleri, 2000). Bu nedenle, kalp hastalıklarının ileri evresi olan köpeklerde kalp yetmezliği ile ilişkili pankreas disfonksiyonu ortaya çıkabilir (Suh ve diğerleri, 2016). İskemi akut/ kronik pankreatiti indükleyebilir ve insanda akut pankreatitin önemli etiyolojilerinden biridir (Suh ve diğerleri, 2016). Kanama veya hipotansiyon, mezenterik makro damar tıkanıklığı, transplantasyon sonrası pankreatit, kardiyopulmoner baypas gibi pankreatit patogenezinde çeşitli mekanizmalar yer almaktadır. Bunlar gibi farklı iskemi nedenleri, art arda inflamatuvar yanıtın indüksiyonu ile pankreasın hipoperfüzyonuna yol açabilir (Suh ve diğerleri, 2016). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, KMKY'nın neden olduğu konjestif kalp yetmezliğinde pankreas hasarı ile ilişkili olduğu bulunmuştur ve bu nedenle, kalp yetmezliğinde köpeklerin takibinde canine pankreatik lipaz immünoreaktivitesi seviyelerinin periyodik izlenmesinin yararlı olduğu bildirilmiştir (Han ve diğerleri, 2015).

Kardiyak kaşeksi genellikle uzun süredir devam eden KMKY öyküsü olan köpeklerde görülür (Häggström ve diğerleri, 2008; Olsen ve diğerleri, 2010). Kalp yetmezliği geliştiğinde, kötüleşen durumun önemli bir göstergesi, hızlı kilo kaybı (6 ay içinde normal ağırlığın en az %7,5'i kaybı) olan kardiyak kaşeksinin ortaya çıkmasıdır (Suh ve diğerleri, 2016).

2.6.13. Mitral Kapak Stenozisi

Mitral stenoz, transmitral akımın obstrüksiyonuna yol açan doğuştan veya edinilmiş mitral kapak orifisyumunun daralmasıdır (Lehmkuhl ve diğerleri, 1994). Kapağa ait bu bozukluk genellikle insanlarda romatizmal ateşten sonra gelişmektedir (Marijon ve diğerleri, 2012). Mitral kapak regürgitasyonun aksine, konjenital veya edinilmiş mitral kapak stenozu köpekte nadiren teşhis edilir (Lehmkuhl ve diğerleri, 1994). Mitral kapak akımında

obstrüksiyon nadiren bakteriyel endokarditisten veya intrakardiyak tümörlerden gelişebilir (Cunha ve diğerleri, 2007; Poterucha ve diğerleri, 2019). Köpeklerde, mitral kapağın konjenital malformasyonları sıklıkla kapak yetersizliğine neden olmaktadır (Lehmkuhl ve diğerleri, 1994).

Mitral stenozis diastol sırasında sol atriyumdan sol ventriküle kanın akışında obstrüksiyona neden olur (Yetkin ve diğerleri, 2017). Kan akışına karşı artan direnç sistemik dolaşım ve pulmoner basınçtaki artışla beraber sol atriyal basınçta artışa yol açar. Sonuç olarak ciddi mitral stenozis pulmoner ödeme neden olur (Neema ve Rathod, 2012). Köpeklerde egzersiz sonrasında sol atriyum basıncı artmaktadır ve bununla birlikte gelişen senkobun nedeni olarak kanın akış obstrüksiyonu gösterilmektedir (Turgut, 2017).

2.6.14. Bakteriyel Endokarditis

Valvüler bakteriyel endokarditis, kalp kapaklarından herhangi birisinin yüzeyine yapışan trombosit, fibrin ve bakterilerin birikimi ile karakterize edilmekte ve vejetasyon olarak adlandırılan kitlesel bir lezyon oluşturmaktadır (De Madron, 2016). Aort kapağı en yaygın etkilenen kapakçık ancak mitral kapak, aort kapak ile ilişkili olarak veya tek başına da etkilenebilmektedir (De Madron, 2016; Miller ve Sisson, 1999). Gelişen proliferatif veya eroziv lezyonlar sonucu kapak yetmezliği gelişmektedir ve vejetatif lezyonlar, değişik klinik semptomlara yol açan birçok vücut organında emboli veya metastatik enfeksiyonlarla sonuçlanabilmektedir (Turgut, 2017).

Mitral kapak vejetasyonunun DMKH lezyonlarından ayırt edilmesi zor olabilir (De Madron, 2016). Bakteriyel endokarditis her zaman görülme de genellikle ateş, nötrofil ve bazen poliartritle birlikte seyretmektedir (Miller ve Sisson, 1999).

2.6.15. Büyük Irk Köpeklerde Dejeneratif Mitral Kapak Hastalığı

Dejeneratif mitral kapak hastalığı Brittany Spaniel, İrlandalı Setter, Alman Çoban gibi orta ila büyük ırkları daha az sıklıkla etkilemektedir (Borgarelli ve diğerleri, 2004; Mattin ve diğerleri, 2015). Birkaç özellik, bu kardiyopatiyi küçük köpeklerde DMKH'dan ayırmaktadır. İlk olarak, mitral kapak küçük köpeklerde olduğu gibi yeniden şekillendirilmez. Genellikle

daha ince, uzamış ve sıklıkla prolapsus görüntüsü bulunur (De Madron, 2016). Sekonder olarak, LV sistolik disfonksiyonu, daha büyük ırklarda, sistol sonu volüm indeksinde belirgin bir artışla, küçük köpeklerden daha belirgin gibi görülmektedir (Borgarelli ve diğerleri, 2007; Teshima, 2005). Bu köpeklerde atriyal fibrilasyon sıklıkla görülmektedir (Teshima, 2005).

2.7. Mitral Regürjitasyon Bulunan Köpeklerde Klinik Muayene

Belli ırkların geriatric köpeklerde, sol apikal holosistolik üfürümün tanımlanmasına neredeyse kesin olarak MMKH (Côté ve diğerleri, 2015) neden olduğu bildirilmesine rağmen, hastalıktan hafif etkilenen birçok köpekte duyulabilir üfürüm olmayabilir (Pedersen ve diğerleri, 1999). Primer *Chorda tendinea* rupturu genellikle senkop ve/ veya akut konjestif kalp yetmezliği ile mitral regürjitasyonun ani şiddetlenmesine yol açmaktadır. Asemptomatik hastalarda sekonder veya üçüncül *Chorda tendinea* rupturu bazen tesadüfen saptanabilir (De Madron, 2016).

Öksürük, özellikle gece öksürüğü, KMKY'deki ilk klinik bulgular olabilir. Bununla birlikte, ileri evre kalp yetmezliği olan köpeklerde nefes almada zorluk, solunum yetmezliği ve ortopne gibi dispneler ana belirti olabilmektedir (Suh ve diğerleri, 2016). KMKY'nin ciddiyetine bağlı olarak, köpekler belli derecede egzersiz intolerans, laterji, iştahsızlık ve kilo kaybına görülebilir (Olsen ve diğerleri, 2010).

Taşiaritmiler LA'sı genişlemiş köpeklerde daha sık görülmektedir. KMKY'lı köpeklerde yaygın taşiaritmiler supraventriküler erken atımlar, atriyal fibrilasyon ve supraventriküler taşikardidir (Alihosseini, 2019; Guglielmini ve diğerleri, 2020). Taşiaritmi ventriküler hızı >180 bpm ise, KMKY'li köpeklerde hemodinamik olarak önemli değişikliklere neden olabilir ve akut akciğer ödemine neden olabilmektedir. Bu durum, uzun süredir devam eden KMKY'li köpeklerde daha sık görülür. Bu köpekler için terapötik hedefler, kalp hızındaki azalmanın ve kalp debisini iyileştirmek için kabul edilebilir bir hıza düşürülmesi ile birlikte akciğer ödemi hafifletmeye yöneliktir (Suh ve diğerleri, 2016).

Akut asites gelişimi, kollaps veya belirgin egzersiz intoleransı, LA rupturunun ve kardiyak tamponatın ani gelişimi için belirtilerden olabilir. Önemli perikardiyal efüzyon varlığını doğrulamak için ekokardiyografi gereklidir. Anında perikardiyosentez klinik bulguları hafifletmeye yardımcı olsa da, prognoz genellikle kötüdür (Suh ve diğerleri, 2016).

Pulmoner hipertansiyonu belirgin olan köpekler genellikle zayıflık veya kollaps belirtileri ile belirgin egzersiz intolerans göstermektedir. Fiziksel muayenede sağ taraflı kalp yetmezliği ile ilgili belirtiler (örn. asites, plevral efüzyon, hepatik ve dalak tıkanıklığı ve juguler venlerin anormal titreşimlerle distansiyonu) fark edilebilir (Suh ve diğerleri, 2016).

2.7.1. Uluslararası Küçük Hayvan Kalp Sağlığı Komitesi'ne (International Small Animal Cardiac Health Council) Göre Kalp Yetmezliğinin Sınıflandırılması

Uluslararası Küçük Hayvan Kalp Sağlığı Konseyi 1994 yılında (ISACHC, 1994) küçük hayvanlarda kalp hastalığı tanısı ve kalp yetmezliği sağaltımına yönelik sınıflandırma sistemi yayınlamıştır (Tablo 1).

2.7.2. Köpeklerde Kronik Valvüler Kalp Hastalığında Amerikan Koleji Veteriner İç Hastalıkları (American College of Veterinary Internal Medicine) Konsensüs Sınıflandırması

Amerikan Koleji Veteriner İç Hastalıkları bölümünün Kardiyoloji Uzmanları (ACVIM) 2009 yılında köpeklerde kronik kalp kapağı hastalıklarında teşhis ve sağaltımına yönelik kılavuz oluşturmak amacı ile kalp yetmezliğini A, B, C ve D evreleri olmak üzere dört grupta sınıflandırmıştır (Tablo 1) (Atkins ve diğerleri, 2009). Miksamatöz mitral kapak hastalığının kalp yetmezliği klinik bulgularının başlamasından önce yönetimi 2009 kılavuzlarına göre önemli ölçüde değişmiştir ve ileri kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyonu teşhis ve tedavi etmek için yeni stratejiler gözden geçirilmiştir (Keene ve diğerleri, 2019):

A evresi, kalp hastalığı geliştirme riski yüksek olan ancak kalbin tanımlanabilir yapısal bozukluğa sahip olmayan köpekleri ifade eden gruptur (örneğin her Cavalier King Charles Spaniel veya kalp üfürümü olmayan diğer yatkın ırklar).

B evresi, yapısal kalp hastalığı olan köpekleri tanımlar (örneğin, bazı tipik kapak patolojisinin eşlik ettiği mitral kapak regürjitasyonun tipik üfürümü mevcuttur), ancak kalp yetmezliğinin neden olduğu klinik belirtiler hiç gelişmemiştir. 2009 önerilerinden bir değişiklikle, daha ileri kardiyak morfolojik değişikliklere sahip köpeklerin B evresin alt grupları kalp yetmezliği klinik belirtilerinin başlangıcını geciktirmek için tedavinin

başlatılmasını desteklemektedir. Prognoz ve sağaltımın klinik yönetimi amacıyla B1 evresi ve B2 evresi olmak üzere ikiye ayrılmıştır.

B1 evresi, MMKH'lerine yanıt olarak kardiyak yeniden şekillenmenin radyografik veya ekokardiyografik bulgusu olmayan asemptomatik köpeklerin yanı sıra yeniden şekillenme değişikliklerinin mevcut olduğu, ancak tedaviye başlamayı belirlemek için kullanılan mevcut klinik çalışma kriterlerini karşılayacak kadar şiddetli olmayan köpekleri ifade etmektedir.

B2 evresi, kalp yetmezliğinin başlamasını geciktirmek için farmakolojik tedavi başlamasından faydalanılması gereken köpeklerin klinik çalışma kriterlerini karşılayan, atriyum ve ventriküler genişlemenin radyografik ve ekokardiyografik bulgularına sahip, hemodinamik olarak şiddetli ve uzun süredir devam eden, ileri derecede mitral kapak regürjitasyonu bulunan asemptomatik köpekleri ifade etmektedir.

C evresi, MMKH'nın neden olduğu mevcut veya geçmişinde kalp yetmezliği klinik belirtileri bulunan köpekleri ifade eder. Akut kalp yetmezliği olan köpeklerin hastane bakımı gerektiren ve kalp yetmezliğinin ayakta tedavi edilebileceği köpekler arasındaki önemli tedavi farklılıkları nedeniyle, bu konular panel tarafından yeniden değerlendirilmiştir. İlk kez kalp yetmezliği ile başvuran bazı köpeklerin agresif tedavi (örneğin geçici ventilatör yardımı veya aşırı yükü azaltan eklemeler) gerektiren ciddi klinik belirtilerine sahip olabileceğini ve daha tipik olarak standart sağaltım refrakter olan hastalar için kullanılmalıdır.

D evresi, kalp yetmezliği klinik bulgularının standart tedaviye dirençli olduğu son aşama MMKH'si olan köpekleri ifade eder. Hastalara yönelik klinik belirtileri rahatlatmak için gelişmiş veya özel sağaltım stratejileri kullanmak gerekir ve tedavi çabaları sonucunda kapağın cerrahi onarımını endike hale gelir. C evresinde olduğu gibi, D evresinde akut, hastane temelli tedavi gerektiren köpekler ile ayakta tedavi edilebilen köpekler arasında ayırım yapmıştır.

Bu evreleme sistemi, MMKH'nin neden olduğu kalp yetmezliğinin gelişimi için bilinen risk faktörlerinin ve yapısal ön koşulların olduğunu vurgulamaktadır (Keene ve diğerleri, 2019).

2.7.3. Miksamatöz Mitral Kapak Hastalığının Tanısına Yönelik ACVIM Klavuzu

2.7.3.1. A Evresinin Tanısına Yönelik Öneriler

MMKH geliştirmek için bilinen yatkınlığı olan ırklar da dahil olmak üzere Cavalier King Charles Spaniel, Dachshund, Poodle gibi küçük ırk köpekler rutin olarak düzenli yıllık muayeneden geçmelidir (Keene ve diğerleri, 2019).

2.7.3.2. B Evresinin Tanısı Ve Sınıflandırılmasına Yönelik Öneriler

Miksomatöz mitral kapak hastalığı genel olarak mitral kapak regürjitasyonu sonucu oluşan kalp üfürümünün oskültasyonu ile rutin sağlık muayenesi veya taraması sırasında teşhis edilmektedir (Keene ve diğerleri, 2019). Tüm hastalarda torasik radyografi, kapak hastalığının hemodinamik önemini değerlendirmek ve asemptomatik MMKH'li hastanın başlangıç torasik radyografileri elde etmek için önerilir. MMKH'li hastalarda sıklıkla eşzamanlı olarak trakeal veya bronşiyal hastalıklar görülebildiği ve köpeğin asemptomatik olduğu bir zamanda başlangıç radyografilerine sahip olmak, ilerleyen klinik bulgularla kıyaslandığında kardiyak ve kardiyak olmayan öksürük nedenlerini radyografik olarak ayırt etme yeteneğini artırmaktadır. Kan basıncı ölçümü, tüm hastaların eşzamanlı sistemik hipertansiyonunun belirlenmesi veya ekarte edilmesi ve başlangıç kan basıncının düzenlenmesi için önerilmektedir (Keene ve diğerleri, 2019).

Yapılan ekokardiyografi, üfürümün nedenini kesin olarak belirlemek, kardiyak oda genişlemesinin ciddiyeti ile ilgili gelişen soruları cevaplamak ve komorbiditeleri tanımlamak için önerilmektedir. Muayene ile pulmoner hipertansiyon veya artmış sol atriyal basıncı dahil olmak üzere hemodinamik anormallikler tanımlanabilir (Keene ve diğerleri, 2019).

Hafif gelişmiş sol atriyal veya ventriküler genişlemenin ekokardiyografik olarak tanımlanması için ırk spesifik normal değerlerle karşılaştırılmalıdır. Kısa eksen görünümüne ek olarak, yakın zamanda tarif edilen 2D, uzun eksenli ekokardiyografik oranlar (sol ventrikül/ aort oranı, sol atriyum/ aort oranı ve sol atriyum/ sol ventrikül oranı), MMKH'li köpeklerde sol atriyal ve ventriküler genişlemeyi tanımlamada etkili olduğu kanıtlanmıştır (Keene ve diğerleri, 2019; Strohm ve diğerleri, 2018). Ekokardiyografik muayene cihazı

olmadığında torasik radyografi kullanmak B evresi için önerilmektedir. Değerlendirme yaparken normal vertebral kalp skorunun torasik uyum ve ırk farklılıklarında dikkatli olunmalıdır; vertebral sol atriyal skorun (VLAS) ölçümünün kullanımı panel tarafından önerilmektedir (Keene ve diğerleri, 2019).

B1 evresi: Kalp yetmezliğinin başlamasını önleyen koruyucu tıbbi sağıaltım kullanılması için kriterleri yeterli şiddette değildir ve MMKH'nin sebep olduğu mitral kapak regürjitasyonu olan asemptomatik köpeklerdir. B1 evresindeki köpekler, radyografik ve ekokardiyografik olarak normal LA ve LV boyutlarından normal LV sistolik fonksiyonuna ve aşağıda belirtilen spesifik kriterleri karşılamayan sol atriyal ve ventriküler genişlemenin ekokardiyografik veya radyografik bulguları olanların normal radyografik vertebral kalp veya VLAS'ına kadar değişen görüntüleme aralığındaki bulgular ile karakterize edilen gruptur (Keene ve diğerleri, 2019).

B2 evresi: Asemptomatik MMKH, klinik bir çalışmanın sonuçlarına dayanarak klinik bulguların başlangıcından önce tedaviyi (Boswood ve diğerleri, 2016) önermek için yeterli kardiyak yeniden şekillenme (LA ve LV genişlemesi) ile sonuçlanacak kadar şiddetlenmiş MR'a sebep olduğu evredir. B2 evresinde kalbin genişlemesinin kriterlerinin bulunduğu, kalp yetmezliğinin klinik belirtilerinin ortaya çıkmadan önce tedaviden önemli ölçüde yararlanılabilecek köpekleri tanımlar. Üfürüm şiddeti $\geq 3/6$, sol atriyum/ aort oranı (LA/ Ao) oranının ekokardiyografik ölçümü erken diyastolde sağı parasternal kısa eksen görünümünde $\geq 1,6$ (Hansson ve diğerleri, 2002), sol ventrikül diyastol iç çapının vücut ağırlığına göre normalize değerinin $\geq 1,7$ (Cornell ve diğerleri, 2004), ırk-spesifik radyografik vertebral kalp skoru (VHS) $>10,5$ klinik belirtilerinin görülebildiği bildirilmektedir (Keene ve diğerleri, 2019). İdeal olarak, sağıaltıma başlamadan önce tüm bu kriterler bakılması önerilmektedir. Sol atriyal ve ventriküler genişleme bu kriterleri karşıladığına veya değerleri aştığına dair ekokardiyografik bulguları, sağıaltımdan yararlanması beklenen köpekleri tanımlamanın en güvenilir yolu olarak kabul edilmektedir (Keene ve diğerleri, 2019).

Miksamatöz mitral kapak hastalığında B2 evresinin kardiyak yeniden şekillenme ve genişlemenin güvenilir radyografik belirteçlerini göstermeye yönelik çalışmalar devam etse de, bu aşamanın radyografik tanımlanması için kesin kriterler şu anda mevcut değildir. Ekokardiyografik ölçümler kardiyomegalinin belli radyografik bulgusu (örneğin, genel bir VHS $\geq 11,5$ ya da başka bir ırk) veya radyografik ya da ekokardiyografik kardiyak genişlemenin artan aralık değişimlerinin (Strohm ve diğerleri, 2018) bulgusuyla B2 evresini tanımlamak için kantitatif ekokardiyografi yerine kullanılabilir (Keene ve diğerleri,

2019). Daha yeni bir radyografik sol atriyal genişleme indeksi olan VLAS, sol atriyal boyutu tahmin etmek için kantitatif bir yöntem sağlamaktadır. Sağ veya sol lateral radyografide, karinanın en ventral yönünün merkezinden, kaudal vena kava'nın dorsal sınırıyla kesiştiği LA'nın en kaudal yönüne bir çizgi çizerek ölçülür, bu çizgi daha sonra 4.torasik vertebra gövdesinin kranial kenarına aktarılır (Malcolm ve diğerleri, 2018). B2 evresindeki yeniden şekillenmeyi doğru bir şekilde öngören VLAS değerini belirlemek için çalışmalar devam etmektedir, ancak ekokardiyografinin yokluğunda ≥ 3 VLAS değerleri olası MMKH B2 evresini tanımladığı bildirilmiştir (Keene ve diğerleri, 2019; Malcolm ve diğerleri, 2018).

2.7.3.3. C Evresinin Tanısına Yönelik Öneriler

Miksamatöz mitral kapak hastalığı klinik bulguları olan hastalarda kalp yetmezliği olasılığı dış görünüş, geçmişi ve fiziksel muayenesiyle düşünülebilir. Örneğin, kilo kaybı öyküsü olan obez köpekler MMKH sekonder kalp yetmezliği olasılığı; belirgin sinüs aritmisi ve yavaş kalp atımı olan köpekler ile sinüs ritmi ve sinüs taşikardisine (örneğin, öksürük, nefes darlığı) benzeyen klinik belirtileri olan MMKH klinik belirtileri daha azdır (Keene ve diğerleri, 2019). MMKH'un C evresinde olan köpeğin, sol taraflı KKY klinik bulguları ve taşipne, huzursuzluk, respiratorik distresi veya öksürüğün görülmesini içeren bir öykü ile kendini gösterir. MMKH için en fazla risk altındaki populasyonda kronik trakeobronşiyal hastalığın nispeten yüksek prevalansı nedeniyle, öksüren köpeğin tipik görülen sol apikal regürganant üfürümünün varlığı, klinik bulguların KKY sebebiyle geliştiği anlamına gelmez (Keene ve diğerleri, 2019).

Klinik veritabanı (torasik radyografiler ve ideal olarak bir ekokardiyogram dahil) elde edilmelidir. Ek olarak, minimum eritrosit hacminin yanı sıra serum toplam protein, kreatinin, üre azotu ve elektrolit konsantrasyonları ve idrar özgül ağırlığı da dahil olmak üzere temel laboratuvar testleri, kalp yetmezliği olan köpeklerde pratik olarak en kısa sürede elde edilmelidir.

Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği olan köpeklerde önemli bir komorbiditeyi göstermektedir (Keene ve diğerleri, 2019). Ekokardiyografi ile kardiyak muayenesi evre C ve D'ye kadar ilerlemiş MMKH'li köpeklerin teşhisinde yararlıdır ve MMKH'nin varlığını doğrulayabilir. Kardiyak odaların genişlemelerini ve kalp fonksiyonunu ölçebilir, LV dolum basınçlarının genel tahminlerini sağlayabilir ve kronik MR'nin

komorbiditeleri ve komplikasyonlarını belirleyebilir. Bunlar pulmoner hipertansiyonu, edinilmiş atriyal septal defekti ve atriyal rupturu veya kalp tümörü sonuçlarında gelişen perikardiyal efüzyonu içerebilir. Örnek olarak, puls-dalga Doppler üzerinde düşük hızlı bir E-dalgasının ön tedavi bulgusu, sol taraflı kalp yetmezliği tanısına karşı güçlü bir şekilde savunmaktadır. Tersine, C ve D evrelerindeki köpeklerin çoğu, yüksek-velositeli erken dolun dalgalarına sahiptir. Semptomatik pulmoner hipertansiyon bulguları olan köpeklerde (örneğin, efor yorgunluğu, çökme veya senkop, sağ taraflı KKY den kaynaklı asites), spektral Doppler bulgularıyla tanıyı doğrulanabilir ve terapötik karar vermede yardımcı olur (Keene ve diğerleri, 2019).

Serum NT-proBNP konsantrasyonları, özellikle semptomatik bir hayvanda NT-proBNP konsantrasyonu normal veya neredeyse normal olduğunda, MMKH'li köpeklerde klinik bulguların nedenini belirlerken yararlı yardımcı kanıt oluşturur. Bir grup olarak, kalp yetmezliğinin neden olduğu klinik bulguları olan köpekler, klinik bulguların primer akciğer hastalığından kaynaklandığı köpeklere göre daha yüksek serum NT-proBNP konsantrasyonlarına sahiptir, ancak herhangi bir spesifik NT-proBNP konsantrasyonunun pozitif prediktif değeri yeterince karakterize edilmediği bildirilmiştir (Keene ve diğerleri, 2019). Öksürük, dispne veya egzersiz intoleransı klinik belirtileri olan bir köpekte normal veya neredeyse normal NT-proBNP konsantrasyonu, kalp yetmezliğinin klinik bulguların nedeni olmadığını güçlü bir şekilde göstermektedir. Semptomatik köpeklerin çoğu orta yaşlı veya daha yaşlıdır ve özellikle KKY tedavisi bekleniyorsa, klinik kan basıncı değerlendirmesi, tam kan sayımı, serum biyokimyasal profili ve idrar tahlili ile tamamlanması önerilmektedir (Keene ve diğerleri, 2019).

2.7.3.4. D Evresi (Refrakter Kalp Yetmezliği) Tanısına Yönelik Öneriler

D evresi kalp yetmezliği hastaları, C evresi için özetlenen aynı tanı adımlarını ve evre C kılavuzlarında özetlenen tedavilere cevap vermediği durumlardaki bulguları içerir.

Tablo 1. ISACHC ve ACVIM sınıflandırması (Suh ve diğerleri, 2016 alınmıştır).

ISACHC		ACVIM	
		A	Gelecekte kalp hastalığı geliştirme riski olan hasta, kalp hastalığı için yüksek predispozisyonu olan ırktan hastalar
Ia	Asemptomatik: Altta yatan kalp hastalığı için kompenzasyon bulgusu yok (radyolojik veya ekokardiyografik olarak tespit edilmeyen aşırı hacim yükü veya aşırı basınç yükü)	B1	Yapısal kalp hastalığı bulgusu olan asemptomatik hastalar, örneğin üfürüm varlığı: kardiyak yeniden modelleme bulgusu olmayan (radyografik veya ekokardiyografik olarak)
Ib	Asemptomatik: Altta yatan kalp hastalığı için klinik kompenzasyon belirtileri (aşırı hacim yükü veya radyolojik veya ekokardiyografik olarak saptanan aşırı basınç yükü)	B2	Yapısal kalp hastalığı bulgusu olan asemptomatik hastalar, örneğin üfürüm varlığı: kardiyak yeniden modelleme
II	Dinlenme sırasında klinik belirtiler veya hafif egzersiz ile hafif-orta şiddette kalp yetmezliği. Sağlıkım gereklidir.	C	Konjestif kalp yetmezliği klinik belirtileri olan hastalar (geçmiş veya şimdiki) Evre C1 (stabilize KKY) Evre C2 (hafif-orta KKY) Evre C3 (şiddetli ve/ veya hayatı tehdit eden KKY)
IIIa	İleri kalp yetmezliği; konjestif kalp yetmezliğinin klinik belirtileri: Evde sağlıkım mümkün		
IIIb	İleri kalp yetmezliği; şiddetli konjestif kalp yetmezliğinin klinik belirtileri: Hospitalizasyon gerektirir	D	Refraktör dönem kalp yetmezliği. Konjestif kalp yetmezliği için standart sağlıkıma rağmen klinik bulgular gösteren hastalar

2.8. Mitral Regürgitasyon Bulunan Köpeklerde Paraklinik Muayene

2.8.1. Hematoloji ve Serum Biyokimyası

Hematoloji ve serum biyokimyası, mitral kapak hastalığına bağlı gelişebilen pre-renal azotemi, elektrolit dengesizlikleri ve anemi gibi sekonder gelişen sonuçlarını belirlemek ve sağaltımı yönlendirmek için fayda sağlamaktadır. Bu duruma karşılık hafif şiddetteki mitral kapak hastalığı bulunan olgularda ise hematoloji ve serum biyokimyasında genellikle önemli değişiklik gözlenmemektedir (Turgut, 2017). Mitral kapak hastalığı ve DCM'nin ilerlemiş yapısal ve fonksiyonel sonucu olarak gelişen konjestif kalp yetmezliğinde kardiyak yeniden şekillenme, gen ekspresyonlarındaki değişim, hemodinamik yük, nörohormonal aktivasyon ve bağışıklık sisteminin aktivasyonu ile moleküler, hücrel ve interstisyel değişiklikleri içeren karmaşık bir süreç söz konusudur (Bonnett ve diğerleri, 2005; Cohn ve diğerleri, 2000).

İnsanlarda, immun sistemin aktivasyonu KKY'nin önemli bir bileşeni olduğu ve interlökin 1 β , interlökin 6, C-reaktif protein ve nitrik oksit gibi pro-inflamatuvar sitokinler hem akut hem de kronik hastalık süreçlerinde ilerleme ve prognoza katkısı iyi bilinmektedir (Deswal ve diğerleri, 2001; Eisen ve diğerleri, 2014; Li ve diğerleri, 2014). Daha güncel çalışmalarda, köpeklerde KKY'sinde bağışıklık sisteminin aktivasyonu ortaya konulmuştur ve çeşitli çalışmalarda KKY'li köpek mitral kapak hastalığı olan hastalarda C-reaktif protein ve haptoglobin gibi akut faz proteinleri, interlökin-1 β gibi proinflamatuvar sitokinler ve anti-fibrotik matriks metalloproteinaz 1 düzeylerinde artışlar bildirilmiştir (Cunningham ve diğerleri, 2012; Fonfara ve diğerleri, 2012; Polizopoulou ve diğerleri, 2015; Reimann ve diğerleri, 2015; Rush ve diğerleri, 2006). Bu inflamatuvar durumların köpeklerde KKY'nin gelişmesini desteklediği düşünülmektedir. Bununla birlikte insanlarda KKY gelişimi, lökositoz görülmesi ve mortalite üzerine etkileri olduğu bildirilmiştir (Eisen ve diğerleri, 2014; Pfister ve diğerleri, 2012; Riad ve diğerleri, 2013). Mortalite ve kalp hastalığının şiddetini gösteren parametreler arasında monositoz (Pfister ve diğerleri, 2012; Shantsila ve diğerleri, 2012), göreceli lenfopeni (Rudiger ve diğerleri, 2006) ve artmış nötrofil/ lenfosit oranını (Duffy ve diğerleri, 2006; Uthamalingam ve diğerleri, 2011; Zhang ve diğerleri, 2014) bildirilen çalışmalar mevcuttur.

Beyaz kan hücresi alt popülasyonlarındaki değişiklikler daha önce köpek KKY'sinde tanımlanmıştır. Farabaugh ve diğerleri (2004) tarafından köpek KKY hastalarında kontrollere

kıyasla nötrofili ile lökositoz bildirmiş ancak lenfopeni bildirmemiştir, ancak diferansiyel lökosit değerleri çoğu vaka için referans aralıkları içinde kaldığı bildirilmiştir. Buna karşılık yapılan bir çalışmada mitral kapak hastalığı veya DCM'li KKY olan köpeklerde, kalp hastalığı olmayanlara kıyasla nötrofiller, bant nötrofiller ve monositlerde istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmuş ancak hücre sayıları normal referans aralıkları içinde kaldığı bildirilmiştir (Hamilton-Elliott ve diğerleri, 2018).

İnsanlarda KKY'li kişilerde aneminin yaygın görülmesi düşük hematokrit ve düşük hemoglobinin bulunması kalp yetmezliğinin şiddeti ile ilişkilendirilmiştir ve mortalitede belirleyici olduğu bildirilmiştir (Horwich ve diğerleri, 2002). Bu durum insanlarda kalp kapaklarında kemik iliği-hematopoetik kökenli hücrelerin normal kapak hemostazında kollajen tip I üretilmesi gibi kapaklarda intersitisyel hücrelerin sentetik bir özelliği olduğu öne sürülmüştür (Visconti ve diğerleri, 2006). Hastalıklı köpeklerde transferrin reseptör proteinlerinin azalması demir eksikliği, anemi veya eritropoezin bozulmasının göstergesidir (Rešetar Maslov ve diğerleri, 2023). DMKH'da transferrin reseptör proteinlerinin değerlerindeki azalmanın normal kollojen sentezini etkilediği ve bu seviyelerin kronik hastalık anemisinin de göstergesi olduğu bildirilmiştir (Chikazawa ve Dunning, 2016). DMKH'da bu reseptör proteinlerinin azalması hastalığın ilerlemesiyle daha belirgin olmaktadır ve bağışıklık sistemini aktive etmektedir (Rešetar Maslov ve diğerleri, 2023).

Kronik mitral kapak yetmezliği bulunan köpeklerde serum alanin aminotransferaz ve gama glutamil transferaz seviyeleri ileri evrelerde yüksek seyretmektedir (Suh ve diğerleri, 2016). DCM'ye bağlı KKY gelişen köpeklerde renal iskemi ve organ konjesyonuna bağlı kan üre nitrojen ve kreatinin değerlerinde artışlar, ve genellikle karaciğerde venöz basınç artışına bağlı yetmezliğe bağlı alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz değerlerinde artışlar gözlenmektedir (Patowary ve diğerleri, 2022).

2.8.2. Kardiyak Biyobelirteçler

Son yıllarda, köpeklerde ve kedilerde kalp yetmezliğinin ilerlemesini değerlendirmek için kalp ve solunum hastalıklarını farklılaştıran kardiyok biyobelirteçler geliştirilmiştir. İdeal biyobelirteçler terapötik cevabı göstermeli, kalp hastalıklarının patofizyolojisinin ve KKY'nin erken teşhisine yardım etmeli ve sendromun çeşitli dönemlerinde klinik belirtilerin

başlangıcının öncesinden hastalığın son dönemine kadar kullanılabilir olmalıdır (Suh ve diğerleri, 2016).

2.8.2.1. Troponin

Troponin kompleksi, miyokardiyositler içindeki aktine bağlanan troponin-I (cTnI), troponin-T (cTnT) ve troponin-C ile birlikte 3 miyokardiyal proteinin toplanmasından oluşmaktadır. Troponin kompleksi kalsiyumun bağlanması ile aktin ve miyozin filamanları arasındaki etkileşimi düzenlemektedir (Oyama, 2013).

Kardiyak troponin I (cTnI) aktin ve miyozin etkileşimi için gerekli ATP'nin hidrolizini inhibe etmektedir (Langhorn ve Willesen, 2016). Kardiyak troponin C kalsiyum iyonlarına bağlandığında, cTnI ve aktin arasındaki bağı gevşetir, cTnI'nin inhibe edici etkilerini ortadan kaldırır ve tropomiyozinin aktinin miyozin bağlanma bölgesinden çıkarılmasına izin vermektedir (Gomes ve diğerleri, 2002; Katz, 2011). cTnT, tropomiyozini ve troponin kompleksini aktine bağlamaktadır (Gomes ve diğerleri, 2002; Katz, 2011). Miyokardiyal hücre ölümü veya hasarı meydana geldiğinde, troponin proteinleri sitozolik bir havuzdan hızlı bir şekilde ve bağlı kompleksten daha yavaş salınır (Langhorn ve Willesen, 2016). Bu salınım miyosit hasarının tipi ve şiddetine bağlıdır ve akut hasarda miyokardiyal hasarın derecesi ile serum kardiyak troponinin yükselmesi ile ilişkilidir ancak kronik kalp hastalığında bu ilişki daha az belirgin olmaktadır (Turgut, 2017). Hem cTnI hem de cTnT'nin spesifik kardiyak izoformları bulunmakta ve bu nedenle miyokardiyal hasar için çok spesifik olduğu bilinmektedir (Chaulin, 2021). Bunun aksine, kardiyak ve iskelet troponin C yapısal olarak aynıdır, bu nedenle troponin C klinik olarak faydalı bir kardiyak biyobelirteç kabul edilmemektedir (Chaulin, 2021). Bununla birlikte miyokard hasarı için cTnI değerinin, cTnT daha sıkı bir şekilde bağlı olduğu için cTnT'den daha hassas olduğu düşünülmektedir (Schober ve diğerleri, 1999). cTnI ve cTnT'nin serum seviyeleri normalde çok düşüktür. Myosit hasarından sonra serum kardiyak troponin seviyeleri ilk dört saat içinde artar, bu 12-24 saat içinde pik oluşturmakta ve sonra 1-3 haftada azalmaktadır (Turgut, 2017). Kardiyak troponinlerin pik seviyelerine sabah saatlerinde ulaşarak sirkadiyen ritim oluşturmaktadır ve bu durum sempatoadrenal, renin-anjiyotensin-aldosteron, hipotalamik-hipofiz-troid sistemleri ve hemostaz sistemi bileşenlerinin sabahları artan aktivitelerinin kardiyovasküler sistem üzerindeki patolojik artışın sebebi olarak düşünülmektedir (Chaulin, 2021).

Dolaşımdaki cTnI, kardiyak hasarın hassas ve spesifik bir belirteçidir ve birçok kardiyak ve non kardiyak hastalığı olan köpeklerde artan konsantrasyonları bildirilmiştir (Langhorn ve Willesen, 2016; Mattin ve diğerleri, 2019). Mevcut testlere göre cTnI konsantrasyonunun yaklaşık 0,2 ng/ml saptanması alt limittir ve hafif ila orta MMKH olan köpeklerde genellikle 0,03 ng/ml'den daha az olarak bildirilir (Ljungvall ve diğerleri, 2010; Oyama, 2013). MMKH'li köpeklerde, 0,025 ng/ml'den yüksek serum cTnI konsantrasyonu, daha düşük konsantrasyonlara kıyasla 1,9 kat mortalite riskini ortaya koymakta olduğu bildirilmiştir (Hezzell ve diğerleri, 2012a).

2.8.2.2. Natriüretik Peptitler

Natriüretik peptitler, değişken bir karboksil terminali (C-terminali) ve amin terminali (N-terminali) ile merkezi bir 17 amino asit döngüsünü paylaşmaktadır (Prošek ve Ettinger, 2010). Kalp 2 peptit salgılar; atriyal natriüretik peptit (ANP) ve B-tipi Natriüretik peptit (BNP). BNP, hem atriyal hem de ventriküler miyositler tarafından üretilmektedir ve hacim aşırı yükü, basınç aşırı yükü veya iskeminin neden olduğu miyokardiyal strese yanıt olarak sentez ve salınımı artmaktadır (Biondo ve diğerleri, 2003; Goetze ve diğerleri, 2004; Nakagawa ve diğerleri, 1995). Atriyum gerildiğinde depolanan ANP, atriyal miyositlerdeki granüllerden salınmaktadır (Ledsome ve diğerleri, 1985). Hem ANP hem de BNP'nin salgılanması, anjiyotensin II, endotelin ve katekolaminler ile nörohormonal olarak uyarılabilir (Erne ve diğerleri, 1987; Fu ve diğerleri, 1992).

Her iki peptitin N-terminal pro-peptit'i dolaşıma salınarak hem aktif peptitlerin hem de N-terminal pro-peptitlerin dolaşımdaki konsantrasyonları (ANP, NT-proANP, BNP ve NT-proBNP) ölçülmektedir. Natriüretik peptit prokürsör moleküllerin N-terminal fragmanları (NT-proANP ve NT-proBNP) dolaşımda daha uzun süre kalmakta ve aktif hormon moleküllerinden daha yüksek plazma seviyelerine ulaşmaktadır. Bununla birlikte NT-proBNP'nin kardiyak hastalıkların daha stabil göstergesi olduğu düşünülmektedir (Turgut, 2017).

Dolaşımdaki natriüretik peptit seviyesi vasküler volüm arttığında, renal klirens azaldığında ve üretimleri uyarıldığında artmaktadır (Turgut, 2017). NT-proBNP, hacim veya basınç aşırı yüklenmesinin bir sonucu olarak miyokardiyal duvar stresinin bir belirteci olarak kabul edilmektedir (Hogenhuis ve diğerleri, 2005). NT-proBNP konsantrasyonu MMKH'nın

şiddeti ile ilişkilendirilmektedir (Chetboul ve diğerleri, 2009; Oyama ve diğerleri, 2008). NT-proBNP'nin salgılanması için ana uyaran, aşırı hacim yüklenmesi nedeniyle miyokardın gerilmesidir (Klein ve diğerleri, 2022). NT-proBNP konsantrasyonu 450 pmol/l'nin altında olan köpeklerin klinik olarak herhangi bir kardiyak hastalığa sahip olma ihtimalleri zayıf kabul edilmekte ve kalp yetmezliğinin belirgin semptomları olan hastalarda konsantrasyonların 800 pmol/l'nin üzerinde bildirilmektedir. Şiddetli etkilenen hastaların çoğunda konsantrasyonlar 1000 pmol/l'nin üzerinde seyretmektedir (Turgut, 2017). NTproBNP'deki her 100 pmol/l'lik artışın, kalp hastalığından kaynaklanan mortalite riskini %7 oranında yükseltmektedir (Oyama, 2013). Preklinik MMKH bulunan köpeklerde, radyografik veya ekokardiyografik kalp büyümesi ile birlikte 1500 pmol/l'den yüksek NTproBNP konsantrasyonu KKY gelişme riskini göstermektedir (Oyama, 2013). Kalp hastalığı bulunan köpeklerin tespiti için sensitivite ve spesifiteleri %80-85'tir. NTproBNP kardiyak overload'a cevap olarak kalpten, özellikle de ventrikülden salınan bir peptiddir. Kapakçık disfonksiyonunu ve kalp yetmezliğinde plazma NTproBNP konsantrasyonu önemli oranda yükselmektedir ve DMKH'da prognostik bilgi sağlar (Turgut, 2017).

2.8.3. Protrombotik Zamanın Değerlendirmesi

Hemostaz, kanın koagülasyon mekanizmasının hızlı ve sıkı bir şekilde başlatılıp sonlandırılarak düzenlendiği dinamik bir süreçtir ve koagülasyon yoluyla hasarlı bir damardan kan kaybının durdurulması savunma mekanizmasının önemli bir parçasını oluşturmaktadır (Riddel ve diğerleri, 2007). Hemostaz; damar duvarı, trombositler ve koagülasyon kaskadı olmak üzere 3 temel bileşen tarafından düzenlenmektedir (Riddel ve diğerleri, 2007). Normal gelişen hemostazın birinci hedefi kanın sıvı, pıhtısız bir durumda tutmak ve ikinci hedefi ise vasküler hasara uğrayan bölgede hızlı ve lokalize bir hemostatik tıkaç oluşturmaktır (Riddel ve diğerleri, 2007).

Endotel doku hasarı ve kollajen veya damar dışındaki dokular ile kanın teması sonucu protrombin aktivatörü oluşumuna neden olmaktadır ve bununla birlikte protrombin aktivatörü damar duvarı ile çevresindeki dokuların hasara uğraması (ekstrinsik koagülasyon yolu) ve kan dokusunun kendi içinden hasara uğraması (intrinsik koagülasyon yolu) ile oluşmaktadır (Riddel ve diğerleri, 2007; Yau ve diğerleri, 2015).

Pıhtılaşma yolunun işlevi, kanama veya kanamanın engellenmesi olan hemostazı sağlamaktır (Chaudhry, 2022). Primer hemostaz, açıkta kalan endotel hücrelerinin hasarlı bölgesinde bir tıkaç oluşturan trombositlerin bir araya gelmesinden oluşmaktadır. Sekonder hemostaz ise ortak yolu oluşturmak üzere bir noktada buluşan intrinsik ve ekstrinsik olmak üzere iki ana koagülasyon yolunu içermektedir. Bununla birlikte ortak yol fibrinojeni fibrine dönüştüğü yoldur (Chaudhry, 2022).

Pıhtılaşmanın hemostazı sağladığı mekanizma bir dizi pıhtılaşma faktörü aracılığıyla gerçekleştirilen karmaşık bir süreçten oluşmaktadır. İntrinsik yol I, II, IX, X, XI ve XII faktörlerinden oluşmakta ve sırasıyla her biri fibrinojen, protrombin, Christmas faktörü, Stuart-Prower faktörü, plazma tromboplastini ve Hageman faktörü olarak adlandırılmaktadırlar (Barmore ve diğerleri, 2023). Ekstrinsik yol faktör I, II, VII ve X'ten oluşmaktadır ve bu yolda bulunan faktör VII ve III, sırasıyla stabilize edici faktör ve doku faktörü olarak da bilinmektedir (Barmore ve diğerleri, 2023). Ortak yol faktör I, II, V, VIII, X'ten oluşmaktadır (Chaudhry, 2022). Faktörler kan dolaşımında zimojen olarak dolaşmakta ve serin proteazlar olarak aktif durumda bulunmaktadır ve bu serin proteazlar, bir sonraki zimojeni daha fazla serin proteaza ayırmak ve nihayetinde fibrinojeni aktive etmek için bir katalizör görevi görmektedir (Barmore ve diğerleri, 2023). Faktör II, VII, IX, X, XI ve XII serin proteazlardır ve faktör V, VIII, XIII ise serin proteazlardan değildir (Chaudhry, 2022). İntrinsik yol, endotelial kolajen aracılığıyla aktive edilmekte ve ekstrinsik yol ise harici hasardan sonra endotelial hücreler tarafından salınan doku faktörü aracılığıyla aktive edilmektedir (Palta ve diğerleri, 2014).

Intrinsik yol, sekonder hemostazın daha uzun yoludur. Endotelial kolajene maruz kaldıktan sonra aktive edilmiş serin proteaz faktör XIIa'ya dönüşen zimojen, inaktive edilmiş serin proteaz faktör XII'nin aktivasyonu ile başlamaktadır (Palta ve diğerleri, 2014). Endotelial kolajen yalnızca endotel hasarı oluştuğunda açığa çıkmaktadır (Chaudhry, 2022). Faktör XIIa, faktör XI'yi faktör XIa'ya aktive etmek için bir katalizör görevi görür. Faktör XIa daha sonra faktör IX'u aktive ederek faktör IXa'ya dönüşmektedir. Faktör IXa, faktör X'u faktör Xa'ya dönüştürmek için bir katalizör görevi görmeye devam etmekte ve bu yol kaskad olarak adlandırılmaktadır (Riddel ve diğerleri, 2007). Her faktör aktive olduğunda, sonraki adımlarda daha birçok faktörü aktive etmeye devam etmektedir. Basamakta ilerledikçe, o faktörün kandaki konsantrasyonu artmaktadır (Chaudhry, 2022). Faktör II, intrinsik veya ekstrinsik yolla aktive edildiğinde, faktör V, VII, VIII, XI, XIII'e pozitif geri bildirim vererek intrinsik yolu güçlendirebilir (Riddel ve diğerleri, 2007). Bu, faktör XII'yi daha az kritik hale

getirir; pıhtılaşma aslında faktör XII olmadan da iyi gerçekleşebilmektedir. İntrinsik yol klinik olarak aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) olarak ölçülmektedir (Chaudhry, 2022).

Ekstrinsik yol, sekonder hemostazın daha kısa yoludur. Damarda hasar oluştuktan sonra endotel hücreleri doku faktörü salgılar ve bu da faktör VII'yi faktör VIIa'ya aktive eder (Riddel ve diğerleri, 2007). Faktör VIIa da faktör X'i aktive ederek faktör Xa'ya dönüşerek hem ekstrinsik hem de intrinsik yolların bir araya geldiği noktayı oluşturmaktadır (Riddel ve diğerleri, 2007). Ekstrinsik yol klinik olarak protrombin zamanı (PT) olarak ölçülür (Chaudhry, 2022).

Ortak yol, faktör Xa'ya aktive olan faktör X'te başlar. Faktör Xa'yı aktive etme süreci karmaşık bir reaksiyondur. Tenaz, faktör X'i faktör Xa'ya parçalayan komplekstir. Tenazın iki formu vardır: faktör VII, faktör III (doku faktörü) ve kalsiyum iyonundan oluşan ekstrinsik veya kofaktör faktör VIII, faktör IXA, bir fosfolipid ve kalsiyum iyonundan oluşan intrinsik (Riddel ve diğerleri, 2007). Faktör Xa'ya aktive olduktan sonra, faktör II'yi (protrombin) faktör IIa'ya (trombin) aktive etmeye devam eder. Ayrıca faktör Xa, protrombini trombine ayırmak için kofaktör olarak faktör V'ye ihtiyaç duymaktadır. Faktör IIa (trombin) fibrinojeni aktive ederek fibrine dönüşmektedir (Chaudhry, 2022). Trombin ayrıca intrinsik yoldaki diğer faktörleri (faktör XI), kofaktör V ve VIII'i ve faktör XIII'ü aktive etmeye devam etmektedir. Fibrin alt birimleri bir araya gelerek fibrin ipliklerini oluşturur ve faktör XIII fibrin iplikleri üzerinde etki ederek bir fibrin ağı oluşturur (Palta ve diğerleri, 2014). Bu ağ trombosit tıkaçını stabilize etmeye yardımcı olmaktadır (Chaudhry, 2022).

Yaygın tromboza neden olan aşırı pıhtılaşmayı önlemek için, pıhtılaşma kaskadını kontrol altında tutan belirli süreçler vardır. Trombin bir prokoagülan olarak hareket ederken, aynı zamanda plazminojeni plazmine aktive ederek ve antitrombin üretimini uyararak negatif bir geri bildirim görevi görür (Chaudhry, 2022). Plazmin doğrudan fibrin ağma etki eder ve onu parçalar. Antitrombin, protrombinden trombin üretimini azaltır ve aktive faktör X miktarını düşürür. Protein C ve S de esas olarak faktör V ve VIII'i inaktive ederek pıhtılaşmayı önler (Chaudhry, 2022).

Koagülasyon süreciyle yakından ilgili organlardan biri de karaciğerdir. Karaciğer faktör I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XIII ve protein C ve S oluşumundan sorumludur. Faktör VII vasküler endotel tarafından oluşturulmaktadır (Chaudhry, 2022).

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT), protrombin zamanı (PT) ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) gibi standart koagülasyon tarama testleri klinik

laboratuvarlardaki temel incelemelerin önemli bileşenleridir (Sotoudeh Anvari ve diğerleri, 2018). Bu parametreler intrinsik ve ekstrinsik yolların etkili olması için geçen süreyi değerlendirmektedir (Chaudhry, 2022).

Yapılan çalışmalar, iskemik kalp hastalıklarında anjina oluşumunda trombin oluşumunun bir belirtecinin ve fibrinopeptid A'nın dolaşımdaki yüksek seviyeleri gibi kan pıhtılaşma aktivasyonunun rolünü göstermektedir (Fareed ve diğerleri, 1998; Neri Seneri ve diğerleri, 1997). Çevresel faktörler, hemostatik değişiklikler, inflamasyon ve vasküler olaylar arasında da bir ilişki olduğu bildirilmektedir (Abbate ve diğerleri, 2012). Ayrıca, yaygın hemostatik belirteçlerin trombin üretiminde artış ve protrombotik durum gelişimini desteklemektedir (Korte ve diğerleri, 2000). Trombin üretiminin artması trombozun görülme riski ile bağlantılıdır (Korte ve diğerleri, 2000).

Tromboz, kan damarı içinde, uzak doku ve organlara kan akışını azaltan ve besin ve oksijen iletimini kısıtlayarak lokalize doku ve organ nekrozu ile sonuçlanan tıkaçıcı bir pıhtı oluşumudur (Yau ve diğerleri, 2015). Trombuslar kopabilir ve distal bölgelerde sekonder trombuslar oluşturmak üzere embolize olabilir (Yau ve diğerleri, 2015). Tromboz ve ardından emboli süreci toplu olarak tromboembolizm olarak adlandırılır ve çeşitli lokal veya kronik bozukluklarla sonuçlanabilir (Yau ve diğerleri, 2015). Örneğin, akut arteriyel tromboz, bir aterosklerotik plağın yırtılması üzerine tetiklenir ve miyokard enfarktüslerinin (kalp krizleri) ve felçlerin başlıca nedenidir (Mackman, 2008). Benzer şekilde, venöz tromboembolizm, bozulmuş kan akışı, kandaki prokoagülan değişiklikler gibi hiperkoagülasyon durumları veya endotelial aktivasyon tarafından tetiklenebilir ve derin ven trombozu ve pulmoner embolizmin ana nedeni olmaktadır (Mackman, 2008; 2012).

Konjestif kalp yetmezliğinde, hemostazın derin klinik etkileri bulunmaktadır ve bu bağlamda trombin aktivitesi, fibrinolitik aktivite ve trombosit aktivasyonunu plazma belirteçleri yüksektir (Davis ve diğerleri, 2000; Marcucci ve diğerleri, 2006). İnsanlarda kalp yetmezliği tromboembolik felç riski ile ilişkilendirilse de KKY'li köpeklerde belirgin klinik tromboembolizm nadir görülmektedir (Tarnow ve diğerleri, 2007). Tromboembolik komplikasyonlar, trombositoz, hemokonsantrasyon, hiperviskozite ve immobilizasyon dahil olmak üzere prokoagülan ve antikoagülan faktörler arasındaki dengenin kurulmasına bağlandırılır (Citak ve diğerleri, 2000). Fibrinojen ve D-dimer tromboembolik eğilimi göstermektedir (Nelson, 2005).

Kapak hastalığı, türbülanslı yüksek hızlı kan akışı ve sıvı kayma stresinin bir sonucu olarak trombosit aktivasyonunu veya işlevini etkileyebilmektedir ve başlangıçta, trombosit aktivasyonunun ve reaktivitesinin artması beklenmektedir (Morshed ve diğerleri, 2014). Bununla birlikte, kalıcı uyarılma ve stres, trombosit fonksiyonunun azalmasıyla ilişkili yapısal ve biyokimyasal değişikliklere yol açabilir (Jeong ve diğerleri, 2022). İnsan çalışmalarında, kalp hastalığı ile birlikte trombosit fonksiyonunun değişmesi, vasküler yeniden şekillenme, tromboembolizm ve ölümlerin ilerlemesine yol açtığı bildirilmektedir (Michelson, 2004). Bununla birlikte arteriyel tromboz kalbin veya kapakçıkların astarındaki pıhtılar nedeniyle kalbin düzensiz atışına neden olmaktadır ve miyokardiyal infarktüs ve ateroskleroz (arterlerdeki veya büyük arterlerdeki pıhtıların neden olduğu) ile sıklıkla kalp krizi ile sonuçlanmaktadır (Saha ve diğerleri, 2021).

Veteriner hekimlikte tromboembolizm ve mitral kapak hastalığı arasındaki ilişki daha az ilişkilendirilmektedir. Artmış fibrinojen ve D-dimer en önemli faktörlerdir (Prihirunkit ve diğerleri, 2014). Bu anormal koagülasyon durumunun teşhis edilmesi mevcut APTT, PT, D-dimer ve fibrinojen dahil olmak üzere geleneksel plazma bazlı koagülasyon testlerine dayanmaktadır (Turgut, 2000; Wagg ve diğerleri, 2009; Wiinberg ve diğerleri, 2008). Hemostatik yollardaki değişiklikler köpeklerde KKY'nin patogenezinde yer alabilmekte ve miyokardiyumdaki mikrotromboz, artan mortaliteye katkıda bulunabilmektedir (Tarnow ve diğerleri, 2007).

2.8.3.1. Aktive Edilmiş Parsiyel Tromboplastin Süresi (APTT)

Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin süresi (APTT) intrinsik koagülasyon yolunu (faktör XII, IX ve XI) bir göstergesi olarak kullanılır ve ortak yolu (faktör V, X, protrombin, fibrinojen) da test etmektedir (Ng, 2009; Turgut 2000). APTT'nin kısa olması, artmış trombin üretimini göstermekte ve bu hastalarda artmış venöz tromboz ve tromboembolizm riski yüksek seyretmektedir (Korte ve diğerleri, 2000).

Uzamış APTT görülen durumlar heparin tedavisinin tedavisi, karaciğer hastalıkları, yaygın damar içi koagulopati (DIC) sırasında pıhtılaşma faktörlerinin artan tüketimi, antikoagulan tedavi alan hastalar, pıhtılaşma inhibitörleri, aşırı kanama, faktör I, VII, IX, X, prekallikrenin herediter eksikliği, fibrinojen eksikliği, masif tranfüzyon, kan örnekleri alınırken heparin ile kontaminasyondur (Rasmussen ve diğerleri, 2020).

APTT, sağlıklı köpeklerde ortalama $23,3 \pm 3,5$ saniye (20-42 s) süreye sahipken, Mitral kapak hastalığı bulunanlarda ise ortalama $26,4 \pm 4,4$, saniyedir (Jeong ve diğerleri, 2022). büyük ırk sağlıklı köpeklerde oldukça uzun >40 saniye APTT'leri bulunabilmektedir.

2.8.3.2. Protrombin Süresi (PT)

Protrombin süresi (PT) ekstrinsik koagulasyon yolunu ve ortak yolu değerlendirmede kullanılır (Turgut, 2000). PT, tromboembolik ve hemorajik anormallikleri saptamak için potansiyel bir biyobelirteç görevi görmektedir (Saha ve diğerleri, 2021). Teşhis ve terapötik önlemler sırasında hassas PT testi gerektiren çeşitli tromboembolik komplikasyonlar arasında ateroskleroz, atriyal fibrilasyon, miyokard infarktüs, venöz tromboembolizm ve derin ven trombozu bulunmaktadır (Guler ve diğerleri 2018; Shih ve diğerleri, 2012). Kritik durumda olan hastalarda derin ven trombozu, pulmoner emboli, felç ve venöz tromboembolizm gibi durumların görülmesi çok yüksek kümülatif trombotik komplikasyon insidansını doğrulamıştır (Saha ve diğerleri, 2021).

Protrombin süresinin uzadığı durumlar; karaciğer hastalıkları, K vitamini eksikliği, antikoagulant maddelerin kullanımı, non-steroid antiinflamatuvar ilaçların kullanımı, hipofibrinojemi durumu, yaygın damar içi koagulopati (DIC), herediter olarak faktör V,X,VII yetersizliği, masif tranfüzyondur (Saha ve diğerleri, 2021; Turgut, 2000). İnsanlarda tromboembolik hastalarda uzamış PT değerleri bildirilmiştir (Saha ve diğerleri, 2021).

Protrombin süresi köpeklerde $10,2 \pm 0$ saniye (6,0-11,0 s) ortalama değere ve mitral kapak hastalığı olanlarda $10,18 \pm 0,04$ saniyeye sahip olduğu bildirilmektedir (Jeong ve diğerleri, 2022).

2.8.3.3. Fibrinojen

Adenozin difosfat bağlanması ayrıca trombosit yüzeyinde bulunan reseptörlerde fibrinojen birikimine neden olan konformasyonel bir değişikliğe neden olmaktadır ve trombin üretimi ayrıca bu fibrinojenin fibrine dönüşümünü katalize etmekte bu da trombosit tıkaçının stabilitesine katkıda bulunarak sekonder hemostaz olarak adlandırılmaktadır (Palta ve diğerleri, 2014). Fibrinojen, karaciğer tarafından üretilen önemli bir pıhtılaşma proteindir ve

sonuçta pıhtının gücünü tanımlayan fibrinin öncüsüdür (Palta ve diğerleri, 2014). Fibrinojen eksikliği en sık görülen tüketim koagülopatisi olarak DIC ile birlikte gelişebilmekte ve sepsis/enfeksiyonlar, uyumsuz kan transfüzyonu, şok, travma ve emboli ile de seyredilmektedir (Palta ve diğerleri, 2014).

Fibrinojen değeri sağlıklı köpeklerde $175,2 \pm 37,4$ mg/dl ve KKY olan köpeklerde $223,5 \pm 55,0$ mg/dl üzerinde bildirilmiştir (Prihirunkit ve diğerleri, 2014).

2.8.3.4. D-Dimer

D-dimer çapraz bağlı fibrinin plazmin ile yıkılma ürünüdür. Tam kan veya plazmadan ölçülebilen fibrin oluşumu ve fibrinolizisin biyobelirtecidir (Johnson ve diğerleri, 2019; Weitz ve diğerleri, 2017). Sağlıklı bireylerde dolaşımdaki D-dimer düzeyleri düşüktür, trombozla ilişkili durumlarda ise yüksek seviyelerde seyretmektedir (Weitz ve diğerleri, 2017). D-dimer DIC durularında duyarlı bir testtir ancak artan D-dimer seviyeleri DIC için spesifik olmadığı bildirilmiştir (Stokol ve diğerleri, 2000). D-dimer konsantrasyonlarındaki artışlar DIC, tromboembolizm, iç kanama, neoplazi, böbrek yetmezliği, karaciğer hastalıkları olan köpeklerde ve operasyon sonrasında görülmektedir (Han ve Kim, 2022). Pulmoner embolizm sıklıkla, altta yatan primer neden olan kardiyak veya pulmoner hastalıklarında solunum güçlüğü gelişmesiyle seyreder ve tromboembolik komplikasyonlara yatkınlık yaratan eşzamanlı hastalıklar mevcut olduğunda şüphelenilir (Morrone ve Morrone, 2018).

D-dimer analizinde plazma seviyesindeki artışlar, köpeklerde tromboembolik hastalıkların tanısal yaklaşımında önemli farkındalıklar yaratmaktadır (Nelson ve Andersen, 2003; Stokol ve diğerleri, 2000). Ciddi organ ya da sistem bozuklukları olarak köpeklerde tromboemboli oluşumu erken tanı sayesinde antitrombotik sağaltım ile başarılı bir tedavi ve azalan bir mortalite ile seyretmektedir (Monreal, 2003). Sistemik vaskülit geliştiğinde, multiple infarktüs odakları ilerleyici organ yetmezliği oluşturur ve eş zamanlı şiddetli yangısal yanıt miyokardiyuma yangısal hücre infiltrasyonunu iletir. Granüloamatöz inflamasyon, immün-kompleks birikimi ve sistemik hipertansiyon nedeniyle miyokard lezyonları oluşabilir (Pumarola ve diğerleri, 1991; Weyand ve Goronzy, 2008). Miyokard lezyonları sonucu oluşan kalp yetmezliklerinde D-dimer seviyesinin yüksekliği hastaların embolik olaylar açısından izlenmesini gerektiğini göstermektedir (Mastroberto ve diğerleri, 1996).

Mitral kapak hastalığının neden olduğu KKY bulunan 58 hasta ve 50 sağlıklı kontrol köpeğin NYHA sınıflarıyla birlikte D-dimer değerleri ($\mu\text{g/ml}$) kontrol grubunda $117,2\pm36,9$; sınıf I'de $197,0\pm45,3$; sınıf II'de $419,2\pm173,2$; sınıf III'de $742,8\pm300,6$ ve sınıf IV'de $1349,8\pm445,4$ ortalama değerleri elde edilmiştir (Prihirunkit ve diğerleri, 2014). Bununla birlikte başka bir çalışmada sağlıklı köpeklerde D-dimer seviyesi $0-0,25$ mg/l bildirilirken mitral kapak hastalığı bulunanlarda ortalama $0,73\pm0,58$ olarak bildirilmiştir (Jeong ve diğerleri, 2022).

2.8.4. Kan Basıncı

Kan basıncı köpeklerde sistemik basıncın belirlenmesi için ölçülmelidir. Mitral regürjitasyon durumunda artan afterload nedeniyle büyük ölçüde kan basıncı bozulmaktadır. Düşük output semptomlarıyla birlikte hipotansiyonda aritmiler, sekonder sistolik disfonksiyon, aşırı vazodilatatör tedavi veya aşırı diüreziyle birlikte gelişebilir (Turgut, 2017).

Miksamatöz mitral kapak hastalığı veya herhangi bir kalp hastalığı riski taşıyan köpeklerde bazı türlerle birlikte bazı hipertansif köpeklerin mitral kapak hastalığı geliştirmeye yatkın olduğu bildirilmektedir (Atkins ve Häggström, 2012).

Sol atriyum basıncı regürjitasyon volümü, sol atriyum uyumu ve pulmoner venöz basınç ile doğrudan ilişkilidir ve kronik seyirli mitral kapak hastalıklı köpeklerde sol ventrikül gevşemesi, yaşın veya sistemik hipertansiyon gibi ilişkili durumların sonucu olarak da bozulabilmektedir (Bonagura ve Schober, 2009). Sistemik hipertansiyon mitral regürjitasyon fraksiyonunu artırdığı da bildirilmektedir (Bonagura ve Schober, 2009).

Yüksek NT-proBNP konsantrasyonu bulunan köpeklerde şiddetli mitral regürjitasyon ve sekonder sol kalp yetmezliği nedeniyle post-kapiller pulmoner hipertansiyon görüldüğü bildirilmektedir (Atkinson ve diğerleri, 2009).

2.8.5. Radyografi

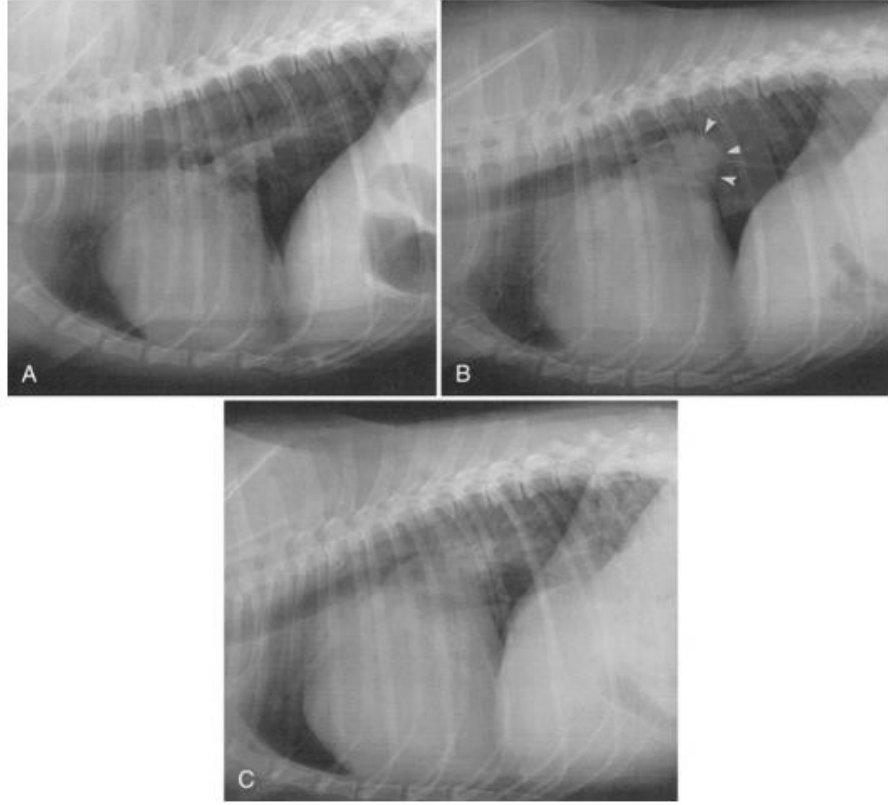
Çoğu durumda torasik radyografi, mitral kapak hastalığı tanı yaklaşımının en önemli unsurudur. Mitral kapak hastalıklı birçok hasta subklinik (asemptomatik) (Abbott, 2016).

MMKH'li köpeklerde değerlendirilecek önemli yapılar LA, LV, ana bronş, pulmoner damarlar ve akciğer alanıdır. Hafif MMKH'si olan köpekler genellikle normal bir kalp büyüklüğüne, normal akciğer alanlarına ve normal vasküler işaretlere sahiptir. LA genişlemesi MMKH'nın en erken ve en tutarlı radyografik özelliklerinden biridir. LA ve LV hastalığın ilerlemesi ile genişlemeye devam eder. Vertebral kalp skoru (VHS) ile değerlendirilen kardiyak genişleme, genişleme hızlı şekillendiğinde KKY'nin başlamasından yaklaşık 6-12 ay öncesine kadar MMKH'nın yavaş ilerleyen bir fazla ile karakterize edilir (Ljungvall ve Häggström, 2017; Lord ve diğerleri, 2010).

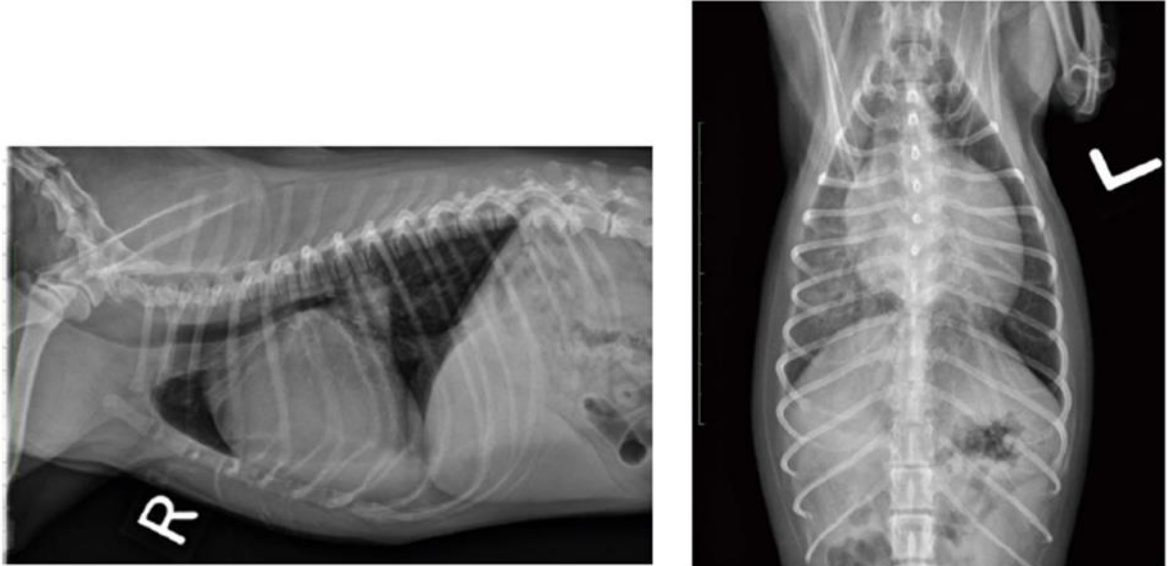
Lateral radyografide LA ve LV genişlemesi belirtileri arasında trakea ve karinanın kaudal kısmının dorsale doğru yükselmesi, sol ana bronşun dorsale doğru yer değiştirmesi ve LA'nın gözle görülür belirginliği, kalbin kaudal sınırının düz veya şişkin dorsokaudal olarak görünmesine neden olur (Resim 5B). Dorsoventral (veya ventrodorsal) radyografide, genişlemiş LA uzaması kardiyak sınırın sol kranial kısmında (saat 2 ve 3 pozisyonları arasında) bir çıkıntı olarak tanımlanabilir (Resim 6). Büyütülmüş LV'nin sınırı yuvarlatılmış görünür ve kardiyak apeksin sola veya sağa kayması olabilir (Ljungvall ve Häggström, 2017).

Asemptomatik durumda hafif bir sol atriyal genişleme ve normal vasküler perfüzyon göstermektedir (Resim 5A). 4 yıl sonra egzersiz intoleransı ve kalıcı öksürük gelişen köpeğin radyografik görünümü (Resim 5B). Sol atriyal ve sol ventrikül genişlemesi ve sol ana bronшта yükselme ve hafif kompresyon görünümü (Resim 5, beyaz ok başları). Altı ay sonra dispne ve senkop atakları geçiren köpeğin radyografik görünümünde sol ana bronшта daha belirgin bir kompresyon ve pulmoner tıkanıklık ve interstisyel ödem bulguları mevcuttur (Resim 5C) (Ljungvall ve Häggström, 2017).

İleri evrede, pulmoner ödeme ilgili radyografik bulgular (yani, pulmoner venöz engorgement, peribronşiyal patern, hava bronkogramları) çoğu durumda belirgin olabilir. Ayrıca, pulmoner hipertansiyon ile komplikasyonlar birleştirildiğinde sağ taraflı kalp yetmezliğini belirten radyografik bulgular (yani hepatomegali, asites) gözlenebilmektedir (Olsen ve diğerleri, 2010). Alveoler pulmoner opasiteler, sol atriyal genişlemenin radyografik bulguları ile birlikte, sol taraflı KKY'nin tanısıdır (Abbott, 2016).



Resim 5. MMKH'li köpekte sol lateral pozisyonda radyografi görüntüleri (Ljungvall ve Häggström, 2017).



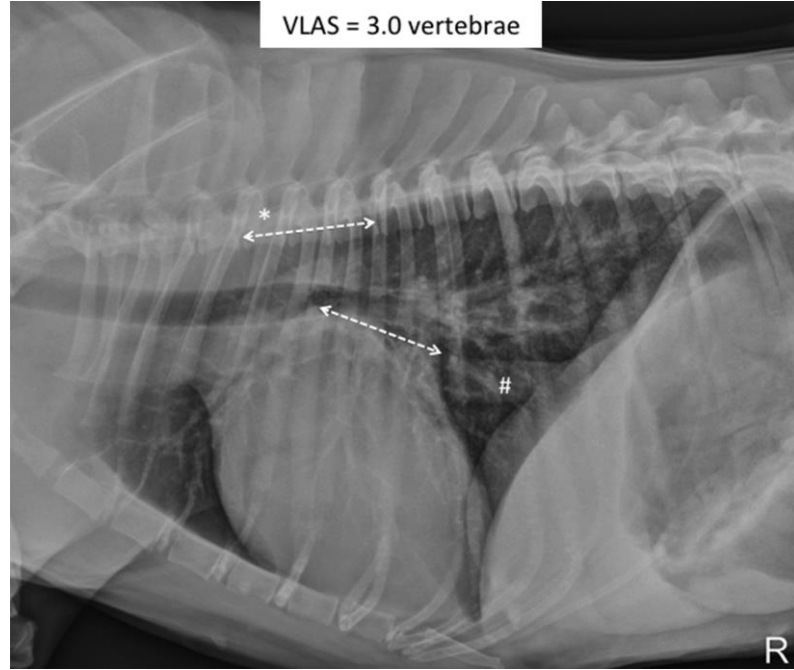
Resim 6. DMKH olan 10 yaşlı, erkek Chihuahua'da kardiyak silüetin büyümesi ve sol atriyal genişlemenin radyografik görünümü (Abbott, 2016).

2.8.5.1. Vertebral Sol Atriyal Ölçümü (VLAS)

Sol atriyal boyutu radyografik olarak tahmin etmek için Malcolm ve diğerleri (2018) kantitatif bir yöntem olan vertebral sol atriyal ölçümü (VLAS) tanımlamış ve değişen şiddette miksomatös mitral kapak hastalığı olan köpeklerde ekokardiyografik LA genişlemesinin tahmini için tanı değerini belirlemiştir.

Karina bölgesinin ventral yönün merkezinden vena kavanın dorsal sınırıyla kesiştiği sol atriyumun en kaudal yönüne kadar çizgi çizilir. Bu ölçüm 4. torakar vertebranın kranial kenarından başlayarak ve kaudale doğru vertebralara paralel olarak yerleştirilir ve kaç vertebraya denk geldiği bulunur (Malcolm ve diğerleri, 2018).

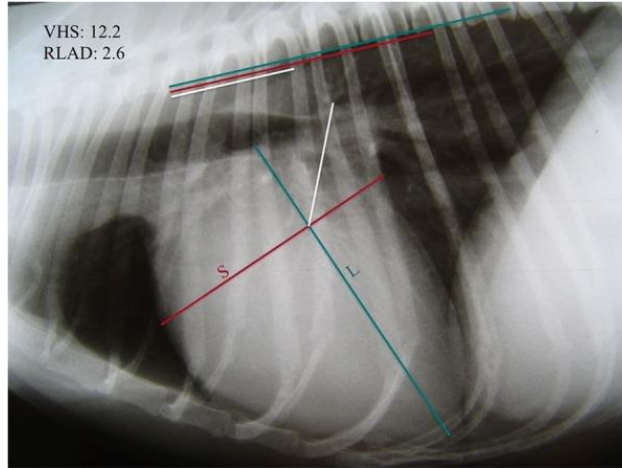
Sol taraflı sistolik üfürüm ve MMKH köpeklerde VLAS ölçümünün >2.3 vertebra üzerinde olması LA genişlemesinin radyografik bir göstergesi olarak tanımlanmıştır (Malcolm ve diğerleri, 2018).



Resim 7. MMKH'de sol atrial genişlemeye ait VLAS ölçümü (Malcolm ve diğerleri, 2018).

2.8.5.2. Radyografik Sol Atrial Dimensiyon (VLAD)

Vertebral sol atriyal boyut radyografisi (VLAD) tek boyutlu bir ölçüm kullanılarak MMKH'li köpeklerde thorasik radyografi yoluyla LA boyutunu spesifik olarak değerlendiren bir yöntemdir (Sánchez Salguero ve diğerleri, 2018). $\geq 1,8$ vertebradan oluşan bir VLAD, aynı LA/ Ao'yu belirlemede %93,5 spesifik ve %96,8 duyarlıdır (Sánchez Salguero ve diğerleri, 2018). VLAS yöntemine birlikte bakıldığında VLAD ölçümünün daha doğru veriler elde edilmesini sağlamaktadır (Lam ve diğerleri, 2021). VLAD ölçümü, VHS'nin kısa ve uzun eksenlerini 45° açıyla kesen bir çizginin sol atriyumun dorsal sınırına kadar çizilmesiyle elde edilen uzunluğuyla elde edilmektedir (Sánchez Salguero ve diğerleri, 2018).



Resim 8. MMKH'de sol atrial genişlemeye ait VLAD ölçümü (Sánchez Salguero ve diğerleri, 2018).

2.8.6. Elektrokardiografi

Miksamatöz mitral kapak hastalığındaki elektrokardiyografik bulgular normal izlemeden komplekslerin oranı, ritmi veya konfigürasyonundaki belirgin anormalliklere kadar değişmektedir. Belli bir aritmiyi belgelemek ve sınıflandırmak dışında elektrokardiografi, MMKH'nin tanısında veya tedavisinde sınırlı bilgi sağlamaktadır. Sinüs aritmisi genellikle MMKH'nin başlangıcında görülür. KKY'li köpeklerde sinüs taşikardisi ve sinüs aritmilerinin kaybı yaygın görülür. Supraventriküler erken atımlar MMKH bulunan köpeklerde yaygın

olarak görülmekte ancak bu bulgu çoğu köpekte hemodinamik olarak önemi azdır (Crosara ve diğerleri, 2010; Ljungvall ve Häggström, 2017).

Atriyal fibrilasyon, paroksizmal supraventriküler taşikardi, atriyoventriküler ayrışma, ventriküler erken atımlar ve ventriküler taşikardi daha az görülmektedir. Bu aritmiler sıklıkla ileri vakalarda görülür ve görüldüğünde kötü prognozun göstergesidir. Elektrokardiyografi, kardiyak genişlemenin spesifik olmayan bir göstergesidir ve KKY'yi tanımlamamaktadır. Frontal düzlemdeki ortalama elektrik eksen, hastalığın ilerlemesi boyunca genellikle normal aralıkta kalır. Önemli LA genişlemesi olan durumlarda, P dalgası uzayabilir ve önemli LV genişlemesi durumunda, QRS kompleksi uzatılabilir ve derivasyon II'deki R dalgası genliği artabilir (Ljungvall ve Häggström, 2017).

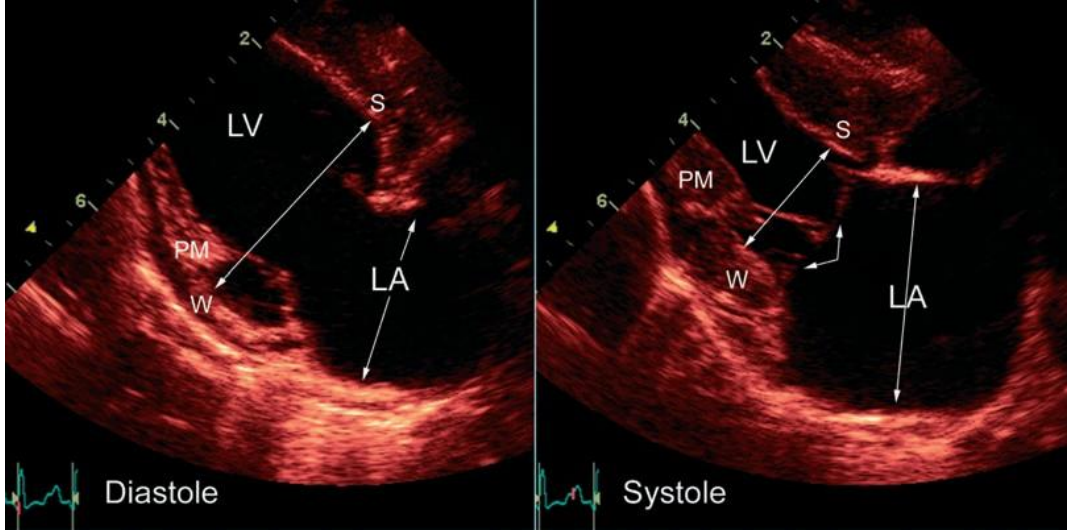
P mitrale gibi bulguların nispeten spesifik olması beklenir yani, kaudal frontal derivasyonlardaki (II, III ve aVF) P dalgaları geniş olduğunda, sol atriyumun genellikle genişlediği görülmektedir (Abbott, 2016).

2.9. Köpek Mitral Regürjitasyonun Ekokardiyografik Değerlendirilmesi

Standart ekokardiyografi, köpek ve kedi kardiyovasküler hastalıklarının tanı ve tedavisi için önemli bir görüntüleme aracıdır (Chetboul, 2010). Ekokardiyografik muayene 2D, M-mod ve Doppler (Renkli-akım Doppler, Spektral Doppler, Doku Doppler) muayeneler ile gerçekleştirilir. Bu muayenede temel, 2D muayene ile gerekli görüntüleri (pencereleri) oluşturduktan sonra, bu görüntüler üzerinde M-mod ve Doppler muayeneleri gerçekleştirmektir (Turgut, 2017).

Geleneksel iki boyutlu, M-mod ve Doppler muayenesi ile mitral kapak anatomisi, MR şiddeti, sol ventrikül boyutu ve fonksiyonu, kardiyak ve vasküler basınçlar değerlendirilir ve mitral kapak hastalığından etkilenen köpeklerde hastalığın başlangıcı ve hastalığa yaklaşımların değerlendirmesinde kritik bir rol oynar (Chetboul ve Tissier, 2012). Ekokardiyografi ile bu gelişmelerin çoğu noninvaziv olarak tanımlanarak izlenebilir (Serres ve diğerleri, 2007b) ve kronik mitral regürjitasyonda kalp ve dolaşım hakkında yararlı bilgiler sunmaktadır. Ekokardiyografi ile teşhis edilen önemli anormallikler arasında kapaklardaki lezyonun yapısı, mitral regürjitasyonun şiddeti, kardiyak yeniden şekillenme derecesi, sistolik ve diyastolik ventrikül disfonksiyonu ve intravasküler basınç yükselmelerini gösteren bulgular bulunur (Mazur ve Nagueh, 2001, O'Gara ve diğerleri, 2008).

Doku Doppler görüntüleme, strain ve strain hızı görüntüleme ve benek takibi ekokardiyografi dahil olarak son ultrasonografi teknikleri, bölgesel ve geniş çaplı miyokard performansını değerlendirmek için yeni parametreler sağlamaktadır (Chetboul ve Tissier, 2012).

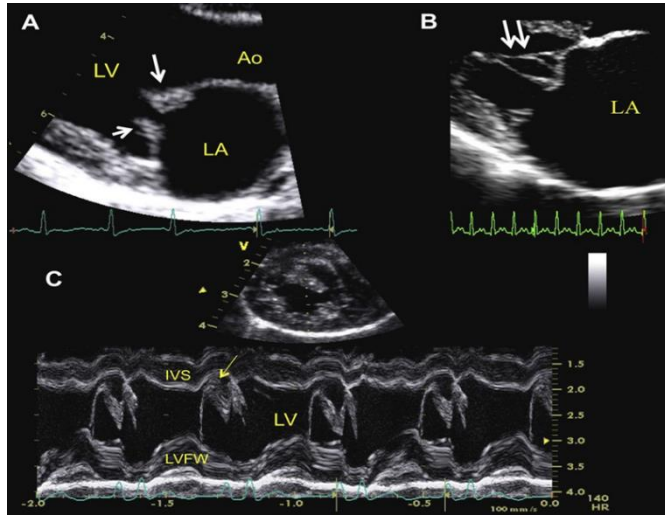


Resim 9. Sağ parasternal uzun eksen de diastol ve sistol arasında gelişen miyokardiyal duvarların hiperdinamik kasılması ve ventriküler boşluğun azalması ve mitral kapak anulusu küçük oklar; S, ventriküler septum; W, sol ventrikül duvarı; PM, kaudal papiller kas (Bonagura ve Schober, 2009).

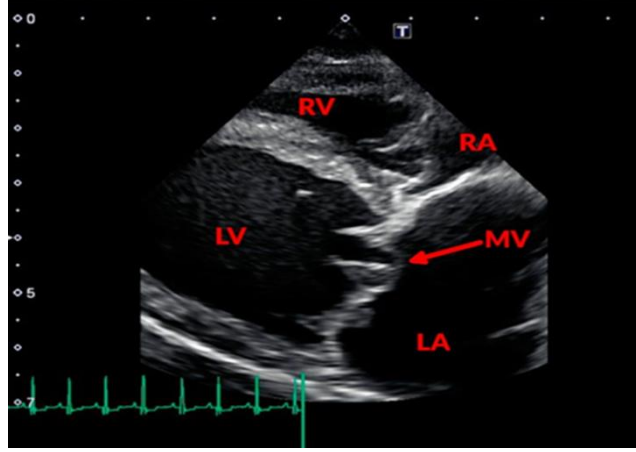
2.9.1. Mitral Kapak Lezyonlarının Belirlenmesi

Mitral kapak hastalığı ilişkili makroskopik olarak mitral kapak lezyonlarının B-mod ya da M-mod ekokardiyografi ile teşhisi ilk olarak yaprakçık uçlarında şekillenen küçük, pürüzsüz nodüller ve kalınlaşmış *Chorda tendinea* (CT) görüntüleri ile konulmaktadır. Bu nodüler deformasyonlar genellikle anterior yaprakçıkta büyümektedir ve hastalığın ilerlemesi sırasında daha kalın ve düzensiz hale gelmektedir (Chetboul ve Tissier, 2012; Kıvart ve Häggström, 2005). Mitral kapağın anterior yaprağı daha sık etkilenmekte ve posterior yaprak üzerinde lezyonlar daha nadir görülürken iki-kapakçık tutulumu da sık görülmekte ve kapakların serbest kenarı genellikle annular bölgeden daha fazla etkilenmektedir (Terzo ve diğerleri, 2009).

Chetboul ve Tissier (2012) çalışmalarında mitral kapak lezyonları olarak, yaprakçık uçlarının (Resim 10A, oklar) ve kalınlaşmış *Chorda tendinea*'larda (Resim 10B, çift ok) nodüllerin görünümü göstermiştir. Nodüler deformasyon, anterior yaprakta daha fazla görüldüğü bildirilmiş, ayrıca M-modu görüntüsünde (Resim 10C) hiperkinetik durumla ilişkili kısa mitral-interventriküler septum mesafesiyle düzensiz kalınlaşmış anterior mitral kapak yaprakçıklarını göstermektedir (Chetboul ve Tissier (2012)). Ekokardiyografide, sistol sırasında, bir veya her iki kapakçığın bazı kısımları mitral prolapsusun bir sonucu olarak sol atriyum içine doğru şişkin görünebilmektedir (Resim 11). Bununla birlikte *Chorda tendinea*'lar dejeneratif sürece dahil olmasıyla kalın ve uzun görünebilmektedir. Kapaklar üzerindeki bu değişikliklerin sonucu olarak sistol sırasında yerinde tutulamaları ile kapakçıkların bir kısmının sol atriyuma girdiği veya kıvrıldığı görüntülenmektedir (Menciotti ve Borgarelli, 2017).



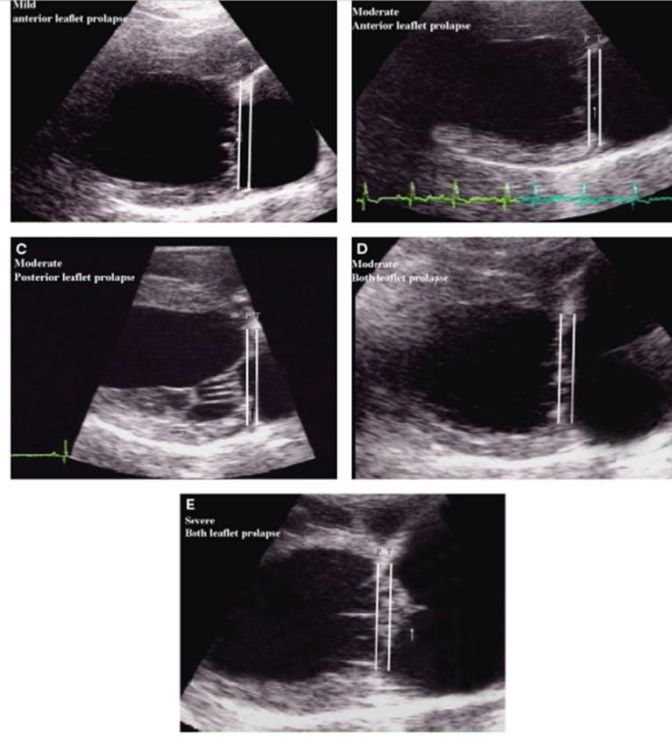
Resim 10. Mitral kapak hastalığında mitral kapak (2D, sağ parasternal 5 ve 4'lü pencere ve M-mod eko görünümü) (Chetboul ve Tissier, 2012).



Resim 11. Mitral kapak prolapsusunda kalınlaşma ve nodüllerin sol atriyum içine şişkinliği (Menciotti ve diğerleri, 2017).

2.9.1.1. Mitral Kapak Prolapsusunun Ekokardiyografik Değerlendirmesi

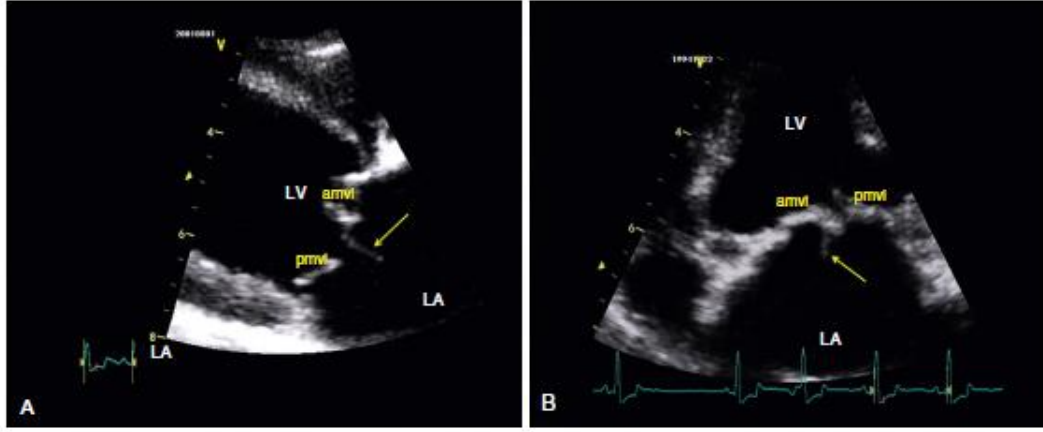
Mitral kapak prolapsusunun derecesini değerlendirmek için iki referans çizgisi kullanılmaktadır (Terzo ve diğerleri, 2009). İlk çizgi mitral anulus üzerindeki mitral yaprakların başlama noktasında anterior ve posterior mitral yaprakların arasının ventriküler yönüne doğru çizilir. İkinci çizgi aynı noktaların atriyal yönüne çizilir. Hafif dereceli mitral kapak prolapsusu (Resim 12A), mitral yaprakların biri veya her ikisinin sistol sırasında ilk çizgiye yükseldiğinde gözlenir. Orta dereceli prolapsus (Resim 12 B,C, D) yaprakların birinin veya her ikisinin bir kısmının ilk çizginin ötesine geçip ikinci çizgiye ulaşamadığında gözlenir. Şiddetli prolapsus (Resim 12E) tanısı yaprakların sarkan kısmı ikinci çizginin ötesine doğru şişkinlik gözlenmesiyle konulur (Terzo ve diğerleri, 2009). MKP ile dejeneratif mitral kapak hastalığı arasında ayırım yapmak önemlidir. MKP mitral kapağın fonksiyonel bir bozukluğudur ve tanısı ekokardiyografik incelemelerle konulur (Orton, 2012).



Resim 12. Hafif, orta ve şiddetli mitral kapak prolapsusuna ait sağ parasternal uzun eksen görünümü (Terzo ve diğerleri, 2009).

2.9.1.2. *Chorda Tendinea* Rupturunun Ekokardiyografik Değerlendirmesi

Chorda tendinea'lar, atriyoventriküler kapak aparatının, sistol sonundaki yaprakçıkların konumunu ve gerginliğini belirleyen ve böylece mitral kapağın düzgün bir şekilde sistolik kapanmasına katkıda bulunan ana bileşenleridir (O'Gara ve diğerleri, 2008). KTR şekillendiğinde şiddetli olarak kapakta dejenerasyon görülmekte ve ekokardiyografide belirgin şiddetli bir mitral regürjitasyona sebep olmaktadır (Jacobs ve diğerleri, 1995; Serres ve diğerleri, 2007a). KTR'den etkilenen yaprağın (anterior mitral kapak yaprağı: amvl) prolapsu ve her iki yaprakçığın koaptasyonunun olmadığı ve KTR'ye bağlı amvl'nin bir kısmı LA'da bağlı yüzen görünümü resimde gösterilmektedir (Resim 13A, ok) (De Madron, 2016).

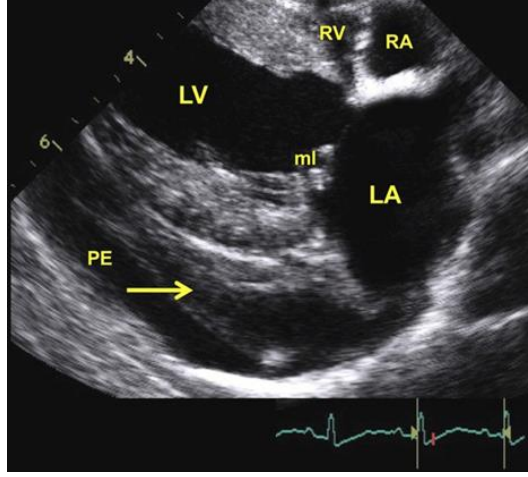


Resim 13. İki taraflı *Chorda tendinea* rupturuna bağlı DMKH köpeğe ait görünümler (De Madron, 2016)

2.9.1.3. Perikardiyal Efüzyonun Ekokardiyografik Değerlendirmesi

Perikardiyal efüzyon perikardiyal damar basıncındaki artış nedeniyle ileri vakalarda görülebilir. Daha nadir, sol atriyal duvarın regürgitant jet tarafından erozyonu, kardiyak tamponona yol açabilecek intraperikardiyal kanama ile birlikte atriyal ruptura yol açabilir. Bu durumda, intraperikardiyal trombüs sıklıkla görülür (De Madron, 2016; Sadanaga ve diğerleri, 1990). Tekrarlayan senkop tespit edilen Yorkshire Terrier'e ait ekokardiyografide sol atriyal ruptur görünümü Resim 14'de düzensiz ve kalınlaşmış mitral kapak yaprağı, perikardiyal efüzyonun varlığı ve perikardiyal boşlukta (ok) laminar ekolara benzeyen pıhtı lekesi sağ parasternal 4 pencere görünümü verilmiştir.

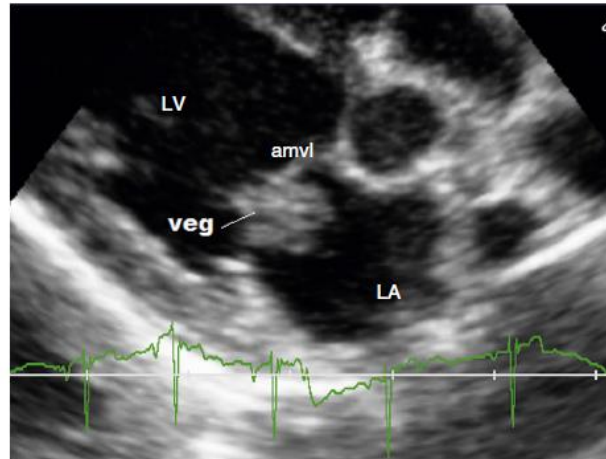
Perikardiyal efüzyonun sebepleri arasında sol atriyal ruptur (Chetboul ve Tissier, 2012), aşırı hacim yüküne bağlı ilerlemiş dejeneratif mitral kapak hastalığı bulunabilir (De Madron, 2016). Ayrıca, perikardiyal efüzyonla birlikte, kardiyak tamponat ve kardiyak veya intraperikardiyal trombüs birlikte görülebilmektedir (De Madron, 2016).



Resim 14. Şiddetli mitral kapak hastalığında sol atriyal ruptur görünümü (Chetboul ve Tissier, 2012).

2.9.1.4. Endokarditin Ekokardiyografik Değerlendirmesi

Endokardite bağlı değişiklikler, daha fazla yaprağı etkileyebilmekte ya da birinin ucundan ayırık bir şekilde kalınlaşmasından (Resim 15) gelişen ve kalsifiye bir kitleye kadar değişebilen görünümde (De Madron, 2016).



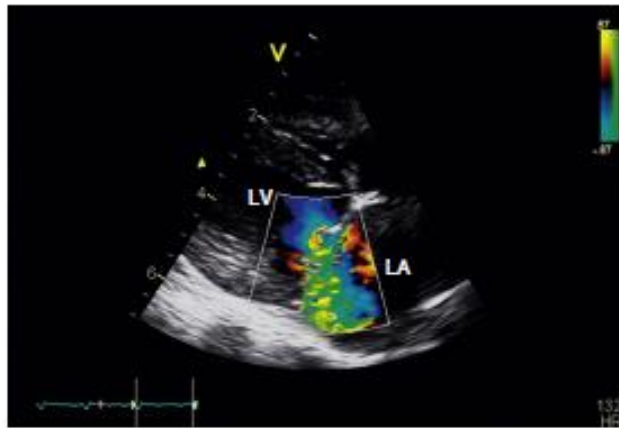
Resim 15. Mitral kapağın bakteriyel endokarditisine ait ekokardiyografide sağ parasternal uzun eksen 5 pencere görünümü, anterior mitral yaprakta (amvl) vejetatif üreme (veg) (De Madron, 2016).

2.9.2. Mitral Regürjitasyonun Şiddetinin Belirlenmesi

Mitral kapak hastalığı bulunan köpeklerde MR'un şiddetini belirlemek kritik bir önem taşımaktadır. Mitral regürjitasyonun miktarını semikantitatif, kantitatif ve dolaylı yollardan ölçme yöntemleri bulunmaktadır (Chetboul ve Tisser, 2012).

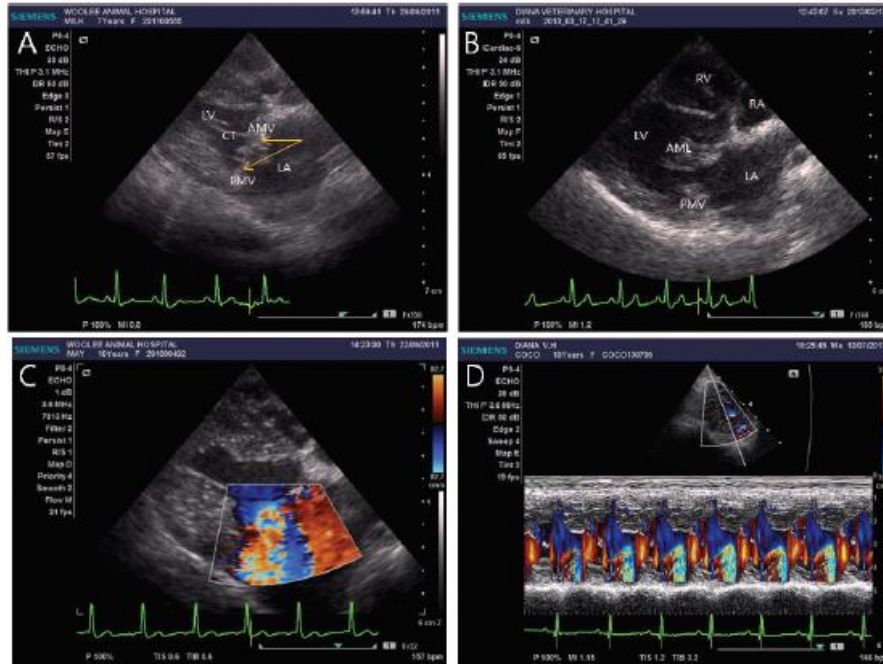
2.9.2.1. Mitral Regürjitasyonun Semikantitatif Ölçümü

Renkli akım Doppler görüntüleme mitral regürjitasyonun tespit edilmesi için primer olarak kullanılan ekokardiyografik yöntemdir. Mitral regürjitasyon jeti sentral, ekzantrik, tek ya da çok sayıda görülebilmektedir (Turgut, 2017). Mitral regürjitasyonun şiddetini belirlemek için en sık kullanılan yöntem ise sol atriyum içerisinde oluşan jet regürjitasyon alanının, sol atriyum alanına oranı (ARJ/ LAA) olarak bildirilmiştir (Zoghbi ve diğerleri, 2003). Bu yöntemle jetlelerin hem yönü ve hem kaynağı belirtilmez ancak LA içine dağılım derecesi değerlendirilir (Turgut, 2017). Bu Doppler metoduyla ARJ/ LAA oranı hafif şiddetli regürjitasyon (<%30), orta şiddetli regürjitasyon (%30-50), şiddetli regürjitasyon (%50-70) ve çok şiddetli regürjitasyon (>%70) olarak tanımlanabilir (Serres ve diğerleri, 2007a; Muzzi ve diğerleri, 2003; Turgut, 2017). Mitral yetmezlik renkli-akış türbülanslı jeti Resim 16'da sol atriyal pencereyi doldurduğu ve şiddetli mitral kapak regürjitasyonunu göstermektedir (De Madron, 2016).



Resim 16. Dejeneratif mitral kapak hastalığı olan bir köpekte renkli doppler modunda mitral regürjitasyon jetinin 2D ekokardiyografi görüntüsü (De Madron, 2016).

Sistol sırasında sol atriyal pencereye geri bükülmüş mitral kapak prolapsusunun şiddeti MR şiddeti ile korelasyonludur (Resim 17A). Kronik mitral kapak hastalığı ile ilişkili mitral kapak lezyonları ileri evrede büyük ve düzensiz görünebilmektedir (Resim 17B) ve şiddetli evrelerde renkli doppler görüntülemeye sistol sırasında sol ventrikülden sol atriyauma şiddetli regurgitasyon jetlerinin saptanmaktadır (Resim 17C) (Suh ve diğerleri, 2016).



Resim 17. KMKY'lı köpeklerde sistol sırasında sol atriyal pencereye geri bükülmüş mitral kapak prolapsusu, mitral kapak lezyonları ve mitral regürjitayon jetinin renkli M modu ekokardiyografide de tespit edilmesi (Suh ve diğerleri, 2016).

2.9.2.2. Mitral Regürjitasyonun Kantitatif Ölçümü (Proksimal İzovelocity Yüzey Alanı)

Proksimal izovelocity yüzey alanı yöntemi, akış konverjans (yaklaşma) yöntemi olarak da adlandırılan mitral kapak regürjitasyon volümünü ölçmek için (yarı kantitatif yöntem yerine) insan tıbbında rutin olarak kullanılan kantitatif Doppler metodudur (Turgut, 2017; Zoghbi ve diğerleri, 2003).

Mitral regürjitasyon şiddetinin belirlemede renkli doppler görüntüleme yöntemine kıyasla daha güvenilirdir ve regurgitant orifisyum boyunca akış hızının ölçülmesi, regurgitant hacmin hesaplanmasını ve regürjitasyon fraksiyonunun (yani, sistol sırasında LA'ya çıkarılan

güçlü hacminin yüzdesi) değerlendirilmesini içermektedir (Gouni ve diğerleri, 2007; Kittleson ve Brown, 2003; Zoghbi ve diğerleri, 2003). Mitral regürgitasyon, sırasıyla %30-50 ve %75'ten yüksek regürgitasyon fraksiyonu değerleri için genellikle orta ve şiddetli olarak kabul edilmiştir (Chetboul ve diğerleri, 2009; Gouni ve diğerleri, 2007; Kittleson ve Brown, 2003;). Mitral kapak hastalıklı köpekler üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarda regürgitasyon fraksiyonu, klinik parametrelerle (ISACHC sınıfı, kalp üfürüm derecesi) anlamlı derecede korele olduğu ve regürgitasyon fraksiyonu ile mitral kapak hastalığı şiddetinin sol atriyum/aort oranı (LA/ Ao) ve sistolik pulmoner arter basıncı ile değerlendirilen LA boyutunu içeren çeşitli dolaylı eko-Doppler belirteçleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (Chetboul ve diğerleri, 2009; Gouni ve diğerleri, 2007; Serres ve diğerleri, 2009).

Bu yöntem daha fazla zaman almasına rağmen, efektif regürgitant orifis alanının, regürjant hacminin ve regürgitasyon fraksiyonunun hesaplanmasını sağlayarak daha fazla bilgi sağlamaktadır. Bununla birlikte, proksimal izovelsite yüzey alanı yöntemine dayalı MR ölçümü bile doğru olmayabilir veya eksantrik ya da çoklu regürgitant kaçak ve daireselden farklı delik şekilleri ile önlenemez (Biner ve diğerleri, 2010; Gouni ve diğerleri, 2007). Efektif regürgitant orifis alanınının $<0,2 \text{ cm}^2$ olması hafif şiddetli, $0,2-0,39 \text{ cm}^2$ olması orta şiddetli ve $0,4 \text{ cm}^2$ olması şiddetli MR'yi göstermektedir (Turgut, 2017).

Proksimal izovelsite yüzey alanı yönteminin prensibi, akım sirküler orifisyuma yaklaştığında, azalan yüzeylerin ve artan velositelerin eşmerkezli semi-sirküler oluştuğunu belirten akışkan dinamik prensibine dayanmaktadır (Hung, 2007). Proksimal izovelsite yüzey alanı yöntemi bölgelerindeki akım hızı kütleli korunumu yasasına göre, regurgitant akım hızına eşittir. Regurgitant akım hızı (mililitre/ saniye) hesaplandıktan sonra regurgitant orifisyum alanı (cm^2), regurgitant akım hızının sürekli dalga spektral Doppler tarafından elde edilen regurgitant akışının maksimum hızına (santimetre/ saniye) bölünmesiyle elde edilebilir. Bu hesaplama ile anlık maksimum regurgitant orifisyum alanı elde edilir. Regurgitant hacmi (ml) regurgitant orifisyum alanının (cm^2) regurgitant akımın sürekli dalga spektral Doppler sinyalinin eğrisinin altındaki alanla (hız-zaman integrali, cm) çarpılmasıyla hesaplanır. Regürgitasyon fraksiyonu bu hesaplamalar sonunda hesaplanabilir ve bu hesaplamalar hızlı ve pratik olmamaktadır (Gouni ve diğerleri, 2007, Hung, 2007; Kittleson ve Brown, 2003).

Bu yöntemle, jet eksantrik veya eğikse, regurgitant akım hızı fazla tahmin edilebilir. Bazı ekokardiyografik makinelerde mitral yapraklar ile proksimal izovelsite yüzey alanı bölgesinin sonu arasındaki açıyı ölçerek bunu düzeltmek mümkün olduğu bildirilmiştir (Hung, 2007). Bununla birlikte, deliğin tam yerini ve yakınsama bölgesinin şeklini anlamak

bazen zor olabilir. Bu aşamadaki herhangi bir hata, regurgitant akım hızını belirgin şekilde etkileyen kare olacaktır. Proksimal izovelsite yüzey alanı yöntemi sadece jet holosistolik ise kullanılmalıdır. Ek olarak, bazen ciddi MR'lı köpeklerde gözlenen çoklu regürjitan jetlerin varlığı, bu yöntemin kullanımını sınırlandırmaktadır (Simpson ve diğerleri, 1996; Utsunomiya ve diğerleri, 1991). Proksimal izovelsite yüzey alanı yöntemi yöntemi geometrik ve teknik faktörlerden de etkilenmektedir (De Madron, 2016).

Mitral kapak hastalıklı asemptomatik ve semptomatik köpeklerde NT-proBNP ve regürjitasyon fraksiyonu arasında da anlamlı bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (Chetboul ve diğerleri, 2009; Serres ve diğerleri, 2009). Renkli Doppler görüntülemesi ile değerlendirilen ARJ/ LAA oranının da regürjitasyon fraksiyonu ile anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir (Gouni ve diğerleri, 2007).

Vena kontrakta (Resim 18), regurgitant orifisyumun hemen aşağısında meydana gelen veya mitral regürjitasyon jetinin en dar kısmıdır. Vena kontraktının renkli-akım görüntülemesinde görülen genişliği regurgitant orifis boyutunu ve MR şiddetini tahmin etmek için başka bir yaklaşımı temsil etmektedir. Bununla birlikte, bu yöntem hatalara eğilimlidir (özellikle dinamik regürjitan orifisler) ve köpeklerde çok az veri bulunmaktadır (Zoghbi ve diğerleri, 2003).



Resim 18. Mitral regürjitasyon jetinin sol ventriküldeki mitral kapakğın hemen yukarısındaki yarım küre türbülanslı akış yakınsama alanının renkli doppler görüntüsü (De Madron, 2016).

2.9.2.3. Puls Dalga Doppler (PW Doppler- E/A Velosite Oranı)

Puls dalga (PW) Doppler’de, Doppler sinyalini ileten ve alan tek bir kristal dönüştürücü kullanılmaktadır. Bu yöntemle kısa ultrason darbeleri üretilir ve ultrason ışını boyunca küçük örnek segmentten (örnek hacmi veya geçidi denir) geri dönen ekolar analiz edilmektedir (Belanger, 2017).

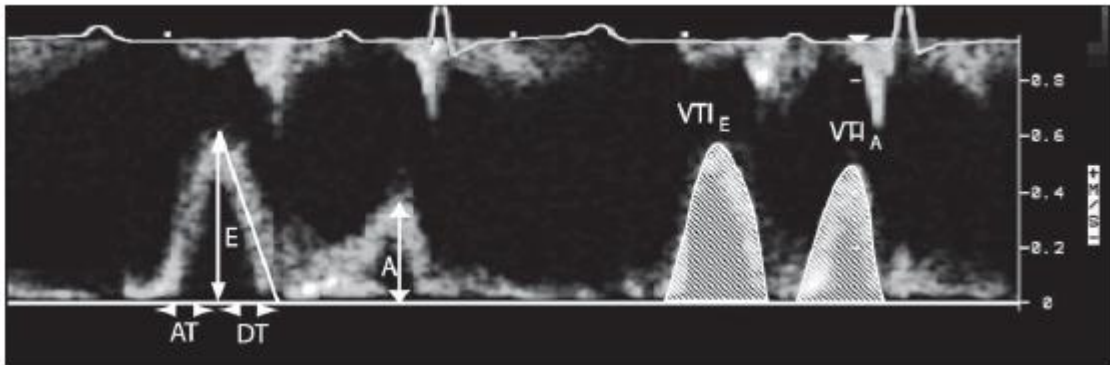
Puls Dalga Doppler'in ana avantajı, kalbin veya kan damarlarının farklı bir anatomik bölgesinden kan akımı yönünün, hızının ve spektral özelliklerinin (laminer veya türbülant) ölçümünün sağlanmasıdır. Laminer akım, kan damarı veya kalp içindeki kırmızı kan hücresi hızlarının benzerliği ile karakterize edilir, bu da hızda daha az farklılık ve az spektral genişleme ile bir doppler sinyali oluşturmaktadır. Sürtünme nedeniyle, normal kan akımı damar duvarlarının yakınında her zaman biraz daha yavaştır, bu da sinyale tipik bir parabolik profil vermektedir. Kardiyovasküler sistem boyunca akış normal olarak laminardır ve hızı sağlıklı köpekler ve kedilerde nadiren 2 m/s’yi aşar (Chetboul ve diğerleri, 2006; Menegazzo ve diğerleri, 2012; Schober ve diğerleri, 2008; Yuill ve O'Grady, 1991). Eritrosit hücrelerinin hareketi düzensiz hale geldiğinde çeşitli girdaplar, dönüşler veya farklı velosite ve yönler ürettiğinde türbülans gözlenir. Genellikle altta yatan yapısal bir lezyon tarafından şekillenir. Türbülanslı akım profilleri geniştir ve dönüştürücünün değişen hızıyla ilgili birçok frekans kayması olduğu için eğrinin altındaki alan doldurulur (Belanger, 2017).

Puls Dalga Doppler'in dezavantajı, sınırlı bir Puls tekrar frekansı nedeniyle aşılamayan, Nyquist limiti adı verilen maksimum ölçülebilir bir hıza dayanmasıdır. Başka bir deyişle, PW Doppler sadece düşük, normal veya hafif yükseltilmiş hızları ölçerken doğrudur. Nyquist limiti aşıldığında, Doppler izlemede aliasing (sinyal örtüşmesi) adı verilen bir fenomen gözlenmektedir. Basit bir prob değişimi genellikle bu sınırlamanın üstesinden gelebilir, çünkü Nyquist sınırı kullanılan dönüştürücünün frekansıyla belirlenir. Daha düşük bir frekans probu herhangi bir aralıkta daha yüksek hızları kaydetme yeteneğini artırır. Bu hilenin ana dezavantajı, görüntünün kalitesinde bir azalmadır. Bu nedenlerden ötürü, stenotik valvüler lezyonlarda görüldüğü gibi yüksek velositeli akım kontrolü genellikle sürekli dalga (CW) Doppler ile gerçekleştirilir (Belanger, 2017; Turgut, 2017).

Puls dalga doppler, transvalvüler kan akımı paternlerinin değerlendirilmesinde kullanılır. Atriyoventriküler kapaklar boyunca diyastolik akım, E dalgası olarak adlandırılan hızlı ventriküler dolum ile ilişkili başlangıç yüksek velosite sinyali ile karakterize edilirken;

takibinde atriyal kontraksiyon, A dalgasından kan akışı tarafından üretilen daha küçük bir velosite sinyali ile karakterize benzer desenlere sahiptir (Belanger, 2017). E ve A dalgalarının hız miktarı her birinin altındaki alanın ölçümünü içerir (Penninck ve d'Anjou, 2015). Bu ölçümler E ve A dalgalarının pik hızlarını ve her birinin hız zaman integrallerinin (VTI) ölçümüyle elde edilir. Her bir ventrikül dolumunun kantitatif değerlendirilmesi için VTIE/VTIA oranının da kullanımı vardır. Bernoulli denklemiyle pik hızlar pik atrial ve ventriküler basınç değerleriyle ilişkilendirilir. Bu sebepten, valvuler stenoz veya artmış sol atriyum basıncının bulgusu olabilir. Hızlanma zamanı (AT), mitral kapağın açılmasından pik hıza ulaşana kadarki süredir (Resim 19). Yavaşlama zamanı (DT), pik E dalgası için temel çizgiye (x-ekseni) kadar uzanan akım-hız çizgisi olarak belirlenmekteyken, A dalgası için bu değer gösterildiği gibi yaygın olara sıfır hız çizgisine ulaşmamaktadır. Ayrıca yavaşlama eğimi de kaydedilebilmektedir (Penninck ve d'Anjou, 2015).

Sağlıklı köpeklerde mitral kapakta E dalgasının pik velositesi 0,7-1,0 m/s ve A dalga pik velositesi 0,4-0,7 m/s olarak kaydedilmiştir (Belanger, 2017). 100 sağlıklı köpek üzerinde yapılan bir çalışmada, E ve A değerleri sırasıyla $0,87 \pm 0,13$ m/s (0,58-1,17) ve $0,61 \pm 0,12$ m/s (0,39-0,86) dir (Chetboul ve diğerleri, 2005). Transmitral akımın profili sırasıyla diyastolik fonksiyonu (gevşeme ve uyum, hacim ve geri çekim) ve sol ventrikül dolum basıncını yansıtmaktadır (Oyama ve diğerleri, 2004; Schober ve diğerleri, 2008, 2010, 2011).

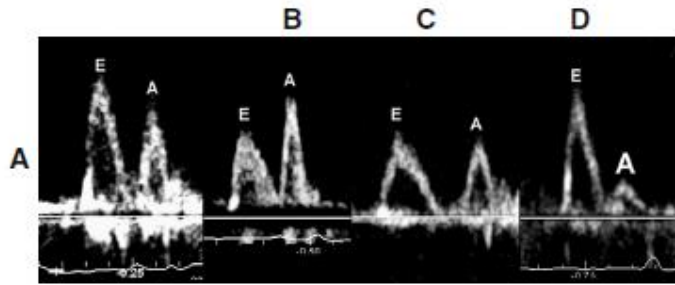


Resim 19. E ve A dalgalarının ölçüm görüntüleri. (AT) Hızlanma zamanı, (DT) Yavaşlama zamanı (Penninck ve d'Anjou, 2015).

Yüksek velositeli E dalgası ($>1,5$ m/s) sol atriyumun yüksek basıncını göstermektedir (Bonagura ve Schober, 2009). E-dalga pik velositesi 1,25 ila 1,5 m/s değerini aştığında, yüksek dolum basıncı olasılığı çok daha yüksek ve prognoz daha kötüdür (Borgarelli ve

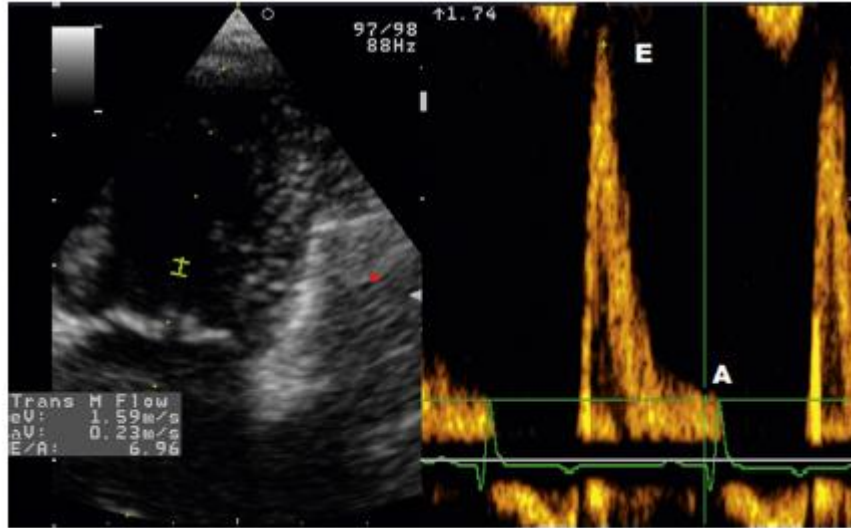
diğerleri, 2008). Puls Dalga Doppler metodu ile değerlendirilen ve mitral kapak yapraklarının uçlarında kaydedilen normal transmittal akış profili, erken E dalgası ve atriyal kontraksiyonla ilişkili geç diyastolik A dalgasının karakterize edilir ve bu oran $E/A > 1$ değerine sahiptir ve yaşla birlikte azalmaktadır (Schober ve Fuentes, 2001).

Puls dalga dopler paternleri Şekil 7’de gösterilmiştir. Ayrıca atriyal kasılma dalgası olan A dalgasından daha yüksek hızda erken dolum dalgasını yani E dalgasını gösteren normal transmitral akış paterni Resim 20A’da gösterilmiştir. Azaltılmış genlik ve E dalgasının uzamış süresi gecikmiş gevşeme transmitral akış paternini göstermektedir (Resim 20B). Psödonormal transmitral akış paterni ise normal E:A hız oranını göstermektedir ancak bu, gecikmiş gevşemenin, artmış sol atriyum basınçlarının ve artmış sol ventrikül kalınlaşmasının kombine etkilerinin sonucu olarak şekillenmektedir (Resim 20C). Restriktif transmitral akış paterni de yüksek LA basıncı, gecikmiş gevşemeye rağmen E dalgasının genliğinde bir artışa neden olmaktadır (Resim 20D). LV uyumunun azalması bazen atriyal sistolik disfonksiyon ile birlikte A dalgasının genliğinin azalması ile sonuçlanır (Fuentes, 2016).

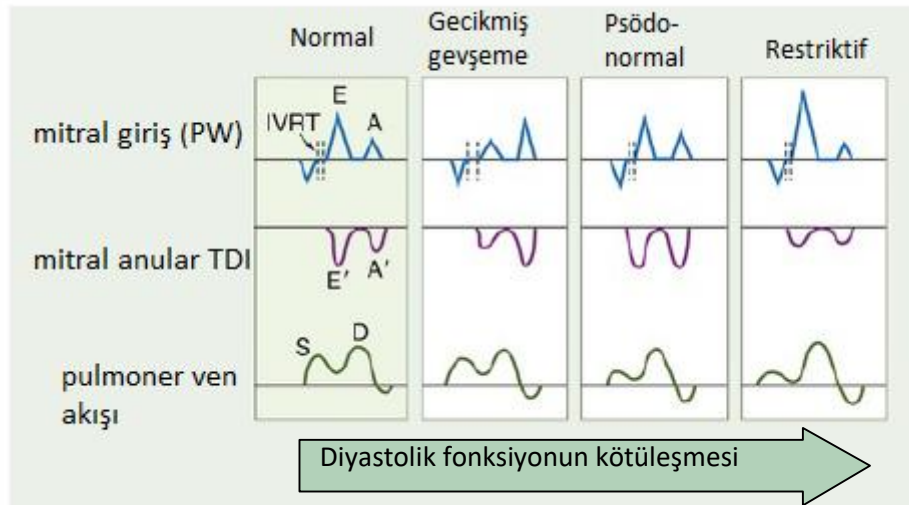


Resim 20. Spektral Doppler transmitral akımının farklı diyastolik dolum desenlerinin gösterimi (Fuentes, 2016).

Tersine E/A oranı < 1 olması (Resim 20B) ve/ veya uzun bir E yavaşlama süresi, gevşemenin azaldığını göstermektedir (Bonagura ve Schober, 2009; Schober ve Fuentes, 2001). Yapılan çalışmalar mitral kapak hastalığı olan köpeklerde yüksek velositeli E dalgası (Resim 21) veya yüksek E/A oranının daha fazla ölüm riski taşıdığını göstermiştir (Borgarelli ve diğerleri, 2008; Chetboul ve diğerleri, 2009; Schober ve Fuentes, 2001). Bu durum, yüksek sol atriyal basınç ile çok şiddetli mitral regürjitasyonu göstermektedir (De Madron, 2016).



Resim 21. Dejenaratif mitral kapak hastalığı olan bir köpekte transmmitral diyastolik akımın Puls dalga doppler görüntüsü. E dalgası (1.59 m/s), A dalgasına (0.23 m/s) kıyasla belirgin bir yüksekliğe sahiptir (De Madron, 2016).



Şekil 7. Farklı mitral akım profillerinin şematik gösterimi (Belanger, 2017).

E/A oranı, normal yaşlanma (Schober ve Fuentes, 2001) ve LV hipertrofisinin nedenleri ile düşebilir. Doku Doppler görüntüleme kullanılarak LV miyokardında düşük hız olmasına rağmen diyastolik hareketler gözlenmiştir. Bu hareketler E' ve A' velosite dalga formları ile temsil edilir. Hafif diyastolik disfonksiyon, miyokardiyumda gevşeme ile karakterizedir. Bu durum transmmitral E-dalgasının genliğini azaltır ve daha sonra diyastolde ventriküler dolgunun daha sonraya kaymasını sağlar (E/A oranı <1,0). Ventriküler duvarlardaki erken

diyastolik geri tepme (E') benzer şekilde azaltılır, böylece E'/A' oranı 1,0'ın altına düşer; MR'nin neden olduğu artmış LA basıncını, normal E/A oranı üreterek transmmitral akış paternini normalleştirebilir (psödonormal dolum). Ancak doku doppler paterninde benzer bir değişiklik genellikle meydana gelmemektedir (Bonagura ve Schober, 2009).

2.9.2.4. Sürekli Dalga Doppler (CW Doppler)

Sürekli dalga doppler'de probun iki kristalinden bir tanesi ultrason dalgalarını yayar diğeri yansıyan dalgalarını sürekli olarak algılamaktadır. CW Doppler yüksek akım hızlarının alaising olmadan doğru olarak ölçülmesini sağlar ve stenotik ya da kapakların regürgitant akımı gibi yüksek hızlı akımları ölçmekte kullanılmaktadır (Turgut, 2017).

Mitral regürgitasyonun sürekli dalga doppler çalışmaları, yüksek LA basınçlarını ve LV sistolik ve diyastolik disfonksiyonunu tanımlamak için kullanılabilir. Mitral regürgitasyon, kapak orifisyumu ve sol atriyumda kaydedilen yüksek hızlı, türbülanslı, sistolik jetlerle karakterize edilir (Bonagura ve Schober, 2009). Jet alanındaki kırmızı kan hücresi hızı, anlık basınç farkına veya eğime bağlıdır (Chen ve diğerleri, 1991). Bu gradyan, basitleştirilmiş Bernoulli denklemiyle (LV-LA basıncı, m/s cinsinden hız) ilişkilidir. Çoğu normotansif köpeklerde MR'nin pik CW hızı, muayene sırasında akışa parsel hizalaması sağlandığı sürece 5 ila 6 m/s aralığına düşmelidir. Sistemik hipertansiyon (veya LV çıkış akışı obstrüksiyonu) durumunda, yüksek regülatör hızın değeri yüksek LV sistolik basıncı nedeniyle 6,5 m/s'yi aşabilir. Tersine, şiddetli sistolik disfonksiyon, sistemik hipotansiyon, aşırı diürez sekonder hacim azalması olduğunda veya LA'daki basınçlar çok yüksek olduğunda, hem tepe hızı hem de hız değişim hızı azaltılabilir. Bu değişiklikler, maksimum anlık basınç gradyanında ve azalmış LV kontraksiyonunda azalmaya neden olur. MR jetinin subjektif konturu, MR ile ilişkili LA basıncında ani ve ciddi bir artış varsa, hızlı bir hız yavaşlaması ile yuvarlak bir zirveden daha ani bir pike dönüşebilir (Bonagura ve Schober, 2009).

Dik açılı bir şekil normal sol atriyal basıncı gösterir. Bununla birlikte, üçgen bir şekil sol atriyal basıncın yükselttiğini gösterir. Yuvarlak bir şekilde ise azalan LV inotropisi ortaya çıkmaktadır (Asano ve diğerleri, 2002).

2.9.2.5. dP/ dt Ölçümü

Basitleştirilmiş Bernoulli denkleminin başka bir uygulaması, MR jetinden sol ventrikül basınç değişiminin ilk türevinin (dP/ dt) hesaplanmasıdır. dP/ dt zamana göre basıncın değişme oranıdır. Bu indeks global LV sistolik fonksiyonunun bir örneğidir ve şiddetli MR'da azalabilir (Bonagura ve Schober, 2009; Turgut, 2017). Köpeklerde yapılan çalışmalar, kateterle ölçülen ve Doppler tarafından tahmin edilen dP/ dt arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermiştir (Asano ve diğerleri, 2002; Chen ve diğerleri, 1991). Bu değişkeni hesaplamak için yöntem MR spektrumu boyunca 1 ve 3 m/s zaman noktaları arasındaki sürenin ölçülmesini içerir (Bonagura ve Schober, 2009). Eşitliğe göre 1 m/s den 3 m/s olana kadar olan basınç değişikliği 32 mmHg'dır (Turgut, 2017).

Hafif MR ve normal LV fonksiyonu olan küçük ırk köpeklerde bu yöntemi kullanan dP/ dt için referans değerleri yayınlanmamıştır, ancak bu değerler köpeklerden kaydedilen anlık dP/ dt'den daha düşüktür; bunlar genellikle 3000 mmHg/ saniyeyi aşmaktadır (Higgins ve diğerleri, 1973).

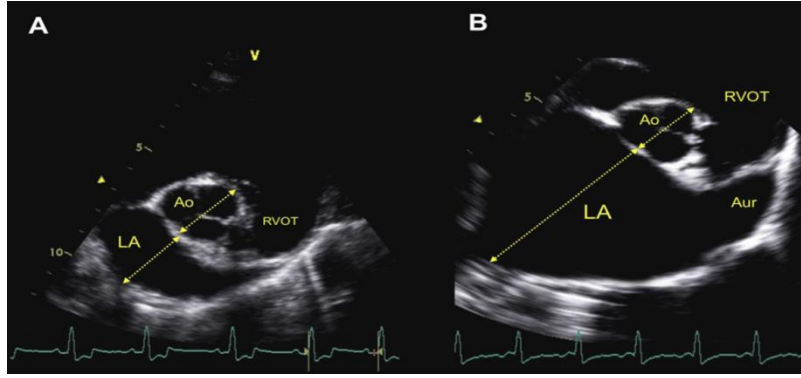
2.9.3. Sol Kalp Yeniden Şekillenmesi ve Miyokardiyal Değişikliklerin Değerlendirilmesi

2.9.3.1. Sol Atriyum ve Aortun Ekokardiyografik Değerlendirilmesi

Sol atriyum-aort oranı (LA/ Ao oranı), sol atriyal genişlemenin derecesini tahmin etmek için kullanılır. Ölçümler için 2D ve M-mod yöntemleri dahil olmak üzere birçok teknik belirtilmiştir. M-modu yöntemi, sistol içindeki sol atriyumun çapını diyastol içindeki aort çapıyla karşılaştırmaya yönelik bir yöntemdir ve bu oran en iyi sağ parasternal kısa eksen görünümünden elde edilir, ancak sağ parasternal uzun eksen görünümünden de değerlendirilebilir. Normal köpek ve kedilerde M modundan hesaplanan LA/ Ao oranı için bildirilen referans aralığı <1,3'tür (Belanger, 2017).

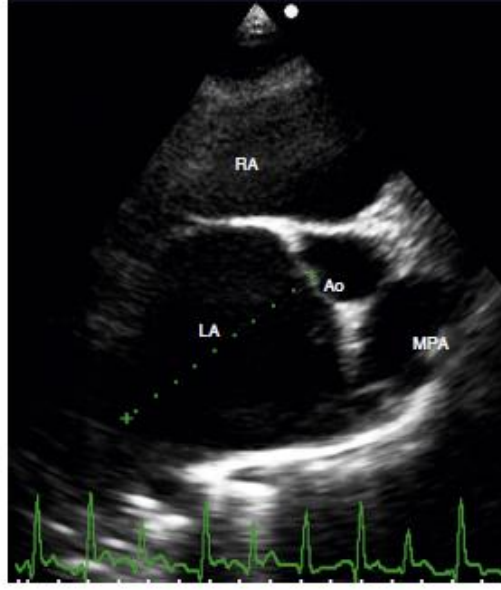
Sol atriyal boyutun tahmini için diğer 2D ekokardiyografik yöntemler Rishniw ve Erb (2000) tarafından tanımlanmıştır. Sol atriyum iç çapı, koroner olmayan ve sol koroner aort kapak cuspsleri arasındaki paralel bir çizgiden sol atriyumun uzak kenarına kadar ölçülür (Resim 22). Sol atriyum çapı normal değerinin referans aralıkları 0,52-1,13 ve sağlıklı

köpeklerde LA/ Ao oranı 1 (Chetboul ve Tissier, 2012) ve $<1,6$ (Rishniw ve Erb, 2000) olarak bildirilmektedir. LA genişlemesini tanımlamak için LA/ Ao oranı $>1,5$ yaygın olarak kullanılmaktadır (Hansson ve diğerleri, 2002; Häggström ve diğerleri, 2008; Ljungvall ve diğerleri, 2013). Bununla birlikte, LA'nın karmaşık şekli ve yeniden şekillenme modelleri göz önüne alındığında, farklı ekokardiyografik görüşleri (Hansson ve diğerleri, 2002) veya hacimsel bir değerlendirmeyi (Höllmer ve diğerleri, 2017; Wesselowski ve diğerleri, 2014) dikkate alarak daha kapsamlı bir değerlendirme oluşturulmuştur. LA hacminin belirlenmesi için iki düzlemli alan-uzunluk yöntemi, Wesselowski ve diğerleri (2014) çalışmalarında orta dereceli atrial genişlemenin tanımlanması için LA/ Ao değerlendirilmiştir. Bu teknikle değerlendirildiğinde Wesselowski ve diğerleri (2014) ile Höllmer ve diğerleri (2017) sırasıyla normal referans değerleri olarak maksimum 0,92 ml/kg ve 1,1 ml/kg LA hacimlerini bildirmişlerdir.



Resim 22. Normal LA/ Ao oranına referansına (1,0) sahip ve artmış LA/Ao oranına (2,86) sahip köpeklerden elde edilen eko görüntüleri (Chetboul ve Tissier, 2012).

Sol atriyum genişlemesinin derecesi MR'nin şiddeti ile ilişkilendirilerek (Resim 23) LA/ Ao veya sol atriyum alanı/ aort alanı oranları MR'nin şiddetini ölçmek için kullanılmıştır (Gouni ve diğerleri, 2007; Kittleson ve Brown, 2003). LA/ Ao oranı, regüritasyon fraksiyonu ile sistolik pulmoner arter basıncı (PAP) arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (Gouni ve diğerleri, 2007). LA/ Ao oranının 1,7'den büyük olması kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Borgarelli ve diğerleri, 2008). MR ilerledikçe LV giderek daha küresel ve hiperkinetik hale gelir (De Madron, 2016).



Resim 23. Sol atriyal dilatasyon bulunan dejeneratif mitral kapak hastalığı olan köpeğe ait sağ parasternal kısa eksen ekokardiyografik görünümü (De Madron, 2016).

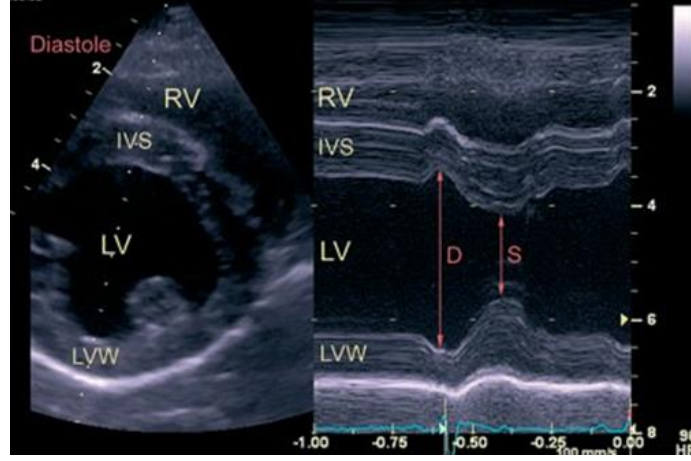
2.9.3.2. Sistolik Fonksiyonun Kantitatif Olarak Değerlendirilmesi

Ejeksiyon fraksiyonu (%) ve fraksiyonel kısalma (%), köpeklerde sistolik miyokard fonksiyonunu geleneksel ekokardiyografi ile değerlendirmek için en sık kullanılan 2 indekstir (Chetboul ve Tissier, 2012). Mitral kapak hastalığının komplikasyonu olarak LV sistolik disfonksiyonu görülür (Bonagura ve Scober, 2009; Falk ve diğerleri, 2010; Marciniak ve diğerleri, 2007; Serres ve diğerleri, 2008).

Mitral regürjitasyon zamanla ilerledikçe, MR tarafından oluşturulan aşırı hacim yükü diyastolik LV boyutlarında da artışa neden olur (O’Gara ve diğerleri, 2008). Belirgin bir artmış ön yükü yansıtan eksantrik LV hipertrofisi, MR'nin dairesel genişlemesi ve papiller kas uyumuyla kötüleştirilebilir (O’Gara ve diğerleri, 2008). Kronik dejeneratif kapak hastalığındaki sol ventrikül fonksiyonu hakkında bilgi, bu hastalığın doğal geçişini daha iyi anlamamızda, daha doğru tahminler oluşturur ve hastalığın takibinde yardımcı olabilir (Bonagura ve Scober, 2009)

Diyastolik LV hacmi ve çapı M-modu ve 2D ekokardiyografi (Resim 24) ile değerlendirilebilir (Chetboul ve Tissier, 2012). Cavalier King Charles Spaniels'de konjestif kalp yetmezliğinin başlangıcından önce ve başlangıcında LA ve LV boyutlarındaki

değişiklikleri inceleyen yapılan bir çalışmada, sol kalp odalarının sadece konjestif kalp yetmezliğinin başlamasından önceki son yıl içinde hızla arttığını göstermiştir. Bu artış kalp boyutlarındaki artış hızının yaklaşımakta olan dekompanzasyonun yararlı bir göstergesi olarak bildirilmektedir (Lord ve diğerler, 2010). Resim 24’de ortaya çıkan M-modu görüntüsü diyastol (D) ve sistol (S) sırasında LV ölçüm yöntemini göstermektedir.



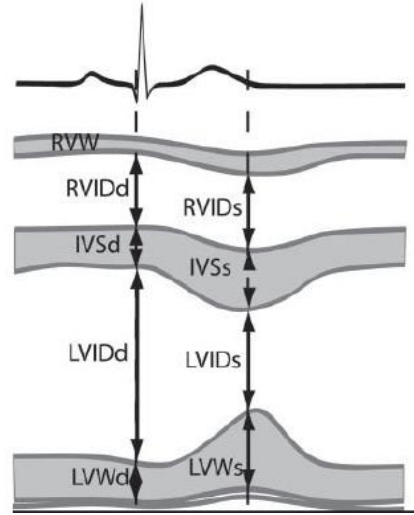
Resim 24. Hafif-orta mitral regürjitasyonu bulunan köpeğe ait sol ventrikül ve M-modu kısa eksen görüntüsü, ölçüm yapılırken M modu imleci sol ventrikülün 2D görüntüsünü ikiye ayırması (Bonagura ve Scober, 2009).

Fraksiyonel kısalma (%FS) (miyokardiyal sistolik fonksiyonun 1-boyutlu bir değerlendirmesine karşılık gelir), diyastolik ve sistolik fazlar arasındaki radyal sol ventrikül çaplarındaki yüzdesel değişim ile tanımlanır (genellikle M-mod ekokardiyografi ile değerlendirilen LV sistolik ve diyastolik çaplarıdır) ve azalmış %FS değeri kontraktilitenin (kasılma gücünün) azaldığını göstermektedir (Bonagura ve Schober, 2009). Şiddetli mitral yetmezlik durumlarında FS normal sınırların altında değerdedir. Köpeklerde normal sınırlar %33-45 arasında değerdedir (Turgut, 2017).

Ejeksiyon fraksiyonu (%EF), sistol sırasında sol ventrikülden çıkan diyastol sonu hacminin yüzdesine karşılık gelir. Bu nedenle diyastolik ve sistolik fazlar arasındaki sol ventrikül hacimlerindeki değişim yüzdesi ile tanımlanır ve düşük %EF değeri azalmış sistolik fonksiyon ile ilişkilendirilir (Bonagura ve Schober, 2009; Serres ve diğerleri, 2008). Sistolik disfonksiyonda EF %41-50 hafif şiddetli, %31-40 orta şiddetli, şiddetli <%30 olarak değerlendirilmektedir (Turgut, 2017).

EF ve FS ölçümleri M-mod ve 2D ekokardiyografi yöntemlerinden Teicholz ve Simpson metodları kullanılarak ölçülmektedir. Teicholz metodu ile yapılan sistolik volum hesaplamaları daha büyük volüm ölçümüne neden olmaktadır. Simpson metodu ölçüü daha doğru sonuç vermektedir ancak daha uzun sürede ölçüm sağlamaktadır (Turgut, 2017). Küçük ırklardan oluşan 101 köpekle (vücut ağırlığı <15 kg) yapılan prospektif bir çalışmada, sağlıklı köpeklerde tek düzlemlı Simpson'un türetilmiş disk yöntemi kullanılarak değerlendirilme sonucunda %EF değerleri 67 ± 6 (%55-75) ve %FS için normal değerler $38,8 \pm 4,8$ (%30-49) olarak bildirilmiştir (Serres ve diğerleri, 2008).

M-mod ekokardiyografi kaydı diastol sonunda, QRS kompleksi süresince en büyük sol ventrikül iç çapı (LVIDd) boyutu, sistolde ise en küçük sol ventrikül iç çapı (LVIDs) boyutu ölçümüyle yapılır (Şekil 8) M-mod kayıtlardan elde edilen değerlerin oranı ırk ve canlı ağırlığına bağlı olarak değerlendirilir (De Madron, 2016; Penninck ve d'Anjou, 2015).



Şekil 8. M-mod ekokardiyografi ventriküler ölçümler (Penninck ve d'Anjou, 2015).

$$\%FS = (LVIDd - LVIDs) / LVIDd$$

$$\%EF = (EDV - ESV) / EDV$$

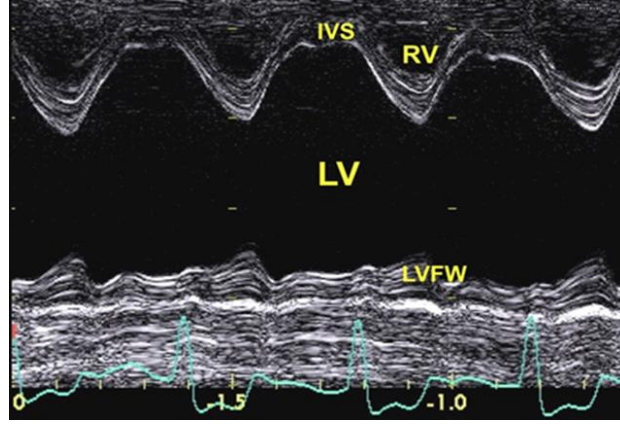
Mitral kapak hastalığının ilerlemesi, MR nedeniyle artmış ön yük ile karakterizedir. Mitral kapak lezyonları, LV'den kan atılması için düşük dirençli yeni bir patolojik yol oluşturur. LA'ya kolay retrograd kan atımı, aort kapağı açılmadan önce başlar, LV basıncı

erken sistolde (herhangi bir izovolemik kasılma süresi olmadan) yükselmeye başlar başlamaz pik sistolik LV duvar stresini azaltır (Bonagura ve Schober, 2009; O’Gara ve diğerleri, 2008). Bu nedenle, köpeklerde mitral kapak dejenerasyonunun ilerlemesi temel olarak hacim aşırı yükü (yani LV diyastolik dilatasyon), azalmış son yük ve artmış sempatik ton nedeniyle yükselmiş %FS, %EF ve sol ventrikül hiperdinamik durumuyla karakterizedir. Dolayısıyla, ileri mitral kapak hastalığı aşamalarında bile ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma nadiren azalır (Bonagura ve Schober, 2009; Serres ve diğerleri, 2008).

Sol ventrikül kontraksiyonu miyokard kontraktilite fonksiyonuna (inotrop) ve yükleme koşullarına bağlıdır (Higgins ve diğerleri, 1973). Ventrikül hacmi (ön yük), sol atriyumda hacmi koruma, yeniden şekillenme ve pulmoner venöz basınçtaki yükselmeler nedeniyle mitral regürjitasyon artmaktadır (Katayama ve diğerleri, 1988). Bu durum Frank-Starling etkisiyle açıklanır ve son yükün azalmasının bir ölçüsü olan sistolik duvar stresi son aşama mitral regürjitasyon gelişene kadar azalır (O’Gara ve diğerleri, 2008). Bu durum aorta atılmadan önce sol atriyuma atılan retrograd sol ventrikül strok hacmiyle açıklanmaktadır ve ventriküler basınç yükselmeye başlar başlamaz regürjitasyon şekillenir (Bonagura ve Scober, 2009).

Dejeneratif mitral kapak hastalığı olan köpeklerde başlangıçta volüm aşırı yükü yeterli duvar stresi ve buna bağlı miyokardiyal hipertrofi gelişimi göstermez. Kompensasyon döneminde ekzantrik hipertrofi gelişebildiği bildirilmiştir ve ilerlemiş evrelerde IVSd/LVIDd’da azalma oluşmaktadır (Turgut, 2017).

Ejeksiyonda ventriküler hacim, maksimum diyastolik (dolum) hacminden önemli ölçüde daha az olabilir ve bu, aort kapak açıklığının başlangıcında pik seviyedeki duvar gerginliğini (son yük) azaltır. Sol atriyum, aktif gevşeme ve ventriküler açılma sırasında ventriküler basıncı sol atriyum basıncının altına düşene kadar ejeksiyon için daha düşük bir direnç yolu sağlamaya devam eder. Bu koşullar bir araya getirildiğinde, geleneksel 2D ve M-mod ekokardiyografi ile bakıldığında genellikle genişlemiş, hiperdinamik pencere görüntüsü oluşturur. Resim 25’de gösterilen %79 regürjitasyon fraksiyonu bulunan köpekte sol ventrikül serbest duvarının hipokinetik olmasına rağmen, interventriküler septal duvarın sistolik hareketinin hiperkinetik olmasından dolayı fraksiyonel kısalma normal-yüksek (%44) olduğu bulunmuştur (Chetboul ve Tissier, 2012). Buna bağlı olarak ileri seviye mitral regürjitasyon olana kadar LV sistolik disfonksiyonunu tanımlamak zor olduğu bildirilmiştir (Bonagura ve Scober, 2009).



Resim 25. D evresi mitral kapak hastalığı olan bir Cavalier King Charles Spaniel'de miyokard disfonksiyonunu gösteren sol ventrikül M-mod ekokardiyografik görünümü (Chetboul ve Tissier, 2012).

Sistol sonu hacim indeksi (ESVI) yani sistol sonu sol ventrikül boyutları, mitral kapak hastalıklı köpeklerde sistolik miyokardiyal disfonksiyonu tanımlamak için kullanılacak diğer geleneksel ekokardiyografik değişkendir (Bonagura ve Schober, 2009; Serres ve ark 2008). Artan sistolik sol ventrikül ejeksiyonuna rağmen düşük basınçlı sol atriyum, sistolik fonksiyonda bozulma olduğunu gösterir (Chetboul ve Tissier, 2012). ESVI indeksinin MR'lı insanlarda ameliyat sonrası sistolik disfonksiyonu gösterdiği ancak köpeklerde deneysel olarak artmış ön yükü gösterdiği bildirilmiştir (Starling ve diğerleri, 1993; Suzuki ve diğerleri, 2006). ESVI, MR ile önemli ölçüde artmaktadır ve bu artışın DMKH olgularında 5. ayda prognoz üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu bildirilmiştir (Serres ve diğerleri, 2008). ESVI'yi ölçmek için Teichholz yöntemi, Simpson'ın türetilmiş disk yöntemi ve Planimetrik yöntemi olmak üzere üç ultrasonografi yöntemi vardır (Chetboul ve Tissier, 2012).

Zaman hareketi modunda, anterior mitral kapak yaprağının kalınlaşması belirgin görülebilir. Regürgitasyona bağlı artan transmitral akım, erken diyastolde interventriküler septuma (azaltılmış E-noktası septal ayrışması) çarpan anterior mitral kapak yaprakğının açılmasının hareketliliğini arttırdığı bildirilmiştir (Gugjoo ve diğerleri, 2014). M-modunda Mitral E-noktası septal ayrışması (EPSS), mitral E noktasının interventriküler septumun endokardiyumuna kadar olan mesafesi olarak tanımlanır. Sistolik disfonksiyonu olan hayvanlarda artmış EPSS nedenlerinden biri olarak azalan kardiyak output ile mitral kapak yapraklarının sınırlı açılması gösterilebilir. DCM'ye bağlı gelişmesi köpeklerdeki en yaygın görülen durumdur. DMKH olan köpeklerde FS ön yükün artması ve son yükün azalması

sonucu artmaktadır. Son yükün azalması, ön yük ve kontraktilitenin artmasından dolayı EPSS oluşmaz (Turgut, 2017).

2.10. Mitral Kapak Hastalığında Sağaltım

2.10.1. MMKH'nin Tedavisine Yönelik ACVIM Klavuzu

Amerikan Koleji Veteriner İç Hastalıkları bölümü kardiyoloji uzmanları tarafından 2019 yılında köpeklerde miksamatöz mitral kapak hastalığının kalp yetmezliği klinik bulgularının başlamasından önce yönetimi için yeni tedavi stratejileri oluşturmuştur ve Tablo 2'de yer verilmiştir (Keene ve diğerleri, 2019).

2.10.2. Cerrahi Tedavi

Şiddetli MR'dan etkilenen insanlarda tercih edilen tedavi mitral kapağın cerrahisidir (Otto ve diğerleri, 2020). Medikal tedavi, semptomları hafifletir ve etkilenen köpeklerin hayatta kalma süresini uzatır, ancak valvüler lezyonlar nedeniyle KKY'ye yol açan ana mekanizma üzerinde hiçbir etkisi yoktur (Menciotti ve Borgarelli, 2017). Konvansiyonel mitral kapağın onarım teknikleri sol atriyotomi, mitral kapağın direkt olarak görüntülenmesi, mitral annuloplasti ve *Chorda tendinea* replasmanı için kardiyo-pulmoner baypas gerektirir (Uechi, 2012). Tekniğin nihai amacı, yaprakların yeniden eşleşmesini sağlamak ve dolayısıyla MR'yi azaltmak ve ya ortadan kaldırmaktır (Menciotti ve Borgarelli, 2017). Ancak, teknik çok iyi eğitilmiş bir uzman ekip ve bu uygulamanın veteriner hekimlikte yaygın şekilde kullanılmasını engelleyen özel ekipman gerektirmektedir (Menciotti ve Borgarelli, 2017). Köpeklerde rutin başarılı mitral kapak onarımı dünya çapında sadece bir ekip tarafından yapıldığı bildirilmiştir (Nishida ve diğerleri, 2012; Uechi, 2012).

Tablo 2. Amerikan İç Hastalıkları Koleji (ACVIM) konsensus sınıflandırmasına göre tedavi önerileri (Keene ve diğerleri, 2019).

ACVIM evreleri	İlaç tedavisi	Diyet tedavisi	
A	Yok	Yok	Normal üreme yaşı aralığında (<6-8 yaş) MR tespit edilirse yetiştirilmemelidir
B1	Yok	Yok	6-12 ay içinde ekokardiyografi veya radyografi ile yeniden değerlendirilmesi
B2	Pimobendan 0,25-0,3 mg/kg PO q12h, İlk iki muayenesi B2 evresi ise ACEi, İleri evre B2 ise Sprinolakton önerilir	Hafif sodyum kısıtlanmış, yeterli protein ve kalorili diyet	İleri Evre B2'de cerrahi müdahaleden yararlanılabilir
C	Hastane/Akut: Pimobendan 0,25-0,3 mg/kg PO q12h, ACEi 0,5 mg/kg PO q12h, Furosemid 2 mg/kg IV (veya IM) ve ardından hastanın solunum bulguları önemli ölçüde düzeline kadar saatte 2 mg/kg IV (veya IM), Gerekirse oksijen takviyesi, Hayatı tehdit eden pulmoner ödem için furosemid CRI (0,66-1 mg/kg/saat) Ev/kronik: Furosemid dozunun yaklaşık %5 ila %10'u oranında torasemid (0,1-0,3 mg/kg q24h7), Pimobendan 0,25-0,3 mg/kg PO q12h, PO olarak furosemid 2 mg/kg q12h, Spironolakton 2,0 mg/kg PO q12-24h, Komplike atriyal fibrilasyon vakalarında diltiazem (genellikle digoksin ile birlikte), ACEi'ye devam edin veya başlayın 0,5 mg/kg PO q12h	Diyet önerileri: - Yeterli protein alımını sağlayın (yaklaşık 60 kcal/kg kalori ihtiyacı korunmalı), - Sodyum alımını kısıtlayın - Omega-3-yağ asitleri kullanımı -İleri KKY veya aritmi veya hipomagnezemi varsa Mg takviyesi	3-14 gün sonra serum kreatinin, kan üre azotu ve elektrolit konsantrasyonlarının ölçülmesi, Evre C hastaları mitral kapak aparatını onarmak için cerrahi müdahaleden yararlanılabilir
D	Hastane/Akut: Pimobendan dozu, üçüncü bir 0,3 mg/kg günlük PO dozu, Furosemid 2 mg/kg IV (veya IM), Oksijen takviyesi veya mekanik ventilasyon Ev/kronik: Torsemid, furosemide yeterince yanıt vermeyen için kullanılabilir. Furosemid (veya torsemid) dozu artırılmalıdır. Pimobendan dozu günlük üçüncü bir 0,3 mg/kg dozda artırılabilir Beta blokerler genellikle bu aşamada başlatılmamalıdır.	Evre C (yukarıda) için diyetle ilgili tüm hususlar geçerlidir	Abdominal parasentez veya torasentez, solunum sıkıntısı veya rahatsızlığı gidermek için gerekli olabilir.

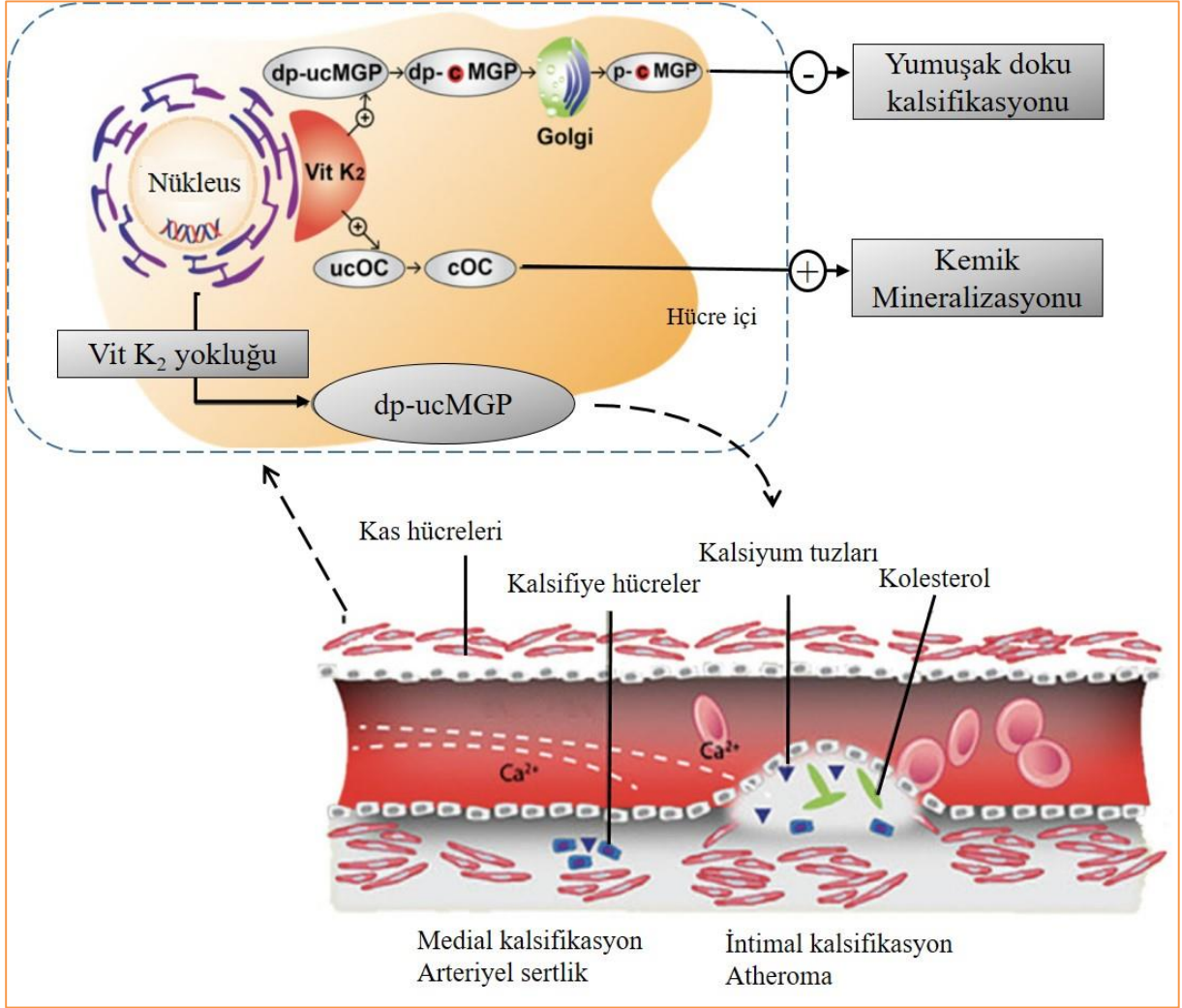
Mitral kapak replasmanı veteriner hekimlikte denenmiştir ve köpek mitral kapağının değiştirilmesinde, mekanik kapaklar ve biyoprotetik kapaklar kullanmıştır (Menciotti ve Borgarelli, 2017). Birincisi yapay bir implantı temsil eder ve bu tekniğe ilişkin raporlar ameliyat sonrası dönemde çok iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir, ancak esas olarak tromboz gelişimi sebebiye çok uzun vadeli zayıf prognozları gösterir (Klement ve diğerleri, 1987; Orton ve diğerleri, 2005). Biyoprotetik kapaklarda bunun yerine implantın biyolojik uyumluluğunu geliştirmek için malzeme olarak hayvan dokusu kullanılır. Bu implantların kullanımını ve köpeklerde uzun süreli prognozu bildiren az sayıda makale rapor edilmiştir ve protez fonksiyonu, dayanıklılık ve düşük kanı pıhtılaşırma gücü konusunda olumlu sonuçlar verdiği bildirilmiştir (Takashima ve diğerleri, 2008; White ve diğerleri, 1997).

Günümüzde insanlarda transkateter mitral kapağın onarımı için kullanılan ana cihaz MitraClip'tir (Feldman ve diğerleri, 2005). LA'da trans-septal bir yaklaşımla teslim edilen bu cihaz, ön ve arka kapakçığın iki bakan kısmını biraraya getirir, bu nedenle, uçtan uca bir mitral kapak onarımı gerçekleştirir (Feldman ve diğerleri, 2005; Whitlow ve diğerleri, 2012).

2.11. Menakinon-4 Ve Menakinon-7'nin Kalple İlişkisi

K vitamini yağda çözünen bir vitamin olup doğal olarak, K₁ vitamini (phylloquinone; filokinon) ve K₂ vitamini (Menaquinone; menakinon, MK) olmak üzere iki vitamin olarak ortaya çıkmaktadır (Battula, 2022; Hariri ve diğerleri, 2021). Sentetik olarak üretilen K₃ vitamini menadiondur (Battula, 2022). Uzun yan zincirli menakinonların tümü bakteriyel kaynaklardan üretilmektedir. Menakinon-4 bakterilerde daha az bulunmakta, hayvan dokularında bir miktar K₃'den de sentezlenebildiği düşünülmektedir (O'Neil ve diğerleri, 2017). K₂ vitamini ayrıca sentetik menakinon-4 (MK-4) ve menakinon-7 (MK-7) formunda doğal veya sentezlenmiş olarak piyasada bulunmaktadır (A. Aljafary ve diğerleri, 2022). Doğal olarak hayvanlarda MK-4 daha yaygın olarak üretilirken, MK-7 (ayrıca MK-5 ila MK-14) bakteriler tarafından üretilmektedir. Birçok hayvan K₁ vitaminini K₂ vitaminine (MK-4) dönüştürebilmekte ve yeterli miktarda K₂ vitamini tüketimi sağlanarak damar sağlığı iyileştirilebilmektedir (A. Aljafary ve diğerleri, 2022). K₂ vitamini, kalsiyumun damar duvarlarında birikmesini önleyen matris Gla proteinini (MGP) uyarmaktadır (Şekil 9). K₂ vitamini, MGP ile yumuşak doku kalsifikasyonunu düzenlemeye yardımcı olmaktadır ve eksikliğinde plazma inaktif MGP sebebiyle arteriyel sertlik, vasküler ve kapak kalsifikasyonu,

kalp yetmezliği ve kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişki bulunmaktadır (Hariri ve diğerleri, 2021). Günümüzde MGP'nin arteriyel kalsifikasyonun modülasyonunda oldukça etkili olduğu bulunmuştur. MGP, kan damarlarındaki kalsifikasyonu korumak için kalsiyuma bağlansa da, öncelikle yeterli dozda K₂ vitamini yoluyla aktive edilmesi gerekmektedir (Thamratnookoon ve diğerleri, 2017).



Şekil 9. K₂ vitamininin etki mekanizması (Hariri ve diğerleri, 2021).

İnsanlarda K vitamini bağı proteinlerin eksik gama-karboksilasyonu eklem hastalıklarında değerlendirilmiştir (Hariri ve diğerleri, 2021). Bu durum bazı köpek ırklarında klinik olarak önemli artrit hastalıklarına yatkınlığı bulunmuştur ancak bu konuda çalışmalar yapılmamıştır (O'Neil ve diğerleri, 2017). Kedilerde yapılan çalışmalarda Devon Rex ırkında çeşitli hastalıkların kaynağı olarak K vitamini eksikliği olarak bildirilmiştir (Soute ve

diğerleri, 1992). Yaşlı kedilerde karaciğer hastalığı, inflamtuar bağırsak hastalığı ve sekonder malabsorbsiyon sendromu gibi durumlarda K vitamini eksikliği görüldüğü ve koagülopatilere neden olabilecek hastalıkların geliştiği bildirilmiştir (O'Neil ve diğerleri, 2017). Ayrıca kedilerde klinik olarak kronik böbrek hastalığı görülme eğilimi arttığı bildirilmiştir (McCabe ve diğerleri, 2013a). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, glomerüler filtrasyon hızı ile K vitamini eksikliğinin fonksiyonel bir belirteci olan de-fosfo-underkarboksile matriks Gla proteini arasında ters bir ilişki olduğunu gösterilmiştir (Wei ve diğerleri, 2016). Kronik böbrek hastalığı etiyojisinde düşük K vitamini seviyesi inflamatuvar süreci arttırmaktadır (O'Neil ve diğerleri, 2017).

Özellikle K₂ vitaminin uzun yarılanma ömrü ve ekstrahepatik aktivitesi bulunmaktadır. Bu nedenle K₂ vitamini genellikle vasküler kalsifikasyonun en güçlü inhibitörü olarak kabul edilen 84 aminoasitlik küçük bir protein olan MGP gibi ekstrahepatik γ -karboksiglutamat (Gla) proteinlerinin aktivasyonunda önemli bir rol oynamaktadır (Proudfoot ve Shanahan, 2006). Özellikle vasküler vasküler düz kas hücreleri (VSMC'ler) tarafından sentezlenen MGP, tam olgunlaşma için iki tür post-translasyonel modifikasyona uğrar: γ -glutamat karboksilasyonu ve serin fosforilasyonu, bunlardan ilki K vitaminine bağımlıdır (Stafford, 2005). K vitamini eksikliği durumlarında MGP karboksile olmadan kalmakta ve biyolojik işlevi bozulmaktadır (Proudfoot ve Shanahan, 2006). Karboksilasyon ve fosforilasyon durumuna bağlı olarak çeşitli MGP formları vardır. MGP'nin kardiyovasküler hastalıklarda ise hayati rolünü destekleyen kanıtlar bulunmakta ve arteriyel kalsifikasyon ile aortik ruptur olaylarındaki K vit bağlı proteinlerin yolu bildirilmektedir (Hariri ve diğerleri, 2021).

K₂ vitamini vasküler düz kas hücrelerinde ve kondrositlerde MGP'nin transkripsiyonunu düzenleme mekanizması bulunmaktadır. Çalışmalarda aktive MGP yokluğunda vasküler düz kas hücrelerinin kondrosit ve osteoblast özelliklere sahip hücelere dönüşerek kalsiyum kristali birikimini destekleyen bir matris ürettiğini göstermiştir (Hariri ve diğerleri, 2021; Proudfoot ve Shanahan, 2006). Bununla birlikte kemik gla proteini (osteokalsin) ve Gas6 gibi diğer K vitamini bağımlı proteinlerin kardiyovasküler etkileri bulunmaktadır (Fusaro ve diğerleri, 2020). Osteokalsinin vasküler düz kas hücrelerinin osteoblastik farklılaşmasını inhibe ederek (adiponektinin aktivasyonu ile) vasküler kalsifikasyonu modüle ettiği bildirilmektedir (Luo ve diğerleri, 2009). Kronik böbrek hastalarında da osteokalsin seviyeleri düşük bulununan çalışmalar mevcuttur (Bacchetta ve diğerleri, 2009). Ayrıca K vitamini bağımlı başka bir protein olan Gas6 proteini de akciğer, kalp ve böbreklerde yüksek oranda bulunmakta ve vasküler düz kas hücrelerinin

kalsifikasyonunu düzenlediği bildirilmektedir (Hariri ve diğerleri, 2021; Son ve diğerleri, 2007). Bununla birlikte bu hücrelerin apoptozuna ve endotel disfonksiyonuna karşı koruma sağladığı bildirilmiştir (Hariri ve diğerleri, 2021).

Vasküler kalsifikasyon ilerlemesinin olumsuz etkisi olarak aterosklerotik plak oluşumu ve buna bağlı gelişebilecek atriyal fibrilasyon gösterilebilir (Win ve diğerleri, 2019). Vasküler kalsifikasyon ve özellikle koroner kalsifikasyon koroner olayları etkilemektedir. K vitamini takviyesi hem vasküler kalsifikasyonun ilerlemesini azaltmakta hem de vasküler kalsifikasyonun ilerlemesini azaltmak için Gla proteinlerini aktive etmektedir (Michailidis ve diğerleri, 2022). Deneysel çalışmalarda, MGP uzaklaştırılmasının vasküler kalsifikasyonu arttırdığı gösterilmektedir (Beulens ve diğerleri, 2009). Diyete yüksek dozda MK-7 eklenmesiyle, vasküler kalsifikasyonun azaldığı ve aortik alkalın fosfataz doku konsantrasyonunun azaldığı yapılan bir çalışmada bildirildi (Scheiber ve diğerleri, 2015).

İnsanlarda aortik kapak ve mitral kapakların üzerindeki dejeneratif süreçte kalsifikasyon sık görülmektedir (Michailidis ve diğerleri, 2022). Bazı çalışmalarda K vitaminin kalp üzerine koruyucu etkileri bulunmuştur (Brandenburg, ve diğerleri, 2017).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Çalışmamızda Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi bünyesinde İç Hastalıkları Kliniklerine kardiyovasküler hastalık şüphesiyle getirilen ve klinik semptomları bulunan veya sağlıklı köpeklerin ekokardiyografik muayenesi gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamına alınan köpeklerin eşgal ve anamnez bilgileri, klinik muayene bulguları oluşturulan forma işlendi (Tablo 5). Fakültemizde yapılan rutin laboratuvar analizlerinden tam kan, tam biyokimya, vektör aracılıklı hastalıklarla ve enfeksiyöz hastalıkların tespiti yapılanlar ve ayrıca radyografik görüntüleme (toraks radyografisi) yapılanlar kayıt altına alındı. Çalışmaya dahil edilen köpeklerin ekokardiyografik değerleri Tablo 6'daki forma aktarıldı ve her köpeğin kardiyovasküler biyobelirteçleri ile protrombotik durum profilleri değerlendirildi.

3.1.1. Hayvan Materyali

Çalışmaya mitral regürgitasyonu tespit edilen 47 hasta ile 7 sağlıklı köpek (kontrol grubu) olmak üzere toplamda 54 hayvan dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen köpekler farklı ırk, herhangi bir yaş ve her iki cinsiyetteki köpeklerden oluşturuldu. Köpekler araştırmaya hasta sahiplerinin gönüllülük esasıyla dahil edilecek olup hasta sahiplerinin tümünden Ek-1'de belirtilen imzalı bilgi onam formu alındı. Mitral regürgitasyon için ön tanıda hayvanlar klinik bulgulardan; üfürüm, senkop, gece öksürüğü, solunum yetmezliği, egzersiz intolerans, laterji, kilo kaybı, asites ve benzeri bir ya da birkaçını gösteren olgular dikkate alındı.

3.1.2. Grupların Oluşturulması ve Çalışmanın Dizayını

Bununla birlikte daha eski yıllarda yapılan farklı çalışmalarda MR alanının semi kantitatif olarak değerlendirilmesiyle hafif, orta ve şiddetli MR tanımları bildirilmiştir (Chetboul ve Tissier, 2012; Serres ve diğerleri, 2007a). Semi kantitatif yöntemle regürgitant

volümün değerlendirilmesi 2 alanı kıyaslama ile ortaya konulmaktadır (Chetboul ve Tissier, 2012). Bu çalışmalara göre çalışmamızda yer alan MR grupları, klinik olarak şüpheli bulunan hastalarda ekokardiyografiyle bakılarak mitral regügitasyon şiddeti (ARJ/ LAA) <%30 (hafif), %30-50 (orta), %50-70 (şiddetli), >%70 (çok şiddetli) belirlendikten sonra oluşturulmuş olup evrelere göre 4 hasta grubu oluşturuldu ve bu gruplar Tablo 3'te gösterilmektedir. Miksamatöz mitral kapak hastalığı için en sık kullanılan evreleme sistemi ACVIM konsensüs bildirisinde (Keene ve diğerleri, 2019) açıklanan evre kriterlerine göre (Tablo 4) ise oluşturduğumuz gruplarla karşılaştırma yapılmıştır.

Tablo 3. Mitral regügitasyon şiddetine göre gruplar ve yapılan uygulamalar.

Gruplar	Mitral regügitasyon şiddeti (ARJ/ LAA)	Miyokardiyal değişikliklerin belirlenmesi	Diğer bulgular
Evre I: Hafif şiddetli olgular (n=12)	<%30	LA/ Ao %EF %FS	Klinik ve laboratuvar bulguları
Evre II: Orta şiddetli olgular (n=12)	%30-50	LA/ Ao %EF %FS	Klinik ve laboratuvar bulguları
Evre III: Şiddetli olgular (n=12)	%50-70	LA/ Ao %EF %FS	Klinik ve laboratuvar bulguları
Evre IV: Çok şiddetli olgular (n=11)	>%70	LA/ Ao %EF %FS	Klinik ve laboratuvar bulguları
Sağlıklı (n=7)	-	LA/ Ao <1,3 EF %55-75 FS %33-45	Klinik ve laboratuvar bulguları

Kontrol grubu ise klinik laboratuvar ve ekokardiyografi sonucuna göre herhangi bir patolojik durumu bulunmayan sağlıklı hayvan arasından seçildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hayvanların yaş, cinsiyet, ırk, canlı ağırlık bilgilerini içeren demografik verileri kayıt altına alındı.

Çalışma grubundaki klinik bulguları bulunan hasta hayvanlar ve mitral regügitasyon şiddetinin (semikantitatif ölçüm) derecesi ile protrombotik ve kardiyak biyobelirteçleri değerlendirilerek sağlıklı gruplara göre ayrıldı. Toplam olarak değerlendirildiğinde 5 alt grup oluşturuldu. Ekokardiyografiye göre sınıflandırılan hasta grupta farklı evrelerde ve sağlıklı

grupta NT-pro BNP, D-dimer, CK-MB, cTnI ve protrombotik parametreler [APTT, PT, FIB, Vit K₂ (MK-4 ve MK-7)] üzerinde farklı etkilerinin olup olmadığı ve genel olarak protrombotik durum üzerine etkileri tespit edilmesi amaçlandı.

Gruplara dağılımda vektör aracılıklı hastalıklarla ilgili bulgular bireysel olarak ifade edildi ve enfeksiyöz hastalıklardan herhangi birisiyle karşılaşırsa ayrıca belirtildi, böylelikle olası etiyolojik ajanların kalp yetmezliklerindeki etkisi ortaya konulmuş olundu. Çalışma kapsamında yapılan işlem ve yöntemlerde Tablo 10'da belirtilmiştir.

Tablo 4. MMKH için 2019'da güncellenen yeni evreleme sistemi, kalp hastalığı ve kalp yetmezliğinin 4 temel aşamasını tanımlanması (ACVIM, 2019).

		Klinik bulgular	Klinik Tanımlama
A evresi	Kalp hastalığı geliştirme yüksek riskli köpek ırkları	yok	Fiziksel muayene
B evresi	Yapısal kalp hastalığı olan köpekleri		
B1	MMKH'lerine yanıt olarak kardiyak yeniden şekillenmenin radyografik veya ekokardiyografik bulgusu olmayan asemptomatik köpekleri tanımlar	Üfürüm (1-2/6)	Kardiyak genişleme yok veya hafif VHS: <10,5 Eko: LA/ Ao <1,6 nLVIDd <1,7
B2	Kalp yetmezliğinin başlangıcını geciktirmek için tedaviye başlanmasından açıkça fayda görmesi gereken köpekleri belirlemek için kullanılan klinik çalışma kriterlerini karşılayan daha ileri mitral kapak yetersizliği olan asemptomatik köpekler	Üfürüm (>3/6)	VHS >10,5 Eko: LA/ Ao ≥ 1,6 nLVIDd ≥ 1,7
C evresi	MMKH'nin neden olduğu kalp yetmezliğinin mevcut veya geçmiş klinik belirtilerine sahip köpekleri belirtir	Akut (taşipne, respiratorik distres, öksürük) veya KKY gelişen	Radyografi pulmoner ödem
D evresi	Kalp yetmezliğinin klinik belirtilerinin standart tedaviye dirençli olduğu son evre MMKH'li köpekleri ifade eder	Akut veya KKY gelişen	

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

1) Herhangi bir yaş aralığında, klinik muayene izin verecek mental durumu bulunma, 2) Mitral kapak hastalıklarına veya herhangi bir kalp hastalığı ile ilişkili klinik ve patolojik değişikliklere sahip olma (üfürüm, aritmi, senkop, gece öksürüğü, solunum yetmezliği, egzersiz intolerans, dispne, kardiyak kaşeksi, subkutanöz ödem, laterji, kilo kaybı, asites ve benzeri), 3) Mitral regürjitasyon şiddeti bulunan 4) Laboratuvar bulgularında kardiyak hasarın kriterlerini kapsamaktadır. Bununla birlikte 1) Daha önce kardiyak sağaltım uygulamaları yapılan veya devam eden, 2) klinik muayene izin vermeyecek durumda bilinci kapalı veya terminal aşamadaki olan hastalar, 3) daha öncesinde başlayan kronik veya ciddi seviyede herhangi bir hastalığı bulunan köpekler çalışma grubuna dahil edilmemiştir. Sağlıklı gruplarda ise 1 aylık yaşın üstünde olan, en az üç kez karma aşıları veya yıllık rapelleri yapılmış, düzenli olarak iç-dış parazit ilaç uygulaması yapılan, klinik ve hematolojik parametrelere göre sağlıklı görülen ve mitral regürjitasyonu bulunmayan köpeklerden oluşturuldu.

3.2. Yöntem

3.2.1. Ekokardiyografik Değerlendirme Prosedürü

Teşhis ve sağaltım amacı ile kliniğe getirilen köpekler klinik olarak muayene edilip Fakültemiz bünyesinde bulunan görüntüleme birimine alınarak, örnekleme işlemlerinden hemen sonra ekokardiyografik değerlendirmeye alındı. Çalışmada ekokardiyografik değerlendirme tanı amacıyla bir kez gerçekleştirildi.

Bu kapsamda hayvanların ekokardiyografi işlemleri bünyemizde bulunan Mindray M5 Renkli Doppler cihazı (Resim 26) kullanılarak sağ parasternal uzun ve kısa ekseninde (4-6. interkostal aralıklar traş edilerek) ve sol apikal bölgede kardiyak değerlendirme işlemleri alkol ve ultrason jeli eşliğinde gerçekleştirildi. Ekokardiyografiye uygun bir masa ile beraber 3,5-4 MHz'lik konveks prob kullanıldı. Ekokardiyografik muayeneye başlamadan önce tıraş edilen hastalar uygun bir masa kullanımıyla sağ parasternal duruş (Resim 27) sağlanarak daha sonra sol apikal görüntüler alınacak şekilde yatırılarak gerekli ölçümler alındı (Resim 28).



Resim 26. Çalışmamızda kullanılan ekokardiyografi cihazı.

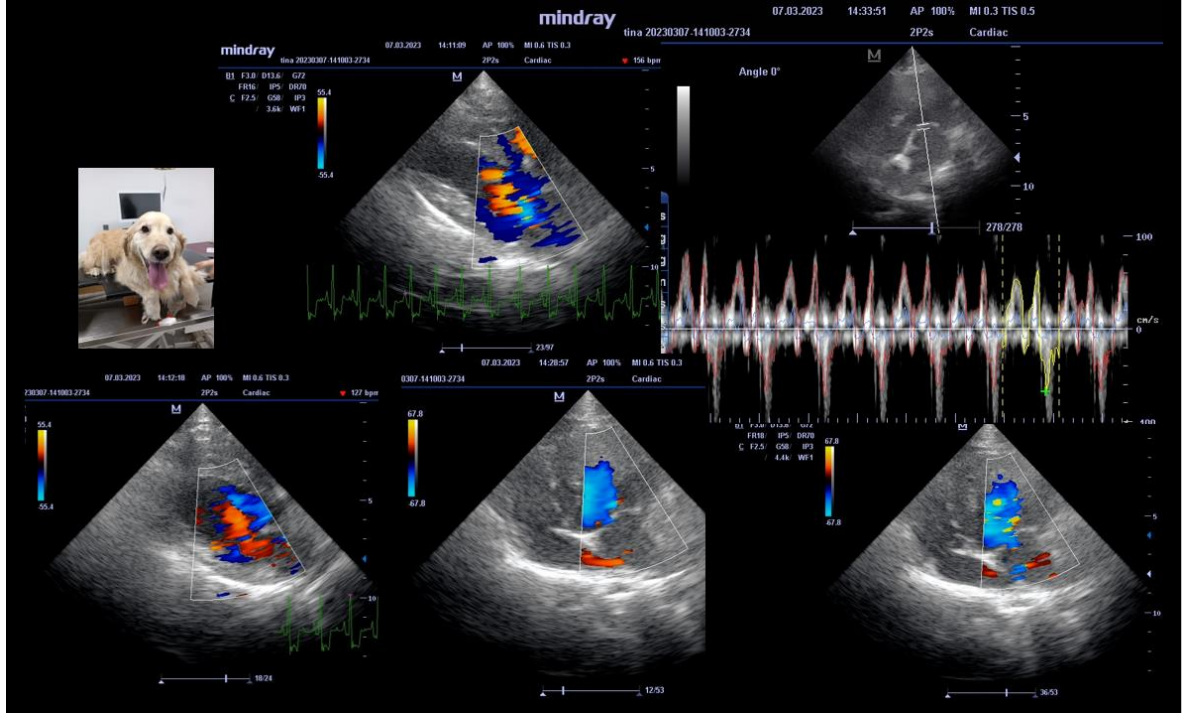


Resim 27. Sağ parasternal uzun ve kısa eksen görüntüleri ve ölçümleri alınırken.

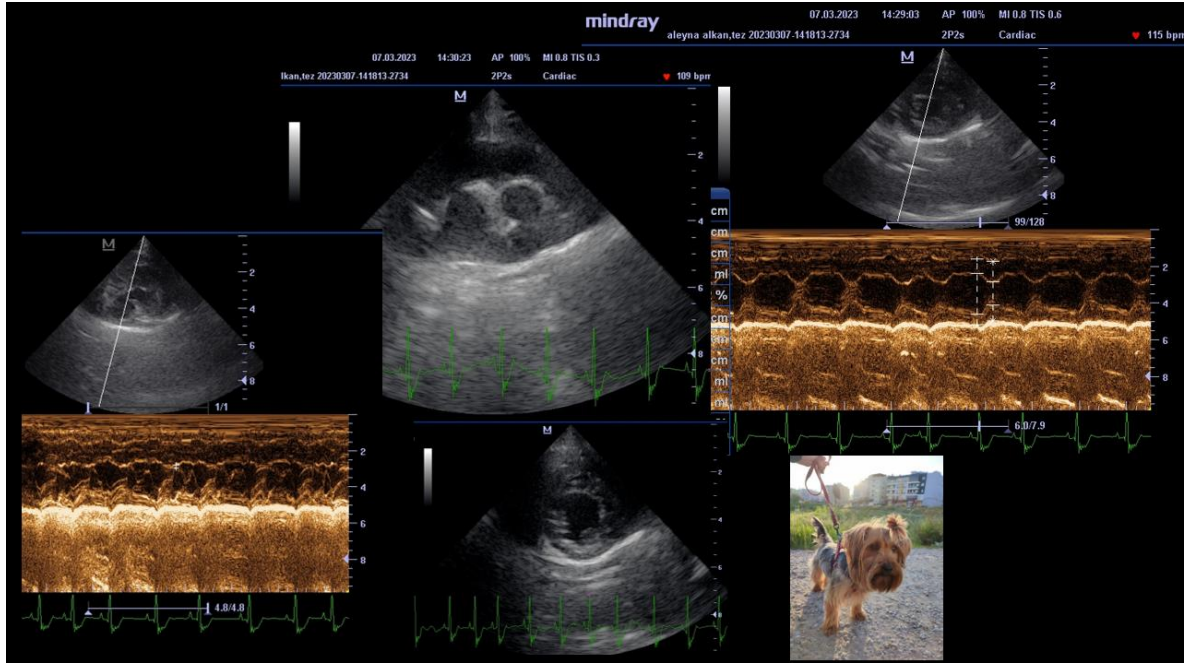


Resim 28. Fakültemiz bünyesinde klinik muayene sırasında ekokardiyografik görüntüleme ve değerlendirilme aşaması.

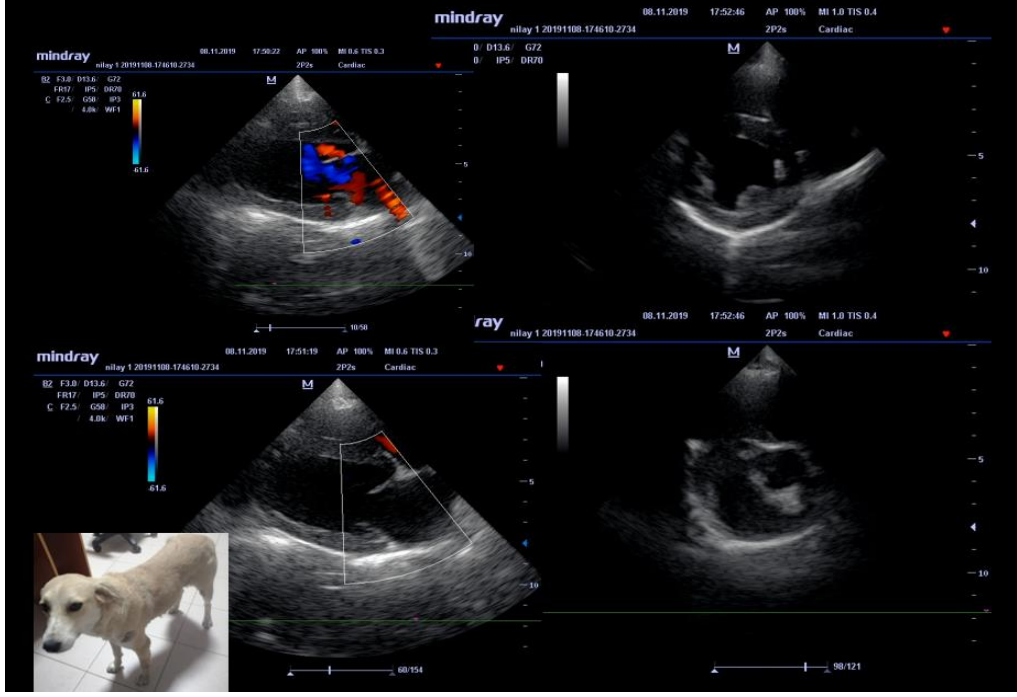
Muayene ölçümlerinde B ve M mod kullanılarak görsel valvüler değerlendirme (mitral kapak ve *Chorda tendinea* lezyonları, regürjitasyon, perikardiyal effüzyon), renkli akım Doppler ile mitral regürjitasyon alanı (Resim 29) ve miyokardiyal değişikliklerin belirlenmesi için sol atriyum/ aort oranı, ejeksiyon fraksiyonu (EF), fraksiyonel kısalma (FS), PW, EPSS, sol ventriküler sitolik ve diyastolik iç çaplar (LVIDs, LVIDd), sol ventrikül sistolik ve diyastolik dış duvar, interventriküler septum diyastolik ve sistolik kalınlığı ölçümleri yapıldı (Resim 30, Resim 31). Aynı zamanda LVIDd/ Ao, LVIDs/ Ao, nLVIDd, nLVIDs, MRSI (mitral regürjitasyon şiddet indeksi), EDVI (EDV/ BSA indeksi), ESVI (ESV/ BSA indeksi), hesaplamaları yapıldı ve bütün değerler belirlendi. BSA: $(10,1 \times BW^{0,67})/100$ (Han ve diğerleri, 2018). Ekokardiyografi yapıldıktan sonra, veriler Tablo 5 ve Tablo 6'da gösterilen formlara aktarıldı ve tüm veriler excelde kayıt altına alındı.



Resim 29. Fakültemize getirilen sağlıklı grupta değerlendirilen 5 yaşlı, Golden Retriever dişi köpeğin sağ parasternal kısa eksen ve sol apikalde ekokardiyografik görüntülenmesi.



Resim 30. Sağlıklı grupta değerlendirilen 4 yaşlı, Yorkshire Terrier erkek köpeğin ekokardiyografik görüntülenmesi ve sağ parasternal kısa eksen sol ventrikül, LA/Ao ve EPSS ölçümlerinin alınması.



Resim 31. Sağlıklı grupta değerlendirilen 3 yaşlı, Melez dişi köpeğin ekokardiyografik görüntülenmesi ve sağ parasternal uzun eksen ve kısa eksende sol ventrikül, LA/Ao ölçümlerinin alınması.

3.2.1.1. Mitral Regürjitasyon Şiddet İndeksini Değerlendirme

Miksomatöz mitral kapak hastalığı bulunan köpekler için mitral regürjitasyon şiddet indeksi (MRSI) tanımlanmıştır. MRSI, köpeklerde kardiyovasküler riski sınıflandırmak amacıyla VETPROOF çalışmasının ilk yazarı tarafından oluşturulan yeni bir MMKH şiddeti klinik indeksidir (Atkins ve diğerleri, 2007; Ward ve diğerleri, 2021). MRSI daha önce MMKH'de sonucu tahmin ettiği gösterilen 3 değişkenle (yaş, kalp hızı ve LA/Ao) hesaplanmakta olup daha sonra yaş ve kalp hızı VETPROOF çalışmasının veri setindeki ortalama değerlere göre normalize edilmiştir (Ward ve diğerleri, 2021). Prognostik değer belirlenmesinde faydalı olabileceği kanıtlanmıştır.

MRSI= [100 x (kalp atım sayısı/120) x Eko LA/Ao oranı x (köpek yaşı/10)] denkleminde hesaplanmaktadır (Ward ve diğerleri, 2021).

3.2.1.2. Carpentier'in Sınıflandırması ve MR tiplerine göre değerlendirme

Mitral kapak hastalığına yönelik insanlarda Carpentier'in Sınıflandırması ile tedavi ve cerrahi uygulamalar için mitral kapak yaprakçığının fonksiyonel analizi yapılmaktadır (Douedi ve Douedi, 2023; Richter ve diğerleri, 2022). Bu analize göre kapak yaprakları tip I, tip II, tip III (Tip IIIa ve tip IIIb) olmak üzere değerlendirildi (Şekil 10):

Tip I: Normal yaprakçık hareketi

- Anular dilatasyon veya yaprakçık perforasyonu kaynaklı
- Merkezi olarak yönlendirilen regürjitasyon jeti

Tip II: Aşırı hareketli yaprakçık hareketi

- Papillar kas rupturu, *Chorda tendinea* rupturu veya fazla *Chorda tendinea*
- İlgili yaprakçıktan uzak eksantrik jet

Tip III: Kısıtlanmış yaprakçık hareketi







Tip IIIa: Hem sistol hem de diyastolde yaprakçık hareketi kısıtlı

- Romatizmal kalp hastalığının neden olduğu
- Normal papiller kaslar
- Regürjitasyon jeti merkezi veya eksantrik olarak yönlendirilebilir




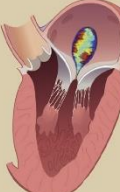
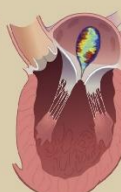

Tip IIIb: Sistolde kısıtlı yaprakçık hareketi

- Papillar kas disfonksiyonu veya sol ventriküler dilatasyon kaynaklı
- Anormal papillar kas
- Regürjitasyon jeti merkezi veya eksantrik olarak yönlendirilebilir.

Mitral regürjitasyonun tipleri olarak primer ve sekonder nedenlerine göre kriterler dikkate alındı (Resim 32). Primer (organik veya dejeneratif) MR kriterleri olarak; yaprakçıkların, korda ve/ veya papiller kasların yapısal deformitesinden (papiller kas rupturu, mitral kapak prolapsusu veya yaprakçık perforasyonu) veya hasarından kaynaklanan ve yaprakçıkların sistolde yetersiz kapanması durumu ele alındı (Douedi ve Douedi, 2023). Sekonder (fonksiyonel veya iskemik) MR kriterleri olarak; sol ventrikül duvar hareket anormallikleri (iskemik kardiyomiyopati) veya sol ventrikül yeniden şekillenmesi (dilate kardiyomiyopati), mitral anular dilatasyon veya papillar kasların yer değiştirmesiyle gelişen ve kapakta yapısal sorun bulunmayan bulgular dikkate alındı (Douedi ve Douedi, 2023).

Tip I Normal Yaprakçık Hareketi		Tip II Aşırı Yaprakçık Hareketi		Tip III Restriksiyon Yaprakçık Hareketi	
Anular Dilatasyon	Perforasyon	Prolapsus	Flail (Yelken)	a Kalınlaşma/ Füzyon	b LV/LA dilatasyon
					

Şekil 10. Carpentier'in sınıflandırmasına göre MR mekanizmalarının şekilleri (Zoghbi ve diğerleri, 2017).

	Carpentier Tip I (normal yaprakçık hareketi ve pozisyonu)	Carpentier Tip II (aşırı yaprakçık hareketi)	Carpentier Tip IIIa (yaprakçıklarda hem diyastol hem sistolde restriksiyon)	Carpentier Tip IIIb (sistolde restriksiyon yaprakçık hareketi)
PRİMER MR	 Yaprakçık perforasyonu	 Mitral Kapak Prolapsusu	 Mitral anulus kalsifikasyonu	
SEKONDER MR	 Atriyal dilatasyon	 Noniskemik kardiyomyopati		 İskemik kardiyomyopati

Resim 32. Primer ve sekonder mitral kapak regürjitasyonu gruplamaları ve ilgili Carpentier fonksiyonel sınıflandırması (El Sabbagh ve diğerleri, 2018).

3.2.2. Radyografik Değerlendirme

Çalışmadaki ölçüm yapılan köpekler için sağ lateral, sol lateral ve dorso ventral radyografik görüntüleri, fakültemizde mevcut bulunan dijital radyografi sistemi kullanılarak rutin bir şekilde elde edildi.

Vertabral kalp skalası (VHS) sağ lateral torasik görüntülemelerde Buchanan (2000)'nin belirttiği yöntemle ölçüldü. Bu kapsamda uzun aksis sol ana kök bronşlarının (Carina, bifurkasyon) ventral sınırından kardiyak apekse olan uzaklığı ile belirlendi. Kısa eksen ise kaudal vena kava'nın dorsal duvarından başlayarak uzun eksenini 90° açıyla kesecek şekilde kalbin enine en geniş noktası şeklinde ölçüldü. Sonrasında kısa ve uzun eksenler *Columnna vertebralis*'e paralel olacak şekilde dördüncü vertabranın kranial ucundan torasik vertebraların üzerine bilgisayarda var olan radyografik programla yerleştirildi. Böylelikle kısa ve uzun eksenin vertebra uzunluklarına göre VHS hesaplanıldı.

Radyografik sol atrial dimensiyon (VLAD) için VHS ölçümünün bulunduğu aynı radyografik görüntüleme ve bilgisayar programı kullanıldı. VLAD ölçümü, VHS'nin kısa ve uzun eksenlerini 45° açıyla kesen bir çizginin sol atriyumun dorsal sınırına kadar çizilmesiyle elde edilen uzunluğun, yine VHS ölçümündeki gibi dördüncü vertabranın kranial ucundan torasik vertebraların üzerine yerleştirilmesiyle hesaplanıldı (Resim 33). Radyografik görüntülemelerde sol atriyumun dorsal anatomik sınırları ile komşuluğundaki pulmoner venaların ayırımının güçlüğünden dolayı sol atriyumun dorsal sınırının belirlenmesinde en dorsalde görülen yumuşak doku opasitesi dikkate alınarak gerçekleştirildi (Sánchez Salguero ve diğerleri, 2018).

Radyografik sol atriyal büyüklük (VLAS) ölçümü, ilk olarak, karina bölgesinin ventral sınırının merkezinden, kaudal vena kavanın dorsal sınırıyla kesiştiği sol atriyumun kaudal sınırına kadar bir çizilerek yapıldı. VHS ölçümündeki gibi dördüncü vertabranın kranial ucundan torasik vertebraların üzerine yerleştirilmesiyle hesaplandı (Malcolm ve diğerleri, 2018).



Resim 33. Fakültemiz bünyesinde mevcut radyografik cihaz programında X-ray görüntüleme ve manuel değerlendirilme aşaması. Sağlıklı grupta bulunan erkek köpekte sol laterolateral pozisyonda VHS, VLAS, VLAD ölçüm yeri görüntüsü.

Tablo 5. Kardiyopulmoner muayene formu.

Protokol No:			
HASTA SAHİBİ (AD-SOYAD/TEL):			
HASTA (Irk/ yaş):		CA (kg):	Cinsiyet: Erkek <input type="checkbox"/> Dişi <input type="checkbox"/> Kısırlaştırma <input type="checkbox"/>
Irk: Küçük <input type="checkbox"/> Orta <input type="checkbox"/> Büyük <input type="checkbox"/>	Aşılama-antiparaziter durum:		
ANAMNEZ:		Beslenme:	
		Hastalık geçmişi/ yapılan tedavi:	
KLİNİK BULGULAR:			
Ayakta tedavi edilebilir: Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>		Ayakta tedavi edilemez: Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>	
Anoreksi/kardiyak kaşeksi :	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>	Senkop:	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> 1 kez <input type="checkbox"/> 2-5 kez <input type="checkbox"/> >5 <input type="checkbox"/>
Egzersiz intolerans:	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>	Subkutanöz ödem:	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Öksürük :	Gece <input type="checkbox"/> Gündüz <input type="checkbox"/>	Asites :	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Dispne :	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>	Okuler muayene (retinal kanama/ dekolman)	Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/>
Akciğer oskultasyon:	Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/>	Mukoz membran:	
Trakeal palpasyon :		Solgunluk <input type="checkbox"/> Pembemsi <input type="checkbox"/> Hiperemik <input type="checkbox"/> İkterik <input type="checkbox"/> Siyanotik <input type="checkbox"/>	
Kapillar dolum zamanı :	1-2 s <input type="checkbox"/> 2-3 s <input type="checkbox"/> > 3 s <input type="checkbox"/>	Deri elastikiyeti:	1-2 s <input type="checkbox"/> 2-4 s <input type="checkbox"/> > 4 s <input type="checkbox"/>
Juguler pulzasyon:	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>	Femoral nabız:	Çift taraflı normal <input type="checkbox"/> Tek taraflı <input type="checkbox"/> Azalmış <input type="checkbox"/> Artmış <input type="checkbox"/>
Arka ayaklarda paraliz:	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>	Kalp ritmi:	Üfürüm:
Kalp atım sayısı:	atım/ dk	Düzenli <input type="checkbox"/> Düzensiz <input type="checkbox"/>	Var <input type="checkbox"/>
Solunum sayısı:	/ dk	Gallop <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>
Vücut sıcaklığı :	°C °		
Radyografi (LL, VD):	Kan basıncı ölçümü:	Sistolik <input type="checkbox"/>	
Kardiyomegali : (+) <input type="checkbox"/>	1.	Diastolik <input type="checkbox"/>	
(-) <input type="checkbox"/>	2.	Devamlı <input type="checkbox"/>	
VHS:	3./ 6 evre	
VLAS:	4.	kardiyak tril <input type="checkbox"/>	
VLAD:	5.	S1 split <input type="checkbox"/> S2 split <input type="checkbox"/>	
		S3 <input type="checkbox"/> S4 <input type="checkbox"/>	
		Boğuk kalp sesleri <input type="checkbox"/>	
Kardiyak hastalık sınıfı (ACVIM):		NOT:	
Diğer bulgular:			

Tablo 6. Ekokardiyografi muayene formu.

Protokol No: HASTA SAHİBİ (AD-SOYAD/ TEL): HASTA (İrk/ yaş): CA (kg): Cinsiyet: Erkek <input type="checkbox"/> Dişi <input type="checkbox"/> Kısırlaştırma <input type="checkbox"/>					
İlk Muayene Tarihi:				Takip Eden Muayene Tarihi:	
Eko Bulgu/ Kapak Lezyonları:					
	Hafif MR	Orta MR	Şiddetli MR	Çok Şiddetli MR	
RJA/LAA (ARJ/ LAA)	<%30	%30-50	%50-70	>%70	
Pw Dop-E/ A Velosite Oranı:	<input type="checkbox"/> > 1,5 m/ s <input type="checkbox"/> E/ A >1 <input type="checkbox"/> E/ A <1				
Miyokardiyal Değişikliklerin Değerlendirilmesi					
LA/Ao:					LA/ Ao:
IVSd :					IVSd :
LVIDd:					LVIDd:
LVWd:					LVWd:
IVSs:					IVSs:
LVIDs:					LVIDs:
LVWs:					LVWs:
EDV:					EDV:
ESV:					ESV:
%EF:					%EF:
%FS:					%FS:
Açıklama:					

3.2.3. Laboratuvar Örneklerinin Alınması

Sağlıklı ve mitral regürjitasyonu bulunan hayvanların *Vena cephalica*'larından tekniğe uygun olarak alınan kan örnekleri, 4 ml antikoagülsüz serum ve 2 ml sodyum sitrat içeren antikoagülanlı tüplere aktarıldı.

3.2.4. Laboratuvar Analizleri

Serum örnekleri pıhtılaşma işlemi gerçekleştirildikten sonra Fakültemiz Merkez Laboratuvarında yer alan santrifüj cihazında 1550 devir/ dk 10 dakikada santrifüj edilerek serumlarına ayrıştırıldı (Resim 34). Serum örnekleri ayrıştırıldıktan sonra ilgili analizleri

gerçekleştirilene kadar -20°C 'de saklandı. Sodyum sitrat içeren antikoagulantlı tüpler, kan alınından hemen sonra 1550 devir/ dk 10 dakikada santrifüj yapılarak ependorf tüplere aktarıldı. Protrombin zamanı, aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı ve fibrinojenin belirlenmesi amacıyla -20°C 'de saklandı.

Çalışmada kardiyopulmoner biyobelirteçlerin ve protrombotik durumun ölçümü tanı amacıyla bir kez gerçekleştirildi.



Resim 34. Laboratuvar ölçümleri sırasında serumların ayrıştırılması aşaması.

3.2.5. Kardiyopulmoner Biyobelirteçlerin Analizi

Kardiyak hasarın biyobelirteçlerinden cTnI, CK-MB ve NT-proBNP konsantrasyonları belirlemek için antikoagülansız tüpten elde edilen serumlar kullanılmıştır. Floresan Immunassay hızlı test cihazı (Healvet FIA 3000, Atateknik, Türkiye) ve hızlı test kitleri kullanıldı.

3.2.5.1. NT-proBNP Analizi

Kardiyak hasarın biyobelirteçlerinden köpek NT-proBNP hızlı kantitatif testi (Healvet, Meditech GZ Ltd., Çin), Healvet FIA 3000 (Healvet, Atateknik, Türkiye) cihazı kullanıldı (Resim 35). Testte serum örneklerinden NT-proBNP konsantrasyonunun kantitatif olarak belirlenmesi için çift antikorlu sandviç floresan immunoassay tekniğiyle çalışmaktadır. Floresan sinyal yoğunluğu NT-proBNP konsantrasyonu yansıtmaktadır ve cihazda işlenerek sonuç vermektedir. Test cihazının ID çipi ve bufferları eşleşmesiyle çalışma yapılmaktadır. Bir buffer tüpü sadece tek bir numune için kullanılmaktadır. Buffer tüplerinde Tris-HCl tamponu bulunmaktadır.

Test kitleri kullanıma kadar +4°C'de saklanmış ve poşet açıldıktan sonra test bir saat içinde yapılmıştır. Teste başlamadan önce 30 dk oda sıcaklığına gelmesi için beklenmiştir. Ependorflarda saklanan serum numuneleri kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirilmiştir.



Resim 35. NT-proBNP test kitleri ve cihazda değerlerin okunması.

NT-proBNP testi özellikle miyokardiyal fonksiyonun değerlendirilmesinde in vitro teşhis aracı olarak kullanılmaktadır.

Test prosedürü

1. Test cihazı düz bir zemine yerleştirildi.
2. Test cihazı lot numarası ID çip No ile eşleştirilerek ID çip cihaza yerleştirildi.
3. Hazırlanan numuneler 75 µl tampon içerisinde pipetlendi ve yavaşça iyice karıştırıldı. Kuvvetli çalkalama ve köpüklenmeden kaçınıldı.
4. Test kitine karışım numunesinden 75 µl pipetlendi.
5. Hızlı test kiti kuyucuğuna numune karışımı eklenerek hemen sonrasında zamanlayıcı başatıldı. Test cihazı 15 dk boyunca oda sıcaklığında bekletilerek ardından test kiti cihaza yerleştirilerek “Test” tuşuna basıldı. Cihaz, test kitini otomatik olarak taradı ve sonuç elde edilerek Tablo 7’ye göre yorumlandı.

Tablo 7. Köpeklerde NT-pro BNP referans değerleri ve test kitinin yorumlanma sınırları.

Yorumlama	pg/ml	pmol/l
Düşük risk	<9490	<900
MMKH veya DCM veya Kardiyomegali şüpheli	>9490	>900
Kalp yetmezliği Yüksek risk	>18981	>1800

3.2.5.2. cTnI Analizi

Kardiyak hasarın biyobelirteçlerinden bir diğer parametre Kardiyak Troponin I (cTnI) test kiti (Beijing Savant Biotechnology Co., Ltd., Çin) kullanılmıştır. Test, serum örneklerinden cTnI konsantrasyonunun kantitatif olarak belirlenmesi için sandviç yöntemi reaksiyon prensibi floresan immuno kromatografi tekniğiyle çalışmaktadır. Bu reaktif test kiti hattı nitroselüloz membran üzerinde cTnI monoklonal antikoru ile kaplanmıştır. Kontrol hattında keçi anti-tavşan immunglobulin G monoklonal antikoru ve tavşan immunglobulin G lateks floresan mikrokürelerle kaplanmıştır. Kandaki cTnI antijeninin bir ucu işaretleyicide bulunan antikor ile birleşmekte ve diğer ucu ise işaretleyici tarafından kaplanan antikor ile

birleşmektedir. Test çizgisi ve kontrol çizgisinde birleşen işaretleyiciler belirli bir yoğunlukta optik sinyal gönderme prensibiyle çalışmaktadır.

Test cihazının IC kartı ve bufferları eşleşmesiyle çalışma yapılmaktadır. IC kartlar testten sonra tekrar kullanılmamıştır. Kartlarda standar konsantrasyon eğrisi 0; 0,1; 0,5; 6; 25 ng/ml olarak kayıtlıdır. Reaktif poşeti açıldıktan sonra 2 saat içerisinde test yapılmıştır. Teste başlamadan önce ependorflarda saklanan serum numuneleri oda sıcaklığına getirilmiştir.

Kardiyak troponin I, testi özellikle miyokardiyal hasar ve miyokardiyal nekrozun değerlendirilmesinde yüksek özgüllüğe ve duyarlılığa sahip in vitro biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Miyokardiyal hasardan 4 ila 12 saat sonra cTnI yükselmekte ve 4 ila 10 gün boyunca devam etmektedir. cTnI, geri dönüşümsüz iskemik myokardiyal hasar hücresi ile kan dolaşımı değerlendirilmektedir. cTnI seviyesi uzun süre yükselmekte ve yükselmesi ile anjina pektoris ve konjestif kalp yetmezliği sonucu gerçekleştiği insanlarda bildirilmektedir.

Test prosedürü

1. Pipetle 50 µl antikoagülsüz serum örneği çekildi.
2. Test kiti düz zeminde oda sıcaklığına (18-28°C) getirildi.
3. IC kartı analizatöre yerleştirildi ve karttaki standart eğri bilgisi sistem tarafından okundu ve kaydedildi.
4. Test kiti analizatördeki ilgili bölüme konuldu ve akabinde cihaza yerleştirildi. Otomatik olarak numune konsantrasyonu okundu ve kayıt altına alındı. Tablo 8'e göre yorumlandı.

Tablo 8. Köpeklerde CnTI referans değerleri ve test kitinin yorumlanma sınırları.

Yorumlama	ng/ml
Normal	<0,03
Miyokardiyal hasar şüpheli	0,03-0,12
Miyokardiyal hasar yüksek risk	>0,12

3.2.5.3. CK-MB Analizi

Kardiyak hasarın biyobelirteçlerinden bir diğer parametre Kreatin Kinaz İzoenzim MB (CK-MB) test kiti (Beijing Savant Biotechnology Co., Ltd., Çin) kullanılmıştır. Test, serum örneklerinden CK-MB konsantrasyonunun kantitatif olarak belirlenmesi için sandviç yöntemi reaksiyon prensibi floresan immuno kromatografi tekniğiyle çalışmaktadır. Bu reaktif test kiti hattı nitroselüloz membran üzerinde CK-MB monoklonal antikoru ile kaplanmıştır. Kontrol hattında keçi anti-tavşan immunglobulin G monoklonal antikoru ve tavşan immunglobulin G lateks floresan mikrokürelerle kaplanmıştır. Kandaki CK-MB antijeninin bir ucu işaretleyicide bulunan antikor ile birleşmekte ve diğer ucu ise işaretleyici tarafından kaplanan antikor ile birleşmektedir. Test çizgisi ve kontrol çizgisinde birleşen işaretleyiciler belirli bir yoğunlukta optik sinyal gönderme prensibiyle çalışmaktadır. Test cihazının IC kartı ve bufferları eşleşmesiyle çalışma yapılmaktadır. IC kartlar testten sonra tekrar kullanılmamıştır. Kartlarda standart konsantrasyon eğrisi 0, 1, 5, 20, 80, 200 ng/ml olarak kayıtlıdır. Reaktif poşeti açıldıktan sonra 2 saat içerisinde test yapılmıştır. Teste başlamadan önce ependorflarda saklanan serum numuneleri oda sıcaklığına getirilmiştir.

Kreatin kinaz (CK), dimer bir enzimdir ve dört farklı formu bulunmaktadır: mitokondri izoenzimi, sitozol izoenzimi CK-MM (kas), CK-BB (serebral) ve CK-MB. Serumda CK-MB tayini özellikle miyokardiyal iskemi (akut miyokardiyal infarktüs, miyokardit vb.) teşhis etmek için kullanılan in vitro biyobelirteçtir. Kardiyak semptomlar 3 ila 8 saat içinde ortaya çıktıktan sonra tespiti yapılmakta ve uzun süre devam edebilmektedir. CK-MB yükseldiğinde mevcut kardiyak hastalığa işaret etmektedir.

Test prosedürü

1. Pipetle 50 µl antikoagülanlı serum örneği çekildi.
2. Test kiti düz zeminde oda sıcaklığına (18-28°C) getirildi.
3. IC kartı analizatöre yerleştirildi ve karttaki standart eğri bilgisi sistem tarafından okundu ve kaydedildi.
4. Test kiti analizatördeki ilgili bölüme konuldu, oda sıcaklığında 15 dakika bekletildi ve akabinde cihaza yerleştirildi. Otomatik olarak numune konsantrasyonu okundu ve kayıt altına alındı. Referans dışı: < 3 ng/ml, erkek: < 5 ng/ml'dir.

3.2.6. D-Dimer

Çapraz bağlı fibrinin plazminle yıkılma ürünü olan, fibrin oluşumu ve fibrinolizisin biyobelirteci olan D-dimer konsantrasyonu köpek veya kedi D-dimer hızlı kantitatif test kiti (Healvet, Mediatech GZ Ltd., Çin) kullanılarak Healvet FIA 3000 (Healvet, Atateknik, Türkiye) cihazında ölçümü yapıldı. Testte serum örneklerinden D-dimer konsantrasyonun kantitatif olarak belirlenmesi için çift antikorlu sandviç floresan immunoassay tekniğiyle çalışmaktadır. Floresan sinyal yoğunluğu D-dimer konsantrasyonunu yansıtmaktadır ve cihazda işlenerek ng/ml cinsinden sonuç vermektedir. Test cihazının ID çipi ve bufferları eşleşmesiyle çalışma yapılmaktadır. Bir tampon tüp sadece tek bir numuneyi işlemek için kullanılmaktadır. Buffer tüplerinde Tris-HCl tamponu bulunmaktadır.

Fibrinojenin kan plazmasında sürekli olarak fibrine dönüşümü gerçekleşmektedir. Fibrinin devamlı etkinliğini azaltan fibrinolitik ve pıhtılaşma sistemlerinin koordineli çalışması ile sağlanmaktadır. Fibrin iplikleri, fibrinoliz sürecine katılan antikoagülan sistemin etkisi altında çözülür. Fibrinoliz sürecinde ana katalizör plazmin, fibrin ve fibrinojenin parçalanmasını uyarır. Ayrışma ürünleri olarak D-dimer ve trimerler oluşmaktadır. Köpeklerde artan tromboz riskinin ve pıhtıların varlığını tespit etmede güvenilir ve spesifik in vitro teşhis aracı olarak kullanılmaktadır. Kan plazmasında D-dimer görünmesi aşırı aktif fibrinolizi göstermektedir. Yoğun bir bölünme süreci kanın pıhtılaşma eğilimindeki bir artışa ve önceki aşamalarda çözünmeyen fibrin birikimini belirtmektedir.

Test kiti kullanıma kadar +4°C'de saklanmış ve poşet açıldıktan sonra test bir saat içinde yapılmıştır. Teste başlamadan önce 30 dk oda sıcaklığına gelmesi için beklenmiştir. Ependorflarda saklanan serum numuneleri kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirilmiştir.

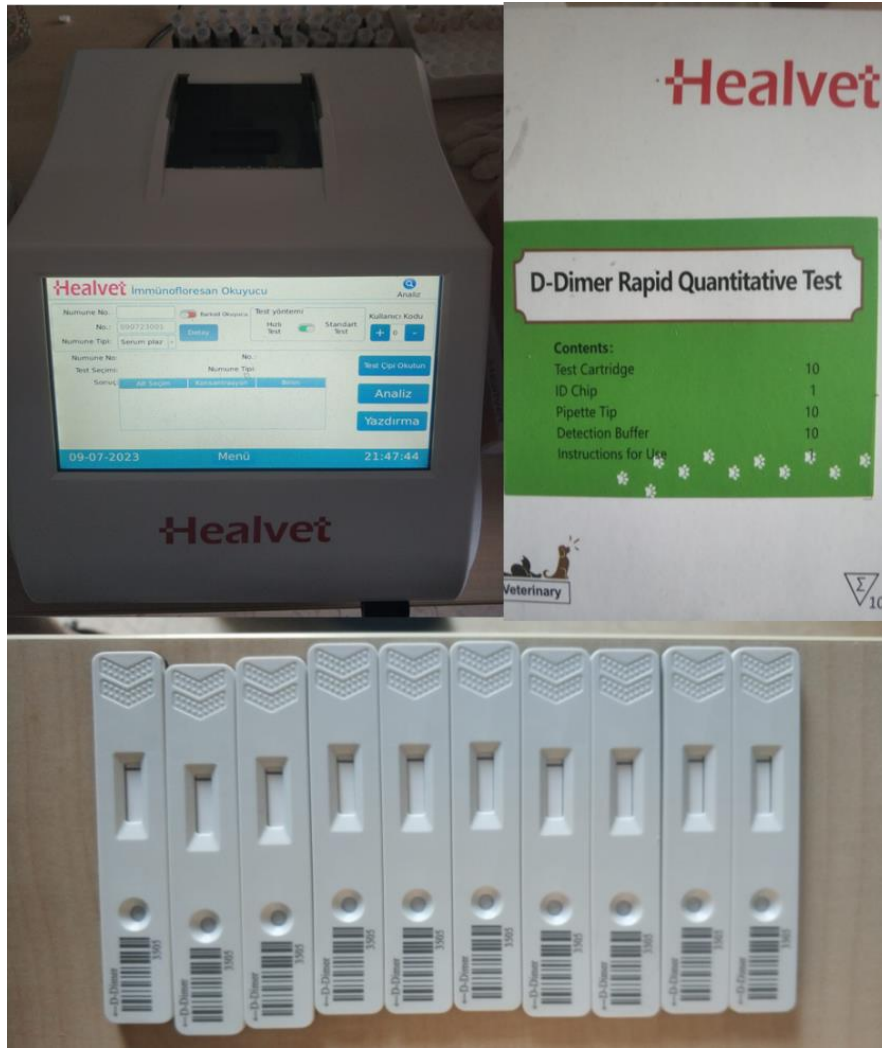
Test prosedürü

1. Test cihazı düz bir zemine yerleştirildi.
2. Test cihazı lot numarası ID Çip No ile eşleştirilerek ID çip cihaza yerleştirildi.
3. Hazırlanan numuneler 10 µl tampon içerisinde pipetlendi ve yavaşça iyice karıştırıldı. Kuvvetli çalkalama ve köpüklenmeden kaçınıldı.
4. Test kitine karışım numunesinden 75 µl pipetlendi.
5. Hızlı test kiti kuyucuğuna numune karışımı eklendikten hemen sonrasında zamanlayıcı başatıldı. Test cihazı 5 dk boyunca oda sıcaklığında bekletilerek ardından test kiti

hemen cihaza yerleştirilerek “Test” tuşuna basıldı. Cihaz, test kitini otomatik olarak taradı ve sonuç elde edildi (Resim 36). Sonuçlar Tablo 9’a göre yorumlandı.

Tablo 9. Köpeklerde D-dimer referans değerleri ve test kitinin yorumlanma sınırları.

	Algılama aralığı	Referans
D-dimer	50-10000 ng/ml	0-250 ng/ml



Resim 36. D-dimer analizlerinin gerçekleştirilmesi.

3.2.7. Protrombotik Durum Profiline Belirlenmesi

Sitratlı tüpten elde edilen plazmadan protrombin zamanı, aktive edilmiş protrombin zamanı ve fibrinojen ölçümü için yarı-otomatik koagülasyon analiz cihazı (Coatron M2, Amerika) kullanıldı (Resim 37).

Bu amaçla ilgili cihaz açıldıktan sonra 37°C ısınma süresine gelmesi için bekletildi ve ilgili reaktifler cihazda 30 dk-1 saat arasında 37°C'de ısınma süresinde bekletildikten sonra analizler gerçekleştirildi. Örneklerin okunma süresi tamamlandıktan sonra ekrandan sonuçlar alındı. Analizlerin çalışma metodu floresan immünassay tekniğine dayanmaktadır.



Resim 37. Yarı-otomatik koagülasyon analiz cihazı ile protrombotik profilin ölçülmesi.

3.2.7.1. Fibrinojenin Belirlenmesi

Fibrinojen ölçümünün belirlenmesinde fibrinojen test kitlerinden (Diagon Kft., Macaristan) ve Coatron M2 (Amerika) cihazından yararlanıldı. Ependorflarda bulunan plazma örnekleri test işlemleri başlamadan önce oda sıcaklığına getirildi. Test işlemleri sırasında kullanılacak reaktiller cihazla birlikte 37°C getirildikten sonra test işlemine başlandı. İlk aşamada 20 µl plazma ve 180 µl imidazol karıştırılarak 37°C 2 dk sürede inkübe edildi. 2. aşamada bu karışımdan 100 µl alındı ve kuvetlere aktarıldı. 3. aşamada kuvet okuma bölümüne alınarak aktivasyonu başlatıldıktan hemen sonra 50 µl fibrinojen reagentı eklendi. Cihazın ölçüm süresi beklenerek sonuç okundu.

Fibrinojen plazmada 2-4 g/l aralığında konsantrasyonda bulunan bir glikoproteindir. Kanda bulunması ve fonksiyonu, normal kan pıhtılaşması için hayati öneme sahiptir. Trombin fibrinojeni fibrin monomerlerine ayırır ve bu monomerler bir araya gelerek fibrinleri oluşturmaktadır. Fibrin faktör XIII ile stabilize edilmektedir.

3.2.7.2. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanın (APTT) Belirlenmesi

Aktive parsiyel tromboplastin süresi intrinsik pıhtılaşma yolunun (faktör XII, XI, X, IX, VIII, V, II, I) genel bir tarama testidir. Bu çalışmada APTT belirlenmesinde Coatron M2 (Amerika) cihazından yararlanıldı. Test aşamasında kalsiyum klorid (CaCl₂), APTT reagenti (ellagik asit, buffer, tuz ve stabilizatör içeren) solüsyonlarına 37°C ön ısıtma yapılarak çalışmaya başlandı.

Uygun koşullar sağlanarak santrifüj yapılan kan örneklerinden elde edilen sodyum sitrat plazması 100 µl alınarak 100 µl APTT reagentı içerisine eklenerek kuvette karıştırıldı. Elde edilen karışım 37°C'de 3 dk inkübasyon edildi. Sürenin sonunda cihazda test aktive edilerek eş zamanlı olarak 100 µl CaCl₂ ilavesiyle koagülasyon süresi belirlenmiştir.

3.2.7.3. Protrombik Zamanın (PT) Belirlenmesi

Protrombik zamanın (PT) belirlenmesinde Coatron M2 (Amerika) cihazı kullanıldı. Testin prosedüründe PT reaktifi 37°C’de ön ısıtma yapıldıktan sonra 100 µl plazma üzerine cihaz aktifleştirilerek 200 µl reaktif eklendi. Sonuçlar kayıt altına alındı.

Protrombin zamanı testi için kullanılan reagent, içeriğinde pıhtılaşma sürecini başlatan ve ölçülen süreyi etkileyen birtakım kimyasal maddeler içermektedir. Reagentlar bazı pıhtılaşma faktörleri, pıhtılaşma sürecinde önemli rolü bulunan kalsiyum iyonları, yüzeyde pıhtılaşma reaksiyonunun gerçekleşmesini sağlayan fosfolipidler ve kanın pıhtılaşma sürecini başlan tromboplastin reagenti (doku veya sentetik tromboplastin) içerebilmektedir. Bu kimyasal bileşenler ile laboratuvar ortamında kanın pıhtılaşma süresi ölçülmektedir. Bu sürede okunan değer protrombin zamanını vermektedir. Elde edilen sonuçlarla kanda ekstrinsik yolun faktörlerinin (faktör II, V, VII ve X) azalmış düzeyleri, kalıtsal veya edinsel pıhtılaşma bozuklukları, antikoagulan ilaç kullanım takibi, karaciğer yetmezliği ve aşırı pıhtılaşma ve kanamayla karakterize bir durum olan DIC hakkında bilgi alınabilmektedir.

Tablo 10. Çalışma kapsamında yapılan işlem ve yöntemler.

Yapılacak analiz/ ölçülecek parametre	Tekniği	Cihaz	Örnek
Mitral Regürgitasyon şiddetinin belirlenmesi	Doppler Ekokardiyografi	Mindray M5 Renkli akım Doppler cihazı	
Myokardiyal değişiklerin belirlenmesi için LA/ Ao oranı, EF, FS, IVSd, LVIDd, EDV, IVSs, LVIDs, LVWs	B ve M-Mod Ekokardiyografi	Mindray M5 Renkli akım Doppler cihazı	
cTnI, CK-MB, NT- proBNP, D-dimer	Floresan Immunassay hızlı test	Healvet FIA 3000	Serum
APTT, PT, FIB	Yarı otomatik koagulometre cihazı	Coatron M2, TECO	Sitratlı plazma
Vit K ₂ (MK-4 ve MK-7)	HPLC yöntemiyle	-	Serum

3.2.8. Vitamin K₂ (MK-4 ve MK-7)

Serum Vitamin K₂ (MK-4 ve MK-7) analizleri ise HPLC yöntemiyle özel bir laboratuvarında hizmet alımı şeklinde gerçekleştirildi. Bu amaçla alınan kan örnekleri rutin değerlendirmeler tamamlandıktan sonra santrifüj edilerek ilgili analizler yapılana kadar geçen süre içinde -20°C'de saklandı. Ölçüm yapılan cihaz LCMC/MS (sıvı kromatografi-kütle spektrometrisi) çalışma prensibine dayandırıldı.

3.2.9. İstatiksel Analizler

Elde edilen sayısal verilerin tanımlayıcı istatistikleri gerçekleştirilerek verilerin dağılımları kontrol edildi. Normal dağılım gösteren veriler parametrik transformasyon işlemine rağmen normal dağılım göstermeyen verilere ise non-parametrik testlerden yararlanılarak gruplar arası ve zamana bağlı gelişen farklılıklar ortaya konuldu. Biyobelirteçler ve ekokardiyografik parametrelere ilgili verilerin ilişkisi korelasyon analizleri ile belirlendi. Oluşturulan gruplar arasındaki karşılaştırma nonparametrik test Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Klinik bulguların sağlıklara göre karşılaştırılmasında Ki-kare bağımsız nonparametrik testi kullanıldı. Tüm analizlerde SPSS 29.00 (IBM, Amerika) programından yararlanıldı. İstatistiksel olarak değerin $p < 0,05$ bulunması anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Değerlendirme

Çalışmamızda mitral regürjitasyonu bulunan 47 hasta ve mitral regürjitasyonu bulunmayan 7 sağlıklı köpek (kontrol grubu) olmak üzere toplamda 54 hayvan değerlendirildi. Köpeklerin yaş, cinsiyet, ırk, vücut ağırlığına ait demografik bilgileri Tablo 11a,b,c'de gösterildi.

Klinik bulgular oluşturulan gruplar içinde ayrı ayrı değerlendirildi. Sağlıklı grup içerisinde 4 dişi 3 erkek köpek çalışmaya dahil edildi ve ortalama yaşları 4,5 olarak bulundu. I. Grup-Evre I (MR <%30) içerisinde 9 dişi ve 3 erkek köpeğin ortalama yaşı 8 bulundu. II. Grup-Evre II (MR %30-50) içerisinde 8 dişi ve 4 erkek köpeğin ortalama yaşı 8,5 idi. III. Grup-Evre III (MR %50-70) içerisinde 3 dişi ve 9 erkek hastanın ortalama yaşı 9,8 olarak tespit edildi. IV. Grup-Evre IV (MR >%70) içerisinde ise 4 dişi ve 7 erkek hastanın ortalama yaşı 10 olarak belirlendi.

Tablo 11a. Sağlıklı köpeklere ait demografik bilgiler.

Sağlıklı				
	Yaş (yıl)	İrk	kg	Cinsiyet
1.	6,5	Yorkshire terrier	2	Erkek
2.	4	Yorkshire terrier	6	Erkek
3.	3	French bulldog	12	Erkek
4.	3	Melez	13,5	Dişi
5.	3	Melez	16	Dişi
6.	5	Golden retriever	30,5	Dişi
7.	9	Golden retriever	25	Dişi

Tablo 11b. Evre I ve II hastalarına ait demografik bilgiler.

Evre I					Evre II				
	Yaş (yıl)	İrk	kg	Cinsiyet		Yaş (yıl)	İrk	kg	Cinsiyet
1.	9	Terrier	5,5	Dişi	1.	15	Terrier	6,8	Erkek
2.	4	Melez	9	Dişi	2.	10	Maltese terrier	7,5	Dişi
3.	13	Cocker Spaiel	9,4	Dişi	3.	4	melez	8	Dişi
4.	9	Melez	15	Dişi	4.	5	Cavalier King Charles spaniel	10	Dişi
5.	3	Melez	16	Dişi	5.	8	Cavalier King Charles spaniel	10	Erkek
6.	8	Sibirya kurdu	20	Dişi	6.	11	Maltese Terrier	11	Dişi
7.	10	Melez	20	Dişi	7.	18	Terrier	14,3	Dişi
8.	6	Melez	25	Erkek	8.	5	Melez	16,8	Dişi
9.	5	Golden retriever	40	Dişi	9.	12	Cocker spaniel	18	Erkek
10.	10	Rottweiller	50	Erkek	10.	2	Melez	20	Erkek
11.	11	Rottweiller	50	Erkek	11.	5	Av köpeği	21,7	Dişi
12.	9	Terrier	8	Dişi	12.	8	Golden retriever	32	Dişi

Tablo 11c. Evre III ve IV hastalarına ait demografik bilgiler.

Evre III					Evre IV				
	Yaş (yıl)	Irk	kg	Cinsiyet		Yaş (yıl)	Irk	kg	Cinsiyet
1.	13	Chihuahua	4	Erkek	1.	10 aylık	Melez	5	Erkek
2.	10	Terrier	7	Dişi	2.	7	Cavalier King Charles spaniel	6,5	Erkek
3.	12	Mastiff melezi	31,5	Erkek	3.	9	Pekinez	6,80	Erkek
4.	1	Melez	10	Erkek	4.	12	Terrier	11,8	Dişi
5.	15	Terrier	10	Dişi	5.	10	Melez	15	Erkek
6.	11	Rus finomelezi	10,5	Erkek	6.	11,5	Golden retriever	29	Dişi
7.	10 aylık	Mastif	23	Erkek	7.	10	Golden retriever	24	Dişi
8.	14	Melez	8	Erkek	8.	13	Alman çoban köpeği	30	Erkek
9.	1	Dogo	25	Erkek	9.	9	Dalmaçya	20	Dişi
10.	11 aylık	Melez	26	Dişi	10.	12	Golden retriever	34	Erkek
11.	11	Golden retriever	30	Erkek	11.	8	Akbaş	65	Erkek
12.	10	Kangal	35	Erkek					

4.2. Olguların Klinik Muayene Bulguları

Hastalara ait görülen klinik bulgular evrelere göre Tablo 13’de yer verilmiştir. Evreler arası klinik bulguların hepsinin görülmesi düzenli eğilim göstermese de evreler arasında istatistikte anlamlı değişimler bulundu.

İnspeksiyonla gözlemlenen hastalara ait Resim 38’de ödem ve asites bulguları, Resim 39’da kardiyak kaşeksiye ait kilo kaybı bulgusu ve Resim 40’da dispne klinik bulgu resimleri verilmiştir. Hastaların evrelere göre kalp atım sayısı, vücut sıcaklığı ve solunum sayısı takibi yapıldı ve ortalama değerleri Tablo 12’de verildi.

Kan basıncı (sistol/ diyastol) bakılan olgularda ortalamaları evrelere göre evre I’de 3 olguda 190/ 99, evre II’de 7 olguda 175/ 95, evre III’de 5 olguda 176/ 106 ve evre IV’de 7 olguda 150/ 93 olarak bulundu.

Tablo 12. Evrelere göre köpeklerin solunum, kalp atım sayısı, vücut sıcaklıklarının ortalama değerleri.

	Sağlıklı (n=7)	Evre I: Hafif (n=12)	Evre II: Orta (n=12)	Evre III: Şiddetli (n=12)	Evre IV: Çok şiddetli (n=11)
Vücut sıcaklığı (°C)	38,6	38,44	38,76	38,4	38,72
Kalp atım sayısı (atım/ dk)	112,71	99,91	120,16	109,66	160,63
Solunum sayısı (/ dk)	25,42	36,33	60	85	98,8

Tablo 13. Tez araştırmasında mitral regürgitasyona göre ayrılan grupların klinik muayene bulguları.

Klinik Bulgular		Evre I: Hafif (n=12)		Evre II: Orta (n=12)		Evre III: Şiddetli (n=12)		Evre IV: Çok şiddetli (n=11)		Sağlıklı (n=7)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Aritmi	Var	7	58,3	5	41,7	9	75,0	6	54,5	7	
	Yok	5		7		3		5			
Üfürüm	Var	4	33,3	4	33,3	7	58,3	5	45,5	7	
	Yok	8		8		5		6			
KDZ	1-2 s	10	83,3	7	58,3	6	50,0	4	36,4	7	
	2-3 s	1	8,3	3	25,0	4	33,3	4	36,4		
	> 3 s	1	8,3	2	16,7	2	16,7	3	27,3		
Mukoz membran	Normal	10	83,3	8	66,7	9	75,0	6	54,5	7	
	Hiperemik	1	8,3	4	33,3	1	8,3	3	27,3		
	Anemik	-	-	-	-	2	16,7	1	9,1		
	Siyanotik	1	8,3	-	-	-	-	1	-		
Kaşeksi/ anoreksi	Var	2	16,7	2	16,7	1	8,3	1	9,1	7	
	Yok	10		10		11		10			
Egzersiz intolerans	Var	5	41,7	6	50,0	6	50,0	10	90,9	7	
	Yok	7		6		6		1			
Öksürük	Var	5	41,7	3	25,0	4	33,3	8	72,7	7	
	Yok	7		9		8		3			
Dispne	Var	3	25,0	3	25,0	6	50,0	8	72,7	7	
	Yok	9		9		6		3			
AKC oskultasyon	Normal	8	66,7	9	75,0	9	75,0	4	36,4	7	
	Patolojik	4		3		3		7			
Ödem	Var	1	8,3	3	25,0	1	8,3	3	27,3	7	
	Yok	11		9		11		8			
Asites	Var	1	8,3	1	8,3	1	8,3	7	63,6	7	
	Yok	11		11		11		4			
Perikardiyal Efüzyon	Var							4	36,4	7	
	Yok	12	100	12	100	12	100	7	63,6		

Tablo 13’de sağlıklı hayvan grubunda klinik bulguların mevcut olmadığı belirtildi. Sağlıklı hayvanlara göre hasta gruplarında klinik bulgularda anlamlı değişimler görüldüğü belirlendi. Buna göre klinik bulgulardan sağlıklı gruba kıyasla aritmi görülen köpekler evre I %25,9; evre II %18,5; evre III %33,3 ve evre IV %22,2 oranlarında bulundu ($p<0,029$). Egzersiz intoleransın olduğu hastalar sağlıklılarına göre evre I’de %18,5 olarak bulundu. Evre II ile evre III’de aynı oranda %22,2 sağlıklıya göre aynı sayıda değişim mevcuttu. Evre IV’de ise %37,0 oranında sağlıklıya göre fazla sayıda hasta görüldüğü belirlendi ($p<0,005$). Öksürük bulunan hastalarda sağlıklı hayvan grubuna göre evrelerde farklılık bulundu ($p<0,026$).

Bunlardan evre I’de %25,0; evre II’de %15,0; evre III’de 20,0 ve evre IV’de %40,0 oranında sağlıklıya göre yüksek belirlendi.

Dispne görülen hasta grupları sağlıklıya göre anlamlı bulundu ($p<0,014$). Bununla birlikte sağlıklı gruba göre evre I ve evre II aynı oranda (%15,0) anlamlı görüldü evre III %30,0 ve evre IV %40,0 oranında anlamlıydı.

Asites görülen hastalar sağlıklıya göre anlamlı farklılık belirlendi ($p<0,001$). Evre I, II ve III’de 1’er olguda asites görüldü (%10,0). Evre IV’deki hastalarda ise sağlıklı gruba kıyasla %70,0 oranında 7 olguda asites belirlendi.

Perikardiyal efüzyon da sağlıklıya göre ki-kare değeri $p<0,002$ idi. Evre IV’de sağlıklıya göre %100 oranında farklılık mevcut bulundu. Resim 47’de ekokardiyografide perikardiyal efüzyon görülen hastalara ait kardiyak görüntüler verilmiştir.

Akciğer oskültasyonunda anlamlılık bulunamadı ($p>0,062$) ancak evre IV’de 7 olguda patolojik sesler alındı.

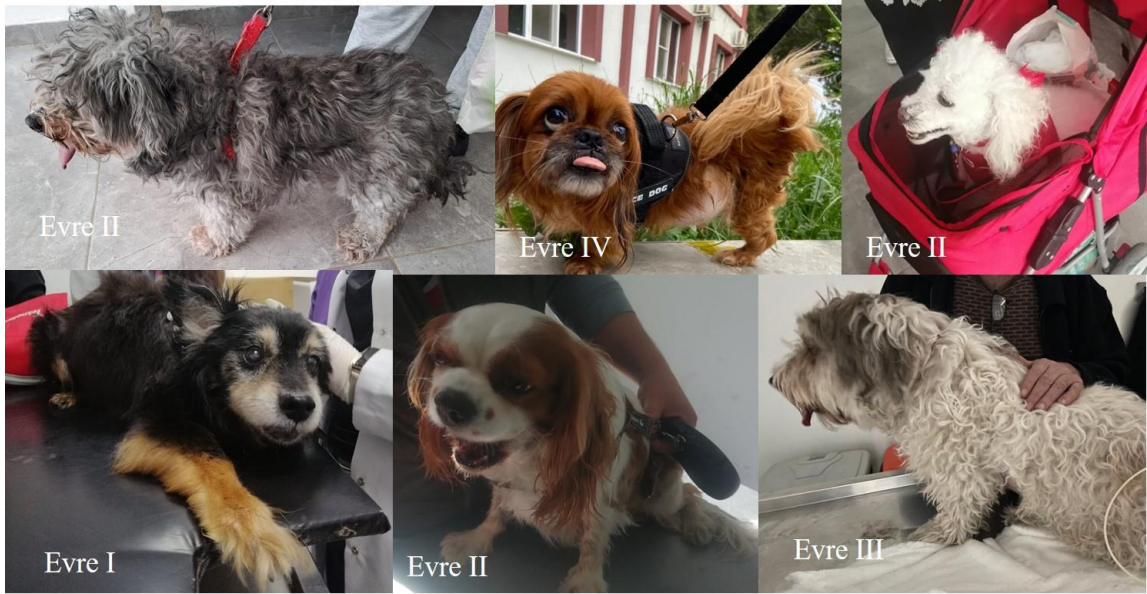
Üfürüm, kapiller dolun zamanı, mukoz membran, kaşeksi ve ödem bulgularında anlamlı değişim saptanmadı ($p>0,05$).



Resim 38. Bu tez kapsamına alınan ve mitral regürjitasyonu bulunan köpeklerde ödem ve asites bulgusu mevcut olanlara ait görüntüler.



Resim 39. Çalışma kapsamına alınan köpeklerde kardiyak kaşeksiye ait görüntüler.

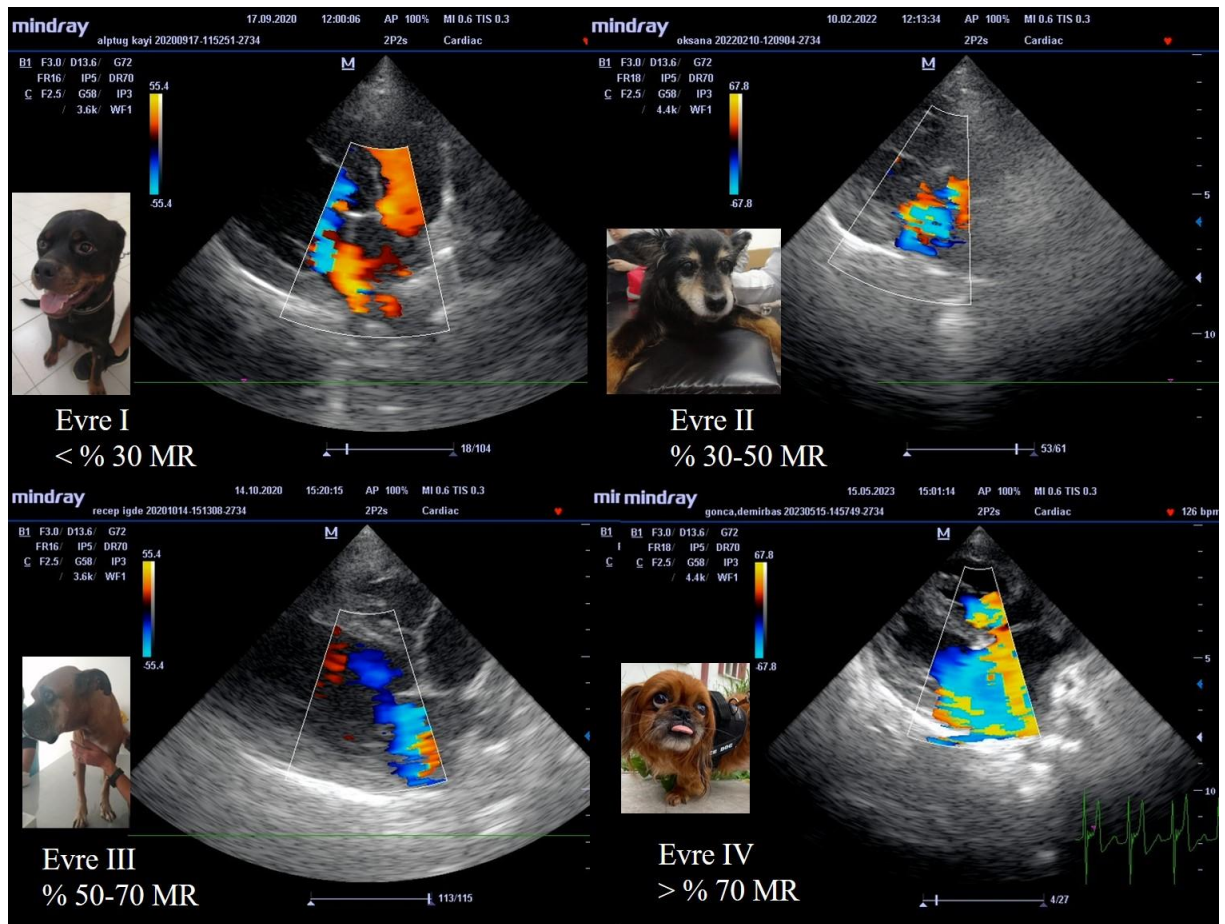


Resim 40. Mitral regürjitasyon ve kardiyovasküler hastalığı bulunan köpeklerde dispne bulgusu.

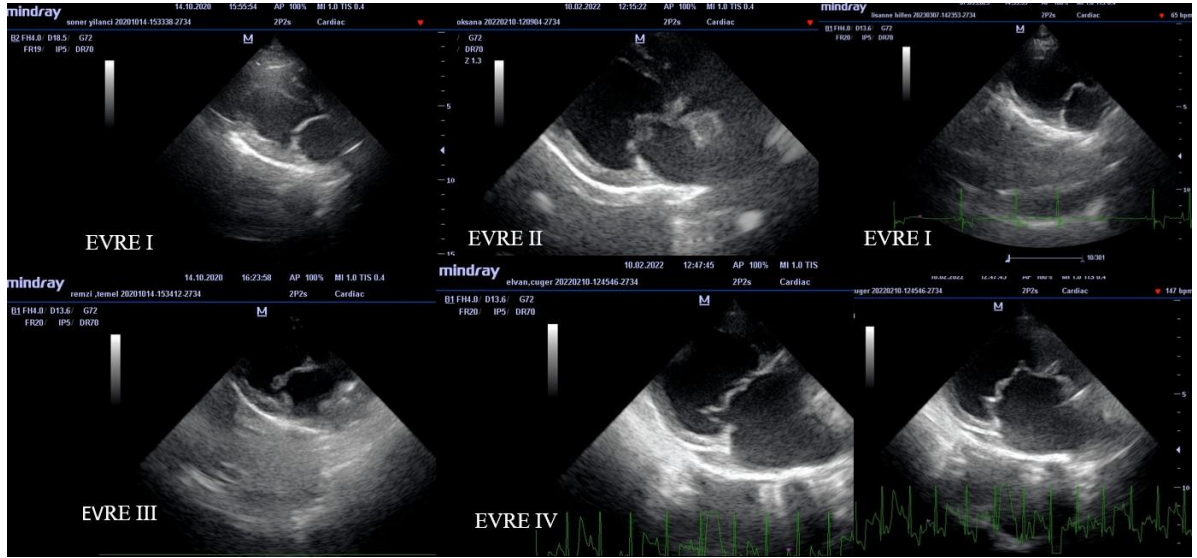
4.3. Ekokardiyografik Değerlendirme

Çalışmamızda mitral regürjitasyonu ekokardiyografi ile saptanan hastaların yapılan ölçümlerin grup içerisindeki ortalama değerlerine ve bu ölçümlere göre belirlenen oranlarına Tablo 14’de yer verilmiştir.

I. grupta hafif mitral regürjitasyonla seyreden hastalar evre I (<%30), II. grupta orta dereceli regürjitasyonla seyreden hastalar evre II (%30-50), III. grupta şiddetli regürjitasyon görülen hastalar evre III (%50-70) ve IV. grup olarak da çok şiddetli regürjitasyonla seyreden hastalar evre IV (>%70) olacak şekilde değerlendirilen hastaların ekokardiyografiye göre görüntüleri Resim 41’de gösterildi. Yine farklı evrelerde kapakların ventriküler sistol anında görüntülenmesi Resim 42’de verilmiştir.



Resim 41. Evrelere göre mitral regürjitasyonun sağ parasternal uzun ekseninde görüntülenmesi.



Resim 42. Evrelere göre mitral kapağın ventriküler sistol anında sağ parasternal uzun eksen görüntülenmesi.

Çalışmamızda ekokardiyografide dejeneratif değişimler saptanan olgularımızda alınan görüntüler genellikle sağ parasternal uzun eksen 4 pencere görünümünde elde edildi. Görüntüler incelendiğinde evre I'deki olgularımızda değişen derecelerde primer kapak tiplerine benzer görünümüne mevcuttu. Dissenkron olarak görülse de normal kapanma görülen olgularla (Resim 43) birlikte 2 olguda hem sistolde hem diyastolde kısıtlı kapak görüntülerine rastlanıldı. Aynı zamanda prolapsus mevcut bulunan hastalarda mevcuttu. Dejeneratif sürecin bir göstergesi olarak prolapsus ve flail görüntüsü, üremeler ve aşırı hareketli kapak görüntüsü evre II'de daha fazla bulundu (Resim 44). Evre II'de ise primer kapak problemlerine ek olarak DCM gibi hem kapağın kısıtlı hareket gösterdiği olgularda mevcuttu. Mitral regürjitasyona sebep olan kapak üremeleri ve prolapsusun görülmesi evre III'de de mevcuttu (Resim 45). Evre III'de belirgin olarak görülen bir diğer farklı durum sol atriyal genişleme ve mitral regürjitasyon şiddetinin fazla olmasına rağmen sol ventrikül değişimlerinin daha az bulunmasıydı. Bununla birlikte sol ventriküler değişimler en çok evre IV'de görülse de bu olguların çoğunda primer kapak yapısına uygun dejenerasyonlar mevcuttu (Resim 46). Çalışmamızda her evrenin içinde aynı derecede MR görülse de farklı kapak yapıları mevcut olduğu bulundu (Resim 49).

Tablo 14. Tez araştırmasında mitral regürgitasyona göre oluşturulan grupların ekokardiyografik verileri.

Eko verileri	Sağlıklı (n=7)	Evre I: Hafif (n=12)	Evre II: Orta (n=12)	Evre III: Şiddetli (n=12)	Evre IV: Çok şiddetli (n=11)
$\bar{X} \pm SH$					
MR	yok	< %30	%30-50	%50-70	> %70
PW (E/A)	1,28±0,09 ^a	1,18±0,15 ^a	1,42±0,10 ^a	1,53±0,22	1,80±0,12 ^b
E-vel (cm/s)	67,24±6,17	65,51±10,17	78,01±7,17	76,49±7,29	105,34±23,40
EPSS (mm)	5,64±0,77	4,31±0,70	4,01±0,64	4,46±0,60	3,74±0,50
LA/ Ao	1,14±0,03 ^a	1,24±0,05 ^a	1,50±0,09 ^b	1,54±0,09 ^b	2,24±0,35 ^c
LA (cm)	1,90±0,20 ^a	2,33±0,21 ^a	2,42±0,14 ^a	2,75±0,19 ^b	3,42±0,34 ^b
Ao (cm)	1,66±0,18	1,91±0,19	1,70±0,11	1,86±0,16	1,67±0,16
IVSd (cm)	0,89±0,06	0,98±0,08	0,77±0,06	1,00±0,09	0,90±0,06
LVIDd (cm)	3,00±0,32	3,00±0,26 ^a	3,22±0,18	3,44±0,22	4,11±0,41 ^b
LVWd (cm)	0,73±0,06	0,91±0,10	0,73±0,12	0,90±0,11	0,95±0,13
EDV (ml)	38,72±7,96	39,82±8,85 ^a	43,78±5,77	51,57±7,97	86,08±18,77 ^b
ESV (ml)	8,57±2,18 ^a	10,00±4,72 ^a	12,33±1,79	14,61±3,40	31,93±10,74 ^b
IVSs (cm)	1,26±0,12	1,42±0,09	1,14±0,11	1,49±0,14	1,28±0,10
LVIDs (cm)	1,82±0,24	1,55±0,23	1,92±0,11	1,94±0,22	2,49±0,39
LVWs (cm)	1,08±0,08	1,41±0,15	1,14±0,16	1,24±0,12	1,39±0,20
%EF	78,28±3,75	80,99±3,68	69,95±3,54	72,23±5,11	70,25±5,74
%FS	40,83±2,84	50,10±3,36	39,29±2,79	44,72±5,01	42,18±4,98
LVIDd/ Ao	1,80±0,05	1,64±0,12 ^a	1,96±0,12	1,98±0,17	2,67±0,36 ^b
LVIDs/ Ao	1,07±0,07	0,85±0,11 ^a	1,20±0,10 ^b	1,06±0,10	1,55±0,22 ^b
nLVIDd	1,41±0,04	1,26±0,06 ^a	1,52±0,09 ^b	1,54±0,06 ^b	1,82±0,20 ^b
nLVIDs	0,84±0,06	0,65±0,07 ^a	0,91±0,07 ^b	0,85±0,08	1,07±0,15 ^b
MRSI	49,08±7,03 ^a	86,08±13,40 ^a	135,21±31,62 ^a	123,20±27,60 ^a	254,40±38,49 ^b
EDVI	62,06±5,33	49,87±5,45 ^a	77,91±9,58 ^c	76,94±6,93 ^c	134,64±27,47 ^b
ESVI	14,26±3,30	11,24±3,38 ^a	22,87±4,22 ^b	20,78±4,24	41,81±10,51 ^b

a, b, c: Aynı satırda farklı harflerle gösterilen değerler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

İncelenen hastalarda PW değerinin E/ A oranında sağlıklı ile evre IV ($p<0,012$), evre I ile IV ($p<0,005$), evre II ile IV ($p<0,05$) grupları arasında anlamlı olarak farklar bulunmuştur. Gruplar arasında evre IV diğer gruplara göre daha yüksek değerde ($1,80\pm 0,12$) olsa da evre III ile ilişkisinde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bununla birlikte E dalgasının değerinde evrelere göre anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0,05$).

EPSS değeri ortalama değerleri her grup içerisinde birbirine yakın olarak bulunmuştur. Tüm gruplarda $>6,5$ mm olan hastalara rastlanmış sağlıklılarla hasta gruplar arasında bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

LA/ Ao oranı sağlıklılarda ortalama 1,14 bulundu ve MR şiddeti hafif görülen evre I'de ortalama olarak $1,24\pm 0,05$ ($0,92-1,51$) bulundu. Orta MR şiddeti bulunan hastalarda ortalama olarak $1,50\pm 0,09$ ($1,10-2,08$) saptandı. ACVIM sınıfı B2 değerlendirmesine göre LA/ Ao oranı $>1,6$ olan 4 hasta bu evrede ($n=12$) saptandı. Şiddetli MR bulunan evre III ($n=12$) de ise ortalama $1,54\pm 0,09$ ($1,05-2,20$) saptanmıştır ve $>1,6$ bulunan hasta sayısı 5'dir. Bununla birlikte evre IV'de ortalama $2,24\pm 0,35$ ($0,99-5,39$) saptanmış ve LA/ Ao oranı $>1,6$ olan hasta sayısı 9'dur ($n=11$). İstatistiksel olarak LA/ Ao değeri sağlıklı grup ile evre II arasında ($p<0,013$), sağlıklı grup ile evre III arasında ($p<0,008$), sağlıklı grup ile evre IV arasında ($p<0,001$) anlamlı bir fark bulundu. Evre I ile III arasında $p<0,037$ ve evre I ile IV arasında $p<0,001$ olarak anlamlı fark saptandı. Resim 48'de evrelere ait ortalama LA/ Ao değerlerine yakın ekokardiyografi görüntüleri verilmiştir.

LA'da ise sağlıklı ile evre III arasında $p<0,011$ istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Sağlıklı ile evre IV arasında anlamlı fark ($p<0,001$) bulundu. Evre I ile IV arasında $p<0,013$ ve evre II ile IV arasında $p<0,040$ bulundu. Bununla birlikte ölçümü yapılan Ao değerinde evrelere göre anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0,05$).

Diyastolik sol ventrikül duvar kalınlıkları (IVSd, LVWd) değerlerinde ve sistolik sol ventrikül duvar kalınlıklarında (IVSs, LVWs) evrelere göre anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0,05$).

Diyastolik sol ventrikül iç çap (LVIDd) değerinde evre I ve IV arasında anlamlı bir fark bulundu ($p<0,045$) ancak diğer evreler arasında anlamlı bir farka rastlanmadı. Sistolik sol ventrikül iç çapında (LVIDs) ise anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0,05$).

Gruplar içerisinde EDV değeri evre I ile IV arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,029$). ESV değerinde sağlıklı ile evre IV arasında ($p<0,05$) ve evre I ile IV arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,003$).

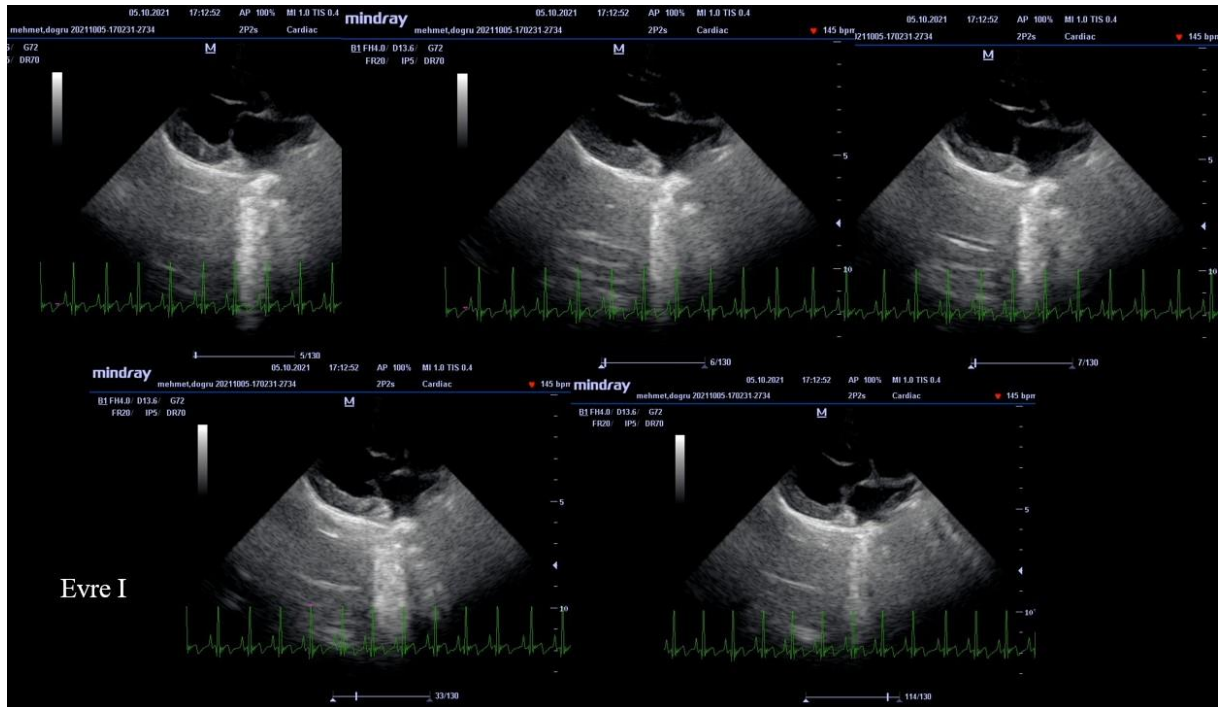
Yüzde EF ve FS değerlerinde evrelere göre anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0,05$).

LVIDd/ Ao değerinde evre I ile IV arasında $p<0,001$ olarak anlamlı fark bulundu. LVIDs/ Ao değerinde evre I ile II arasında $p<0,034$ ve evre I ile IV arasında $p<0,002$ olarak anlamlı fark bulundu.

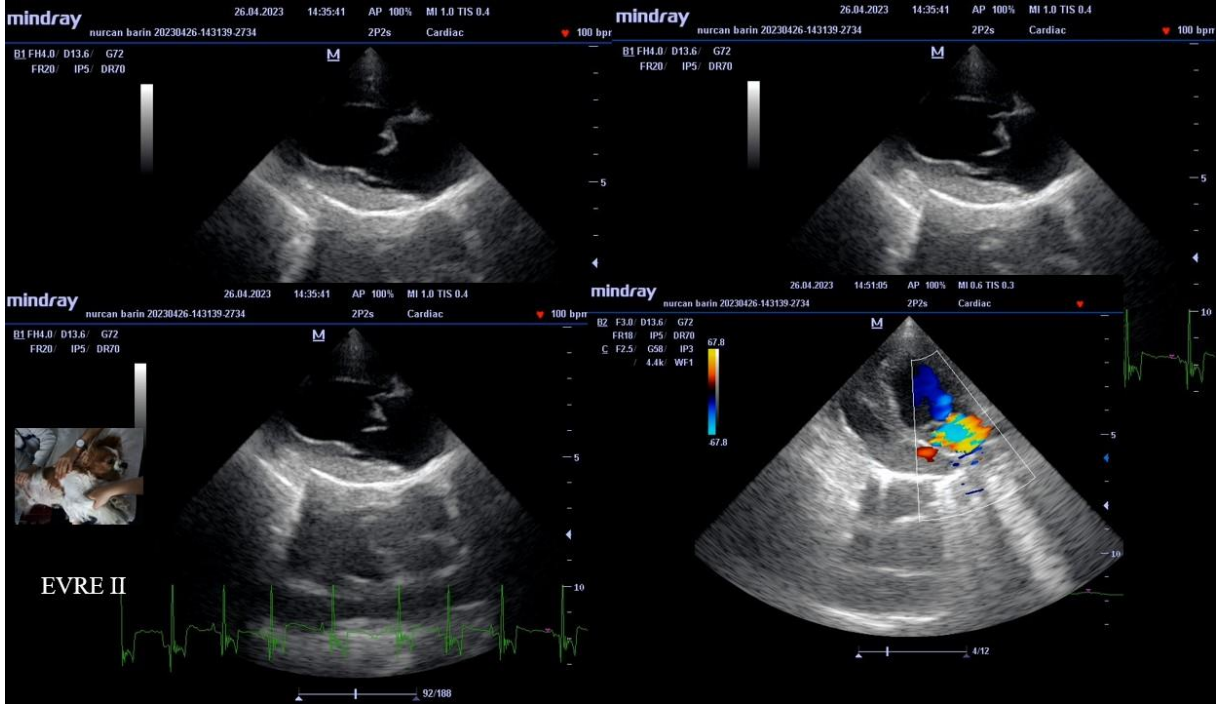
nLVIDd değeri ACVIM B2 evresi için $>1,7$ kriterini sağlayan evre IV. evre olarak belirlendi ($n=7$). Bununla birlikte evre I hariç evre II ve III'de de sırasıyla 4 ve 6 hastada bu değer saptandı. Bu değer evre I ile sırasıyla evre II ($p<0,023$), evre III ($p<0,016$), evre IV ($p<0,001$) arasında anlamlı bir fark bulundu. nLVIDs değerinde ise evre I ile II arasında ($p<0,024$) ve evre I ile IV arasında ($p<0,002$) anlamlı farka rastlandı.

MRSI değerinde sağlıklı ile evre II arasında ($p<0,047$), sağlıklı ile evre IV arasında ($p<0,001$), evre I ile IV arasında ($p<0,003$), evre II ile IV arasında ($p<0,047$), evre III ile IV arasında ($p<0,013$) anlamlı fark bulundu.

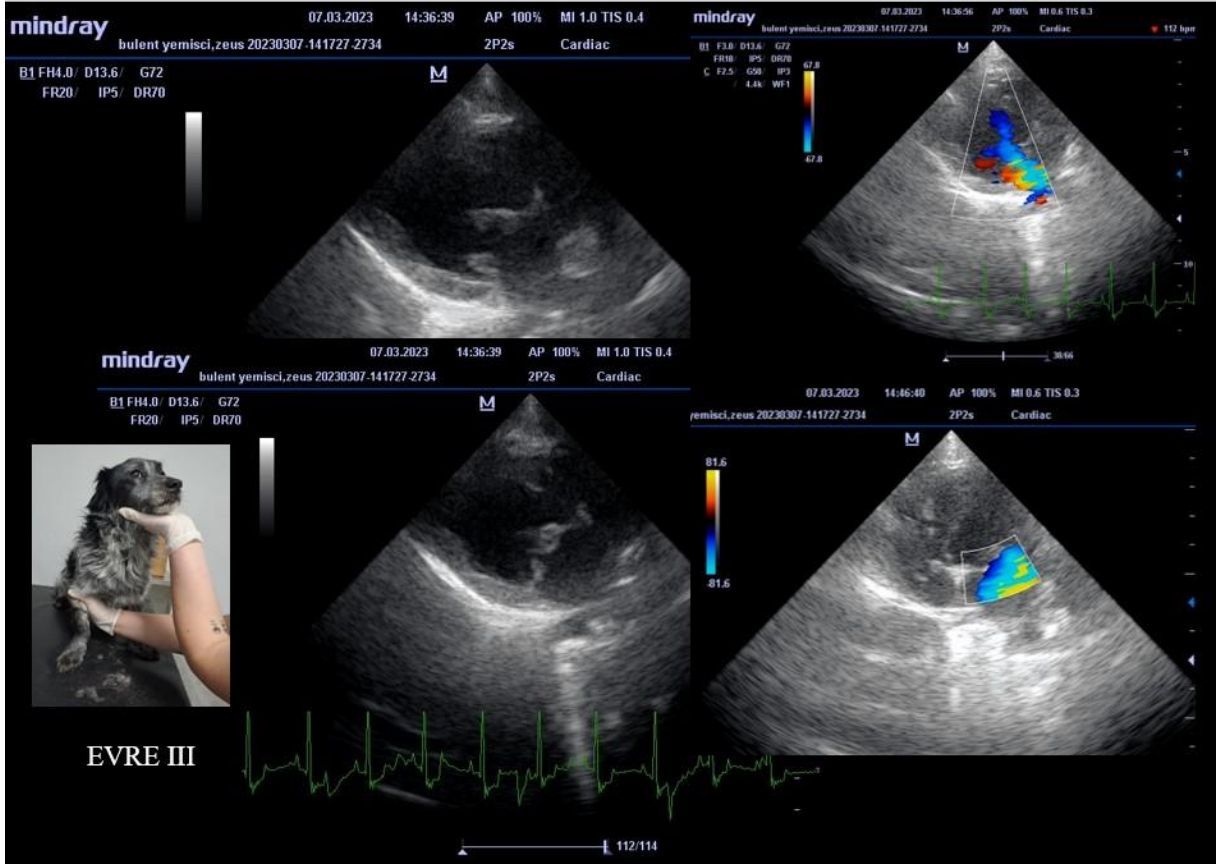
EDVI değerinde evre I ile II arasında ($p<0,025$), evre I ile III arasında ($p<0,025$) ve evre I ile IV arasında ($p<0,002$) anlamlı fark bulundu. ESVI değerinde evre I ile II arasında ($p<0,021$) ve evre I ile IV arasında ($p<0,002$) anlamlı fark bulundu.



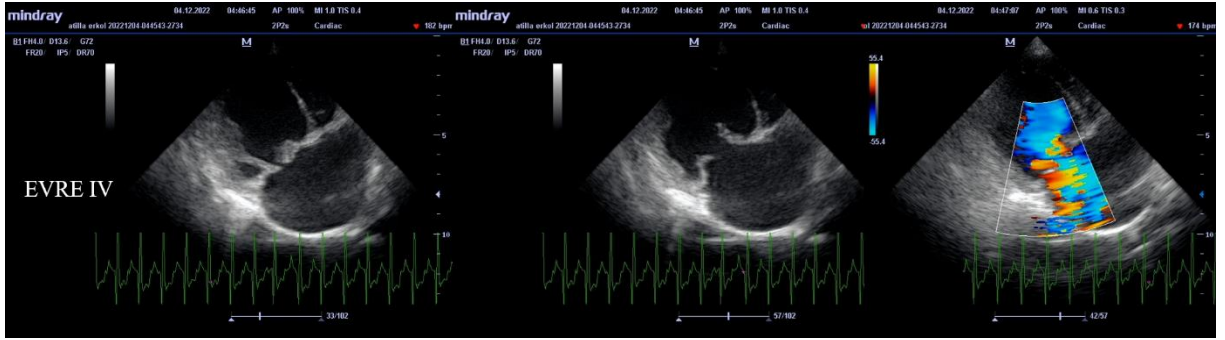
Resim 43. Evre I, mitral kapakta üremenin sağ parasternal uzun ekseninde görüntülenmesi.



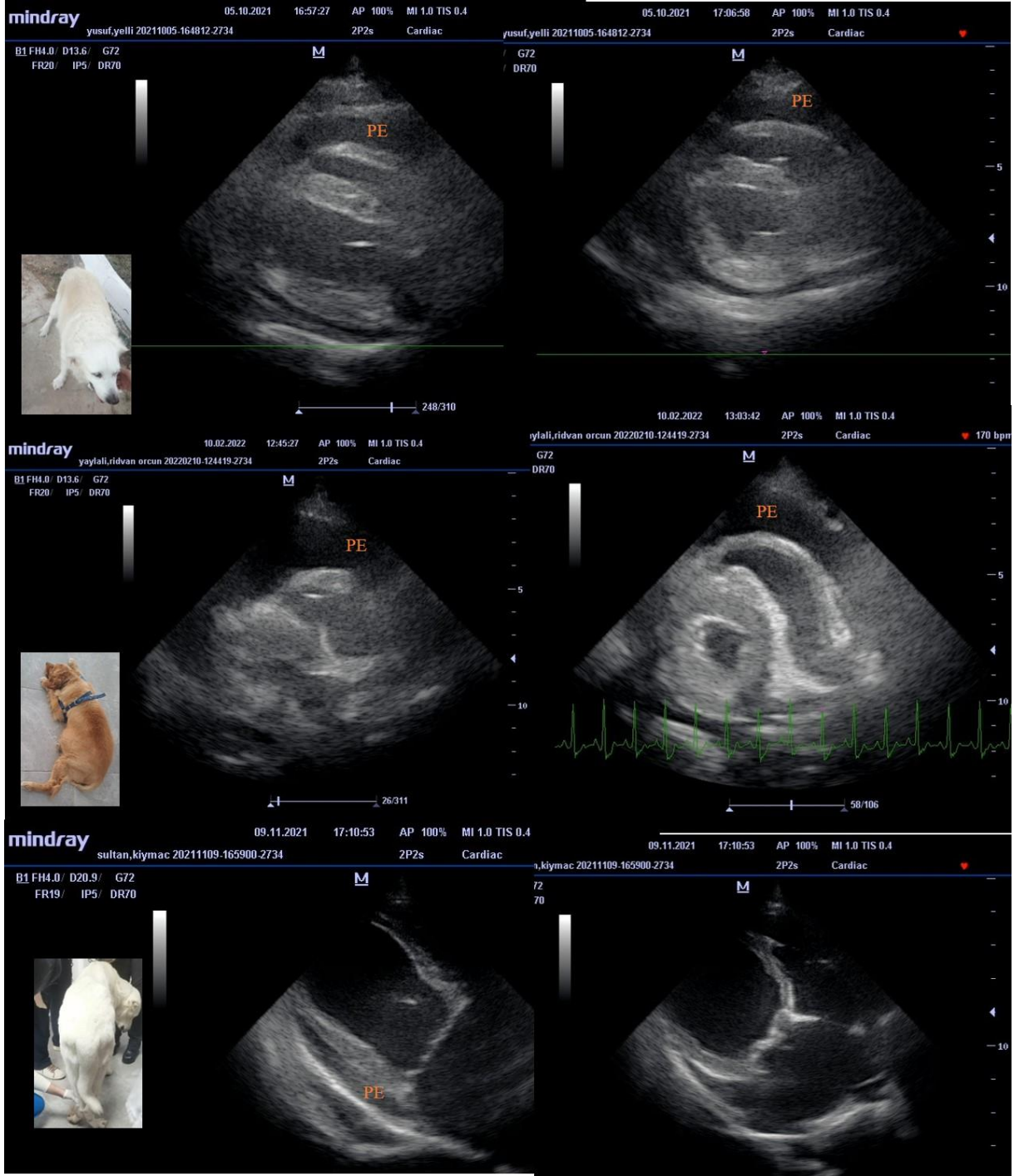
Resim 44. Evre II, mitral regürgitasyona sebep olan mitral kapak prolapsusunun görüntülenmesi.



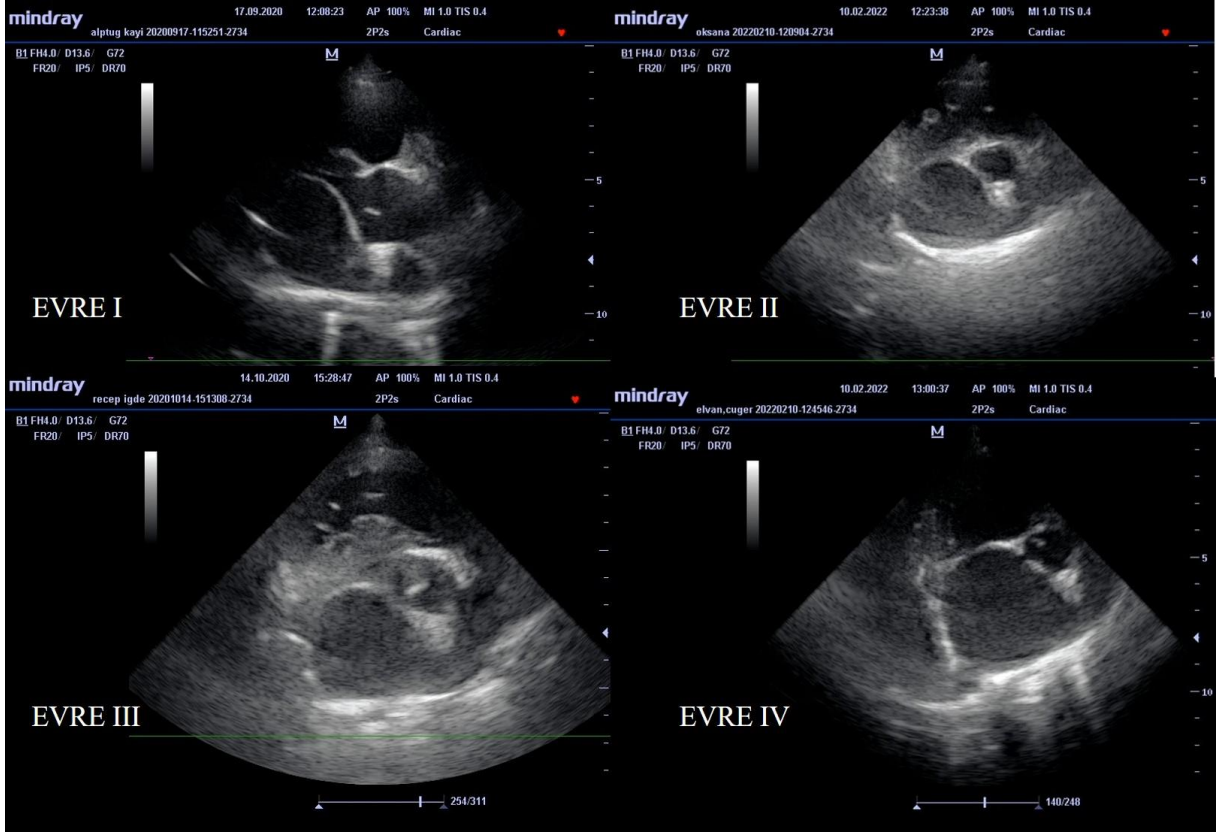
Resim 45. Evre III, mitral regürgitasyona sebep olan mitral kapak üremesi ve prolapsusunun her iki kapak yaprakçığında görüntülenmesi.



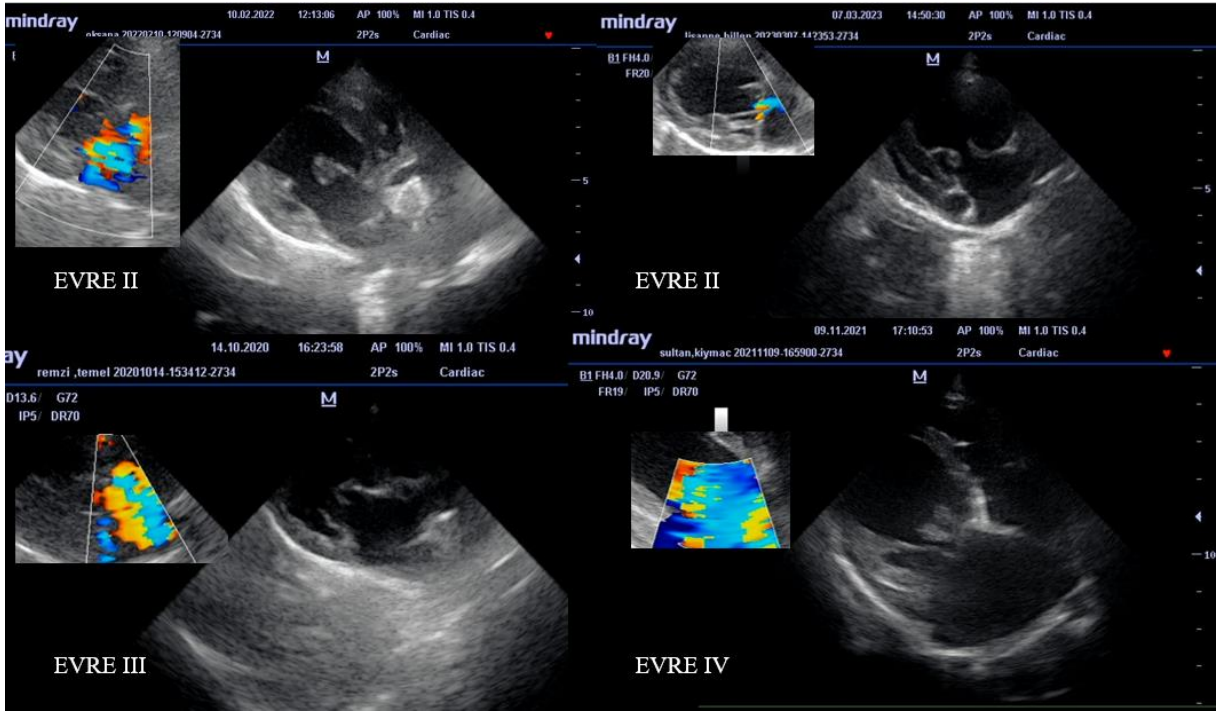
Resim 46. Evre IV, mitral regürgitasyonun ve kapakta üreme ve kalınlaşmanın görüntülenmesi.



Resim 47. Evre IV de bulunan üç olguda farklı şiddette perikardiyal efüzyonun uzun ve kısa eksenlerde görüntülenmesi.



Resim 48. Evrelere göre, sol atriyum/ aort oranındaki değişimlerin görüntülenmesi.



Resim 49. Soldaki resimlerde evre II ile III'te mitral kapakta üreme ve prolapsuların görüntülenmesi ve sağda evre II ile IV'de restriktif harekete bağlı mitral kapak görüntüsü.

4.3.1. Carpentier'in Sınıflandırmasına Göre Olguların Değerlendirilmesi

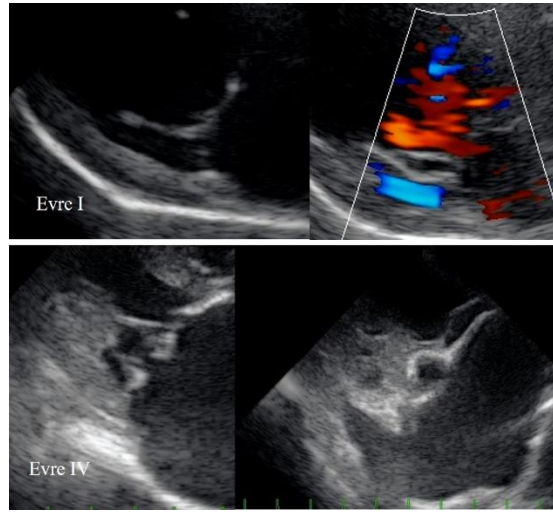
Mitral kapak hastalığında Carpentier'in Sınıflandırmasına göre kapak yaprakları tip I, tip II, tip III (IIIa ve IIIb) olmak üzere değerlendirildi. Tablo 15'de elde edilen bulgular verildi. MR tiplerine göre primer ve sekonder ayrımı yapıldı. Tip I'deki olgularda normal kapakçık hareketi tespit edilen olgularda (n=17) mitral regürgitasyona sebep olan anular ve sol atriyal genişleme (sekonder) görülenler (n=12), yaprakçık perforasyonu (primer) olanlar (n=3) ve noniskemik kardiyomiyopati (n=2) bulundu (Resim 50). Tip II'deki olgularda aşırı yaprakçık hareketi saptanan olgularda mitral regürgitasyona sebep olan prolapsus ve flail görünümleri (primer) bulundu (n=16) ve bu olgularda kapak uçlarında miksamatoz üremeler ve kapaklarda kalınlaşma görülenler mevcuttu (Resim 51). Tip IIIa'daki olgularda hem diyastol hem de sistolde restriksiyon hareketi görüldü (Resim 52) ve kapaklardaki kafif kalsifikasyonla kalınlaşmış görünümler (primer) tespit edildi (n=4). Tip IIIb'deki olgularda (n=10) ise sistolde kısıtlanmış restriksiyon saptandı ve dilate kardiyomiyopati veya iskemik kardiyomiyopatiye sebep olabilecek durumlar (sekonder) bulundu (Resim 53). DCM bulunan olgularda kapak yapraklarında üreme ve prolapsus bulunanlar Tip II, bulunmayanlar ise Tip IIIb olarak değerlendirildi.

Tablo 15. Carpentier'in Sınıflandırmasına göre olguların evrelere göre değerlendirilmesi.

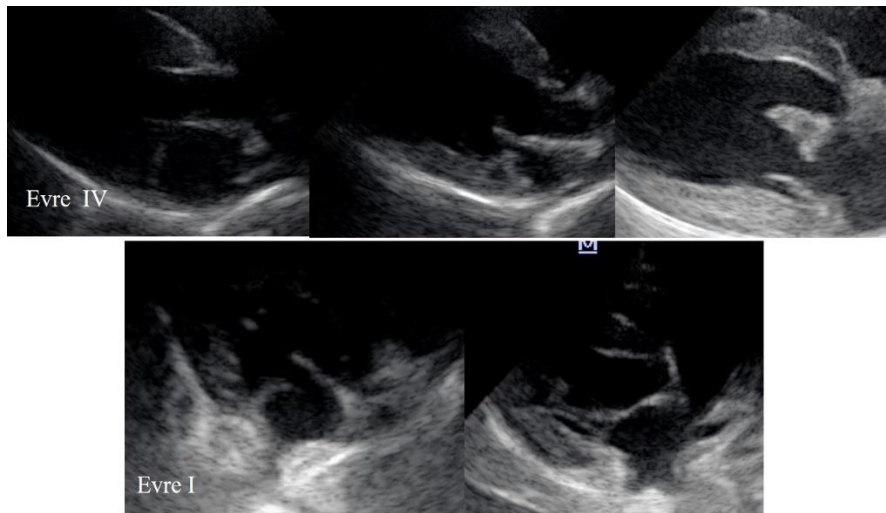
Eko verileri	Tip I	Tip II	Tip IIIa	Tip IIIb
Evre I: Hafif (n=12)	n=8	n=2	n=2	-
Evre II: Orta (n=12)	n=2	n=6	n=1	n=3
Evre III: Şiddetli (n=12)	n=3	n=5	n=1	n=3
Evre IV: Çok şiddetli (n=11)	n=4	n=3	-	n=4

Mitral regürgitasyonun tipleri olarak primer ve sekonder nedenlerine göre kriterler dikkate alındı. Primer (organik veya dejeneratif) MR olarak olgularda anular genişleme, yaprakçık perforasyonu, mitral kapak prolapsusu ile kapakta üremelerin görüldüğü olgular ve

hem diyastol hem sistolde kapaktaki kalsifikasyon artışına bağlı kalınlaşma görülen restriktif kapak hareketi saptandı. Sekonder (fonksiyonel veya iskemik) MR olarak olgularda dilate kardiyomiyopati veya iskemik kardiyomiyopati olduğu düşünülen sol ventrikül duvar hareketlerinde anormallikler saptandı, kapaklarda yapısal sorun olmayan ancak mitral anular veya sol atriyum genişlemesi saptananlar bulundu. Evre I, II, III ve IV de primer MR sırasıyla n=7, n=7, n=6, n=3 olguda bulundu ve sekonder MR ise sırasıyla n=5, n=5, n= 6, n=8 olguda belirlendi. Toplamda 23 olguda primer MR, 24 olguda sekonder MR saptandı.



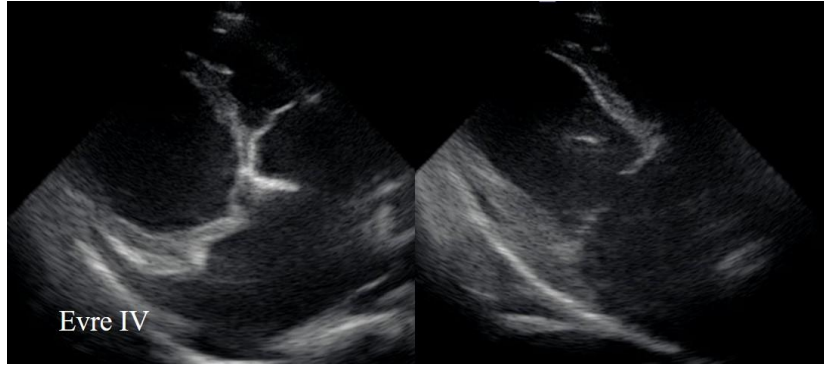
Resim 50. Üstteki resimlerde Tip I kapak yapısında perforasyon bulunan, alttaki resimlerde Tip I kapak yapısında, LA genişlemesi bulunan iki ayrı köpeğe ait eko görüntüleri.



Resim 51. Üstteki resimlerde Tip II kapak yapısında flail ve prolapsus, alttaki resimlerde Tip II kapak yapısında flail ve kordal uzama bulunan iki ayrı köpeğe ait görüntümler.



Resim 52. Tip IIIa kapak yapısında kapak ucunda kalsifikasyona bağlı kalınlaşma ve restriksiyon hareketi görülen 5 yaşlı, köpeğe ait eko görüntüsü. Bazen diyastolde kapalı, kısıtlı, sistolde açık kalan kapağın dissenkron olduğu saptandı.



Resim 53. Tip IIIb kapak yapısında DCM bulunan ve sistolde kısıtlanmış restriksiyon hareketi görülen 8 yaşlı, köpeğe ait eko görüntüsü.

4.4. Radyografik Değerlendirme

Çalışma kapsamına alınan hastalarda radyografik incelemeler her hastaya uygulanamamıştır. Bununla birlikte ekokardiyografide geleneksel VHS'ye ek olarak VLAS (>2,3 vertebra) ve VLAD (>1,8 vertebra) değerlendirmeleri çalışmamızda bireysel olarak değerlendirildi. Çalışma kapsamına alınan hastalarda radyografik incelemeler her hastaya uygulanmadı ve bireysel olarak değerlendirilse de evrelerde radyografi çekilen hastalarda ortalama değerler alındı.

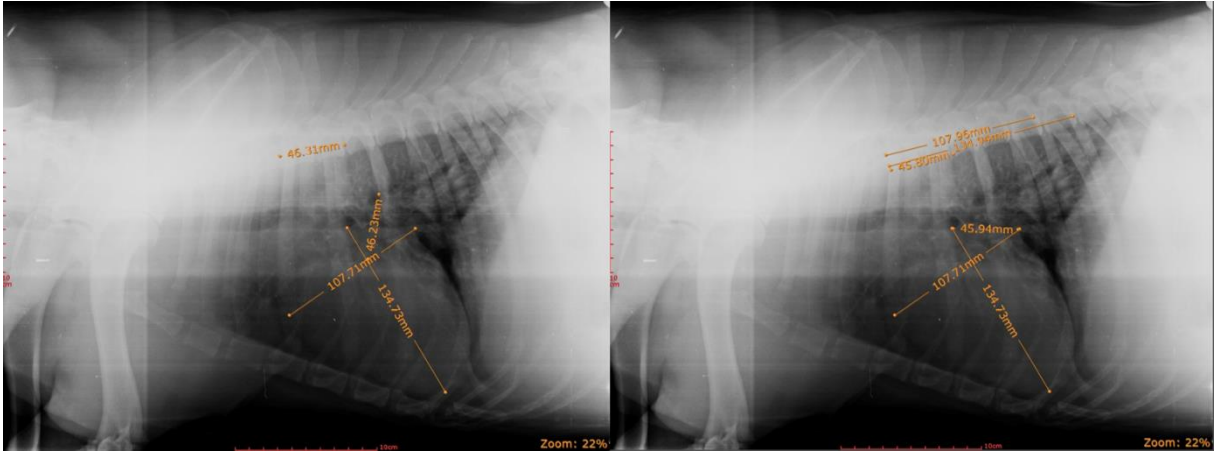
Evre I'de 5 hastada radyografi değerlendirmesi yapılmıştır. Ortalama olarak VHS 9,83 ve VLAD değeri 2,20 ile VLAS değeri 2,28 olarak elde edildi.

Evre II'de 4 hastada radyografi değerlendirmesi yapıldı. Ortalama olarak VHS değeri 9,50 ve VLAD değeri 2,74 ile VLAS değeri 2,40 olarak elde edildi.

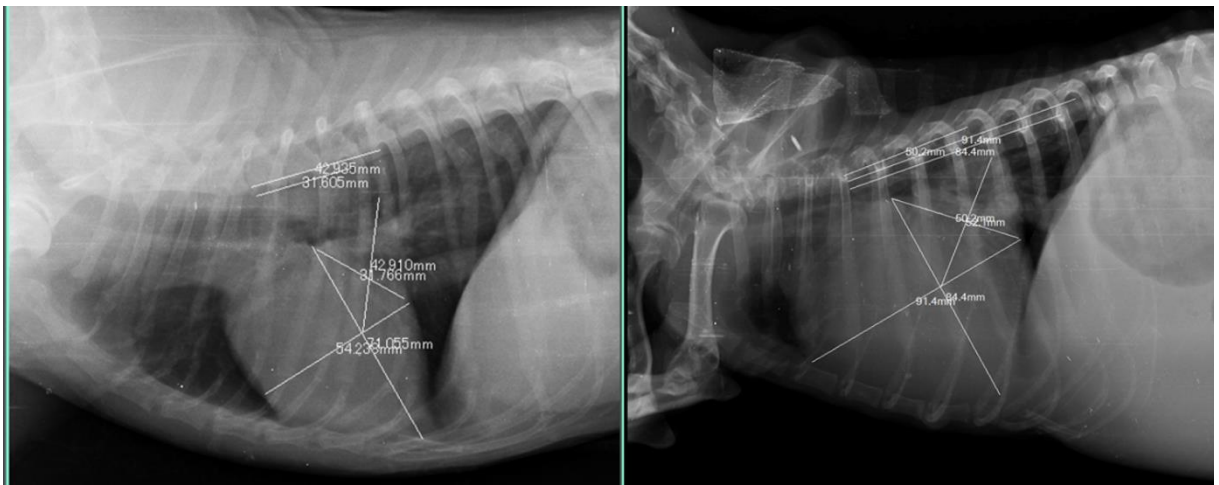
Evre III'de 5 hastada radyografi değerlendirmesi yapıldı. Ortalama olarak VHS değeri 11,14 ve VLAD değeri 3,20 ile VLAS değeri 2,84 olarak elde edildi.

Evre IV'de 6 hastada radyografi değerlendirmesi yapıldı. Ortalama olarak VHS değeri 11,60 ve VLAD değeri 3,56 ile VLAS değeri 3,61 olarak elde edildi.

Radyografik ölçümleri alınan hastalarda incelenen akciğer paternleri arasında alveoler patern (n=5), bronşiyal patern (n=4), intersitisyel patern (n=3), hem alveolar hem intersitisyel patern (n=4) görülen olgular bulundu. Resim 54'de VHS 11 vertebra, VLAS 2,1 vertebra, VLAD 2,0 vertebra bulundu.

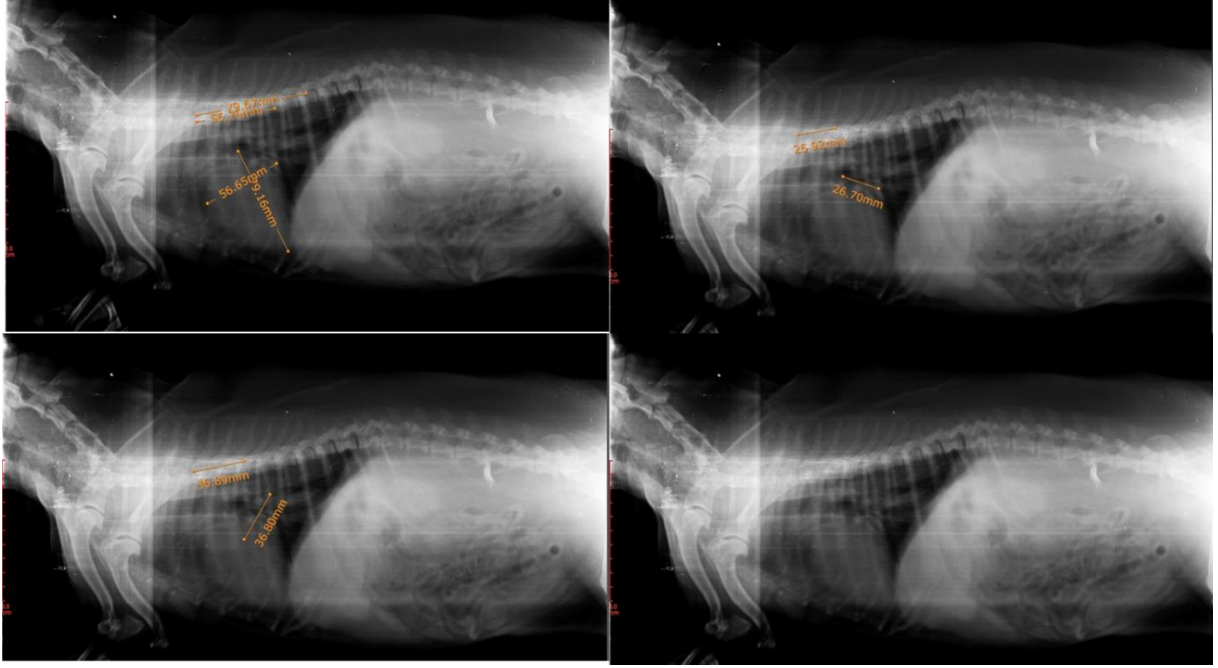


Resim 54. Hafif derecede regürjitayon bulunan 11 yaşlı Rottweiler köpeğin radyografisi.



Resim 55. Sırasıyla evre III ve evre IV'e ait radyografik değerlendirme.

Resim 55’de evre III’de bulunan 14 yaşlı erkek köpeğin radyografisinde VHS 10,5 vertebra, VLAS 3,0 vertebra, VLAD 3,5 vertebra olarak bulundu. Evre IV’de bulunan 9 yaşlı erkek köpeğin radyografisinde VHS 13 vertebra, VLAS 3,2 vertebra, VLAD 3,7 vertebra bulundu. Resim 56’da gösterilen hastada VHS 9,5 vertebra, VLAS 2,0 vertebra, VLAD 3,1 vertebra bulundu.



Resim 56. Evre II’ye dahil edilen 11 yaşlı dişi, Maltese terrier hastanın radyografisi.

4.5. Laboratuvar Sonuçları

Gruplara dağılımda vektör aracılıklı hastalıklarla ilgili bireysel olarak hızlı tanı test kitleriyle bakılan gruplardan hasta köpeklerden evre I (n=2) ve evre II (n=2)’de canine visceral leishmaniasis teşhisi konuldu. Buna ilaveten 1 hastada (evre IV) canine visceral leishmaniasis+anaplazmosis, 1 hastada (evre II) drofilariasis+ehrlishiosis (CK-MB yüksek bulundu), 2 hastada (sırasıyla evre II ve evre IV’de) ehrlichiosis ve 1 hastada (evre III) ehrlishiosis+anaplazmosis teşhisi konuldu. NT-proBNP değeri 800-900 pmol/L olan 2 hastadan 1 tanesi canine visceral leishmaniasis diğeri ehrlishiosis+anaplazmosis görülen olgulardı. Evre IV’de 2 olguda vektör kaynaklı hastalık bulundu ve bu olgularda NT-proBNP değeri >1000 pmol/L bulundu.

4.5.1. D-Dimer ve Protrombotik Durum Değerlendirilmesi

D-dimer değerleri incelenen hastalarda ortalaması gruplar arasında 250 ng/ml üzerinde saptansa da evrelere göre anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır ($p>0,05$). Sağlıklı ve evre I, III, IV'e göre evre II'de yüksek D-dimer seviyeleri bulunmaktadır.

Tablo 16'da gösterilen değerlerden APTT, PT ve FIB değerlerinde evrelere göre anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı ($p>0,05$).

Tablo 16. Evrelere göre D-dimer ve protrombotik durumun değerleri.

	Sağlıklı (n=7)	Evre I: Hafif (n=12)	Evre II: Orta şiddetli (n=12)	Evre III: Şiddetli (n=12)	Evre IV: Çok şiddetli (n=11)
$\bar{X} \pm SH$					
D-dimer (ng/ml)	544,40±216,98	846,96±317,97	2271,96±1058, 27	420,03±302,35	1868,40±889,6 7
APTT-s	135,95±34,70	106,39±16,94	108,85±14,38	115,48±25,99	97,40±11,66
APTT-R	4,77±1,18	3,80±0,61	3,89±0,51	4,12±0,93	3,48±0,42
PT-s	17,09±6,55	18,73±3,84	12,55±2,36	86,08±37,31	37,35±26,37
PT-%	133,30±30,89	100,18±22,41	141,65±20,56	108,63±24,23	163,91±17,09
PT-INR	1,47±0,66	1,58±0,38	0,88±0,20	1,22±0,27	0,87±0,25
FIB-s	18,63±3,45	18,15±3,08	15,94±3,25	23,09±5,10	17,31±2,40
FIB-U (mg/dl)	175,71±81,48	300,37±104,60	256,69±77,55	252,03±103,55	171,75±65,44

4.5.2. Kardiyovasküler Biyobelirteçlerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda oluşturduğumuz evrelere göre kardiyak biyobelirteçlerden NT-pro BNP, CK-MB ve cTnI ölçümleri Tablo 17’de gösterilmiştir.

NT-pro BNP değeri evre IV’de ortalama >1800 pmol/l olarak elde edildi. Nt-pro BNP değerinde sağlıklı grup ile evre IV arasında ($p<0,003$), evre I ile IV arasında ($p<0,001$), evre II ile IV arasında ($p<0,003$), evre III ile IV arasında ($p<0,003$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu.

Bununla birlikte ölçümü yapılan CK-MB değerinde evrelere göre anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0,05$).

Gruplar arasında cTnI normal değeri ($<0,03$) üzerinde olduğu olgulara rastlanmış olsa da miyokardiyal hasar için yüksek risk taşıyan $>0,12$ ng/ml üzerinde olan grup evre IV olarak saptandı. cTnI değerinde gruplar arasında sağlıklı grup ile evre I’de ($p<0,04$), evre I ile IV arasında ($p<0,011$) ve evre III ile IV arasında ($p<0,049$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

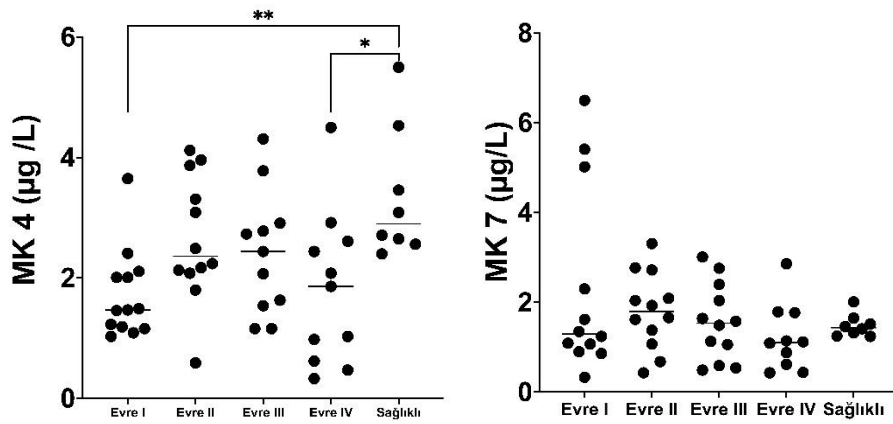
Tablo 17. Tez araştırmasında kardiyovasküler biyobelirteç verileri.

Biyobelirteçler	Sağlıklı (n=7)	Evre I: Hafif (n=12)	Evre II: Orta (n=12)	Evre III: Şiddetli (n=12)	Evre IV: Çok şiddetli (n=11)
$\bar{X}\pm SH$					
NT-proBNP (pmol/l)	214,43 $\pm 42,82^b$	159,83 $\pm 18,82^b$	586,42 $\pm 258,39^b$	300,25 $\pm 74,20^b$	1892,00 $\pm 460,22^a$
CK-MB (ng/ml)	0,84 \pm 0,13	0,74 \pm 0,03	1,77 \pm 0,90	0,68 \pm 0,06	2,31 \pm 0,83
cTnI (ng/ml)	0,02 \pm 0,00 ^b	0,01 \pm 0,00 ^a	0,30 \pm 0,28	0,01 \pm 0,00 ^c	0,12 \pm 0,07 ^b

a, b, c: Aynı satırda farklı harflerle gösterilen değerler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

4.5.3. Menakinon 4 ve 7'nin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda oluşturduğumuz evrelere göre bakılan vitamin K₂ ölçümlerinden MK-4 ve MK-7 ölçümlerinin istatistiksel değerlendirmeleri yapıldı. MK-4 ve MK-7 için elde edilen değerler şekil 11'de sunuldu. Yalnızca MK-4 için sağlıklı grup ile evre I ve evre IV grubunda bulunan hastalar ile ilişkili istatistiksel anlamlı farklılığın olduğu belirlendi (Şekil 11). MK-7'de anlamlı farklılık bulunmadı.



Şekil 11. Menakinon-4 ve menakinon-7'nin sağlıklı ve mitral regürjitasyonun evrelerine göre istatistiksel dağılımı (* p<0,05; ** p<0,01).

5. TARTIŞMA

Köpeklerde mitral regürjitasyon en sık görülen kalp hastalığı olan miksamatöz mitral kapak hastalığında dikkate alınmaktadır. MMKH, kapaklarda kollajen içeriğinin azalması, kollajen fibrinlerinin düzensizleşmesi, endotel hücre değişiklikleri ve subendotelyal kalınlaşma gibi sayısız hücrel değişikliklerin karakterize olmasıyla belirtilir (Corcoran ve diğerleri, 2004; Hadian ve diğerleri, 2007). Bu hücrel değişikliklerin sonucunda kapak deformasyonuna ve koaptasyon yetersizliğine ilerleyerek sistol sırasında kapaktan kanın regürjitasyonuna neden olmaktadır. Bu ilerleyici yetersizlik kardiyak remodeling ve ventriküler disfonksiyona yol açmakta olduğu bilinmektedir. Patofizyolojik bu durum yapılan çalışmalarda ekokardiyografide kapak yaprakçıklarının ve *Chorda tendinea*'ların kalınlaşması, kapaklarda prolapsus görülmesi ve ardından mitral kapak disfonksiyonun görüntülenmesi ile ortaya konulur (Muzzi ve diğerleri, 2003). Çalışmamızda MR'lı 14 köpekte MKP saptanmış olup, çalışmadaki köpeklerin 15 tanesinde mitral kapak kalınlaşması belirgindi ve 14 tanesinde mitral anulusun hizasında veya mitral kapak ucunda üremeler bulundu. Bununla birlikte klinik muayenemize göre, evre I hastalarımızın çoğunda mitral kapak kalınlaşması belirgin bulunmadı ancak 5 hastada kalınlaşma görüldü. Evre II'de 5 olguda mitral kapakta veya *Chorda tendinea*'larda kalınlaşmalar ve üremeler görüldü. Evre III ve IV'de sırasıyla 4 ve 6 hastada kapakta üreme görüldü ayrıca aynı evrelerde sırasıyla 3 ve 4 hastada kapakta ve *Chorda tendinea*'larda kalınlaşma mevcuttu. Bu görülen bulgular evrelere göre Carpentier'in sınıflandırmasıyla değerlendirildi. Carpentier sınıflandırması MR'yi yaprakçık hareketine dayalı olarak tanımlamakta ve ekokardiyografik bulgulara dayalı olarak mitral kapak patolojisini tanımlamak için birleştirici bir dil sağlamaktadır (Buch, 2016).

Bu çalışmada Tip I'deki olgularda normal kapakçık hareketi ve dilate anulus veya yaprakçık perforasyonu tespit edilen 17 olguda MR'ye sebep olan anular ve sol atriyal genişleme görülen (n=12), yaprakçık perforasyonu (primer) olanlar (n=3) ve noniskemik kardiyomyopati (n=2) bulunanların etiyolojik olarak endokarditis ve iskemik MR veya noniskemik kardiyomyopati ile ilişkilendirilmektedir (Buch, 2016). Yine bu tez kapsamında Tip II'deki olgularda aşırı yaprakçık hareketi saptananlarda MR'ye sebep olan prolapsus ve flail görünümleri (n=16) bulunmuştur. Bu durumun altında yatan etiyolojik nedenleri arasında

miksamatöz/ dejeneratif mitral kapak hastalığı, endokarditis, travma ve iskemik kardiyomiyopati görülmektedir (Buch, 2016). Çalışmamızdaki olgularda kapak uçlarında miksamatöz üremeler ve kapaklarda kalınlaşma görülenlerle uyumlu bulundu ve mitral kapak prolapsusu köpeklerde MR gelişimine zemin hazırlayıp hazırlamadığı açık olmasa da, tip II kapak görünümüyle paralel olarak köpeklerin 16'sında literatürle (Olsen ve diğerleri, 1999; 2003) uyumlu olarak MKP mevcut bulundu. Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamız da mitral kapağın anterior yaprakçığının posterior yaprakçığa göre daha sık etkilendiğini gösterdi (Terzo ve diğerleri, 2009). Bu tez kapsamına alınan Tip IIIa'daki olgularda hem diyastol hem de sistolde restriksiyon hareketi görülen yaprakçık kalınlaşması, kalsifikasyon, *Chorda tendinea* kalınlaşması, füzyon şekillenmesi lezyonlarının altında yatan etiyolojik durumları arasında insanlarda romatizmal kalp hastalığı, inflamasyon, karsinoid kalp hastalığı bulunduğu bildirilse de (Buch, 2016), çalışmamızdaki 4 olguda sadece kapaklardaki hafif kalsifikasyonla kalınlaşmış görünüm belirlendi. Tip IIIb görülen olgularda (n=10) ise sistolde kısıtlanmış restriksiyonun altında yatan sebeplerden dilate kardiyomiyopati veya iskemik kardiyomiyopatiyle paralel bulundu (Buch, 2016) ve DCM'si bulunan 6 olgumuzda kardiyak biyobelirteçlerde de artış görülmesiyle paralel bulguya rastlanıldı.

Mitral regürgitasyonun tipleri olarak alınan kriterlere göre primer ve sekonder MR arasındaki farklılıklara odaklanarak kronik MR'na yaklaşım ve tedavi sürecini desteklemek açısından insanlarda önemli olduğu bildirilmektedir (El Sabbagh ve diğerleri, 2018). Bizim çalışmamızda primer MR olarak evre I'de 7 olgu belirlenmiş bunlardan 3'ünde yaprakçık perforasyonuna bağlı tip I kapak yapısı, 2 hastada tip II ve 2 hastada tip IIIa kapak yapısı bulunmuştur. Evre II'de primer MR olarak 7 olgu belirlenmiş olup bunlardan 6 tanesinde tip II kapak yapısı ve 1 hastada tip IIIa kapak yapısı bulunmuştur. Evre III'de primer MR olarak 5 hastada tip II kapak yapısı ve 1 hastada tip IIIa kapak yapısı bulunmuştur. Evre IV'de ise 3 olguda primer MR belirlenmiş ve bunlardan 3 tanesi tip II mitral kapak yapısındadır. Primer (organik veya dejeneratif) MR'nin en yaygın görülen nedeni mitral kapak prolapsusuna yol açan miksamatöz dejenerasyon olduğu bilinmektedir (El Sabbagh ve diğerleri, 2018). Çalışmamız kapsamına alınan tüm köpeklerde nutrasötiklerle kardiyoprotektif sağaltım gerçekleştirilmiş olup ilgili veriler tez kapsamına dahil edilmemiştir.

Dejeneratif olarak gelişen mitral regürgitasyonun altında yatan patofizyoloji aşırı hacim yüklemesine bağlı sol ventriküler duvar stresi gelişerek düşük dirençli bir akım oluşturarak sol ventrikül %FS'yi arttırmaktadır (El Sabbagh ve diğerleri, 2018). İleri kalp debisinin bu telafi edici mekanizmalar tarafından korunması MR'yi kronikleştirmektedir. Bununla birlikte,

uzun süredir devam eden MR'nin ilerleyici LV genişmesine sebep olmaktadır (El Sabbagh ve diğerleri, 2018). Bizim çalışmamızda primer MR olarak tip II kapak yapısı görülen 6 olguda DCM kriterleri de görüldü. Bu senaryo MR'nin artan şiddetine ve devam eden kompensatuar oda genişlemesine veya her ikisinin kombinasyonuna bağlı olarak ilerleyen LV genişlemesinin kendisi, değişen ventriküler geometri ve anüler dilatasyonla "MR, MR'yi doğurur" terimiyle açıklanmaktadır (El Sabbagh ve diğerleri, 2018). Nitekim yine yakın zamanda gerçekleştirilen bir çalışmada köpeklerde DCM'nin tanısında sol ventriküler sistolik disfonksiyon progresif odacık (çember) dilatasyonu, sol atriyal ve sağ taraftaki çemberlerde de belirgin genişleme dikkati çekmiştir. Yine ilgili çalışmada LV dilatasyonun tanımlanmasında LV-end diyastolik volüm, hacim ve iç çaplarda normal vücut ağırlığında meydana gelen artışlarla tanımlanmıştır (Bonagura ve Visser, 2022). Çalışmamızda ortalama LVIDd çapı evre IV'de $4,11 \pm 0,41$ cm bulunup evre I'de ortalama $3,00 \pm 0,26$ cm değerine göre yüksek bulunmuştur. EDV değeri de evre IV'de ortalama $86,08 \pm 18,77$ ml bulunup evre I'de ortalama $39,82 \pm 8,85$ ml değerine göre yüksek bulundu.

Çalışmamızda sekonder MR olarak evre I'de 5 hasta belirlenmiş olup bu hastaların tümünde tip I kapak yapısıyla birlikte anular genişleme veya LA dilatasyonu bulunmaktadır. Evre II'de sekonder MR olarak 5 hasta belirlendi ve 2 hastada sol atriyal genişlemeye bağlı tip I kapak yapısı ve 3 hastada tip IIIb kapak yapısına bağlı LV dilatasyonu ile ilişki bulundu. Evre III'de sekonder MR olarak 6 hasta belirlenip 2 hastada tip I kapak yapısında sol atriyal genişleme ile 1 hastada tip I kapak yapısında LV genişlemesi bulunmuştur. Diğer 3 hastada tip IIIb kapak yapısı bulunmuştur. Evre IV'de sekonder MR olarak 8 olgu belirlenmiştir. Bu olgulardan 3'ünde sol atriyal genişleme, 1 tanesinde non-iskemik kardiyomyopati görüldüğü Tip I kapak yapısı ve 4 hastada Tip IIIb kapak yapısı bulunmuştur. Sekonder (fonksiyonel veya iskemik) MR olarak olgularda dilate kardiyomyopati, iskemik veya noniskemik kardiyomyopatiye bağlı sol ventrikül dilatasyonu olduğu düşünülen, yapısal olarak normal bir mitral kapak olduğu ancak sekonder olarak bozulan yaprakçık koaptasyonu görülmektedir (Douedi ve Douedi, 2023). Disfonksiyon ve yeniden şekillenme apikal ve lateral papiller kasın yer değiştirmesine yol açarak yaprakçık bağlanması, dilatasyon ve mitral anulusun düzleşmesine ve kapağın kapanma kuvvetinin azalmasıyla gelişmektedir (Douedi ve Douedi, 2023). Azalan kapanma kuvvetleri arasında LV kontraksiyonunda azalma, sistolik anüler kontraksiyonda değişme, iki papiller kas arasındaki azalmış senkronite ve bazal segmentte global LV desenkronisi yer aldığı bilinmektedir (Douedi ve Douedi, 2023). Sistolik gerilimin azalmasından kaynaklanan kapanma kuvvetlerinin azalması MR'a katkıda bulunmaktadır.

Non iskemik kardiyomyopatiye MR etiyolojisi çok faktörlü olmasına rağmen dilate anulus ile yaprakçık uzunluğu arasındaki uyumsuzlukla şekillendiği bildirilmektedir (El Sabbagh ve diğerleri, 2018). Şiddetli sol atriyal genişlemenin doğrudan atriyal fonksiyonel MR'ye yol açması Carpentier tip I kapak yapısını önemli olarak yansıttığı görülmüştür (Gertz ve diğerleri, 2011). Sekonder MR tespiti kullanılan vazodilatör ve diüretik tedavisiyle kısmen ileri kalp debisini iyileştirdiği gösterilmiştir (Stevenson ve diğerleri, 1990). Medikal tedavilerin sekonder MR, ön yük ve son yükün optimize edilmesinden sonra MR'nin yeniden değerlendirilmesinin önemi vurgulanmaktadır (El Sabbagh ve diğerleri, 2018). Bizim çalışmamızda MR gelişimine sebep olabilecek herhangi bir ilaç geçmişi olmayan olgular arasından gruplandırma oluşturuldu. Dolayısıyla beslenmenin de optimizasyonu zor olduğundan çalışmamızda elde edilen sonuçların hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğu düşünüldü.

Mitral regürjitasyonun görüldüğü diğer nedenler arasında köpeklerde stres, hipertansiyon, çeşitli endokrin anormallikler ve diğer hastalıklar da bildirilmektedir (Muzzi ve diğerleri, 2003). Bu tez kapsamına alınan köpeklerde her ne kadar maddi imkansızlıklar nedeniyle endokrin parametreler ölçülemese de iyi bilenen, hipotiroidizm ya da hipoadrenokortisizm olmayan olgular arasında seçim yapıldı. Yine klinikte stres ortamında uzak olunması adına klasik müzik eşliğinde klinik muayeneler gerçekleştirildi. Bununla birlikte çalışmamızda kan basıncı (sistol/ diastol) bakılan olgularda ortalama değerleri evrelere göre evre I'de 190/ 99 (n=3), evre II'de 175/ 95 (n=7), evre III'de 176/ 106 (n=5) ve evre IV'de 150/ 93 (n=7) olarak bulunarak hipertansiyon değerlendirilmesi yapıldı. MR belirlenmiş köpeklerde bireysel olarak yüksek olabilecek sistemik hipertansiyon saptandığı görüldü. Ayrıca çalışmamıza dahil edilen hasta köpeklerden 4 tanesinde canine visceral leishmaniasis teşhisi konuldu ve bununla birlikte 1 hastada canine visceral leishmaniasis+anaplazmosis, 1 hastada drofilariosis ve ehrlishiosis, 2 hastada ehrlishiosis ve 1 hastada ehrlishiosis+anaplazmosis teşhisi konulması vektör kaynaklı hastalıklarda da mitral regürjitasyonun bulunabileğini göstermektedir (Cortadellas ve diğerleri, 2006; Gavazza ve diğerleri, 2020; Macdonald, 2010).

Köpeklerde prevalans yaşa ve ırka bağlı olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. Çalışmamızda köpeklerin 29'unda 7-13 yaş arasında, 4 hastada 13 yaş üzerinde MR tanısı konmuştur. MMKH tanısı konulan köpeklerde ortalama yaş, 7-13 yaş arasında değişen çeşitli ırklarda rapor edilmiştir; minyatür kaniş, Yorkshire terrier, Cavalier King Charles spaniel, Chihuahua, Pomeranian ve Dachshund ırkları en çok rapor edilen ırklardır

(Adler ve Tidholm, 2023; Serfass ve diğeri, 2006; Stepien ve diğeri, 2017). Çalışmamızda ırklarla ilgili veriler Tablo 11’de gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda MR gözlenen erkeklerin daha fazla temsil edilmesi önceki çalışmalarla uyumlu değildi, erkek ve dişi sayısı eşit bulundu ancak erkek hastaların sayısı evre III (n=9) ve evre IV (n=7)’de daha fazlaydı (Serfass ve diğeri, 2006).

Klinik bulgular ise köpeklerde farklılık gösterebilmekte ve ciddi sonuçlara kadar yaşamları boyunca hiçbir belirti göstermediği bildirilmektedir (Borgarelli ve Buchanan, 2012). Ancak hem kardiyak remodeling hem de KKY’de inflamatuvar sitokinler indüklenerek sistemik bir inflamatuvar duruma yol açabileceği ve insanlarda bu durumun kötü prognozla sonuçlandığı çalışılmıştır (Rauchhaus ve diğeri, 2000). Bizim çalışmamızda 20 hasta köpekte üfürüm tespit edildi ve Doppler muayenesi ile MR tanısı konulan köpeklerin gruplara göre üfürüm yüzdelerinin anlamlı dağılımının olmaması, Doppler tekniğinin MR tespitinde oskültasyona göre daha duyarlı olduğunu düşündürebilir (Serfass ve diğeri, 2006). Üfürümün yoğunluğu ve gözlemci deneyimiyle değişmesiyle birlikte üfürüm tespit etme olasılığı artmaktadır (Häggström ve diğeri, 1995).

Mitral regürjitasyon bulunan köpeklerde aritminin sapatanabileceği (Baisan ve diğeri, 2016; Rasmussen ve diğeri, 2012), pulmoner hipertansiyonu olan (egzersizle artan düşkünlük, kollaps veya senkop) kalp yetmezlikli köpeklerde asites gelişebileceği (Keene ve diğeri, 2019) yine resmin tersten okunması durumunda asites veya juguler distansiyonu bulunan köpeklerde primer sol kalp yetmezliği pulmoner hipertansiyona işaret edebilmektedir. Bu tez çalışması kapsamında elde edilen klinik bulgulardan aritmi görülen köpekler sağlıklı gruba kıyasla $p<0,029$ evre I %25,9; evre II %18,5; evre III %33,3 ve evre IV %22,2 oranlarında yüksek bulundu. Egzersiz intoleransın olduğu hastalar, sağlıklılara göre $p<0,005$ anlamlıydı ve evre I’de %18,5 olarak bulundu evre II ile evre III’de aynı oranda %22,2 sağlıklıya göre aynı sayıda değişim mevcut olmasına rağmen evre IV’de %37,0 oranında sağlıklıya göre fazla sayıda hasta görüldüğü belirlendi. Öksürük bulunan hastalarda sağlıklı hayvan grubuna göre evrelerde $p<0,026$ olarak farklılık bulundu. Bunlardan evre I’de %25,0; evre II’de %15,0; evre III’de 20,0 ve evre IV’de %40,0 oranında sağlıklıya göre yüksek belirlendi. Dispne görülen hasta grupları sağlıklıya göre $p<0,014$ olarak anlamlı bulundu ve bununla birlikte sağlıklı gruba göre evre I ve evre II aynı oranda (%15,0) anlamlı görüldü evre III %30,0 ve evre IV %40,0 oranında anlamlıydı. Asites görülen hastalar sağlıklıya göre $p<0,001$ olarak anlamlı farklılık belirlendi ve evre I, II ve III’ün herbirinde 1

olguda asites görüldü (%10,0). Evre IV'deki hastalarda ise sağlıklı gruba kıyasla %70,0 oranında 7 olguda asites belirlendi.

Perikardiyal efüzyonun köpeklerde kardiyak hemanjiyosarkom idiyomatik ya da kemodektoma (Shaw ve Rush, 2007) ile ilişkide olabileceği göz önünde bulundurulsa da bizim çalışmamızda bu nedenlerden hiçbirisi belirlenemedi. Yine infeksiyöz, inflamatuvar ya da neoplastik (Dunning ve diğerleri, 1998) nedenler tam olarak ekarte edilemese de çalışmamızda MR'li köpeklerde perikardiyal efüzyon belirlendi. Perikardiyal efüzyon da sağlıklılara göre ki-kare değeri $p < 0,002$ idi. Evre IV'de sağlıklıya göre %100 oranında farklılık mevcut bulundu. Akciğer oskültasyonunda anlamlılık bulunamadı ($p > 0,062$) ancak evre IV'de 7 olguda patolojik sesler alındı. Bununla birlikte kapiller dolun zamanı, mukoz membran, kaşeksi ve ödem bulgularında anlamlı değişim saptanmadı.

Dejeneratif mitral kapak hastalığı olan köpeklerde MR'nin şiddetini açıklamanın zor olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur (Larouche-Lebel ve diğerleri, 2019). ACVIM konsensus bildirisine göre klinik bulgularıyla birlikte < 30 MR (evre I) ortalama olarak LA/Ao oranı $1,24 \pm 0,05$ (0,92-1,51) bulunup, bu 12 hastanın hepsinin B1 evresini yansıttığı bulundu. $30-50$ MR (evre II) bulunan hasta grubunda ($n=12$) LA/Ao oranı ortalama $1,50 \pm 0,09$ (1,10-2,08) olup bunlardan 8 hastanın B1 evresini yansıttığı bulundu. $30-50$ MR bulunan hasta grubunda diğer 4 hastanın ACVIM sınıflandırmasına göre B2 evresinin sınırlama kriteri LA/Ao 1,6 ve nLVIDd'nin 1,7'nin üzerinde olmasıyla uyumlu özellikler gösterdiği bulundu (Keene ve diğerleri, 2019). Evre III'de ($n=12$) ise ortalama LA/Ao oranı ortalama $1,54 \pm 0,09$ (1,05-2,20) saptanmış ve aynı kriterlerden 6 hastada bulunmuştur. Evre IV'de ($n=11$) ise LA/Ao oranı ortalama $2,24 \pm 0,35$ (0,99-5,39) değeri ve aynı ACVIM kriterleri 7 hastada bulundu. Bununla birlikte istatistiksel olarak LA/Ao değeri sağlıklı grup (ortalama LA/Ao; 1,14) ile evre II arasında ($p < 0,013$), sağlıklı grup ile evre III arasında ($p < 0,008$), sağlıklı grup ile evre IV arasında ($p < 0,001$) anlamlı bir fark bulundu. Evre I ile III arasında $p < 0,037$ ve evre I ile IV arasında $p < 0,001$ olarak anlamlı fark saptandı. nLVIDd değeri ise ACVIM B2 evresi için $> 1,7$ kriterini sağlayan evre IV grubumuzda 7 hasta bulunmakta iken evre I hariç evre II ve III'de de sırasıyla 4 ve 6 hastada bu değer saptanmasıyla uyumlu bulundu. Evre I ile sırasıyla evre II ($p < 0,023$), evre III ($p < 0,016$), evre IV ($p < 0,001$) arasında anlamlı bir fark bulunmasıyla ACVIM kriterlerine göre paralellik sağlamaktadır.

LA/Ao oranı genellikle LA dilatasyonunun derecesini gösterir ve kalp yetmezliği evresi ile korelasyon göstermektedir (Bonagura ve Herring, 1985; Han ve diğerleri, 2018). Başka bir

çalışmada LA/ Ao oranının 1,7'yi aşmasının sağkalım süresi ile anlamlı korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Borgarelli ve diğerleri, 2008). Bu nedenle LA/ Ao oranı MMKH'nın kötüleşmesiyle önemli ölçüde arttığı bilinmektedir (Han ve diğerleri, 2018). LA/ Ao'nun arttıran LA genişlemesi bulunan çalışmamızdaki olgularda ise sağlıklı ile evre III arasında $p<0,011$ istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Bununla birlikte evre IV'ün sağlıklı ($p<0,001$), evre I ($p<0,013$) ve evre II ($p<0,040$) ile arasında anlamlı ilişki bulundu. Bununla birlikte ölçümü yapılan Ao değerinde evrelere göre anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0,05$).

Orta ve şiddetli MR bulunan MMKH'li köpeklerde ekokardiyografik parametrelerin KKY gösterip göstermediğini araştıran bir çalışmada KKY gösterenlerde E:A dalgasının arttığı ve KKY öngörmek için değer $>1,3$ olduğu bildirilmiştir (Morgan ve diğerleri, 2020). E dalgasının az olması ise LA basıncı çok yüksek olduğunda görülmektedir ve bu değişiklikler maksimum anlık basınç gradyanındaki azalmaları göstermektedir (Charonko ve diğerleri, 2013). Bu tez kapsamında incelenen olgularda PW, E/A oranında evre IV'ün sağlıklı ($p<0,012$) grup, özellikle evre I ($p<0,005$) ve evre II ($p<0,05$) ile arasında anlamlı artış bulundu. Gruplar arasında evre IV diğer gruplara göre daha yüksek değerde ($1,80\pm 0,12$) olsa da evre III ile ilişkisinde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bununla birlikte E dalgasının değerinde evrelere göre anlamlı bir ilişkiye rastlanmadığı ($p>0,05$) bulundu.

Ekokardiyografi ve biyobelirteçler kullanılarak MMKH'li köpeklerde çeşitli prognostik göstergeler tanımlanmıştır (Olsen ve diğerleri, 2010). Yapılan bir çalışmada EDV, LA/ Ao oranı, LVIDd ve LVIDd/ Ao oranı, E dalga pik hızı gibi ekokardiyografi indekslerinin MMKH'nin ciddiyeti ve şiddeti ile ilgili anlamlı farklılıklar ve korelasyonlar açısından ilişkili olduğu bulunmuştur (Han ve diğerleri, 2018).

Sol ventrikül hacmi/ basınç aşırı yüklemesi ile LV dilatasyonunun derecesini gösteren LVIDd ve LVIDs değerleri köpeklerde MMKH'nin şiddeti ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Hezzell ve diğerleri, 2012b; O'Gara ve diğerleri, 2008). Bizim çalışmamızda LVIDd'nin MR bulunan evre I ve IV arasında anlamlı bir fark ($p<0,045$) gösterdiği bulundu ancak diğer evreler arasında anlamlı bir farka rastlanmadı. LVIDs'de ise evreler arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0,05$). Bununla birlikte köpeklerde LVIDd ve LVIDs referans aralıkları ırklara ve kiloya bağlı farklılık gösterdiği için LVIDd/ Ao ve LVIDs/ Ao oranları LV dilatasyonunu derecesini değerlendirmek için daha uygun bir parametre olabilmektedir (Chetboul ve Tissier, 2012). Çalışmamızda LVIDd/ Ao değerinde evre I ile IV arasında ($p<0,001$) olarak anlamlı fark bulunmasıyla, LVIDs/ Ao değerinde evre I ile II ($p<0,034$) arasında ve evre I ile IV ($p<0,002$) arasında anlamlı fark bulunması LV

genişlemesiyle paralel bulunmuştur. Ayrıca LVIDs değeri ve türevlerinin miyokardiyal disfonksiyonda etkilenmesi ile ilgili kanıtlar da bulunmaktadır. Köpeklerde MR'de artan sistol sonu sol ventrikül iç çapındaki artışların kasılma fonksiyonun yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir (Bonagura ve Schober, 2009, Lord ve diğerleri, 2010). Bununla birlikte çalışmamızda nLVIDs değerinde ise evre I ile II arasında ($p<0,024$) ve evre I ile IV arasında ($p<0,002$) anlamlı farka rastlanıldı.

Yapılan bir diğer değerlendirme parametresi olarak EDVI, EDV'nin hayvanın BSA'sına bölünmesiyle elde edilen bir indekstir. EDV'deki artış sol ventrikül hacim yüklemesinden etkilenmektedir ve MMKH'nin şiddetini gösterdiği bildirilmiştir (Bonagura ve Schober, 2009; Uretsky ve diğerleri, 2010). Çalışmamızda EDV, MMKH köpeklerde evre I ile IV arasında anlamlı derecede ($p<0,029$) farklı bulundu. EDVI değerinde evre I ile II arasında ($p<0,025$), evre I ile III arasında ($p<0,025$) ve evre I ile IV arasında ($p<0,002$) anlamlı fark bulundu. Sistol sonu hacim indeksi (ESVI) yani sistol sonu sol ventrikül boyutunun BSA'ya oranı, mitral kapak hastalıklı köpeklerde sistolik miyokardiyal disfonksiyonu tanımlamak için kullanılabilecek diğer geleneksel ekokardiyografik değişken olmakla birlikte artan sistolik sol ventrikül EF'ye rağmen düşük basınçlı sol atriyum, sistolik fonksiyonun etkilendiğini göstermektedir (Chetboul ve Tissier, 2012). ESVI ise MR ile önemli ölçüde arttığı ve bu artışın DMKH olgularında olumsuz prognoz gösterdiği bildirilmiştir (Serres ve diğerleri, 2008). Bizim çalışmamızda ESVI değerinde sağlıklı ile evre IV arasında ($p<0,05$) ve evre I ile IV arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,003$). ESVI değerinde evre I ile II arasında ($p<0,021$) ve evre I ile IV arasında ($p<0,002$) anlamlı fark bulunması yüksek EF'ye rağmen sistolik fonksiyonun etkilendiğini göstermektedir.

Mitral regürjitasyon nedeniyle ön yükün artması mitral kapak hastalığının ileri olduğunu göstermektedir. Mitral kapak lezyonları LV'den kan atılması için düşük dirençli patolojik bir yol oluşturmaktadır. LA'ya retrograd kan atımı, aort kapağı açılmadan önce başlamaktadır ve LV basıncı erken sistolde yükselmeye başlar başlamaz pik sistolik LV duvar stresini azaltmaktadır. Bu nedenle köpeklerde mitral kapak dejenerasyonun ilerlemesi temel olarak hacim aşırı yükü (Bonagura ve Schober, 2009; O'Gara ve diğerleri, 2008), LV diyastolik dilatasyon), azalmış son yük ve artmış sempatik ton nedeniyle yükselmiş %FS, %EF ve sol ventrikül hiperdinamik durumuyla karakterize edilmiştir. Dolayısıyla ileri mitral kapak hastalığı aşamalarında bile ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalmanın nadiren azaldığı yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (Bonagura ve Schober, 2009; Serres ve

diğerleri, 2008). Çalışmamızda %EF ve %FS değerlerinin evrelere göre anlamlı farkın bulunmaması ($p>0,05$) bu durumu desteklemektedir.

Regürjitasyona ilişkin yükselen transmitral akım, erken diyastolde interventriküler septum ile (azaltılmış E-noktası septal ayrışması) etkileşen anterior mitral kapak yaprağının açılmasının hareketliliğini değiştirmektedir (Gugjoo ve diğerleri, 2014). Şöyle ki M-modda EPSS, mitral E noktasının interventriküler septumun endokardiyumuna kadar olan uzaklığı olarak tanımlanır. Sistolik disfonksiyonu mevcut köpeklerde EPSS'deki artış 1) kardiyak output ile mitral kapak yapraklarının sınırlı açılması, 2) DCM'ye bağlı patogeneze gelişmesi söz konusu olabilmektedir (Turgut, 2017). Bizim çalışmamızda EPSS değeri ortalama değerleri her grup içerisinde birbirine yakın olarak bulunmuştur. Tüm gruplarda $>6,5$ mm olan hastalara rastlanmış sağlıklılarla hasta grupları arasında bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Bizim çalışmamızda IVSd, LVWd, IVSs, LVWs ve EPSS düzeyleri ile mitral kapak hastalığı varlığı veya evresi arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Mitral regürjitasyon şiddet indeksi, MMKH'li köpeklerde kardiyovasküler riski sınıflandırmak amacıyla yaş, kalp hızı ve LA/ Ao olmak üzere kullanılan 3 değişkeni ortalama değerlere göre normalleştirmektedir. MRSI, Ward ve diğerleri (2021) tarafından yapılan çalışmada MMKH bulunan köpeklerin tüm nedenlere bağlı ölümlerinde önemli bir öngörücü olarak iyi bir performans sergilediği bulunmuştur. Bu çalışmada MRSI değerlerinde evre IV'ün sırasıyla sağlıklı ($p<0,001$), evre I ($p<0,003$), II ($p<0,047$) ve III ($p<0,013$) ile anlamlı ilişki bulundu. Ayrıca sağlıklı ve evre II arasında ($p<0,047$) da anlamlı bir fark bulundu.

Hastalık şiddetini değerlendirmede NT-pro BNP ve cTnI takibinin değerlendirilmesinin gerekliliği yapılan çalışmalarda vurgulanmaktadır (Klein ve diğerleri, 2022). Yapılan bir çalışmada NT-proBNP ve LA/ Ao, nLVIDd gibi bazı ekokardiyografik değişkenlerin prelinik ve klinik MMKH'si ve kardiyak remodeling olan köpeklerde kalp yetmezliği başlangıcı veya kardiyak ölüm riskini tahmin edebildiğini göstermektedir. LA/ Ao oranı $>2,1$ ve nLVIDd'nin $>1,9$ olması genellikle NT-proBNP >1500 pmol/l ile kalp yetmezliği veya kardiyak ölüm riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (Borgarelli ve diğerleri, 2021). Bizim çalışmamızda NT pro BNP değeri evre IV'de ortalama >1800 pmol/l olarak bulunurken evre IV'ün sağlıklı ($p<0,003$), evre I ($p<0,001$), evre II ($p<0,003$) ve evre III ($p<0,003$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulundu.

Dolaşımdaki cTnI, kardiyak hasarın hassas ve spesifik bir belirteçidir ve birçok kardiyak ve non kardiyak hastalığı olan köpeklerde artan konsantrasyonları bildirilmiştir

(Langhorn ve Willesen, 2016; Mattin ve diğeri, 2019). Mevcut testlere göre cTnI konsantrasyonunun yaklaşık 0,2 ng/ml saptanması alt limittir ve hafif ila orta MMKH olan köpeklerde genellikle 0,03 ng/ml'den daha az olarak bildirilir (Oyama, 2013; Ljungvall ve diğeri, 2010). MMKH'li köpeklerde, 0,025 ng/ml'den yüksek serum cTnI konsantrasyonu, daha düşük konsantrasyonlara kıyasla 1,9 kat mortalite riskini ortaya koymakta olduğu bildirilmiştir (Hezzell ve diğeri, 2012a). Yapılan bir çalışmada MMKH'nin şiddeti arttıkça plazma cTnI konsantrasyonunun arttığı bulunarak kronik bir yeniden şekillenme sürecinde devam eden miyosit hasarına işaret ettiği sonucu bildirilmektedir (Ljungvall ve diğeri, 2010). Yapılan bir başka çalışmada cTnI konsantrasyonu için 0,085 ng/ml'lik artışı evre B1 ve B2 den evre C'yi ayırdığı ve bu evrede en yüksek cTnI değerlerine (1,58 ve 1,48 ng/ml) sahip 2 köpek takipten önce öldüğü belirtilmiştir (Klein ve diğeri, 2022). Bizim çalışmamızda evreler arasında cTnI normal değeri (<0,03) üzerinde olan olgulara rastlanmış olsa da miyokardiyal hasar için yüksek risk taşıyan >0,12 ng/ml üzerinde olan grup evre IV olarak bulundu. Bununla birlikte evre IV ile evre I (p<0,011) arasında ve evre III (p<0,049) arasında ve sağlıklı grup ile evre I (p<0,04) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

CK-MB değerinin yarılanma ömrü 3 saatin altındadır (Gavazza ve diğeri, 2020). Akut miyokard hasarına neden olan hastalıkları olan köpeklerde önemli ölçüde daha yüksek bulunmaktadır (Hyun ve Lavulo, 2011). Bununla birlikte çalışmamızda 3 olguda ölçümü yapılan CK-MB değerinde yüksek bulunmuş ancak evrelere göre anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır (p>0,05).

Köpeklerde evrelendirdiğimiz olgularla protrombotik durumu inceleme yaklaşımı için önceden gerçekleştirilen ya da güncel çalışmalar yetersizdir. Mitral kapak dejenerasyonunun neden olduğu kan stazıyla indüklenen hiperkoagülabilitateye sahip olan köpeklerde (Han ve Kim, 2022) yetersiz sayıda çalışma mevcut olduğundan aşağıdaki paragrafta insanlara ait çalışmalara yer verilmiştir.

Mitral kapak hastalığı bulunan 89 hasta insan ile 15 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı bir çalışmada plazma D-dimer seviyelerinin emboli ve non-valvuler atriyal fibrilasyon korelasyon içerisinde olduğu tespit edilmiştir (Cevik ve diğeri, 2009). MR ilişkin yeni biyobelirteçlerin yorumlandığı bir derlemede lipid hemostazisi ve koagülasyon fonksiyonlarından sorumlu apolipoprotein-A1 seviyelerinde MR seviyesiyle doğru orantılı olarak azalma belirlenmiştir (Deroyer ve diğeri, 2015). Japonyada 47 yetişkin insan (25 erkek, 22 bayan) atrial fibrilasyon vardığında iki gruba ayrılarak (grup A yok ya da hafif MR, grup B orta ya da şiddetli MR) değerlendirilmiştir. İlgili çalışmada A grubunda yer alan

bireylerde D-dimer seviyelerinin B grubuna oranla daha yüksek olduğu ve bununda MR'nun varlığı azaldıkça atriyal fibrilasyonu olan insanlarda sol atriyum koagülasyon aktivitesinin arttığı şeklinde yorumlanmıştır. Bu durum MR'nun sol atriyum trombus ve sistemik embolizmden korunmada önemi olduğunu göstermektedir (Fukazawa ve diğerleri, 1998). Yine bunu destekleyen mahiyette yakın zamanda yapılan bir çalışmada MR'nin romatoid kalp hastalığı bulunan hastalarda sistemik inflamasyonu etkilediği ispat edilmiştir (Goyal ve diğerleri, 2021).

Hiperkoagülasyon tanısı, tromboz riski yüksek olan bireylerin belirlenmesi ve trombotik bozuklukların erken tedavisi için gereklidir. Mitral kapak hastalıklı köpeklerde koagülasyonun belirlenmesi ile ilgili araştırmalar yetersiz kaldığı için mitral kapak hastalığı ile sağlıklı köpekler arasındaki hemostatik belirteçlerin seviyelerini karşılaştırmak ve KKY'li köpeklerin farklı evreler arasındaki koagülasyon parametrelerinin değişimi araştırılmıştır. Araştırılan bu çalışmaya göre mitral kapak hastalığına bağlı 58 KKY'li köpek ve 50 kontrol grubu üzerinde çalışılarak PT, APTT, FİB, D-dimer ve diğer bazı kan parametrelerinde APTT de hariç diğer kan parametreleri anlamlı derecede farklı bulunmuştur. KKY ileri evrelerde FİB ve D-dimer seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir. Bu bulgular çalışmada FİB ve D-dimerin kanın viskozitesindeki artış sebebiyle hiperkoagülabiliteye zemin hazırlayan faktörler olduğunu düşündürmüştür. Hematolojik anormalliklerin, mitral kapak hastalığına bağlı KKY bulunan bu köpeklerde genel hemostatik dengeyi daha trombotik duruma kaydıracağı sonucuna varılmıştır (Prihirunkit ve diğerleri, 2014). İnsanlarda hiperkoagülasyon insidansı, kalp yetmezliğinde potansiyel olarak tromboemboli ve ölüme neden olacak klinik olaylara işaret etmektedir (Sbarouni ve diğerleri, 1994). Bununla birlikte KKY'nin yaygın bir komplikasyonu olarak hemostatik durum bozukluğunda artmış FİB konsantrasyonu artan pıhtılaşma potansiyelini yansıtmaktadır (Prihirunkit ve diğerleri, 2014). D-dimer ise daha spesifik hiperkoagülasyon durumunu gösterdiği sonucuna varılmıştır (Prihirunkit ve diğerleri, 2014). Bizim bu çalışmamızda D-dimer seviyeleri sağlıklı grupta $544,40 \pm 216,98$ ng/ml, evre I'de $846,96 \pm 317,97$ ng/ml, evre II'de $2271,96 \pm 1058,27$ ng/ml, evre III'de $420,03 \pm 302,35$ ng/ml ve evre IV'de $1868,40 \pm 889,67$ ng/ml ortalama olarak bulunmuştur.

Kalp debisinde daha fazla azalmanın ve bölgesel kan akışındaki anormalliklerin kötüleşmesinin bir sonucu olarak KKY'li hastalarda hiper pıhtılaşma durumu plazma hacminde de bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (Feigenbaum, ve diğerleri, 2000). Plazma fibrinojen konsantrasyonundaki bir artışın intravasküler boşluktan geçici sıvı kaymasının bir

sonucu olarak ortaya çıkması ile kan viskozitesindeki artışın trombosit agregasyonu oluşumu yoluyla hiperkoagulasyona zemin hazırlayan bir faktör olduğu düşünülmüştür (Stokol, 2003).

Romatoid mitral stenozu ve atrial fibrilasyonu olan 70 hasta iki gruba ayrılmış (grup A kontrol altında bulunmayan ventriküler kalp ritmi ile grup B kalp ritmi dakikada 100 vuruş altında olan kontrol altındaki ventriküler olgular), APTT değerleri açısından her iki grupta benzer veriler elde edilmesine rağmen serum fibrinojen değerleri A grubunda daha yüksek çıkmıştır (Yusuf ve diğerleri, 2015). APTT, sağlıklı köpeklerde ortalama $23,3 \pm 3,5$ saniye (20-42 s) süreye sahipken, mitral kapak hastalığı bulunanlarda ise ortalama $26,4 \pm 4,4$ saniyedir (Jeong ve diğerleri, 2022). Büyük ırk sağlıklı köpeklerde oldukça uzun >40 saniye APTT'leri bulunabilmektedir. Bizim çalışmamızda sağlıklı grupta $135,95 \pm 34,70$ s, evre I'de $106,39 \pm 16,94$ s, evre II'de $108,85 \pm 14,38$ s, evre III'de $115,48 \pm 25,99$ s ve evre IV'de ise $97,40 \pm 11,66$ s olarak ortalama değerler bulunsa da evreler arasında APTT değerlerinde anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı ($p > 0,05$). Ali Aydın tez çalışmasında (Aydın, 2020) belirttiğine göre sol ventriküler disfonksiyonu bulunan köpeklerde APTT değerinde herhangi anlamlı istatistiksel farka rastlanmamıştır.

Protrombin süresi köpeklerde $10,2 \pm 0$ saniye (6,0-11,0 s) ortalama değere ve mitral kapak hastalığı olanlarda $10,18 \pm 0,04$ sahip olduğu bildirilmektedir (Jeong ve diğerleri, 2022). Bizim çalışmamızda sağlıklı grupta $17,09 \pm 6,55$ s, evre I'de $18,73 \pm 3,84$ s, evre II'de $12,55 \pm 2,36$ s, evre III'de $86,08 \pm 37,31$ s, evre IV'de ise $37,35 \pm 26,37$ s ortalama değerler elde edildi. PT değeri evrelerde referans değerinin üzerinde bulunsa da evreler arasında herhangi bir anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0,05$).

Fibrinojen değeri sağlıklı köpeklerde $175,2 \pm 37,4$ mg/dl ve KKY olan köpeklerde $223,5 \pm 55,0$ mg/dl üzerinde bildirilmiştir (Prihirunkit ve diğerleri, 2014). Bizim çalışmamızda sağlıklı grupta $175,71 \pm 81,48$ mg/dl, evre I'de $300,37 \pm 104,60$ mg/dl, evre II'de $256,69 \pm 77,55$ mg/dl, evre III'de $252,03 \pm 103,55$ mg/dl ve evre IV'de $171,75 \pm 65,44$ mg/dl olarak bulunmuştur. Ali Aydın tez çalışmasında (Aydın, 2020) belirttiğine göre sol ventriküler disfonksiyonu bulunan köpeklerde FIB değerinde de herhangi anlamlı istatistiksel farka rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda da MR bulunan evreler arasında fibrinojen değerlerinde herhangi bir anlamlı ilişkiye rastlanılmadı ($p > 0,05$).

Mitral kapak hastalığının neden olduğu KKY bulunan 58 hasta ve 50 sağlıklı kontrol köpeğin NYHA sınıflarıyla birlikte D-dimer değerleri kontrol grubunda $117,2 \pm 36,9$ µg/ml, sınıf I'de $197,0 \pm 45,3$ µg/ml, sınıf II'de $419,2 \pm 173,2$ µg/ml, sınıf III'de $742,8 \pm 300,6$ µg/ml ve

sınıf IV'de $1349,8 \pm 445,4$ $\mu\text{g/ml}$ ortalama değerleri elde edilmiştir (Prihirunkit ve diğerleri, 2014). Bununla birlikte başka bir çalışmada sağlıklı köpeklerde D-dimer seviyesi $0+0,25$ mg/l (250 ng/ml) bildirilirken mitral kapak hastalığı bulunanlarda ortalama $0,73 \pm 0,58$ mg/l olarak bildirilmiştir (Jeong ve diğerleri, 2022). Bizim alışmamızda sağlıklı grupta $544,40 \pm 216,98$ ng/ml , evre I'de $846,96 \pm 317,97$ ng/ml , evre II'de $2271,96 \pm 1058,27$ ng/ml , evre III'de $420,03 \pm 302,35$ ng/ml ve evre IV'de $1868,40 \pm 889,67$ ng/ml ortalama olarak bulunmuştur. Sağlıklı bireylerde D-dimer değerleri daha dşuk bulunsa da trombozla ilişkili durumlarda yüksek seviyelerde seyrettiği bildirilmektedir (Weitz ve diğerleri, 2017). D-dimer konsantrasyonlarındaki artışlar DIC, tromboembolizm, i kanama, neoplazi, böbrek yetmezliği, karaciğer hastalıkları olan köpeklerde ve operasyon sonrasında görülmektedir (Han ve Kim, 2022). Pulmoner embolizm sıklıkla, altta yatan primer neden olan kardiyak veya pulmoner hastalıklarında solunum glği gelişmesiyle seyreder ve tromboembolik komplikasyonlara yatkınlık yaratan eşzamanlı hastalıklar mevcut olduğunda şüphelenilmektedir (Morrone ve Morrone, 2018). D-dimer değeri incelenen hastalarda ortalaması gruplar arasında 250 ng/ml üzerinde saptansa da evrelere göre anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır ($p > 0,05$). Sağlıklı grup, evre I, III, IV'e göre evre II'de daha yüksek ortalama D-dimer seviyeleri bulunmaktadır.

Geleneksel VHS'ye ek olarak VLAS ($>2,3$ vertebra) ve VLAD ($>1,8$ vertebra) değerlendirmelerinin, LA/ Ao ile pozitif korelasyon gösterdiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Lam ve diğerleri, 2021). Bu tez çalışmasında dahil edilen olgularda radyografik incelemelerde ortalama değerler alındı. VHS değerleri ortalama olarak evre III ve evre IV'de yüksek bulundu. Evre III'de $11,24$ vertebra ($n=5$) ve evre IV'de $11,60$ vertebra ($n=6$) bulundu. VLAS ve VLAD değerleri evre yükseldikçe ortalama değerleri arttığı bulundu. Radyografik lmleri alınan olgularımızda incelenen akciğer paternleri, KKY gelişenlerle paralel görüldü. Diğer çalışmalara kıyasla çalışmamızda da, radyografilerde kardiyak boyutun ve sol kalp odacıklarının KKY'geliştirenlerde artış gösterdiği gözlendi. KKY, nörohormonal mekanizmaların aktivasyonu ile gelişen sistolik ve/ veya diyastolik yetmezlikte ve kardiyojenik pulmoner ödem varlığında gelişebilmektedir. KKY'nin başlamasından önce hızlı genişlemeye neden olan primer kapak lezyonları nedeniyle artan regürgitant hacim, patolojik hipertrofiye bağlı sekonder "aşırı yük kardiyomiyopatisi" (Katz, 1995) ve sekonder kardiyomiyopatinin yarattığı sekonder MR olmak üzere üç faktör bulunmaktadır (Lord ve diğerleri, 2010). MR evrelerinin klinik yansıması hafif MR ve asemptomatik durumdan semptomatik ve KKY gelişene kadar değişmektedir.

Arteriyel duvarın intimal ve medial katmanlarında kalsiyum birikmesiyle karakterize edilen vasküler kalsifikasyonun, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda sıklıkla görüldüğü ve olumsuz sonuçlarının kardiyovasküler riskinin artmasına yol açtığı bildirilmektedir (Lin ve Hsu, 2022; Lees ve diğerleri, 2023). K vitamininin vasküler kalsifikasyon ve kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki olumlu etkileri hayvan çalışmalarında ve gözlemsel çalışmalarda öne sürülürken, K vitamininin vasküler sağlık üzerindeki etkilerini araştıran son zamanlarda yayınlanan klinik çalışmalar, K vitamininin fonksiyonel durumu iyileştirmesine rağmen, takviyesinin yararlı rolünü desteklememiştir (Lin ve Hsu, 2022). K vitamini alımında, kardiyovasküler hastalığa bağlı gelişen mortalite (%95) için düşük K vitamini alımına kıyasla daha düşük risk bulunmuştur (Cheung ve diğerleri, 2015). Bir fare modelinde, Scheiber ve arkadaşları 12 haftalık yüksek doz K₂ vitamini takviyesinin yüksek fosfatlı diyetle beslenen kronik böbrek hastalıklı model farelerde kardiyovasküler kalsifikasyonu engellediği bildirilmektedir (Scheiber ve diğerleri, 2015). McCabe ve arkadaşların (2013b) yaptığı çalışmada, varfarinle tedavi edilen kronik böbrek hastalığı model farelerde 7 haftalık bir müdahalenin ardından nabız basıncı ve nabız dalga hızının arttığını, torasik ve abdominal aort, renal arter ve karotid arterde kalsiyum içeriğinin yükseldiğini; buna karşılık vitamin K₁ ile yüksek doz tedavi edilen modellerde vasküler kalsifikasyon gelişiminin engellendiği gösterilmiştir (McCabe ve diğerleri, 2013b). Başka bir kronik böbrek hastalıklı rat modelinde, varfarin tedavisi venöz neo-intimal hiperplaziyi ve arteriyelize damarların kalsifikasyonunu artırırken, vitamin K₂ takviyesi varfarinin zararlı etkilerini hafifletmektedir (Zaragatski ve diğerleri, 2016). Benzer şekilde, Kaesler ve arkadaşları, üremik ratlarda 4 haftalık vitamin K₁ veya K₂ takviyesinin aortta karboksile olmayan MGP'nin doku ekspresyonunu azalttığını ve bunun da aortik ve renal kalsiyum içeriğindeki düşüşle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Kaesler ve diğerleri, 2014). Bizim çalışmamızda oluşturduğumuz evrelere göre bakılan vitamin K₂ ölçümlerinden MK-4 ve MK-7 ölçümlerinde sadece MK-4 için sağlıklı grup ile evre I ve evre IV grubunda bulunan hastalar ile ilişkili istatistiksel anlamlı farklılığın olduğu belirlendi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Mitral regürjitasyon (MR) gelişen köpeklerde evrelere göre değişimler bulunmaktadır. Şiddetine göre evrelerimizde görülen klinik bulgulardan aritmi, egzersiz intolerans, öksürük, dispne, asites ve perikardiyal efüzyonda sağlıklı gruba kıyasla anlamlı değişimler olduğu bulundu. Ekokardiyografiye göre değerlendirilen köpeklerde evre I'e göre evre IV'de anlamlı değişimler daha çok bulundu. Bunun yanısıra çalışmamızda yer alan belirteçlerin bulunduğu parametrelerin değerlendirilmesiyle hastalığın gidişatı hakkında değerlendirmeler yapıldı. Söz konusu çalışma ile mitral regürjitasyonlu köpeklerde ölçüm kriterlerine göre sınıflandırılan gruplarımızda farklı evrelerde kardiyak hasarın şiddetinin belirlenmesinde kullanılan biyobelirteçlerden NT-proBNP ve cTnI değerlerindeki artışlarda evre IV'de anlamlı değişim bulundu. Protobotik durum üzerinde çalışmamızda evreler üzerinde anlamlı değişim bulunmadı. Sonuç olarak NT-proBNP, cTnI ile MK-4 ve ekokardiyografik parametrelerden LVIDd, EDV, LVIDd/ Ao, LVIDs/ Ao; PW (E/A oranı), LA/ Ao oranı, nLVIDd, EDVI, ESVI, MRSI değerleri MR bulunan köpeklerde biyobelirteç olarak kullanılabilir. İleri yaşlarda 7-13 yaş üzerinde mitral regürjitasyonun görülme olasılığı artmakta ve köpeklerde ileri yaşlarda kardiyak muayenenin takibi hasta sahiplerine önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- A. Aljafary, M., Alshwyeh, H., Alahmadi, N., Shehzad, A., Tombuloglu, H., Gaymalov, Z., ... Al-Suhaimi, E. (2022). Physiological and Cellular Functions of Vitamin K on Cardiovascular Function. In: H. Kagechika, H. Shirakawa (Eds.), *Vitamin K - Recent Topics on the Biology and Chemistry* (pp. 41-60). IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.99344
- Abbate, R., Cioni, G., Ricci, I., Miranda, M., Gori, A. M. (2012). Thrombosis and acute coronary syndrome. *Thrombosis Research*, 129(3), 235–240. doi:10.1016/j.thromres.2011.12.026
- Abbott, J. A. (2016). Acquired valvular disease. In W.K.F. Smith, P.L. Tilley, M.A. Oyama, M. Sleeper (Eds.), *Manual of Canine and Feline Cardiology* (5th ed., pp.111-140). St. Louis, Elsevier.
- Adams, D. H., Rosenhek, R., Falk, V. (2010). Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. *European Heart Journal*, 31(16), 1958-1966. doi:10.1093/eurheartj/ehq222
- Adler, E., Tidholm, A. (2023). Prevalence of mitral valve regurgitation in 102 asymptomatic Chinese Crested dogs. *Journal of Veterinary Cardiology: the Official Journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 46, 55–61. doi:10.1016/j.jvc.2022.09.006
- Ahmed, M. I., McGiffin, D. C., O'Rourke, R. A., Dell'Italia, L. J. (2009). Mitral regurgitation. *Current Problems in Cardiology*, 34(3), 93-136. doi:10.1016/j.cpcardiol.2008.11.002
- Akhtar, S., Meek, K. M., James, V. (1999). Ultrastructure abnormalities in proteoglycans, collagen fibrils, and elastic fibers in normal and myxomatous mitral valve chordae Tendineae. *Cardiovascular Pathology*, 8(4), 191-201. doi:10.1016/s1054-8807(99)00004-6
- Alihosseini, H., Çolakoğlu, E. Ç., Haydardedeoğlu, A. E., Özen, D., Kurtdede, A. (2019). Cardiac Arrhythmias in Dogs with Mitral Regurgitation due to Myxomatous Mitral Valve Disease. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 16 (2), 98-102. doi:10.32707/ercivet.595644

- Alves, J. R., Wafae, N., Beu, C. C., Tuzuki, L. C., Ruiz, C. R., Wafae, G. C. (2008). Morphometric study of the tricuspid valve in dogs. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 37(6), 427-429. doi:10.1111/j.1439-0264.2008.00872.x
- Asano, K., Masui, Y., Masuda, K., Fujinaga, T. (2002). Noninvasive estimation of cardiac systolic function using continuous-wave Doppler echocardiography in dogs with experimental mitral regurgitation. *Australian Veterinary Journal*, 80(1-2), 25-28. doi: 10.1111/j.1751-0813.2002.tb12827.x
- Atkins, C. E., Häggström, J. (2012). Pharmacologic management of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 165-184. doi: 10.1016/j.jvc.2012.02.002
- Atkins, C. E., Keene, B. W., Brown, W. A., Coats, J. R., Crawford, M. A., DeFrancesco, T. C., ... Straus, J. H. (2007). Results of the veterinary enalapril trial to prove reduction in onset of heart failure in dogs chronically treated with enalapril alone for compensated, naturally occurring mitral valve insufficiency. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 231(7), 1061–1069. doi:10.2460/javma.231.7.1061
- Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., Fox, P., Gordon, S., Haggstrom, J., ... Stepien, R. (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(6), 1142–1150. doi:10.1111/j.1939-1676.2009.0392.x
- Atkinson, K. J., Fine, D. M., Thombs, L. A., Gorelick, J. J., Durham, H. E. (2009). Evaluation of pimobendan and N-terminal probrain natriuretic peptide in the treatment of pulmonary hypertension secondary to degenerative mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(6), 1190-1196. doi: 10.1111/j.1939-1676.2009.0390.x
- Aupperle, H., Disatian, S. (2012). Pathology, protein expression and signaling in myxomatous mitral valve degeneration: Comparison of dogs and humans. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 59-71. doi:10.1016/j.jvc.2012.01.005
- Aydın, A. (2020). *Sol ventriküler disfonksiyonlu köpeklerde protrombotik durumun değerlendirilmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.

- Bacchetta, J., Boutroy, S., Guebre-Egziabher, F., Juillard, L., Draï, J., Pelletier, S., ... Fouque, D. (2009). The relationship between adipokines, osteocalcin and bone quality in chronic kidney disease. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 24(10), 3120–3125. doi:10.1093/ndt/gfp262
- Bailey, R. (2023). *The 3 Layers of the Heart Wall*. <https://www.thoughtco.com/the-heart-wall-4022792> adresinden erişildi.
- Baisan, R. A., Bîrsan, O., Vulpe, V. (2016). Electrocardiographic changes in chronic valvular disease and dilated cardiomyopathy in dog. *Human and Veterinary Medicine*, 8(2), 98-102.
- Barmore, W., Bajwa, T., Burns, B. (2023). Biochemistry, Clotting Factors. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430685/> adresinden erişildi.
- Battula, S. (2022). A Perspective of Diverse Synthetic Approaches and Biological Applications of Vitamin K. In: In H. Kagechika H. Shirakawa (Eds.), *Vitamin K - Recent Topics on the Biology and Chemistry* (pp. 17-40). IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.99565
- Belanger, M. (2017). Echocardiography. In: S.J Ettinger, E.C. Feldman, E. Cote (Eds), *Textbook of Veterinary Internal Medicine-eBook* (pp. 1125-1165). Elsevier Health Sciences.
- Beulens, J. W., Bots, M. L., Atsma, F., Bartelink, M. L., Prokop, M., Geleijnse, J. M., ... van der Schouw, Y. T. (2009). High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification. *Atherosclerosis*, 203(2), 489–493. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.010
- Biner, S., Rafique, A., Rafii, F., Tolstrup, K., Noorani, O., Shiota, T., ... Siegel, R. J. (2010). Reproducibility of proximal isovelocity surface area, vena contracta, and regurgitant jet area for assessment of mitral regurgitation severity. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 3(3), 235-243. doi:10.1016/j.jcmg.2009.09.029
- Biondo, A. W., Ehrhart, E. J., Sisson, D. D., Bulmer, B. J., De Morais, H. S., Solter, P. F. (2003). Immunohistochemistry of atrial and brain natriuretic peptides in control cats and

cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Veterinary Pathology*, 40(5), 501–506. doi:10.1354/vp.40-5-501

- Black, A., French, A. T., Dukes-McEwan, J., Corcoran, B. M. (2005). Ultrastructural morphologic evaluation of the phenotype of valvular interstitial cells in dogs with myxomatous degeneration of the mitral valve. *American Journal of Veterinary Research*, 66(8), 1408–1414. doi:10.2460/ajvr.2005.66.1408
- Bock, J. S., Gottlieb, S. S. (2010). Cardiorenal syndrome: new perspectives. *Circulation*, 121(23), 2592–2600. doi:10.1161/circulationaha.109.886473
- Bodes, F. J. S., Martinez, F. J. P. (2023). *Aughey and Frye's Comparative Veterinary Histology with Clinical Correlates*. CRC Press.
- Bonagura, J. D., Herring, D. S. (1985). Echocardiography. Acquired heart disease. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 15(6), 1209–1224. doi:10.1016/s0195-5616(85)50366-6
- Bonagura, J. D., Visser, L. C. (2022). Echocardiographic assessment of dilated cardiomyopathy in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology: The Official Journal of The European Society of Veterinary Cardiology*, 40, 15–50. doi:10.1016/j.jvc.2021.08.004
- Bonagura, J. D., Schober, K. E. (2009). Can ventricular function be assessed by echocardiography in chronic canine mitral valve disease? *Journal of Small Animal Practice*, 50, 12–24. doi:10.1111/j.1748-5827.2009.00803.x
- Bonnett, B. N., Egenvall, A., Hedhammar, A., Olson, P. (2005). Mortality in over 350,000 insured Swedish dogs from 1995–2000: I. Breed-, gender-, age- and cause-specific rates. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 46(3), 105–120. doi:10.1186/1751-0147-46-105
- Borgarelli, M., Abbott, J., Braz-Ruivo, L., Chiavegato, D., Crosara, S., Lamb, K., ... Haggstrom, J. (2015). Prevalence and prognostic importance of pulmonary hypertension in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(2), 569–574. doi:10.1111/jvim.12564
- Borgarelli, M., Ferasin, L., Lamb, K., Chiavegato, D., Bussadori, C., D'Agnolo, G., ... Baron Toaldo, M. (2021). The predictive value of clinical, radiographic, echocardiographic variables and cardiac biomarkers for assessing risk of the onset of heart failure or cardiac death in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease enrolled in the

DELAY study. *Journal of Veterinary Cardiology : the Official Journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 36, 77–88. doi:10.1016/j.jvc.2021.04.009

- Borgarelli, M., Savarino, P., Crosara, S., Santilli, R. A., Chiavegato, D., Poggi, M., ... Tarducci, A. (2008). Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(1), 120–128. doi:10.1111/j.1939-1676.2007.0008.x
- Borgarelli, M., Zini, E., D'Agnolo, G., Tarducci, A., Santilli, R. A., Chiavegato, D., ... Häggström, J. (2004). Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds. *Journal of Veterinary Cardiology: The Official Journal of The European Society of Veterinary Cardiology*, 6(2), 27–34. doi:10.1016/S1760-2734(06)70055-8
- Borgarelli, M., Buchanan, J. W. (2012). Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 93–101. doi:10.1016/j.jvc.2012.01.011
- Borgarelli, M., Haggstrom, J. (2010). Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: natural history, clinical presentation and therapy. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 40(4), 651–663. doi:10.1016/j.cvsm.2010.03.008
- Borgarelli, M., Tarducci, A., Zanatta, R., Haggstrom, J. (2007). Decreased systolic function and inadequate hypertrophy in large and small breed dogs with chronic mitral valve insufficiency. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(1), 61–67. doi:10.1111/j.1939-1676.2007.tb02929.x
- Borgarelli, M., Tursi, M., Rosa, G. L., Savarino, P., Galloni, M. (2011). Anatomic, histologic, and two-dimensional–echocardiographic evaluation of mitral valve anatomy in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 72(9), 1186–1192. doi:10.2460/ajvr.72.9.1186
- Boswood, A., Häggström, J., Gordon, S. G., Wess, G., Stepien, R. L., Oyama, M. A., ... Watson, P. (2016). Effect of Pimobendan in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease and Cardiomegaly: The EPIC Study-A Randomized Clinical Trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(6), 1765–1779. doi:10.1111/jvim.14586.

- Boudoulas, H., Kolibash, A. J., Jr, Baker, P., King, B. D., Wooley, C. F. (1989). Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome: a diagnostic classification and pathogenesis of symptoms. *American Heart Journal*, 118(4), 796–818. doi:10.1016/0002-8703(89)90594-2
- Brandenburg, V. M., Reinartz, S., Kaesler, N., Krüger, T., Dirrichs, T., Kramann, R., ... Koos, R. (2017). Slower Progress of Aortic Valve Calcification With Vitamin K Supplementation: Results From a Prospective Interventional Proof-of-Concept Study. *Circulation*, 135(21), 2081–2083. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027011
- Buch, M. H. (2016). Advances in transcatheter options in the management of mitral valve disease. *The British Journal Cardiology*, 23, 21-26. doi: 10.5837/bjc.2016.009
- Buchanan, J. W. (2000). Vertebral scale system to measure heart size in radiographs. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 30(2), 379–393. doi:10.1016/S0195-5616(00)50027-8
- Buchanan, J. W: (1999). Prevalence of cardiovascular disorders. In P.R. Fox, D. Sisson, N. S. Moise (Eds), *Textbook of Canine and Feline Cardiology*, (pp. 457-470). Philadelphia: WB Saunders.
- Carabello, B. A. (2002). Concentric versus eccentric remodeling. *Journal of Cardiac Failure*, 8(6), S258-S263. doi:10.1054/jcaf.2002.129250
- Cevik, C., Otahbachi, M., Nugent, K., Ozkan, M. (2009). Mitral regurgitation reduces systemic coagulation activity in patients with rheumatic heart disease. *The Journal of Heart Valve Disease*, 18(3), 278–283.
- Charonko, J. J., Kumar, R., Stewart, K., Little, W. C., Vlachos, P. P. (2013). Vortices formed on the mitral valve tips aid normal left ventricular filling. *Annals of biomedical engineering*, 41 (5),, 1049-1061. doi:10.1007/s10439-013-0755-0
- Chaudhry, R., Usama, S. M., Babiker, H. M. (2022). *Physiology, Coagulation Pathways*. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482253/> adresinden erişildi.
- Chaulin, A. (2021). Cardiac Troponins: Contemporary Biological Data and New Methods of Determination. *Vascular Health And Risk Management*, 17, 299–316. doi:10.2147/VHRM.S300002

- Chen, C., Rodriguez, L., Guerrero, J. L., Marshall, S., Levine, R. A., Weyman, A. E., Thomas, J. D. (1991). Noninvasive estimation of the instantaneous first derivative of left ventricular pressure using continuous-wave Doppler echocardiography. *Circulation*, 83(6), 2101-2110. doi: 10.1161/01.cir.83.6.2101
- Chetboul V. (2010). Advanced techniques in echocardiography in small animals. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 40(4), 529–543. doi:10.1016/j.cvsm.2010.03.007
- Chetboul, V. (2004). Tissue Doppler imaging detects early asymptomatic myocardial abnormalities in a dog model of Duchenne’s cardiomyopathy. *European Heart Journal*, 25(21), 1934-1939. doi:10.1016/j.ehj.2004.09.007
- Chetboul, V., Tissier, R. (2012). Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 127-148. doi:10.1016/j.jvc.2011.11.005
- Chetboul, V., Sampedrano, C. C., Concordet, D., Tissier, R., Lamour, T., Ginesta, J., ... Lefebvre, H. P. (2005). Use of quantitative two-dimensional color tissue Doppler imaging for assessment of left ventricular radial and longitudinal myocardial velocities in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 66(6), 953-961. doi:10.2460/ajvr.2005.66.953
- Chetboul, V., Serres, F., Tissier, R., Lefebvre, H. P., Sampedrano, C. C., Gouni, V., ... Pouchelon, J. (2009). Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration with mitral regurgitation severity and outcome in dogs with asymptomatic degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(5), 984–994. doi:10.1111/j.1939-1676.2009.0347.x
- Chetboul, V., Tissier, R., Villaret, F., Nicolle, A.P., Déan, E., Benalloul, T., ... Pouchelon, J.L. (2004). Endocardiose mitrale de l'épagneul Cavalier King Charles en France: étude épidémiologique, clinique et écho-Doppler de 451 cas. *Bulletin De L Academie Veterinaire De France*, 157, 81-86. doi: 10.4267/2042/47690
- Chetboul, V., Sampedrano, C. C., Gouni, V., Nicolle, A. P., Pouchelon, J., Tissier, R. (2006). Ultrasonographic assessment of regional radial and longitudinal systolic function in healthy awake dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(4), 885-893. doi:10.1111/j.1939-1676.2006.tb01802.x

- Cheung, C. L., Sahni, S., Cheung, B. M., Sing, C. W., Wong, I. C. (2015). Vitamin K intake and mortality in people with chronic kidney disease from NHANES III. *Clinical Nutrition*, 34(2), 235–240. doi:10.1016/j.clnu.2014.03.011
- Chikazawa, S., Dunning, M. D. (2016). A review of anaemia of inflammatory disease in dogs and cats. *The Journal of Small Animal Practice*, 57(7), 348–353. doi:10.1111/jsap.12498
- Choi, B. S., Moon, H. S., Seo, S. H., Hyun, C. (2017). Evaluation of serum cystatin-C and symmetric dimethylarginine concentrations in dogs with heart failure from chronic mitral valvular insufficiency. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 79(1), 41–46. doi:10.1292/jvms.16-0188
- Citak, A., Emre, S., Sâirin, A., Bilge, I., Nayir, A. (2000). Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 14(2), 138–142. doi:10.1007/s004670050029
- Cohn, J. N., Ferrari, R., Sharpe, N. (2000). Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*, 35(3), 569–582. doi:10.1016/s0735-1097(99)00630-0
- Connell, P. S., Han, R. I., Grande-Allen, K. J. (2012). Differentiating the aging of the mitral valve from human and canine myxomatous degeneration. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 31-45. doi:10.1016/j.jvc.2011.11.003
- Corcoran, B. M., Black, A., Anderson, H., McEwan, J. D., French, A., Smith, P., Devine, C. (2004). Identification of surface morphologic changes in the mitral valve leaflets and chordae tendineae of dogs with myxomatous degeneration. *American Journal of Veterinary Research*, 65(2), 198-206. doi:10.2460/ajvr.2004.65.198
- Cornell, C. C., Kittleson, M. D., Torre, P. D., Häggström, J., Lombard, C. W., Pedersen, H. D., ... Wey, A. (2004). Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(3), 311-321. doi:10.1111/j.1939-1676.2004.tb02551.x
- Cortadellas, O., del Palacio, M. J., Bayón, A., Albert, A., Talavera, J. (2006). Systemic hypertension in dogs with leishmaniasis: prevalence and clinical consequences. *Journal*

of Veterinary Internal Medicine, 20(4), 941–947. doi:10.1892/0891-6640(2006)20[941:shidwl]2.0.co;2

Côté, E., Edwards, N. J., Ettinger, S. J., Fuentes, V. L., MacDonald, K. A., Scansen, B. A., ... Abbott, J. A. (2015). Management of incidentally detected heart murmurs in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 246(10), 1076–1088. doi:10.2460/javma.246.10.1076

Cremer, S. E., Zois, N. E., Moesgaard, S. G., Ravn, N., Cirera, S., Honge, J. L., ... Olsen, L. H. (2015). Serotonin markers show altered transcription levels in an experimental pig model of mitral regurgitation. *The Veterinary Journal*, 203(2), 192–198. doi:10.1016/j.tvjl.2014.12.016

Cremer, S., Singletary, G., Olsen, L., Wallace, K., Häggström, J., Ljungvall, I., ... Oyama, M. (2014). Serotonin concentrations in platelets, plasma, mitral valve leaflet, and left ventricular myocardial tissue in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(5), 1534–1540. doi:10.1111/jvim.12420

Crosara, S., Borgarelli, M., Perego, M., Häggström, J., La Rosa, G., Tarducci, A., Santilli, R. (2010). Holter monitoring in 36 dogs with myxomatous mitral valve disease. *Australian Veterinary Journal*, 88(10), 386–392. doi:10.1111/j.1751-0813.2010.00628.x

Cunha, B. A., Esrick, M. D., LaRusso, M. (2007). Staphylococcus hominis native mitral valve bacterial endocarditis (SBE) in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart Lung*, 36(5), 380–382. doi:10.1016/j.hrtlng.2006.11.002

Cunningham, S. M., Rush, J. E., Freeman, L. M. (2012). Systemic inflammation and endothelial dysfunction in dogs with congestive heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(3), 547–557. doi: 10.1111/j.1939-1676.2012.00923.x

David T. E. (1994). Papillary muscle-annular continuity: is it important?. *Journal of Cardiac Surgery*, 9, 252–254. doi:10.1111/j.1540-8191.1994.tb00937.x

David, T. E., Ivanov, J., Armstrong, S., Christie, D., Rakowski, H. (2005). A comparison of outcomes of mitral valve repair for degenerative disease with posterior, anterior, and bileaflet prolapse. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 130(5), 1242–1249. doi:10.1016/j.jtcvs.2005.06.046

- Davies, M. J., Moore, B. P., Braimbridge, M. V. (1978). The floppy mitral valve. Study of incidence, pathology, and complications in surgical, necropsy, and forensic material. *Heart*, 40(5), 468-481. doi:10.1136/hrt.40.5.468
- Davis, C. J., Gurbel, P. A., Gattis, W. A., Fuzaylov, S. Y., Nair, G. V., O'Connor, C. M., Serebruany, V. L. (2000). Hemostatic abnormalities in patients with congestive heart failure: diagnostic significance and clinical challenge. *International Journal of Cardiology*, 75(1), 15–21. doi10.1016/s0167-5273(00)00300-4
- De Madron, É. (2016). Assessment and quantification of acquired valvular regurgitation in dogs. In E. De Madron, C. Bussadori, V. Chetboul (Eds), *Clinical Echocardiography of the Dog and Cat* (pp. 159-180). Elsevier Health Sciences.
- De Madron, E., Bonagura, J. D., O'Grady, M. R. (1985). Normal and paradoxical ventricular septal motion in the dog. *American Journal of Veterinary Research*, 46(9), 1832–1841.
- Deswal, A., Petersen, N. J., Feldman, A. M., Young, J. B., White, B. G., Mann, D. L. (2001). Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation*, 103(16), 2055–2059. doi:10.1161/01.cir.103.16.2055
- Devereux, R. B., Kramer-Fox, R., Kligfield, P. (1989). Mitral valve prolapse: causes, clinical manifestations, and management. *Annals of Internal Medicine*, 111(4), 305–317. doi:10.7326/0003-4819-111-4-305
- Deroyer, C., Magne, J., Moonen, M., Le Goff, C., Dupont, L., Hulin, A., ... Fillet, M. (2015). New biomarkers for primary mitral regurgitation. *Clinical Proteomics*, 12, 25. doi:10.1186/s12014-015-9097-2
- Douedi, S., Douedi, H. (2023). *Mitral Regurgitation*. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553135/> adresinden erişildi.
- Droogmans, S., Roosens, B., Cosyns, B., Degallier, C., Hernot, S., Weytjens, C., ... Van Camp, G. (2009). Dose dependency and reversibility of serotonin-induced valvular heart disease in rats. *Cardiovascular Toxicology*, 9(3), 134-141. doi:10.1007/s12012-009-9046-2
- Duffy, B. K., Gurm, H. S., Rajagopal, V., Gupta, R., Ellis, S. G., Bhatt, D. L. (2006). Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term

mortality after percutaneous coronary intervention. *The American Journal of Cardiology*, 97(7), 993–996. doi:10.1016/j.amjcard.2005.10.034

Dunning, D., Monnet, E., Orton, E. C., Salman, M. D. (1998). Analysis of prognostic indicators for dogs with pericardial effusion: 46 cases (1985-1996). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212(8), 1276-1280. doi:10.2460/javma.1998.212.08.1276

Dyce, K. M., Sack, W. O., Wensing, C. J. (2009). *Textbook of Veterinary Anatomy - E-book*. Elsevier Health Sciences.

Eckberg, D. L., Gault, J. H., Bouchard, R. L., Karliner, J. S., Ross, J., Jr (1973). Mechanics of left ventricular contraction in chronic severe mitral regurgitation. *Circulation*, 47(6), 1252–1259. doi:10.1161/01.cir.47.6.1252

Eisen, A., Benderly, M., Behar, S., Goldbourt, U., Haim, M. (2014). Inflammation and future risk of symptomatic heart failure in patients with stable coronary artery disease. *American Heart Journal*, 167(5), 707–714. doi:10.1016/j.ahj.2014.01.008

El Sabbagh, A., Reddy, Y. N. V., Nishimura, R. A. (2018). Mitral Valve Regurgitation in the Contemporary Era: Insights Into Diagnosis, Management, and Future Directions. *JACC. Cardiovascular Imaging*, 11(4), 628–643. doi:10.1016/j.jcmg.2018.01.009

Ergün, L., Şimşek, N., Bayraktaroğlu, A. G., Ergün, E. (2015): *Histoloji Atlası Uygulama Klavuzu*. Petek Ofset Basın Yayın Ltd.Ştd. Balıkesir.

Eriksson, A., Hansson, K., Häggström, J., Järvinen, A. K., Lord, P. (2010). Pulmonary blood volume in mitral regurgitation in Cavalier King Charles Spaniels. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(6), 1393-1399. doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0619.x

Eriksson, A., Hansson, K., Häggström, J., Järvinen, A., Lord, P. (2010). Pulmonary blood volume in mitral regurgitation in Cavalier King Charles spaniels. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(6), 1393-1399. doi:10.1111/j.1939-1676.2010.0619.x

Erling, P., Mazzaferro, E. M. (2008). Left-sided congestive heart failure in dogs: pathophysiology and diagnosis. *Compendium (Yardley, PA)*, 30(2), 79–91. <https://www.researchgate.net/publication/5483229> adresinden erişildi.

Erne, P., Raine, A. E., Burgisser, E., Gradel, E., Burkart, F., Buhler, F. R. (1987). Paradoxical inhibition of atrial natriuretic peptide release during pacing-induced

hypotension. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 73(5), 459–462. doi:10.1042/cs0730459

Evans HE. (1993). *Miller's Anatomy of the Dog* (3rd ed). Philadelphia: WB Saunders.

Falk, T., Jönsson, L., Olsen, L. H., Tarnow, I., Pedersen, H. D. (2010). Associations between cardiac pathology and clinical, echocardiographic and electrocardiographic findings in dogs with chronic congestive heart failure. *The Veterinary Journal*, 185(1), 68-74. doi:10.1016/j.tvjl.2010.04.016

Falk, T., Jönson, L. (2000). Ischaemic heart disease in the dog: A review of 65 cases. *Journal of Small Animal Practice*, 41(3), 97-103. doi:10.1111/j.1748-5827.2000.tb03173.x

Falk, T., Jönsson, L., Olsen, L. H., Pedersen, H. D. (2006). Arteriosclerotic changes in the myocardium, lung, and kidney in dogs with chronic congestive heart failure and myxomatous mitral valve disease. *Cardiovascular Pathology*, 15(4), 185-193. doi:10.1016/j.carpath.2006.04.003

Fareed, J., Hoppensteadt, D. A., Leya, F., Iqbal, O., Wolf, H., Bick, R. (1998). Useful laboratory tests for studying thrombogenesis in acute cardiac syndromes. *Clinical Chemistry*, 44(8 Pt 2), 1845–1853. doi:10.1093/clinchem/44.8.1845

Feldman, T., Wasserman, H. S., Herrmann, H. C., Gray, W., Block, P. C., Whitlow, P., ... Foster, E. (2005). Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(11), 2134–2140. doi:10.1016/j.jacc.2005.07.065

Fenoglio, J. J., Pham, T. D., Wit, A. L., Bassett, A. L., Wagner, B. M. (1972). Canine mitral complex: Ultrastructure and electromechanical properties. *Circulation Research*, 31(3), 417-430. doi:10.1161/01.res.31.3.417

Feigenbaum, M. S., Welsch, M. A., Mitchell, M., Vincent, K., Braith, R. W., Pepine, C. J. (2000). Contracted plasma and blood volume in chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 35(1), 51–55. doi:10.1016/s0735-1097(99)00530-6

Fonfara, S., Tew, S. R., Cripps, P., Dukes-McEwan, J., Clegg, P. D. (2012). Increased blood mRNA expression of inflammatory and anti-fibrotic markers in dogs with congestive heart failure. *Research in Veterinary Science*, 93(2), 879–885. doi:10.1016/j.rvsc.2011.10.020

- Fox, P. R. (2012). Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 103-126. doi:10.1016/j.jvc.2012.02.001
- Frater, R. W., Ellis, F. H., Jr (1961). The anatomy of the canine mitral valve, with notes on function and comparisons with other mammalian mitral valves. *The Journal of Surgical Research*, 1, 171–178. doi:10.1016/s0022-4804(61)80039-5
- Frey, N., Katus, H. A., Olson, E. N., Hill, J. A. (2004). Hypertrophy of the heart: a new therapeutic target?. *Circulation*, 109(13), 1580–1589. doi:10.1161/01.CIR.0000120390.68287.BB
- Fu, Z., Wong, E. F., Yeung-Lai-Wah, J. A., Wong, N. L. (1992). Effect of pacing on epinephrine-stimulated atrial natriuretic factor release. *Cardiology*, 81(2-3), 85–88. doi:10.1159/000175781
- Fuentes, V.L. (2016). Echocardiography and Doppler Ultrasound. In L.P Tilley, F.W.K. Smith, M. Oyama, M.M. Sleeper (Eds.), *Manual of Canine and Feline Cardiology* (5th ed., pp. 77-92). St. Louis, Missouri, Saunders Elsevier Inc.
- Fusaro, M., Gallieni, M., Porta, C., Nickolas, T. L., Khairallah, P. (2020). Vitamin K effects in human health: new insights beyond bone and cardiovascular health. *Journal of Nephrology*, 33(2), 239–249. doi:10.1007/s40620-019-00685-0
- Fukazawa, H., Yamamoto, K., Ikeda, U., Shimada, K. (1998). Effect of mitral regurgitation on coagulation activity in atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*, 81(1), 93–96. doi:10.1016/s0002-9149(97)00856-4
- Gaasch, W. H. (1994). Diagnosis and treatment of heart failure based on left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 271(16), 1276-1280. doi:10.1001/jama.271.16.1276
- Gavazza, A., Fruganti, A., Turinelli, V., Marchegiani, A., Spaterna, A., Tesei, B., Rossi, G., Cerquetella, M. (2020). Canine Traditional Laboratory Tests and Cardiac Biomarkers. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 320. doi:10.3389/fvets.2020.00320
- Gertz, Z. M., Raina, A., Saghy, L., Zado, E. S., Callans, D. J., Marchlinski, F. E., ... Silvestry, F. E. (2011). Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(14), 1474–1481. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.032

- Glasson, J. R., Komeda, M., Daughters, G. T., Niczyporuk, M. A., Bolger, A. F., Ingels, N. B., Miller, D. C. (1996). Three-dimensional regional dynamics of the normal mitral annulus during left ventricular ejection. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *111*(3), 574-585. doi: 10.1016/S0022-5223(96)70309-4
- Goetze, J. P., Gore, A., Møller, C. H., Steinbrüchel, D. A., Rehfeld, J. F., Nielsen, L. B. (2004). Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *18*(15), 1928–1930. doi:10.1096/fj.03-1336fje
- Gomes, A. V., Potter, J. D., Szczesna-Cordary, D. (2002). The role of troponins in muscle contraction. *IUBMB life*, *54*(6), 323–333. doi:10.1080/15216540216037
- Gouni, V., Serres, F. J., Pouchelon, J. L., Tissier, R., Lefebvre, H. P., Nicolle, A. P., ... Chetboul, V. (2007). Quantification of mitral valve regurgitation in dogs with degenerative mitral valve disease by use of the proximal isovelocity surface area method. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *231*(3), 399-406. doi: 10.2460/javma.231.3.399
- Goyal, A., Aggarwal, P., Shrivastava, A., Pandit, B. N., Mukhopadhyay, S., Yusuf, J., Trehan, V. K. (2021). Effect of Mitral Regurgitation on Systemic Coagulation Activity in Rheumatic Heart Disease as Assessed by D-dimer Levels. *Cureus*, *13*(9), e17839. doi:10.7759/cureus.17839
- Grande-Allen, K. J., Calabro, A., Gupta, V., Wight, T. N., Hascall, V. C., Vesely, I. (2004). Glycosaminoglycans and proteoglycans in normal mitral valve leaflets and chordae: association with regions of tensile and compressive loading. *Glycobiology*, *14*(7), 621-633. doi: 10.1093/glycob/cwh076
- Grossman, W., Paulus, W. J. (2013). Myocardial stress and hypertrophy: a complex interface between biophysics and cardiac remodeling. *The Journal of Clinical Investigation*, *123*(9), 3701-3703. doi:10.1172/JCI69830
- Guglielmini, C., Goncalves Sousa, M., Baron Toaldo, M., Valente, C., Bentivoglio, V., Mazzoldi, C., ... Poser, H. (2020). Prevalence and risk factors for atrial fibrillation in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *34*(6), 2223–2231. doi:10.1111/jvim.15927

- Guler, M. T., Isiksacan, Z., Serhatlioglu, M., Elbuken, C. (2018). Self-powered disposable prothrombin time measurement device with an integrated effervescent pump. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 273, 350-357. doi: 10.1016/j.snb.2018.06.042
- Gullo, L., Cavicchi, L., Tomassetti, P., Spagnolo, C., Freyrie, A., D'Addato, M. (1996). Effects of ischemia on the human pancreas. *Gastroenterology*, 111(4), 1033-1038. doi:10.1016/s0016-5085(96)70072-0
- Gustafsson, B. I., Hauso, O., Drozdov, I., Kidd, M., Modlin, I. M. (2008). Carcinoid heart disease. *International Journal of Cardiology*, 129(3), 318-324. doi:10.1016/j.ijcard.2008.02.019
- Hackert, T., Hartwig, W., Schneider, L., Strobel, O., Büchler, M. W., Werner, J. (2007). Ischemic acute pancreatitis: clinical features, diagnosis, therapy and outcome. *Pancreas*, 35(4), 406. doi:10.1097/01.mpa.0000297712.13843.c3
- Hadian, M., Corcoran, B. M., Bradshaw, J. P. (2010). Molecular changes in fibrillar collagen in myxomatous mitral valve disease. *Cardiovascular Pathology : the Official Journal of the Society for Cardiovascular Pathology*, 19(5), e141–e148. doi:10.1016/j.carpath.2009.05.001
- Hadian, M., Corcoran, B. M., Han, R. I., Grossmann, J. G., Bradshaw, J. P. (2007). Collagen organization in canine myxomatous mitral valve disease: an x-ray diffraction study. *Biophysical Journal*, 93(7), 2472–2476. doi:10.1529/biophysj.107.107847
- Hägström, J., Boswood, A., O'Grady, M., Jöns, O., Smith, S., Swift, S., ... DiFruscia, R. (2008). Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: the QUEST study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(5), 1124–1135. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0150.x
- Hägström, J., Kwart, C., Hansson, K. (1995). Heart sounds and murmurs: changes related to severity of chronic valvular disease in the Cavalier King Charles spaniel. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 9(2), 75-85. doi:10.1111/j.1939-1676.1995.tb03276.x
- Hägström, J., Kwart, C., Pedersen, Hd. (2005). Acquired Valvular Disease. In S.J Ettinger, E.C Feldman (Eds), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (6th edn. pp. 1022-1039). St Louis: Elsevier.

- Häggsström, J., Pedersen, H. D., Kwart, C. (2004). New insights into degenerative mitral valve disease in dogs. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 34(5), 1209–1226. doi:10.1016/j.cvsm.2004.05.002
- Hamilton-Elliott, J., Ambrose, E., Christley, R., Dukes-McEwan, J. (2018). White blood cell differentials in dogs with congestive heart failure (CHF) in comparison to those in dogs without cardiac disease. *The Journal of Small Animal Practice*, 59(6), 364–372. doi:10.1111/jsap.12809
- Han, D., Choi, R., Hyun, C. (2015). Canine pancreatic-specific lipase concentrations in dogs with heart failure and chronic mitral valvular insufficiency. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(1), 180-183. doi: 10.1111/jvim.12521
- Han, D., Lee, D. G., Jung, D. I. (2018). Echocardiographic evaluation of heart failure in dogs with myxomatous mitral valve disease: a retrospective study. *Journal of Biomedical and Translational Research*, 19(4), 79-85. doi:10.12729/jbtr.2018.19.4.079
- Han, H. J., Kim, J. H. (2022). Correlation Between D-Dimer Concentrations and Thromboelastography in Dogs With Critical Illness: A Retrospective, Cross-Sectional Study. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 844022. doi:10.3389/fvets.2022.844022
- Hansson, K., Häggsström, J., Kwart, C., Lord, P. (2002). Left atrial to aortic root indices using two-dimensional and M-mode echocardiography in cavalier King Charles spaniels with and without left atrial enlargement. *Veterinary Radiology Ultrasound*, 43(6), 568–575. doi:10.1111/j.1740-8261.2002.tb01051.x
- Hariri, E., Kassis, N., Iskandar, J. P., Schurgers, L. J., Saad, A., Abdelfattah, O., ... Kapadia, S. (2021). Vitamin K₂-a neglected player in cardiovascular health: a narrative review. *Open Heart*, 8(2), e001715. doi:10.1136/openhrt-2021-001715
- Haritha, S. G. (2020). Pericardial Effusion in Dogs. In B.S. Oppong, M. Saravanan, R.K. Adosraku, P.K. Ramkumar (Eds.), *Veterinary Medicine and Pharmaceuticals* (pp. 145-159). IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.89051
- Hezzell, M. J., Boswood, A., Chang, Y. M., Moonarmart, W., Souttar, K., Elliott, J. (2012a). The combined prognostic potential of serum high-sensitivity cardiac troponin I and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in dogs with degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(2), 302-311. doi:10.1111/j.1939-1676.2012.00894.x

- Hezzell, M. J., Boswood, A., Moonarmart, W., Elliott, J. (2012b). Selected echocardiographic variables change more rapidly in dogs that die from myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology: the Official Journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 14(1), 269–279. doi:10.1016/j.jvc.2012.01.009
- Higgins, C. B., Vatner, S. F., Franklin, D., Braunwald, E. (1973). Extent of regulation of the heart's contractile state in the conscious dog by alteration in the frequency of contraction. *The Journal of Clinical Investigation*, 52(5), 1187-1194. doi:10.1172/JCI107285
- Ho S. Y. (2002). Anatomy of the mitral valve. *Heart (British Cardiac Society)*, 88(4), iv5–iv10. doi:10.1136/heart.88.suppl_4.iv5
- Hogan, D. F. (2004). *Congestive Heart Failure in the Dog. Clinician's Brief*. <https://files.brief.vet/migration/article/2713/congestive-heart-2713-article.pdf>
adresinden erişildi.
- Hogehuis, J., Voors, A. A., Jaarsma, T., Hillege, H. L., Boomsma, F., van Veldhuisen, D. J. (2005). Influence of age on natriuretic peptides in patients with chronic heart failure: a comparison between ANP/NT-ANP and BNP/NT-proBNP. *European Journal of Heart Failure*, 7(1), 81–86. doi:10.1016/j.ejheart.2004.03.014
- Hondo, T., Okamoto, M., Kawagoe, T., Yamane, T., Karakawa, S., Yamagata, T., ... Kajiya, G. (1997). Effects of volume loading on pulmonary venous flow and its relation to left atrial functions. *Japanese Circulation Journal*, 61(12), 1015–1020. doi:10.1253/jcj.61.1015
- Horwich, T. B., Fonarow, G. C., Hamilton, M. A., MacLellan, W. R., Borenstein, J. (2002). Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 39(11), 1780–1786. doi:10.1016/s0735-1097(02)01854-5
- Höllmer, M., Willesen, J. L., Tolver, A., Koch, J. (2017). Left atrial volume and function in dogs with naturally occurring myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology: the Official Journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 19(1), 24–34. doi:10.1016/j.jvc.2016.08.006

- Hung., J. (2007). Quantification of valvular regurgitation. In: C.M. Otto (Ed), *The Practice of Clinical Echocardiography* (pp. 405–429). Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Hyun, C., Lavulo, L. (2011). Calcium related genes in dogs as potential cardiac biomarkers for the detection of chronic mitral valve disease. *Recent Patents on Biomarkers*, 1(1), 68-80. doi:10.2174/2210309011101010068
- International Small Animal Cardiac Health Council [ISACHC]. (1994). *Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Small Animals. ISACHC Publication*, 5.
- Jacobs, G. J., Calvert, C. A., Mahaffey, M. B., Hall, D. G. (1995). Echocardiographic detection of flail left atrioventricular valve cusp from ruptured chordae tendineae in 4 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 9(5), 341-346. doi:10.1111/j.1939-1676.1995.tb01095.x
- Jacquet-Davis, P. (1995). Mitral valve prolapse. *Primary Care Update for Ob/Gyns*, 2(1), 1-5. doi: 10.1016/1068-607X(94)00047-9
- Jarcho, S. (1975). Experiments on heart valves (1908) by Harvey Cushing and JRB Branch. *The American Journal of Cardiology*, 36(4), 506-508. doi: 10.1016/0002-9149(75)90902-9
- Jeong, C., Seo, M., Chang, O., Park, J., Park, C. (2022). Assessment of coagulation function by thromboelastography in dogs with mitral valve insufficiency. *Korean Journal of Veterinary Service*, 45, 55-61. doi:10.7853/kjvs.2022.45.1.55
- Johnson, E. D., Schell, J. C., Rodgers, G. M. (2019). The D-dimer assay. *American Journal of Hematology*, 94(7), 833-839. doi: 10.1002/ajh.25482
- Kaesler, N., Magdeleyns, E., Herfs, M., Schettgen, T., Brandenburg, V., Fliser, D., ... Krüger, T. (2014). Impaired vitamin K recycling in uremia is rescued by vitamin K supplementation. *Kidney International*, 86(2), 286–293. doi:10.1038/ki.2013.530
- Katayama, K., Tajimi, T., Guth, B. D., Matsuzaki, M., Lee, J. D., Seitelberger, R., Peterson, K. L. (1988). Early diastolic filling dynamics during experimental mitral regurgitation in the conscious dog. *Circulation*, 78(2), 390-400. doi: 10.1161/01.CIR.78.2.390
- Katz, A. M. (1990). Cardiomyopathy of overload: a major determinant of prognosis in congestive heart failure. *New England Journal of Medicine*, 322(2), 100-110. doi:10.1056/NEJM199001113220206

- Katz, A. M. (2011). The contractile proteins. In A.M. Katz (Ed.), *Physiology of the Heart* (pp. 88-106). Philadelphia (PA): Lippincott, Williams and Wilkins.
- Keene, B. W., Atkins, C. E., Bonagura, J. D., Fox, P. R., Häggström, J., Fuentes, V. L., ... Uechi, M. (2019). ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(3), 1127–1140. doi:10.1111/jvim.15488
- Keller, J., Layer, P. (2014). The Pathophysiology of Malabsorption. *Viszeralmedizin*, 30(3), 150–154. doi:10.1159/000364794
- Kihara, Y., Sasayama, S., Miyazaki, S., Onodera, T., Susawa, T., Nakamura, Y., ... Kawai, C. (1988). Role of the left atrium in adaptation of the heart to chronic mitral regurgitation in conscious dogs. *Circulation Research*, 62(3), 543–553. doi:10.1161/01.res.62.3.543
- Kittleson, M. D., Brown, W. A. (2003). Regurgitant fraction measured by using the proximal isovelocity surface area method in dogs with chronic myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(1), 84-88. doi:10.1111/j.1939-1676.2003.tb01327.x
- Klein, S., Nolte, I., Granados-Soler, J. L., Lietz, P., Sehn, M., Raue, J. F., ... Bach, J. P. (2022). Evaluation of new and old biomarkers in dogs with degenerative mitral valve disease. *BMC Veterinary Research*, 18(1), 256. doi:10.1186/s12917-022-03343-z
- Klement, P., Feindel, C. M., Scully, H. E., Mesher, E., Klement, G., Del Nido, P., Wilson, G. J. (1987). Mitral valve replacement in dogs. Surgical technique and postoperative management. *Veterinary surgery: VS*, 16(3), 231–237. doi:10.1111/j.1532-950x.1987.tb00944.x
- Kogure, K. (1980). Pathology of chronic mitral valvular disease in the dog. *The Japanese Journal of Veterinary Science*, 42(3), 323-335. https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms1939/42/3/42_3_323/_pdf adresinden erişildi.
- Komamura, K., Shannon, R. P., Ihara, T., Shen, Y. T., Mirsky, I., Bishop, S. P., Vatner, S. F. (1993). Exhaustion of Frank-Starling mechanism in conscious dogs with heart failure. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 265(4), H1119-H1131. doi: 10.1152/ajpheart.1993.265.4.H1119
- Korte, W., Clarke, S., Lefkowitz, J. B. (2000). Short activated partial thromboplastin times are related to increased thrombin generation and an increased risk for

thromboembolism. *American Journal of Clinical Pathology*, 113(1), 123–127.
doi:10.1309/g98j-ana9-rmnc-xlyu

- Kvart, C. ve Häggström, J. (2005). Acquired valvular heart disease. In S.J. Ettinger, E.C. Feldman (Eds), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (pp. 1022-1039). Philadelphia: WB Saunders.
- Kvart, C., Häggström, J., Pedersen, H. D., Hansson, K., Eriksson, A., Järvinen, A. K., ... Corfitzen, J. (2002). Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16(1), 80–88. doi:10.1111/j.1939-1676.2002.tb01610.x
- Lacerda, C. M., MacLea, H. B., Kisiday, J. D., Orton, E. C. (2012). Static and cyclic tensile strain induce myxomatous effector proteins and serotonin in canine mitral valves. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 223-230. doi:10.1016/j.jvc.2011.12.002
- Lam, C., Gavaghan, B. J., Meyers, F. E. (2021). Radiographic quantification of left atrial size in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(2), 747–754. doi:10.1111/jvim.16073
- Langhorn, R., Willesen, J. L. (2016). Cardiac Troponins in Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(1), 36–50. doi:10.1111/jvim.13801
- Larouche-Lebel, É., Loughran, K. A., Oyama, M. A. (2019). Echocardiographic indices and severity of mitral regurgitation in dogs with preclinical degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), 489–498. doi:10.1111/jvim.15461
- Latif, N., Sarathchandra, P., Taylor, P. M., Antoniow, J., Yacoub, M. H. (2005). Localization and pattern of expression of extracellular matrix components in human heart valves. *The Journal of Heart Valve Disease*, 14(2), 218-227.
- Ledsome, J. R., Wilson, N., Courneya, C. A., Rankin, A. J. (1985). Release of atrial natriuretic peptide by atrial distension. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 63(6), 739–742. doi:10.1139/y85-121
- Lees, J. S., Mark, P. B., Witham, M. D. (2021). Vitamin K and vascular calcification. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 30(4), 430–436. doi:10.1097/MNH.0000000000000712

- Lehmkuhl, L. B., Ware, W. A., Bonagura, J. D. (1994). Mitral stenosis in 15 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 8(1), 2–17. doi:10.1111/j.1939-1676.1994.tb03190.x
- Lewis, T., Swift, S., Woolliams, J. A., Blott, S. (2011). Heritability of premature mitral valve disease in Cavalier King Charles spaniels. *The Veterinary Journal*, 188(1), 73-76. doi: 10.1016/j.tvjl.2010.02.016
- Li, X., Chen, C., Gan, F., Wang, Y., Ding, L., Hua, W. (2014). Plasma NT pro-BNP, hs-CRP and big-ET levels at admission as prognostic markers of survival in hospitalized patients with dilated cardiomyopathy: a single-center cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 14, 67. doi:10.1186/1471-2261-14-67
- Lin, Y. L., Hsu, B. G. (2022). Vitamin K and vascular calcification in chronic kidney disease: An update of current evidence. *Tzu Chi Medical Journal*, 35(1), 44–50. doi:10.4103/tcmj.tcmj_100_22
- Ljungvall, I., Häggström, J. (2017). Adult-onset valvular heart disease. In S.J. Ettinger, E. C. Feldman, E. Coté (Eds), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (pp. 1265-1269), St. Louis: Elsevier.
- Ljungvall, I., Häggström, J. (2023). Myxomatous Valvular Disease. In C. Bussadori (Ed.), *Textbook of Cardiovascular Medicine in Dogs and Cats* (pp. 638-702). Edizioni LSWR.
- Ljungvall, I., Höglund, K., Carnabuci, C., Tidholm, A., Häggström, J. (2011). Assessment of global and regional left ventricular volume and shape by real-time 3-dimensional echocardiography in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(5), 1036-1043. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.0774.x
- Ljungvall, I., Höglund, K., Lilliehöök, I., Oyama, M. A., Tidholm, A., Tvedten, H., Häggström, J. (2013). Serum serotonin concentration is associated with severity of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(5), 1105–1112. doi:10.1111/jvim.12137
- Ljungvall, I., Höglund, K., Tidholm, A., Olsen, L. H., Borgarelli, M., Venge, P., Häggström, J. (2010). Cardiac troponin I is associated with severity of myxomatous mitral valve disease, age, and C-reactive protein in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(1), 153–159. doi:10.1111/j.1939-1676.2009.0428.x

- Lord, P., Hansson, K., Kwart, C., Häggström, J. (2010). Rate of change of heart size before congestive heart failure in dogs with mitral regurgitation. *The Journal of Small Animal Practice*, 51(4), 210–218. doi:10.1111/j.1748-5827.2010.00910.x
- Luo, X. H., Zhao, L. L., Yuan, L. Q., Wang, M., Xie, H., Liao, E. Y. (2009). Development of arterial calcification in adiponectin-deficient mice: adiponectin regulates arterial calcification. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 24(8), 1461–1468 doi: 10.1359/jbmr.090227
- Macdonald, K. (2010). Infective endocarditis in dogs: diagnosis and therapy. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 40(4), 665–684. doi:10.1016/j.cvsm.2010.03.010
- MacDonald, K. A., Cagney, O., Magne, M. L. (2009). Echocardiographic and clinicopathologic characterization of pericardial effusion in dogs: 107 cases (1985–2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(12), 1456–1461. doi: 10.2460/javma.235.12.1456
- Mackman N. (2008). Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*, 451(7181), 914–918. doi:10.1038/nature06797
- Mackman N. (2012). New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *The Journal of Clinical Investigation*, 122(7), 2331–2336. doi:10.1172/JCI60229
- Madsen, M. B., Olsen, L. H., Häggström, J., Höglund, K., Ljungvall, I., Falk, T., ... Fredholm, M. (2011). Identification of 2 loci associated with development of myxomatous mitral valve disease in Cavalier King Charles Spaniels. *The Journal of Heredity*, 102 (Suppl 1), 62–67. doi:10.1093/jhered/esr041
- Malcolm, E. L., Visser, L. C., Phillips, K. L., Johnson, L. R. (2018). Diagnostic value of vertebral left atrial size as determined from thoracic radiographs for assessment of left atrial size in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 253(8), 1038–1045. doi:10.2460/javma.253.8.1038
- Marciniak, A., Claus, P., Sutherland, G. R., Marciniak, M., Karu, T., Baltabaeva, A., ... Jahangiri, M. (2007). Changes in systolic left ventricular function in isolated mitral regurgitation. A strain rate imaging study. *European Heart Journal*, 28(21), 2627–2636. doi:10.1093/eurheartj/ehm072

- Marcucci, R., Gori, A. M., Giannotti, F., Baldi, M., Verdiani, V., Del Pace, S., ... Abbate, R. (2006). Markers of hypercoagulability and inflammation predict mortality in patients with heart failure. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 4(5), 1017–1022. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01916.x
- Marijon, E., Mirabel, M., Celermajer, D. S., Jouven, X. (2012). Rheumatic heart disease. *The Lancet*, 379(9819), 953-964. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61171-9
- Mastroroberto, P., Chello, M., Perticone, F. (1996). Elevated circulating levels of von Willebrand factor and D-dimer in patients with heart failure and mechanical prosthesis. *Scandinavian Journal of Thoracic And Cardiovascular Surgery*, 30(2), 77-81. doi: 10.3109/14017439609107246
- Mattin, M. J., Boswood, A., Church, D. B., Brodbelt, D. C. (2019). Prognostic factors in dogs with presumed degenerative mitral valve disease attending primary-care veterinary practices in the United Kingdom. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), 432–444. doi:10.1111/jvim.15251
- Mattin, M. J., Boswood, A., Church, D. B., López-Alvarez, J., McGreevy, P. D., O'Neill, D. G., ... Brodbelt, D. C. (2015). Prevalence of and risk factors for degenerative mitral valve disease in dogs attending primary-care veterinary practices in England. *Journal Of Veterinary Internal Medicine*, 29(3), 847–854. doi:10.1111/jvim.12591
- Mazur, W., Nagueh, S. F. (2001). Echocardiographic evaluation of mitral regurgitation. *Current Opinion in Cardiology*, 16(4), 246-250. doi: 10.1097/00001573-200107000-00005
- McCabe, K. M., Adams, M. A., Holden, R. M. (2013a). Vitamin K status in chronic kidney disease. *Nutrients*, 5(11), 4390-4398. doi: 10.3390/nu5114390
- McCabe, K. M., Booth, S. L., Fu, X., Shobeiri, N., Pang, J. J., Adams, M. A., Holden, R. M. (2013b). Dietary vitamin K and therapeutic warfarin alter the susceptibility to vascular calcification in experimental chronic kidney disease. *Kidney International*, 83(5), 835–844. doi:10.1038/ki.2012.477
- McCutcheon, K., Manga, P. (2018). Left ventricular remodelling in chronic primary mitral regurgitation: implications for medical therapy. *Cardiovascular Journal of Africa*, 29(1), 51–65. doi:10.5830/CVJA-2017-009

- Menciotti, G., Borgarelli, M. (2017). Review of diagnostic and therapeutic approach to canine myxomatous mitral valve disease. *Veterinary Sciences*, 4(4), 47. doi:10.3390/vetsci4040047
- Menegazzo, L., Bussadori, C., Chiavegato, D., Quintavalla, C., Bonfatti, V., Guglielmini, C., ... Carnier, P. (2012). The relevance of echocardiography heart measures for breeding against the risk of subaortic and pulmonic stenosis in Boxer dogs. *Journal of Animal Science*, 90(2), 419-428. doi:10.2527/jas.2011-4018
- Michailidis, T., Karakanas, A., Schizas, N., Keryttopoulos, P. (2022). Vitamin K Deficiency and Vascular Calcification. Is There Any Evidence about Its Impact on Coronary Artery Disease? In: In H. Kagechika H. Shirakawa (Eds.), *Vitamin K - Recent Topics on the Biology and Chemistry* (pp. 93-106). IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.99335
- Michelson A. D. (2004). Platelet function testing in cardiovascular diseases. *Circulation*, 110(19), e489–e493. doi:10.1161/01.CIR.0000147228.29325.F9
- Miller MW, Sisson D. (1999). Infective endocarditis. In P.R. Fox, D. Sisson, S. Moise (Eds), *Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice*. (pp. 567-580). Philadelphia: WB Saunders.
- Monreal, L. (2003). D-dimer as a new test for the diagnosis of DIC and thromboembolic disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(6), 757-759. doi: 10.1111/j.1939-1676.2003.tb02512.x
- Morgan, K. R. S., Monteith, G., Raheb, S., Colpitts, M., Fonfara, S. (2020). Echocardiographic parameters for the assessment of congestive heart failure in dogs with myxomatous mitral valve disease and moderate to severe mitral regurgitation. *Veterinary Journal*, 263, 105518. doi:10.1016/j.tvjl.2020.105518
- Morrone, D., Morrone, V. (2018). Acute Pulmonary Embolism: Focus on the Clinical Picture. *Korean Circulation Journal*, 48(5), 365–381. doi:10.4070/kcj.2017.0314
- Morshed, K. N., Bark Jr, D., Forleo, M., Dasi, L. P. (2014). Theory to predict shear stress on cells in turbulent blood flow. *PLoS One*, 9(8), e105357. doi:10.1371/journal.pone.0105357
- Mow, T., Pedersen, H. D. (1999). Increased endothelin-receptor density in myxomatous canine mitral valve leaflets. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 34(2), 254-260. doi: 10.1097/00005344-199908000-00011

- Muzzi, R. A., de Araújo, R. B., Muzzi, L. A., Pena, J. L., Silva, E. F. (2003). Regurgitant jet area by Doppler color flow mapping: quantitative assessment of mitral regurgitation severity in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 5(2), 33-38. doi: 10.1016/S1760-2734(06)70050-9
- Nakagawa, O., Ogawa, Y., Itoh, H., Suga, S., Komatsu, Y., Kishimoto, I., ... Nakao, K. (1995). Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload. *The Journal of Clinical Investigation*, 96(3), 1280–1287. doi:10.1172/JCI118162
- Nakamura, K., Kawamoto, S., Osuga, T., Morita, T., Sasaki, N., Morishita, K., ... Takiguchi, M. (2017). Left Atrial Strain at Different Stages of Myxomatous Mitral Valve Disease in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(2), 316–325. doi:10.1111/jvim.14660
- Neema, P. K., Rathod, R. C. (2012). Pulmonary artery hypertension in mitral stenosis: Role of right ventricular stroke volume, atrio-ventricular compliance, and pulmonary venous compliance. *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology*, 28(2), 261–262. doi:10.4103/0970-9185.94916
- Nelson O. L. (2005). Use of the D-dimer assay for diagnosing thromboembolic disease in the dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 41(3), 145–149. doi:10.5326/0410145
- Nelson, O. L., Andreasen, C. (2003). The utility of plasma D-dimer to identify thromboembolic disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(6), 830-834. doi: 10.1111/j.1939-1676.2003.tb02522.x
- Neri Serneri, G. G., Prisco, D., Martini, F., Gori, A. M., Brunelli, T., Poggesi, L., ... Abbate, R. (1997). Acute T-cell activation is detectable in unstable angina. *Circulation*, 95(7), 1806–1812. doi:10.1161/01.cir.95.7.1806
- Neto, F. L., Marques, L. C., Aiello, V. D. (2018). Myxomatous degeneration of the mitral valve. *Autopsy Case Reports*, 8(4). doi:10.4322/acr.2018.058
- Ng, V. L. (2009). Prothrombin time and partial thromboplastin time assay considerations. *Clinics in Laboratory Medicine*, 29(2), 253–263. doi:10.1016/j.cll.2009.05.002

- Nicolle, A. P., Chetboul, V., Allerheiligen, T., Pouchelon, J. L., Gouni, V., Tessier-Vetzel, D., ... Lefebvre, H. P. (2007). Azotemia and glomerular filtration rate in dogs with chronic valvular disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *21*(5), 943–949. doi:10.1892/0891-6640(2007)21[943:aagfri]2.0.co;2
- Nielsen, S. L., Timek, T. A., Green, G. R., Dagum, P., Daughters, G. T., Hasenkam, J. M., ... Miller, D. C. (2003). Influence of anterior mitral leaflet second-order chordae tendineae on left ventricular systolic function. *Circulation*, *108*(4), 486-491. doi:10.1161/01.CIR.0000080504.70265.05
- Nishida M, Kagawa Y, Mizukoshi T, et al. (2012). Post-mortem evaluation of expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) used in mitral valve repair in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology: the Official Journal of the European Society of Veterinary Cardiology*. Mar;14(1):307-312. doi: 10.1016/j.jvc.2011.11.004.
- Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., 3rd, Guyton, R. A., ... ACC/AHA Task Force Members (2014). 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, *129*(23), 2440–2492. doi:10.1161/CIR.0000000000000029
- O’Neil, J., Scarrott, B., Svalheim, R. A., Elliott, J., Hodges, S. J. (2017). Vitamin K2 in Animal Health: An Overview. In: J. O. Gordeladze (Ed.), *Vitamin K2 - Vital for Health and Wellbeing* (pp. 215-236)InTech. doi: 10.5772/63901
- Obadia, J. F., Casali, C., Chassignolle, J. F., Janier, M. (1997). Mitral subvalvular apparatus: different functions of primary and secondary chordae. *Circulation*, *96*(9), 3124–3128. doi:10.1161/01.cir.96.9.3124
- O’Gara, P., Sugeng, L., Lang, R., Sarano, M., Hung, J., Raman, S., ... Vannan, M. (2008). The role of imaging in chronic degenerative mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology, Cardiovascular Imaging*, *1*(2), 221–237. doi:10.1016/j.jcmg.2008.01.011
- Olsen, L. H., Fredholm, M., Pedersen, H. D. (1999). Epidemiology and inheritance of mitral valve prolapse in Dachshunds. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *13*(5), 448–456. doi:10.1892/0891-6640(1999)013<0448:eaiomv>2.3.co;2

- Olsen, L. H., Häggström, J., Petersen, H. D. (2010). Acquired valvular heart disease. In S.J. Ettinger, E. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (pp. 1299-1319). Philadelphia: W.B. Saunders.
- Olsen, L. H., Martinussen, T., Pedersen, H. D. (2003). Early echocardiographic predictors of myxomatous mitral valve disease in dachshunds. *Veterinary Record*, *152*(10), 293-297. doi: 10.1136/vr.152.10.293
- Orton, E. C. (2012). Mitral valve degeneration: Still more questions than answers. *Journal of Veterinary Cardiology: The Official Journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, *14*(1), 3-5. doi: 10.1016/j.jvc.2012.02.003
- Orton, E. C., Lacerda, C. M., MacLea, H. B. (2012). Signaling pathways in mitral valve degeneration. *Journal of Veterinary Cardiology*, *14*(1), 7-17. doi:10.1016/j.jvc.2011.12.001
- Orton, E., Hackett, T., Mama, K.R., Boon, J. (2005). Technique and outcome of mitral valve replacement in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *226*(9), 1508-1511. doi: 10.2460/JAVMA.2005.226.1508
- Otto, C. M., Nishimura, R. A., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., 3rd, Gentile, F., ... Toly, C. (2021). 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, *143*(5), 72–227. doi:10.1161/CIR.0000000000000923
- Oyama M. A. (2013). Using cardiac biomarkers in veterinary practice. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, *43*(6), 1261–1266. doi:10.1016/j.cvsm.2013.07.010
- Oyama, M. A., Levy, R. J. (2010). Insights into serotonin signaling mechanisms associated with canine degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *24*(1), 27–36. doi:10.1111/j.1939-1676.2009.0411.x
- Oyama, M. A., Fox, P. R., Rush, J. E., Rozanski, E. A., Lesser, M. (2008). Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *232*(10), 1496–1503. doi:10.2460/javma.232.10.1496

- Oyama, M. A., Sisson, D. D., Bulmer, B. J., Constable, P. D. (2004). Echocardiographic estimation of mean left atrial pressure in a canine model of acute mitral valve insufficiency. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(5), 667-672. doi:10.1111/j.1939-1676.2004.tb02604.x
- Palta, S., Saroa, R., Palta, A. (2014). Overview of the coagulation system. *Indian Journal of Anaesthesia*, 58(5), 515–523. doi:10.4103/0019-5049.144643
- Pasipoularides A. (2013). Right and left ventricular diastolic pressure-volume relations: a comprehensive review. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 6(2), 239–252. doi:10.1007/s12265-012-9424-1
- Patowary, P., Phukan, A., Baishya, C. B., Barman, U., Das, A., Tamuly, S. (2022). Evaluation of Hematological and Serum Biochemical Alterations in Dogs Affected with Congestive Heart Failure. *Indian Journal of Animal Research*. 56(8): 941-944. doi: 10.18805/IJAR.B-4883.
- Peddle, G. D., Buchanan, J. W. (2010). Acquired atrial septal defects secondary to rupture of the atrial septum in dogs with degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology: the Official Journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 12(2), 129–134. doi:10.1016/j.jvc.2010.03.002
- Pedersen, H. D., Häggström, J. (2000). Mitral valve prolapse in the dog: a model of mitral valve prolapse in man. *Cardiovascular Research*, 47(2), 234-243. doi:10.1016/s0008-6363(00)00113-9
- Pedersen, H. D., Kristensen, B. Ø., Nørby, B., Lorentzen, K. A. (1996). Echocardiographic study of mitral valve prolapse in Dachshunds. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 43(1-10), 103-110.
- Pedersen, H. D., Lorentzen, K. A., Kristensen, B. O. (1999). Echocardiographic mitral valve prolapse in cavalier King Charles spaniels: epidemiology and prognostic significance for regurgitation. *The Veterinary Record*, 144(12), 315–320. doi:10.1136/vr.144.12.315
- Penninck, D., d'Anjou, M. A. (2015). *Atlas of Small Animal Ultrasonography*. John Wiley Sons.
- Perloff, J. K., Roberts, W. C. (1972). The mitral apparatus. Functional anatomy of mitral regurgitation. *Circulation*, 46(2), 227–239. doi:10.1161/01.cir.46.2.227

- Pfister, R., Sharp, S. J., Luben, R., Wareham, N. J., Khaw, K. T. (2012). Differential white blood cell count and incident heart failure in men and women in the EPIC-Norfolk study. *European Heart Journal*, 33(4), 523–530. doi:10.1093/eurheartj/ehr457
- Proudfoot, D., Shanahan, C. M. (2006). Molecular mechanisms mediating vascular calcification: role of matrix Gla protein. *Nephrology*, 11(5), 455-461. doi: 10.1111/j.1440-1797.2006.00660.x
- Gugjoo, M. B., Saxena, A. C., Hoque, M., Zama, M. M. S. (2014). M-mode echocardiographic study in dogs. *African Journal of Agricultural Research* (9), 387-396. 10.5897/AJAR2013.7867.
- Polizopoulou, Z. S., Koutinas, C. K., Cerón, J. J., Tvariionaviciute, A., Martínez-Subiela, S., Dasopoulou, A., ... O'Brien, P. J. (2015). Correlation of serum cardiac troponin I and acute phase protein concentrations with clinical staging in dogs with degenerative mitral valve disease. *Veterinary Clinical Pathology*, 44(3), 397–404. doi:10.1111/vcp.12278
- Pomerance, A., Whitney, J. C. (1970). Heart valve changes common to man and dog: a comparative study. *Cardiovascular Research*, 4(1), 61-66. doi:10.1093/cvr/4.1.61
- Poterucha, T. J., Kochav, J., O'Connor, D. S., Rosner, G. F. (2019). Cardiac tumors: clinical presentation, diagnosis, and management. *Current Treatment Options in Oncology*, 20, 1-15. doi: 10.1007/s11864-019-0662-1
- Prihirunkit, K., Sastravaha, A., Lekcharoensuk, C., Chanloinapha, P. (2014). Hemostatic Markers in Congestive Heart Failure Dogs with Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Medicine*, 2014, 589873. doi:10.1155/2014/589873
- Prošek, R., Ettinger, S. J., (2010) Biomarkers of cardiovascular disease. In S.J. Ettinger, E. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine Expert Consult* (pp. 1187–1196). St. Louis (MO): Saunders Elsevier.
- Pumarola, M., Brevik, L., Badiola, J., Vargas, A., Domingo, M., Ferrer, L. (1991). Canine leishmaniasis associated with systemic vasculitis in two dogs. *Journal of Comparative Pathology*, 105(3), 279-286. doi:10.1016/s0021-9975(08)80196-x
- Rasmussen, C. E., Falk, T., Zois, N. E., Moesgaard, S. G., Häggström, J., Pedersen, H. D., ... Olsen, L. H. (2012). Heart rate, heart rate variability, and arrhythmias in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(1), 76–84. doi:10.1111/j.1939-1676.2011.00842.x

- Rasmussen, K. L., Philips, M., Tripodi, A., Goetze, J. P. (2020). Unexpected, isolated activated partial thromboplastin time prolongation: A practical mini-review. *European Journal of Haematology*, 104(6), 519–525. doi:10.1111/ejh.13394
- Rauchhaus, M., Doehner, W., Francis, D. P., Davos, C., Kemp, M., Liebenthal, C., ... Anker, S. D. (2000). Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 102(25), 3060–3067. doi:10.1161/01.cir.102.25.3060
- Reece, W. O., Rowe, E. W. (2017). *Functional Anatomy and Physiology of Domestic Animals*. Wiley-Blackwell.
- Reimann, M. J., Ljungvall, I., Hillström, A., Møller, J. E., Hagman, R., Falk, T., ... Olsen, L. H. (2016). Increased serum C-reactive protein concentrations in dogs with congestive heart failure due to myxomatous mitral valve disease. *The Veterinary Journal*, 209, 113–118. doi:10.1016/j.tvjl.2015.12.006
- Rešetar Maslov, D., Farkaš, V., Rubić, I., Kuleš, J., Beletić, A., Beer Ljubić, B., ... Torti, M. (2023). Serum Proteomic Profiles Reflect the Stages of Myxomatous Mitral Valve Disease in Dogs. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(8), 7142. doi:10.3390/ijms24087142
- Riad, A., Weitmann, K., Herda, L. R., Empen, K., Gross, S., Nauck, M., ... Felix, S. B. (2013). Initial white blood cell count is an independent risk factor for survival in patients with dilated cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*, 168(2), 1207–1213. doi:10.1016/j.ijcard.2012.11.061
- Richards, J. M., Farrar, E. J., Kornreich, B. G., Moïse, N. S., Butcher, J. T. (2012). The mechanobiology of mitral valve function, degeneration, and repair. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 47-58. doi: 10.1016/j.jvc.2012.01.002
- Richter, E. W., Shehata, I. M., Elsayed-Awad, H. M., Klopman, M. A., Bhandary, S. P. (2022). Mitral Regurgitation in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 26(1):54-67. doi:10.1177/10892532211042827
- Riddel, J. P., Aouizerat, B. E., Miaskowski, C., Lillicrap, D. P. (2007). Theories of Blood Coagulation. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 24(3), 123-131. doi:10.1177/1043454206298693

- Rishniw, M., Erb, H. N. (2000). Evaluation of four 2-dimensional echocardiographic methods of assessing left atrial size in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(4), 429-435. doi: 10.1111/j.1939-1676.2000.tb02252.x
- Rudiger, A., Burckhardt, O. A., Harpes, P., Müller, S. A., Follath, F. (2006). The relative lymphocyte count on hospital admission is a risk factor for long-term mortality in patients with acute heart failure. *The American Journal of Emergency Medicine*, 24(4), 451–454. doi:10.1016/j.ajem.2005.10.010
- Rush, J. E., Lee, N. D., Freeman, L. M., Brewer, B. (2006). C-reactive protein concentration in dogs with chronic valvular disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(3), 635–639. doi: 10.1111/j.1939-1676.2006.tb02908.x
- Sadanaga, K. K., MacDonald, M. J., Buchanan, J. W. (1990). Echocardiography and surgery in a dog with left atrial rupture and hemopericardium. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 4(4), 216-221. doi:10.1111/j.1939-1676.1990.tb00900.x
- Saha, A., Bajpai, A., Krishna, V., Bhattacharya, S. (2021). Evolving paradigm of prothrombin time diagnostics with its growing clinical relevance towards cardio-compromised and COVID-19 affected population. *Sensors*, 21(8), 2636. doi:10.3390/s21082636
- Sakorafas, G. H., Tsiotos, G. G., Sarr, M. G. (2000). Ischemia/reperfusion-induced pancreatitis. *Digestive Surgery*, 17(1), 3-14. doi:10.1159/000018793
- Sánchez Salguero, X., Prandi, D., Llabrés-Díaz, F., Manzanilla, E. G., Bussadori, C. (2018). A radiographic measurement of left atrial size in dogs. *Irish Veterinary Journal*, 71, 25. doi:10.1186/s13620-018-0137-x
- Sbarouni, E., Bradshaw, A., Andreotti, F., Tuddenham, E., Oakley, C. M., Cleland, J. G. (1994). Relationship between hemostatic abnormalities and neuroendocrine activity in heart failure. *American Heart Journal*, 127(3), 607–612. doi:10.1016/0002-8703(94)90670-x
- Scheiber, D., Veulemans, V., Horn, P., Chatrou, M. L., Potthoff, S. A., Kelm, M., ... Westenfeld, R. (2015). High-Dose Menaquinone-7 Supplementation Reduces Cardiovascular Calcification in a Murine Model of Extrasosseous Calcification. *Nutrients*, 7(8), 6991–7011. doi:10.3390/nu7085318

- Schober, K. E., Fuentes, V. L. (2001). Effects of age, body weight, and heart rate on transmitral and pulmonary venous flow in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 62(9), 1447-1454. doi:10.2460/ajvr.2001.62.1447
- Schober, K. E., Hart, T. M., Stern, J. A., Li, X., Samii, V. F., Zekas, L. J., ... Bonagura, J. D. (2010). Detection of congestive heart failure in dogs by Doppler echocardiography. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(6), 1358-1368. doi:10.1111/j.1939-1676.2010.0592.x
- Schober, K. E., Hart, T. M., Stern, J. A., Li, X., Samii, V. F., Zekas, L. J., ... Bonagura, J. D. (2011). Effects of treatment on respiratory rate, serum natriuretic peptide concentration, and Doppler echocardiographic indices of left ventricular filling pressure in dogs with congestive heart failure secondary to degenerative mitral valve disease and dilated cardiomyopathy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 239(4), 468-479. doi:10.2460/javma.239.4.468
- Schober, K. E., Kirbach, B., Oechtering, G. (1999). Noninvasive assessment of myocardial cell injury in dogs with suspected cardiac contusion. *Journal of Veterinary Cardiology: the Official Journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 1(2), 17–25. doi:10.1016/S1760-2734(06)70030-3
- Schober, K. E., Stern, J. A., DaCunha, D. N., Pedraza-Toscano, A. M., Shemanski, D., Hamlin, R. L. (2008). Estimation of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in dogs with pacing-induced heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(3), 578–585. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0099.x
- Scopinaro, N., Gianetta, E., Civalleri, D., Bonalumi, U., Bachi, V. (1979). Bilio-pancreatic bypass for obesity: 1. An experimental study in dogs. *The British Journal of Surgery*, 66(9), 613–617. doi:10.1002/bjs.1800660905
- Serfass, P., Chetboul, V., Sampedrano, C. C., Nicolle, A., Benalloul, T., Laforge, H., ... Tissier, R. (2006). Retrospective study of 942 small-sized dogs: Prevalence of left apical systolic heart murmur and left-sided heart failure, critical effects of breed and sex. *Journal of Veterinary Cardiology: The Official Journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 8(1), 11–18. doi:10.1016/j.jvc.2005.10.001
- Serres, F. J., Chetboul, V., Tissier, R., Carlos Sampedrano, C., Gouni, V., Nicolle, A. P., Pouchelon, J. L. (2006). Doppler echocardiography-derived evidence of pulmonary arterial hypertension in dogs with degenerative mitral valve disease: 86 cases (2001-

2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(11), 1772–1778. doi:10.2460/javma.229.11.1772

Serres, F., Chetboul, V., Gouni, V., Tissier, R., Sampedrano, C. C., Pouchelon, J. L. (2007b). Diagnostic value of echo-Doppler and tissue Doppler imaging in dogs with pulmonary arterial hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(6), 1280-1289. doi: 10.1892/07-064.1

Serres, F., Chetboul, V., Tissier, R., Poujol, L., Gouni, V., Carlos Sampedrano, C., Pouchelon, J. L. (2008). Comparison of 3 ultrasound methods for quantifying left ventricular systolic function: correlation with disease severity and prognostic value in dogs with mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(3), 566-577. doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0097.x

Serres, F., Chetboul, V., Tissier, R., Sampedrano, C. C., Gouni, V., Nicolle, A. P., Pouchelon, J. L. (2007a). Chordae tendineae rupture in dogs with degenerative mitral valve disease: prevalence, survival, and prognostic factors (114 cases, 2001-2006). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(2), 258–264. doi:10.1892/0891-6640(2007)21[258:ctridw]2.0.co;2

Serres, F., Pouchelon, J. L., Poujol, L., Lefebvre, H. P., Trumel, C., Daste, T., ... Chetboul, V. (2009). Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration helps to predict survival in dogs with symptomatic degenerative mitral valve disease regardless of and in combination with the initial clinical status at admission. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11(2), 103-121. doi: 10.1016/j.jvc.2009.07.001

Shantsila, E., Bialiuik, N., Navitski, D., Pyrochkin, A., Gill, P. S., Pyrochkin, V., ... Lip, G. Y. (2012). Blood leukocytes in heart failure with preserved ejection fraction: impact on prognosis. *International Journal of Cardiology*, 155(2), 337–338. doi:10.1016/j.ijcard.2011.12.048

Shaw, S. P., Rush, J. E. (2007). Canine pericardial effusion: pathophysiology and cause. *Compendium (Yardley, PA)*, 29(7), 400–404.

Shih, C. H., Lu, C. H., Wu, J. H., Lin, C. H., Wang, J. M., Lin, C. Y. (2012). Prothrombin time tests on a microfluidic disc analyzer. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 161(1), 1184-1190. doi:10.1016/j.snb.2011.11.025

- Silverman, M. E., Hurst, J. W. (1968). The mitral complex: interaction of the anatomy, physiology, and pathology of the mitral annulus, mitral valve leaflets, chordae tendineae, and papillary muscles. *American Heart Journal*, 76(3), 399-418. doi:10.1016/0002-8703(68)90237-8
- Silverthorn, D. U. (2022). Constructing the Wiggers diagram using core concepts: a classroom activity. *Advances in Physiology Education*, 46(4), 714–723. doi:10.1152/advan.00046.2022
- Simpson, I. A., Shiota, T., Gharib, M., Sahn, D. J. (1996). Current status of flow convergence for clinical applications: is it a leaning tower of “PISA”? *Journal of the American College of Cardiology*, 27(2), 504-509. doi:10.1016/0735-1097(95)00486-6
- Sisson, D, Kwart, C, Darke, P. (1999). Acquired valvular heart disease in dogs and cats. In P. Fox, D. Sisson, N. Moise (Eds.), *Textbook of canine and feline cardiology* (pp. 536). Philadelphia: W.B. Saunders.
- Smith, P. (2006). Management of chronic degenerative mitral valve disease in dogs. *In Practice*, 28(7), 376-383. doi:10.1136/inpract.28.7.376
- Son, B. K., Kozaki, K., Iijima, K., Eto, M., Nakano, T., Akishita, M., Ouchi, Y. (2007). Gas6/Axl-PI3K/Akt pathway plays a central role in the effect of statins on inorganic phosphate-induced calcification of vascular smooth muscle cells. *European Journal of Pharmacology*, 556(1-3), 1–8. doi:10.1016/j.ejphar.2006.09.070
- Sotoudeh Anvari, M., Tavakoli, M., Lotfi-Tokaldany, M., Broumand, M., Rezahosseini, O., Hakki-Kazzazi, E., Jalali, A. (2018). Coronary Artery Disease Presentation and Its Association with Shortened Activated Partial Thromboplastin Time. *The Journal of Tehran Heart Center*, 13(1), 1–5.
- Soute, B. A., Ulrich, M. M., Watson, A. D. J., Maddison, J. E., Ebberink, R. H., Vermeer, C. (1992). Congenital deficiency of all vitamin K-dependent blood coagulation factors due to a defective vitamin K-dependent carboxylase in Devon Rex cats. *Thrombosis and Haemostasis*, 68(11), 521-525.
- Spinale, F. G. (2002). Bioactive peptide signaling within the myocardial interstitium and the matrix metalloproteinases. *Circulation Research*, 91(12), 1082-1084. doi:10.1161/01
- Stafford D. W. (2005). The vitamin K cycle. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 3(8), 1873–1878. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01419.x

- Starling, M. R., Kirsh, M. M., Montgomery, D. G., Gross, M. D. (1993). Impaired left ventricular contractile function in patients with long-term mitral regurgitation and normal ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 22(1), 239-250. doi:10.1016/0735-1097(93)90840-W
- Steiner, J. M. (2010). Canine pancreatic disease. In S.J. Ettinger, E. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, (pp. 1695-1703). Philadelphia: W.B. Saunders.
- Stephens, E. H., Chu, C. K., Grande-Allen, K. J. (2008). Valve proteoglycan content and glycosaminoglycan fine structure are unique to microstructure, mechanical load and age: Relevance to an age-specific tissue-engineered heart valve. *Acta Biomaterialia*, 4(5), 1148-1160. doi: 10.1016/j.actbio.2008.03.014
- Stephens, E. H., de Jonge, N., McNeill, M. P., Durst, C. A., Grande-Allen, K. J. (2010). Age-related changes in material behavior of porcine mitral and aortic valves and correlation to matrix composition. *Tissue Engineering Part A*, 16(3), 867-878. doi:10.1089/ten.tea.2009.0288
- Stepien, R. L., Kelliham, H. B., Fuentes, V. L. (2017). Prevalence and diagnostic characteristics of non-clinical mitral regurgitation murmurs in North American Whippets. *Journal of Veterinary Cardiology*, 19(4), 317-324. doi:10.1016/j.jvc.2017.04.004
- Stevenson, L. W., Brunken, R. C., Belil, D., Grover-McKay, M., Schwaiger, M., Schelbert, H. R., Tillisch, J. H. (1990). Afterload reduction with vasodilators and diuretics decreases mitral regurgitation during upright exercise in advanced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 15(1), 174–180. doi:10.1016/0735-1097(90)90196-v
- Stewart Jr, J. A., Wei, C. C., Brower, G. L., Rynders, P. E., Hankes, G. H., Dillon, A. R., ... Dell'Italia, L. J. (2003). Cardiac mast cell-and chymase-mediated matrix metalloproteinase activity and left ventricular remodeling in mitral regurgitation in the dog. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 35(3), 311-319. doi:10.1016/S0022-2828(03)00013-0
- Stokol T. (2003). Plasma D-dimer for the diagnosis of thromboembolic disorders in dogs. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 33(6), 1419–1435. doi:10.1016/s0195-5616(03)00096-2

- Stokol, T., Brooks, M. B., Erb, H. N., Mauldin, G. E. (2000). D-dimer concentrations in healthy dogs and dogs with disseminated intravascular coagulation. *American Journal of Veterinary Research*, 61(4), 393-398. doi: 10.2460/ajvr.2000.61.393
- Strohm, L. E., Visser, L. C., Chapel, E. H., Drost, W. T., Bonagura, J. D. (2018). Two-dimensional, long-axis echocardiographic ratios for assessment of left atrial and ventricular size in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology: The Official Journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 20(5), 330-342. doi:10.1016/j.jvc.2018.07.008
- Suh, S. I., Han, D. H., Lee, S. G., Hung, Y. W., Choi, R., Hyun, C. (2016). Chronic mitral valve insufficiency in dogs: recent advances in diagnosis and treatment. In H.A.E. Kaoud (Ed), *Canine Medicine-Recent Topics and Advanced Research* (pp.95-124). IntechOpen. doi: 10.5772/65689
- Suzuki, K., Aoyagi, S., Koie, H., Asano, R. (2006). The effect of 7.2% hypertonic saline solution on m-mode echocardiographic indices in normovolemic dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 68(7), 749-751. doi: 10.1292/jvms.68.749
- Swenson, L., Häggström, J., Kwart, C., Juneja, R. K. (1996). Relationship between parental cardiac status in Cavalier King Charles spaniels and prevalence and severity of chronic valvular disease in offspring. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 208(12), 2009-2012.
- Takashima, K.; Soda, A.; Tanaka, R.; Yamane, Y. (2008). Long-term clinical evaluation of mitral valve replacement with porcine bioprosthetic valves in dogs. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 70, 279-283. doi:10.1292/jvms.70.279
- Tarnow, I., Falk, T., Tidholm, A., Martinussen, T., Jensen, A. L., Olsen, L. H., ... Kristensen, A. T. (2007). Hemostatic biomarkers in dogs with chronic congestive heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(3), 451-457. doi:10.1892/0891-6640(2007)21[451:hbidwc]2.0.co;2
- Terzo, E., Di Marcello, M., McAllister, H., Glazier, B., Lo Coco, D., Locatelli, C., ... Brambilla, P. G. (2009). Echocardiographic assessment of 537 dogs with mitral valve prolapse and leaflet involvement. *Veterinary Radiology Ultrasound*, 50(4), 416-422. doi:10.1111/j.1740-8261.2009.01559.x

- Teshima, K., Asano, K., Sasaki, Y., Kato, Y., Kutara, K., Edamura, K., ... Tanaka, S. (2005). Assessment of left ventricular function using pulsed tissue Doppler imaging in healthy dogs and dogs with spontaneous mitral regurgitation. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 67(12), 1207–1215. doi:10.1292/jvms.67.1207
- Thamratnopkoon, S., Susantitaphong, P., Tumkosit, M., Katavetin, P., Tiranathanagul, K., Praditpornsilpa, K., Eiam-Ong, S. (2017). Correlations of Plasma Desphosphorylated Uncarboxylated Matrix Gla Protein with Vascular Calcification and Vascular Stiffness in Chronic Kidney Disease. *Nephron*, 135(3), 167–172. doi:10.1159/000453368
- Tobias, A. H. (2005). Pericardial disorders. In S.J. Ettinger, E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (pp. 1104-1118). St Louis: Elsevier Saunders.
- Turgut, K. (2000). *Veterinary clinic laboratory diagnosis* (2. bs.). Konya: Bahçıvanlar Basım Evi.
- Turgut, K. (2017). *Klinik Kedi ve Köpek Kardiyolojisi*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Uechi, M., Mizukoshi, T., Mizuno, T., Mizuno, M., Harada, K., Ebisawa, T., ... Nakamura, T. (2012). Mitral valve repair under cardiopulmonary bypass in small-breed dogs: 48 cases (2006-2009). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 240(10), 1194–1201. doi:10.2460/javma.240.10.1194
- Uretsky, S., Supariwala, A., Nidadovolu, P., Khokhar, S. S., Comeau, C., Shubayev, O., ... Wolff, S. D. (2010). Quantification of left ventricular remodeling in response to isolated aortic or mitral regurgitation. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance: Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, 12(1), 32. doi:10.1186/1532-429X-12-32
- Uthamalingam, S., Patvardhan, E. A., Subramanian, S., Ahmed, W., Martin, W., Daley, M., Capodilupo, R. (2011). Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *The American Journal of Cardiology*, 107(3), 433–438. doi:10.1016/j.amjcard.2010.09.039
- Utsunomiya, T., Ogawa, T., Doshi, R., Patel, D., Quan, M., Henry, W. L., Gardin, J. M. (1991). Doppler color flow “proximal isovelocity surface area” method for estimating volume flow rate: effects of orifice shape and machine factors. *Journal of the American College of Cardiology*, 17(5), 1103-1111. doi: 10.1016/0735-1097(91)90839-2

- Visconti, R. P., Ebihara, Y., LaRue, A. C., Fleming, P. A., McQuinn, T. C., Masuya, M., ... Drake, C. J. (2006). An in vivo analysis of hematopoietic stem cell potential: hematopoietic origin of cardiac valve interstitial cells. *Circulation Research*, 98(5), 690–696. doi:10.1161/01.RES.0000207384.81818.d4
- Wagg, C. R., Boysen, S. R., Bédard, C. (2009). Thrombelastography in dogs admitted to an intensive care unit. *Veterinary Clinical Pathology*, 38(4), 453–461. doi:10.1111/j.1939-165X.2009.00161.x
- Walmsley, R. (1978). Anatomy of human mitral valve in adult cadaver and comparative anatomy of the valve. *British Heart Journal*, 40(4), 351. doi:10.1136/hrt.40.4.351
- Ward, J. L., Chou, Y. Y., Yuan, L., Dorman, K. S., Mochel, J. P. (2021). Retrospective evaluation of a dose-dependent effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on long-term outcome in dogs with cardiac disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(5), 2102–2111. doi:10.1111/jvim.16236
- Ware, W.A. (2011). *Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine* (3rd), CRC Press/Taylor Francis.
- Webster, C. R. L. (2010): History, clinical signs, and physical findings in hepatobiliary disease. In S.J. Ettinger, E. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, (pp. 1612-1625). Philadelphia: W.B. Saunders.
- Wei, F. F., Drummen, N. E., Schutte, A. E., Thijs, L., Jacobs, L., Petit, T., ... Staessen, J. A. (2016). Vitamin K dependent protection of renal function in multi-ethnic population studies. *EBioMedicine*, 4, 162-169. doi:10.1016/j.ebiom.2016.01.011
- Weitz, J. I., Fredenburgh, J. C., Eikelboom, J. W. (2017). A test in context: D-dimer. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(19), 2411-2420. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.024
- Wesselowski, S., Borgarelli, M., Bello, N. M., Abbott, J. (2014). Discrepancies in identification of left atrial enlargement using left atrial volume versus left atrial-to-aortic root ratio in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(5), 1527-1533. doi:10.1111/jvim.12410
- Wesselowski, S., Borgarelli, M., Menciotti, G., Abbott, J. (2015). Echocardiographic anatomy of the mitral valve in healthy dogs and dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17(2), 97-106. doi:10.1016/j.jvc.2015.01.003

- Weyand, C. M., Goronzy, J. J. (2008). Vasculitides. *Primer on the Rheumatic Diseases*, 398–450. doi:10.1007/978-0-387-68566-3_21
- White, R. N., Boswood, A., Garden, O. A., Hammond, R. A. (1997). Surgical management of subvalvular aortic stenosis and mitral dysplasia in a golden retriever. *The Journal of Small Animal Practice*, 38(6), 251–255. doi:10.1111/j.1748-5827.1997.tb03360.x
- Whitlow, P. L., Feldman, T., Pedersen, W. R., Lim, D. S., Kipperman, R., Smalling, R., ... EVEREST II Investigators (2012). Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(2), 130–139. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.067
- Whitney, J. C. (1967). Cardiovascular pathology. *Journal of Small Animal Practice*, 8(8), 459-465. doi:10.1111/j.1748-5827.1967.tb04575.x
- Whitney, J. G. (1974). Observations on the effect of age on the severity of heart valve lesions in the dog. *Journal of Small Animal Practice*, 15(8), 511-522. doi:10.1111/j.1748-5827.1974.tb06529.x
- Wiinberg, B., Jensen, A. L., Johansson, P. I., Rozanski, E., Tranholm, M., Kristensen, A. T. (2008). Thromboelastographic evaluation of hemostatic function in dogs with disseminated intravascular coagulation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(2), 357–365. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0058.x
- Wilcken, D. E. (1992). Genes, gender and geometry and the prolapsing mitral valve. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*, 22(5), 556-561. doi:10.1111/j.1445-5994.1992.tb00476.x
- Win, T. T., Nakanishi, R., Osawa, K., Li, D., Susaria, S. S., Jayawardena, E., ... Budoff, M. J. (2019). Apixaban versus warfarin in evaluation of progression of atherosclerotic and calcified plaques (prospective randomized trial). *American Heart Journal*, 212, 129–133. doi:10.1016/j.ahj.2019.02.014
- Yau, J.W., Teoh, H. Verma, S. (2015). Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovascular Disorders*, 15, 130. doi:10.1186/s12872-015-0124-z
- Yetkin, E., Cuglan, B., Turhan, H., Yalta, K. (2021). Accessory mitral valve tissue: anatomical and clinical perspectives. *Cardiovascular Pathology*, 50, 107277. doi:10.1016/j.carpath.2020.107277

- Yosefy, C., Barak, A. B. (2007). Floppy mitral valve/mitral valve prolapse and genetics. *The Journal of Heart Valve Disease*, 16(6), 590–595.
- Yuill, C. D., O'Grady, M. R. (1991). Doppler-derived velocity of blood flow across the cardiac valves in the normal dog. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 55(2), 185.
- Yusuf, J., Goyal, M., Mukhopadhyay, S., Mehta, V., Dhaiya, S., Saxena, R., Trehan, V. (2015). Effect of heart rate control on coagulation status in patients of rheumatic mitral stenosis with atrial fibrillation--A pilot study. *Indian Heart Journal*, 67(2), S40–S45. doi:10.1016/j.ihj.2015.06.041
- Zaragatski, E., Grommes, J., Schurgers, L. J., Langer, S., Kennes, L., Tamm, M., ... Kokozidou, M. (2016). Vitamin K antagonism aggravates chronic kidney disease-induced neointimal hyperplasia and calcification in arterialized veins: role of vitamin K treatment?. *Kidney International*, 89(3), 601–611. doi:10.1038/ki.2015.298
- Zhang, G. Y., Chen, M., Yu, Z. M., Wang, X. D., Wang, Z. Q. (2014). Relation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and severity of coronary artery stenosis. *Genetics and Molecular Research: GMR*, 13(4), 9382–9389. doi:10.4238/2014.November.11.4
- Zoghbi, W. A., Enriquez-Sarano, M., Foster, E., Grayburn, P. A., Kraft, C. D., Levine, R. A., ... Weissman, N. J. (2003). Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 16(7), 777-802. doi:10.1016/S0894-7317(03)00335-3
- Zoghbi, W. A., Adams, D., Bonow, R. O., Enriquez-Sarano, M., Foster, E., Grayburn, P. A., ... Weissman, N. J. (2017). Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography : Official Publication of the American Society of Echocardiography*, 30(4), 303–371. doi:10.1016/j.echo.2017.01.007

EKLER

Ek 1. ADÜ-HADYEK



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



Aydın, 29/09/2021

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2021 Yılı IX. Oturum
Sayı : 64583101/2021/132
Proje Başlığı : Mitral Regürjitasyonlu Köpeklerde Kardiyopulmoner Biyobelirteçler ile Protrombik Durumun Araştırılması.
Proje Yürütücüsü : Kerem URAL
Proje Ekibi : Nilay ARSLAN

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:


İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması


Hayvan Çalışması

İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.



Prof. Dr. Murat SARIERLER
Başkan



Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİN
Başkan Yardımcısı



Prof. Dr. Yurhan DOST
Üye

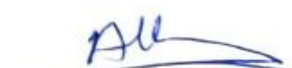

Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ
Üye

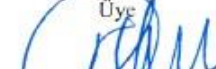

Doç. Dr. Serkan BAKIRCI
Üye



Dr. Öğr. Üyesi Solmaz KARAARSLAN
Üye

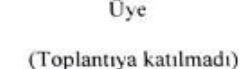

Dr. Öğr. Üyesi A. Önder
ÜSTÜNDAĞ
Üye

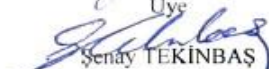

Dr. Öğr. Üyesi Aysun KOÇ
Üye


Vet. Hek. Dr. Serdar AKTAŞ
Sor. Vet. Hek.
Üye


Hidayet YILMAN
Serbest Vet. Hek. Üye


Öğr. Gör. Dr. Asude Gülce GÜLER
ORYAŞIN Sor. Vet. Hek.
Üye


(Toplantıya katılmadı)
Mustafa ÇOBANOĞLU
Sivil Üye


Şenay TEKİNBAŞ
HAYTAP Üye.

Ek 2. Bilgi Onam Formu

BİLGİ ONAM FORMU

Tarih .../.../....

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde Prof. Dr. Kerem URAL'ın yürütücüsü olduğu doktora tez çalışması olan "Mitral Regürgitasyonlu Köpeklerde Kardiyopulmoner Biyobelirteçler İle Protrombotik Durumun Araştırılması" başlıklı araştırma kapsamında;

-ekokardiyografik muayene yapılacağı,

-4 ml sitratlı ve 2 ml serum olmak üzere 1 kereye mahsus 6 ml/hayvan kan örneklerinin alınacağı,

-laboratuvar analizleri kapsamında koagülasyon parametreleri ve D-dimer seviyelerinin belirleneceği tarafıma bildirilmiştir. Bahsi geçen tez çalışmasında toplanan verilerin bu çalışma dışında başka herhangi bir araştırma için kullanılmayacağı ve yapılan işlemlerin köpeğim için risk unsuru oluşturmadığı sözlü ve yazılı olarak şahsıma bildirilmiştir. Hayvan sahibi olarak, köpeğimin yukarıda adı geçen çalışmada yer almasını kabul ediyorum ve yapılan işlemlere onay veriyorum.

ADRES

Hayvan Sahibinin Adı Soyadı

İmza

T. C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLİMSEL ETİK BEYANI

“Mitral Regürjitasyonlu Köpeklerde Kardiyopulmoner Biyobelirteçler İle Protrombotik Durumun Araştırılması” başlıklı Doktora tezindeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Nilay ARSLAN

... / ... / ...

ÖZ GEÇMİŞ

Soyadı, Adı : ARSLAN Nilay
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : Aydın / 12.02. 1996
Telefon : 0 543 884 35 21
E-mail : arslanilay123@gmail.com
Yabancı Dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Lisans	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi2019
Lise	Aydın Atatürk Anadolu Lisesi2014

AKADEMİK YAYINLAR

1. MAKALELER

A1. Ural, K., Erdoğan, S., Türk, E., **Arslan, N.** (2020). Kritik Hastalıklı Kedi Ve Köpeklerde Fekal Translantasyon Yeni Bir Sağaltım Yöntemi Olabilir Mi? Paşa S, editör. *Kritik Hastalıklı Kedi Ve Köpeklerde Çoklu Organ Yetmezliğine Yaklaşım*. (1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; P.71-3.

A2. Ural, K., Erdogan, S., Erdogan, H., Gültekin, M., Gül, G., Türk, E., **Arslan, N.** (2020). Köpeklerde Atopinin İyi, Kötü ve Çirkin Yönleri: Çoklu Olgu Serisi ile Retrospektif Çalışma. *Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri Dergisi*, 11(1), 18-29. doi:10.5336/vetsci.2019- 71780 (Yayın No: 6354444).

A3. **Arslan, N.**, Balıkcı, C., Erdoğan, S., Erdoğan, H. Ural, K. (2023). The Efficiency of 7.2% Hypertonic Saline Solution on Echocardiographic Parameters in a Dog with Systemic

Inflammatory Response Syndrome. *Kocatepe Veterinary Journal*, 16 (2) , 241-247. doi:10.30607/kvj.1218493

A4. Erdoğan, S., Erdoğan, H., Özalp, T., **Arslan, N.**, Vd. (2023). Koyunlarda sarkoptik uyuzun sağaltımında bitkisel kombinasyonların kısa süreli değerlendirilmesi. *Journal of Advances in VetBio Science and Techniques*, 8(2), 92-100. doi:10.31797/vetbio.1294171

2. BİLDİRİLER

A) Uluslararası Kongrelerde Yapılan Bildiriler

Ural K., Erdogan S., Gültekin M., Erdogan H., Gül G., **Arslan N.**, Içaçan G. (2019). Köpeklerde Parvoviral Gastroenteritislerde Rektal Yolla Enterococcus Faecium Sf68 Probiyotik Sağaltımı. 2. Uluslararası-13. Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, 292-293. (Özet Bildiri/Poster)

Erdoğan S., **Arslan N.**, Tendar İ., Balıkçı C., Gökçay G., Erdoğan H., Ural K., (2023). Yangısal Bağırsak Hastalığı Bulunan Köpeklerde Bütirat Üreten Bakterilerin Bağlı Bolluğunda Derin Düşüş. Mikrobiyomun Araştırılması. Mikrobiyom Terapileri Kongresi İstanbul, 19- 21 Mayıs 2023 (Sözlü sunum).

Ural K., Erdogan S., Gültekin M., Erdogan H., Gül G., **Arslan N.**, Içaçan G. (2019). Buzağılarda Boynuzsuzlaştırma, Plazma Kortizol Ve Vitamin D3 Seviyeleri Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi. Uluslararası-13. Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, 292-293. (Özet Bildiri/Poster)

B) Posterler

Arslan N., Erdoğan S., Erdoğan H., Balıkçı C., Aslan T., Gökçay G., Ural K., Gastrointestinal Acillere Yaklaşım. 4.Veteriner Tıp Acil Yoğun Bakım Tuvecca Kongresi Antalya, 16-19 Aralık 2021

Arslan N., Erdoğan S., Erdoğan H., Ural K., Kardiyovasküler Hastalıklarda Probiyotikler. Mikrobiyom Terapileri Kongresi İstanbul, 19-21 Mayıs 2023

Gökçay G., Erdoğan S., Balıkçı C., **Arslan N.**, Aslan T., Erdoğan H., Ural K., Nutrasötiklerle Renoprotektif Hedef: Bir İhtimal Daha Var. 4.Veteriner Tıp Acil Yoğun Bakım Tuvecca Kongresi Antalya, 16-19 Aralık 2021

Balıkçı C., Erdoğan S., Gökçay G., **Arslan N.**, Aslan T., Erdoğan H., Ural K., Kardiyotoksik İlaçlara Karşı Kardiyotonik Bitkilerle Sağaltım. 4.Veteriner Tıp Acil Yoğun Bakım Tuvecca Kongresi Antalya, 16-19 Aralık 2021

Aslan T., Erdoğan S., Gökçay G., **Arslan N.**, Balıkçı C., Erdoğan H., Ural K., Bağırsak Beyin Ekseni ve Aciller. 4.Veteriner Tıp Acil Yoğun Bakım Tuvecca Kongresi Antalya, 16-19 Aralık 2021

Aslan T., Erdoğan S., Gökçay G., Balıkçı C., **Arslan N.**, Erdoğan H., Ural K., Gastrotonik Bitkilere Klinik Perspektiften Bakış. 4.Veteriner Tıp Acil Yoğun Bakım Tuvecca Kongresi Antalya, 16-19 Aralık 2021

Gökçay G., Erdoğan S., Balıkçı C., **Arslan N.**, Aslan T., Erdoğan H., Ural K., Kedi ve Köpeklerde Bağırsak-Böbrek Ekseni. 4.Veteriner Tıp Acil Yoğun Bakım Tuvecca Kongresi Antalya, 16-19 Aralık 2021

Balıkçı C., Erdoğan S., Gökçay G., **Arslan N.**, Aslan T., Erdoğan H., Ural K., Köpeklerde Kalp-Bağırsak Ekseni. 4.Veteriner Tıp Acil Yoğun Bakım Tuvecca Kongresi Antalya, 16-19 Aralık 2021

Balıkçı C., Erdoğan S., Gökçay G., Aslan T., **Arslan N.**, Erdoğan H., Ural K., Kedi ve Köpeklerde Kardiyak Aciller. 4.Veteriner Tıp Acil Yoğun Bakım Tuvecca Kongresi Antalya, 16-19 Aralık 2021