

**KÖPEKLERDE MİTRAL KAPAK
YETMEZLİĞİNDE M-MOD
ÖLÇÜMLERİ İLE PRO-BNP VE
CK-MB ARASI İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Oktay KALAN

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Turan CİVELEK

Tez No: 2024-018

Afyonkarahisar

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

KÖPEKLERDE MİTRAL KAPAK YETMEZLİĞİNDE M-MOD
ÖLÇÜMLERİ İLE PRO-BNP VE CK-MB ARASI İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI

Hazırlayan
Oktay KALAN

Danışman
Prof. Dr. Turan CİVELEK

İkinci Danışman
Prof. Dr. Handan Hilal YAVUZ

Tez No: 2024-018

AFYONKARAHİSAR

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

ENSTİTÜ ONAYI

Öğrencinin	Adı- Soyadı	Oktay KALAN
	Numarası	213317005
	Anabilim Dalı	Veterinerlik İç Hastalıkları
	Programı	Tezli Yüksek Lisans
	Program Düzeyi	<input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora
Tezin Başlığı	Köpeklerde Mitral Kapak Yetmezliğinde M-Mod Ölçümleri İle Pro-BNP ve CK-MB Arası İlişkinin Araştırılması	
Tez Savunma Sınav Tarihi	23/05/2024	
Tez Savunma Sınav Saati	10:30	

Yukarıda bilgileri verilen öğrenciye ait tez, Afyon Kocatepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Afyon Kocatepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
..... / / tarih ve
..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Esmâ KOZAN
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilimsel Yayın Etiği İlkeleri ve Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Afyon Kocatepe Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

.../.../.....

Oktay KALAN

İmza

ÖZET

KÖPEKLERDE MİTRAL KAPAK YETMEZLİĞİNDE M-MOD ÖLÇÜMLERİ İLE PRO-BNP VE CK-MB ARASI İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Sunulan araştırmada ekokardiyografik muayene ile farklı derecelerde mitral yetmezlik tanısı alan köpeklerde M-Mod ölçümleri, Pro-BNP ve CK-MB arası ilişki karşılaştırmalı olarak araştırıldı. Kontrol ve çalışma grubu köpeklerde Pro-BNP ve CK-MB seviyeleri ve birbiriyle ve ekokardiyografik ölçüm verileri ile bağlantıları değerlendirildi. Farklı ırk, yaş ve cinsiyette, 10'u her hangi bir düzeyde mitral kapak yetmezliğine sahip (çalışma grubu), 10'u ise sağlıklı (kontrol grubu) toplam 20 köpek materyali oluşturdu. Kalbin muayenesi rutin ekokardiyografik prosedür dahilinde gerçekleştirildi. Mitral kapak sağ ve sol parasternal pencereler kullanılarak değerlendirildi. Ekokardiyografik muayenede 2D, colour doppler ve CW doppler ölçümlerden yararlanıldı. Ek olarak serum örneklerinde Pro-BNP ve CK-MB düzeyleri tespit edildi. Elde edilen sonuçlar, sağlıklı ve mitral yetmezlikli gruplar arasında; Pro-BNP, MR-Vmax, EPSS ve MR-PGmax değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu ortaya koydu. Pro-BNP ile MR-Vmax değeri arasında pozitif kuvvetli düzeyde ve FS ile EF değerleri arasında pozitif çok kuvvetli düzeyde anlamlı bir ilişki tespit edildi. M-Mod ölçümleri ile biyokimyasal parametreler arası anlamlı bir ilişki belirlenmemiş olmakla birlikte, gruplararası karşılaştırmada EPSS değeri yönüyle önemli bir fark belirlendi. Elde edilen veriler; köpeklerde mitral kapak yetmezliği ve hastalıklarında klinik-laboratuvar değerlendirmede doppler ekokardiyografinin (colour ve CW) önemine ve yanı sıra Pro-BNP'nin CK-MB'ye göre daha değerli bir parametre olarak öncelikli göz önünde bulundurulması gerektiğine vurgu yapmaktadır. Hasta analizinde EF ve FS birlikte değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Köpek, Mitral Yetmezlik, Pro-BNP, CK-MB, Ekokardiyografi

SUMMARY

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN M-MODE MEASUREMENTS AND PRO-BNP AND CK-MB IN MITRAL VALVE REGURGITATION IN DOGS

In the present study, the relationship between M-Mode measurements, Pro-BNP and CK-MB was investigated comparatively in dogs diagnosed with different degrees of mitral regurgitation by echocardiographic examination. Pro-BNP and CK-MB levels and their correlations with each other and with echocardiographic measurement data were evaluated in control and study group dogs. A total of 20 dogs of different breeds, age and sex, 10 of which had any degree of mitral valve insufficiency (study group) and 10 healthy dogs (control group) constituted the material. Cardiac examination was performed as part of the routine echocardiographic procedure. The mitral valve was evaluated using right and left parasternal windows. 2D, colour doppler and CW doppler measurements were used in echocardiographic examination. In addition, ProBNP and CK-MB levels were determined in serum samples. The results revealed statistically significant differences in Pro-BNP, MR-Vmax, EPSS and MR-PGmax values between the healthy and mitral regurgitation groups. There was a strong positive correlation between Pro-BNP and MR-Vmax and a very strong positive correlation between FS and EF values. Although no significant correlation was determined between M-Mode measurements and biochemical parameters, a significant difference was detected in terms of EPSS value in intergroup comparison. The data obtained emphasise the importance of Doppler echocardiography (colour and CW) in the clinical-laboratory evaluation of mitral valve regurgitation and diseases for dogs, as well as the priority of Pro-BNP as a more valuable parameter than CK-MB. EF and FS should be evaluated together in patient analysis.

Key Words: Dog, Mitral Regurgitation, Pro-BNP, CK-MB, Echocardiography

ÖNSÖZ

Bu çalışmada ekokardiyografik muayene ile farklı derecelerde mitral yetmezlik tanısı alan köpeklerde M-Mod ölçümleri ve Pro-BNP ve CK-MB arası ilişki araştırıldı. Önemli bir klinik enstrüman olan ultrasonografinin kalbin muayenesinde kullanımı noktasında bana çok önemli katkılar sağlayan bu yüksek lisans tez çalışmasını başarıyla tamamlamış olmaktan son derece mutluyum. Bu süreçte şahsıma olan güven ve katkılarından dolayı çok kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Turan Civelek'e teşekkürlerimi arz etmek isterim. Kendileri bana her konuda vizyon katmıştır. Sağ olsunlar. Yine aynı zamanda vakitlerinden çaldığım sevgili eşime ve evlatlarıma, anne ve babama sabır ve desteklerinden dolayı sonsuz müteşekkirim. AKÜ Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim üyelerine ve özellikle MSKÜ Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Ana bilim dalı Öğretim Elemanı, değerli ağabeyim ve dostum Dr. Doğan Can Haney'e ayrıca teşekkür ediyorum. Bu tezin ve sağladığı bilimsel katkının Türk Veteriner Hekimlik camiasına ve konu ile ilgilenen tüm meslektaşlarıma faydalı olmasını dilerim.

Oktay KALAN

Afyonkarahisar

2024

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖZET	i
SUMMARY	ii
ÖNSÖZ SAYFASI	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ÇİZELGELER	viii
RESİMLER	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Kalbin Yapısı ve Anatomisi	3
1.2. Kalbin Fonksiyonları	3
1.3. Ekokardiyografi	4
1.3.1. Ekokardiyografik Endikasyonlar	5
1.3.2. Prob Seçimi	5
1.3.3. Hastanın Ekokardiyografik Muayeneye Hazırlanması	6
1.3.4. M Mod Ekokardiyografi	7
1.3.5. Doppler Ekokardiyografi	7
1.3.6. Renkli Doppler	8
1.4. Kalp Hastalıkları	8
1.4.1. Edinsel Kalp Hastalıkları	9
1.4.1.1. Mitral Kapak Yetmezliği	9

1.5.Kardiyak Biyobelirteçler	10
1.5.1. Pro-Bnp	10
1.5.2. CK-MB	11
2. MATERYAL VE METOT	12
2.1. Materyal	12
2.1.1. Hayvan Materyali	12
2.1.2. Cihaz ve Ekipman	12
2.2. Metot	16
2.2.1. Ekokardiyografik Muayene	17
2.2.2. Kan Numunelerinin Toplanması	18
2.2.3. Analizler için Kan Öreneklerinin Hazırlanması	19
2.2.4. Alınan Kan Örneklerinde Pro-BNP ve CK-MB Analizi	19
2.3. İstatistiksel Analiz Tekniği	19
3. BULGULAR	21
4. TARTIŞMA	24
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	28
6. KAYNAKLAR	29

SİMGELER VE KISALTMALAR

MY	Mitral kapak yetmezliği
2D	2 boyut
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
BNP	B tipi natriüretik peptid
EKG	Elektrokardiyografi
kTnI	Kreatin kinaz-troponin 1
CK	Kreatin kinaz
IVC	İnferior vena kava
SVC	Superior vena kava
MHz	Megahertz
CW	Sürekli dalga
PW	Aralıklı dalga
PISA	Proksimal izovelocity yüzey alanı
MR	Mitral regürjitasyon
DMVD	Dejeneratif mitral kapak hastalığı
MVP	Mitral kapak prolapsusu
Pro-BNP	N-terminal pro-beyin natriüretik peptid
IVS	İnterventriküler septum
IVSd	İnterventriküler septum end-diastol kalınlığı
IVSs	İnterventriküler septum end-sistol kalınlığı
LVIDd	Sol ventrikül end-diastol iç çapı
LVIDs	Sol ventrikül end-sistol iç çapı
LWd	Sol ventrikül arka duvar end-diastol kalınlığı
LWVs	Sol ventrikül arka duvar end-sistol kalınlığı
USG	Ultrasonografi
FS	Fraksiyonel kısıalma
EPSS	E-noktasının septal ayırması
MR-Vmax	Mitral regürjitasyonun maksimum akım hızı
PWs	Dış duvar end-sistol kalınlığı

PWd	Dış duvar end- diastol kalınlığı
MR-PGmax	Mitral regürjitasyon basınç gradyanının maksimum değeri
MV-Vmax	Mitral valvün maksimum akım hızı

ÇİZELGELER

	SAYFA
Çizelge 3.1: Çalışmada yer alan köpeklerin cinsiyet dağılımı	21
Çizelge 3.2: Çalışmada yer alan köpeklerin ırk dağılımı	21
Çizelge 3.3: Deney grubunda yer alan köpeklerin mitral regürjitasyon dereceleri	22
Çizelge 3.4: Çalışmadan elde edilen ekokardiyografik ölçüm ve analiz bulguları	22
Çizelge 3.5: Elde edilen parametrelerin arasındaki ilişkiye yönelik korelasyon analizi bulguları	23

RESİMLER

	SAYFA
Resim 2.1: Mindray Vetus 8 Renkli Doppler Ultrason Cihazı	13
Resim 2.2: Pro-BNP Ölçümünün Yapıldığı Vcheck V200 Cihazı	13
Resim 2.3: CK-MB ölçümünün yapıldığı FUJI DRI-CHEM NX500i Biyokimya Cihazı	14
Resim 2.4: 800D Genel Amaçlı Santrifüj Cihazı	14
Resim 2.5: Bionote Firmasına Ait Canine Pro-BNP Ölçüm Kiti	15
Resim 2.6: Fujifilm Firmasına ait CK-MB Ölçüm Kiti	15
Resim 2.7: Çalışmada Mindray Vetus 8 Marka USG Cihazının Kullanımı	17
Resim 3.8: Şiddetli MY. CW Doppler görüntüleme (Apikal 4 boşluk).	27
Resim 3.9: Şiddetli MY. Renkli Doppler görüntüleme (Apikal 4 boşluk).	27
Resim 3.10: Orta Şiddetli MY. CW Doppler görüntüleme (Apikal 4 boşluk).	28
Resim 3.11: Orta Şiddetli MY. Renkli Doppler görüntüleme (Apikal 4 boşluk).	28

1.GİRİŞ

Ekokardiyografi kalp morfolojisi ve fonksiyonu hakkında çeşitli bilgiler elde etmeyi sağlar. Kalbin büyüklüğü ve şekli, pompalama kapasitesi, dokulardaki hasarın yeri ve boyutu gibi pek çok parametre bu muayene yöntemi ile ölçülebilir. Ekokardiyografi ile tespit edilebilecek kusurlar arasında kardiyak şantlar (Kittleson, 1998), konjenital ve vejetatif anomaliler (Boon, 1998), kapak lezyonları (Bonagura ve Schober, 2009), kalp ve torasik kitleler, miyokard hastalıkları (Gugjoo vd., 2013a) ile plevral ve perikardiyal efüzyonlar yer almaktadır (Gugjoo vd., 2013b). Özellikle kalp kapak hastalıklarını değerlendirmek için faydalıdır ve aynı zamanda yetersizlik olarak bilinen regürjitasyon anormalliklerini de tespit edebilir (Singh vd., 2014).

Mitral kapak yetmezliği (MY), sol ventriküler dolun basıncının artmasına, pulmoner arteriyel hipertansiyona ve miyokardiyal fonksiyon bozuklukları gibi patolojilerin ortaya çıkmasına neden olur (Beri, 2019). Köpeklerde MY'nin ana nedeninin dejeneratif mitral kapak hastalığı olduğu kabul edilmektedir (Haggström vd., 2004; Chetboul vd., 2016). Dejeneratif mitral kapak hastalığı (DMVD) ise en yaygın edinsel köpek kalp hastalığıdır (Kvart ve Haggstrom, 2005). Irka bağlı olarak küçük boyutlu köpeklerde görülme sıklığı %14 ila %40 arasında bulunmuş, hatta geriatrik köpek popülasyonlarında daha yüksek değerlere ulaşmaktadır (Serfass vd., 2006). DMVD, kronik miksomatoz mitral kapak dejenerasyonu ile karakterize olup, bunun sonucunda sekonder mitral kapak yetersizliği (MR) ile birlikte sistol sırasında kapak yaprakçıklarının kalınlaşması ve tamamlanmamış yerleşimi ortaya çıkar (Gouni vd., 2007).

Kardiyak biyobelirteçler primer veya sekonder kalp hastalığını mümkün olan en yüksek duyarlılık ve özgüllükle tahmin edebilen veya teşhis edebilen parametrelerdir (Saunders vd., 2009; Fonfara vd., 2010; Hoque vd., 2019). Kardiyak Pro-BNP kalp duvarında oluşan stres sonucu üretilir. Kalp kası duvarı stres hormonu olması nedeniyle, kalp hastalığının klinik biyokimyasal belirteçleri olarak kullanılmaktadır (Hall, 2004). Serum veya plazmadaki kreatin kinaz konsantrasyonu, kas veya miyokard hasarından hemen

sonra yükselir. Kreatin kinazın bir fraksiyonu olan CK-MB kardiyak fonksiyonu değerlendirmek için kullanılan biyobelirteçlerdendir (Apak vd., 2005). CK-MB yüksek oranda kalp kasında bulunduğundan, oluşan kas hasarlarında miyokard kası ve iskelet kası ayırımına yardımcı olur (Saenger, 2010).

Sunulan araştırmada; ekokardiyografik muaeyene ile farklı derecelerde mitral yetmezlik tanısı alan köpeklerde, M-mod ölçümleri ve Pro-BNP ve CK-MB arası ilişki araştırılmış ve sağlıklı köpekler ile mitral yetmezliği bulunan köpeklerden elde edilen veriler karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Bu çalışma Pro-BNP ve CK-MB parametrelerinin mitral yetmezlik durumlarındaki seviyelerini ortaya koymakta ve birbiri ve M-Mod ölçüm verileri ile ilişkilerini değerlendirmektedir.

1.1. Kalbin Yapısı ve Anatomisi

Köpeklerde kalp; ikişer atriyum ve ventrikül olmak üzere toplam dört odadan meydana gelir. %60'ı mediastinum bölgesinin solunda kalır ve 3 ile 7'inci kostalar arasında bulunur (Simpson vd., 2015). Köpek kalpleri şekil ve konum bakımından diğer evcil türlerinkinden farklıdır. Apeks bölgesinin künt ve yuvarlak olması nedeniyle oval bir görünümü vardır (Carvalho vd., 2002). Orta boy bir köpeğin kalbinin ağırlığı, vücut ağırlığının %0.9 ila 2.2'sine karşılık gelir (40 ila 600 gram) (Queiroz vd., 2018). Kalp yüzeyi, kalbin dört odaya (dorsalde iki atriyum ve ventralde iki ventrikül) bölündüğünü gösteren oluklarla işaretlenmiştir. Atriyumlar dahili olarak interatriyal septum ile ayrılır. Ventriküller ise interventriküler septum ile ayrılmıştır (Bhamburkar, 2018).

1.2. Kalbin Fonksiyonu

Kalp dolaşım sisteminin en değerli ve primer organıdır. Kanın vücuda pompalanmasını sağlayarak, kalp frekansını ve kanın basıncını ayarlama görevi alır (Gökçe, 2014).

Kalbin sağ tarafı, oksijensiz kanı inferior (IVC) ve superior vena cava (SVC) aracılığıyla alır ve oksijenlenmesi için pulmoner arter aracılığıyla akciğere gönderir (Pollock ve Makaryus, 2002). Sol taraf ise oksijenlenmiş kanı akciğerlerden pulmoner venler aracılığıyla alır ve aort aracılığıyla vücuttaki dokulara pompalar (Oberman vd., 2023).

1.3. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi kalp hastalıklarının araştırılmasında kullanılan çok yönlü bir görüntüleme tekniğidir (Muzzi vd., 2006; Gugjoo vd., 2014; Bodh vd., 2016; Reetu, 2018). Noninvaziftir ve kardiyak morfoloji ve fonksiyona ilişkin zengin veriler sağlar (Oyama, 2004). M-Mod ekokardiyografi ile kalbin çeşitli kalp döngüleri boyunca görüntülenmesi sağlanır. Tek boyutlu bir görüntüleme tekniğidir (Cornell vd., 2004). Genellikle kalp odacıklarının duvarlarının ve büyük damarların doğrusal kalp boyutlarını ölçmek için kullanılır (Hoque vd., 2019). Birçok hasta için ekokardiyografi kesin tanı aracıdır. Diğer teşhis tekniklerinden çok daha fazla operatöre bağımlıdır ve ultrason görüntülemenin prensiplerini, yeteneklerini ve sınırlamalarını bilen bir operatör tarafından sonuçların uygun şekilde elde edilmesine ve yorumlanmasına gerekir (Oyama, 2004). Ekokardiyografi aynı zamanda iki boyutlu benek takibi ve gerçek zamanlı üç boyutlu görüntüleme gibi yeni tekniklerle birlikte miyokardiyal fonksiyon ve kalp yapısına ilişkin değerli bilgiler sağlayarak veteriner kardiolojide büyük ilerlemelere katkı sağlamıştır (Orvalho, 2017). Bu ilerlemeler küçük hayvanlarda kardiyovasküler bozuklukların teşhis ve tedavisini önemli ölçüde geliştirmiştir (Guglielmini ve Luciani, 2006).

1.3.1. Ekokardiyografik Endikasyonlar

Hastalarda öksürük, aritmi, egzersize intolerans, akciğerlerde ödem, radyografik muayenede tespit edilen karyomegali, akciğerlerde konjesyon, siyanoz ve benzeri bulguların şekillendiği durumlarda ekokardiyografi endike hale gelir (Civelek vd., 2017).

Ekokardiyografi, dilate kardiomyopati (DCM) ve perikardiyal efüzyon dahil olmak üzere çeşitli köpek kalp hastalıklarının teşhisi için değerli bir araçtır. DCM'nin erken ve geç aşamalarını ayırt etmek için de kullanılabilir (Singh, 2014). Ekokardiyografi,

efüzyon sıvıları, kalp hipertrofisi ve mitral yetmezlik gibi kardiyopatilerin varlığını da ortaya çıkarabilir (Simiz, 2007).

1.3.2. Prob Seçimi

Ekokardiyografik değerlendirme için hayvanın vücuduna uygun bir transdüser (prob) seçmek çok önemlidir. Yüksek frekanslı problemlerin, daha iyi çözünürlük sağladığı ancak daha az penetrasyona sahip olduğu bilinmektedir. Bu durum göz önünde bulundurulduğunda; kediler ve küçük köpek ırkları için gerekli prob frekansı 7.5 MHz, orta büyüklükteki köpek ırkları için gerekli prob frekansı 5.0 MHz ve büyük köpek ırkları için gerekli prob frekansı ise 2.5 MHz olarak tanımlanabilir (Turgut, 2017).

Köpeklerde interkostal boşluğun dar olması sebebiyle linear problemlerin köpeklerin ekokardiyografik muayenelerinde kullanımı önerilmemektedir. Dar alanlardan geniş görüntü alınmasını sağlayan sektör problemler bu alanda tercih edilmektedirler (Oyama, 2004; Yarsan, 2018).

Günümüzde, köpeklerde ekokardiyografik muayenede en sık, infant, pediatrik veya erişkin tip elektronik faz-array problemlerden yararlanılmaktadır.

1.3.3. Hastanın Ekokardiyografik Muayeneye Hazırlanması

Köpeklerde ekokardiyografik muayenede görüntü alınabilecek bölgeler; sol ve sağ parasternal alanlarda üçüncü ve beşinci interkostal aralığın 1/3'ü ile ksifoidin kemiğin aşağısında yer alan ekokardiyografik pencerelerdir (Thomas vd., 1993; Bakirel, 1999).

Ekokardiyografik muayeneden elde edilen görüntülerin artefaktsız olabilmesi için sol ve sağ bölgelerde 4.-6. interkostal aralıklar tercih edilmelidir (Civelek vd., 2017). Tıraş

edilen bölgelerde probun deriyle tam temasını sağlamak amacıyla jel sürülür. Böylece elde edilen görüntü kalitesini bozabilecek, prob ile deri arasında hava kalmasının önüne geçilmiş olacaktır (De Madron vd., 2015). Öte yandan traş direnci olan hasta sahiplerinin köpeklerini değerlendirmede; alkol-jel uygulaması da, alternatif bir yol olarak, tercih edilebilir.

Ekokardiyografik muayene için hazırlanan kılavuzlarda, akciğerlerden kaynaklanan artrefaktları azaltmak için lateral yan yatar pozisyon tavsiye edilmektedir (Boon, 1998). Muayenenin hasta yan yatar pozisyondayken yapılmasının nedenleri arasında, tek bir bakıcı tarafından zaptedilmesinin kolaylığı ve ayakta duran köpeklerin boy farklılıkları yer alır. Öte yandan yan yatar pozisyonda muayenenin dezavantajları da vardır. Bu yatış pozisyonu gergin/uyumsuz köpeklerde stresi arttırabilir ve ekokardiyografik sonuçları etkileyebilir (Chetboul vd., 2005). Yine brakisefalik köpeklerde (örn; Fransız ve İngiliz Bulldoglar) olduğu gibi bazı hayvanlar lateral pozisyonu tolere edemez (Bagardi vd., 2023).

Yapılması planlanan ekokardiyografik muayene sırasında köpeklerin herhangi bir sedasyon veya anestezi etkisi altında olmaları istenmemektedir. Bunun bilinmesiyle birlikte zaptedilemeyen ve/veya agresif, huysuz köpeklerde bazı sedasyon prosürdürleri zorunlu olarak uygulanabilmektedir (Civelek vd., 2017).

1.3.4. M-Mod Ekokardiyografi

M-Mod tekniğinde kalp dokusunun bir kesitini ekranda görüntü olarak oluşturmak amacıyla propdan gönderilen yüksek frekanslı ses dalgalarından yararlanır. M-Mod ekokardiyografik görüntüleme ölçüm, kalbin kısa veya uzun eksenine 90 derecelik açı yapacak şekilde yerleştirilen hat boyunca yapılır. Bu görüntünün bazı hastalarda elde edilmesi kolay olmayabilir. Bu tür durumlarla karşılaşıldığında cihazın anatomik M mod özelliği kullanılabilir (O'Grady vd., 1986; Oyama, 2004).

M-Mod ekokardiyografi, dilate kardiyomiyopatili köpeklerde erken ve doğrulayıcı tanıda ve yine buna ek olarak sol ventriküler fonksiyon bozukluğunun belirlenmesinde kullanılmaktadır (Sleeper ve diğerleri, 2002; Rao ve diğerleri, 2008). Gugjoo ve arkadaşları (2014) farklı köpek ırklarında çeşitli kalp hastalıklarını ve M-Mod ekokardiyografinin normal referans değerlerini incelemiş ve diğer teşhis yöntemleriyle birlikte kullanıldığında faydalı bir teşhis tekniği olduğunu göstermiştir.

1.3.5. Doppler Ekokardiyografi

Doppler kalpte ve büyük damarlardaki kanın akış hızlarını, akış yönünü ve akış özelliklerini belirlemek için kullanılmaktadır (Zdravkovic vd., 2006). Doppler ile elde edilen görüntü zamana karşı grafiği çizilen kan akış hızlarını gösterir. Elde edilen bu grafikten sağlanacak bilgiler arasında; akış hızı, akışın yönü (taban çizgisinin üstü proba doğru ve taban çizgisinin altı probtan uzağa doğru olacak şekilde), sinyalin kardiyak olaylarla zamanlaması ve akış sinyalinin yoğunluğu yer alır. Doppler ekokardiyografinin, sürekli dalga (CW) ve aralıklı dalga (PW) doppler olmak üzere iki farklı biçimi vardır. CW modunda prob iki kristal kullanır; biri ultrason dalgalarını sürekli olarak göndermek, diğeri ise almak içindir. Bu modun temel avantajı, yüksek hızlı doppler sinyallerini görüntüleme yeteneğidir. PW modunda, tek bir ultrason kristali ses ışınlarını gönderir ve alır. Ultrason sinyalleri kısa patlamalar veya belirli aralıklarla gönderilir (Nandan vd., 2009).

1.3.6. Renkli Doppler

Renkli doppler görüntüleme PW prensiplerine dayanır ve türbülansın hızına, yönüne ve boyutuna bağlı olarak renkli bir harita kullanarak intrakaviter kan akışını görüntüler. Her örnekleme kapısında frekans kayması ölçülür, dijital formata dönüştürülür, önceden

ayarlanmış bir renk şemasıyla otomatik olarak ilişkilendirilir ve 2 boyutlu görüntülemenin üzerine eklenen renk akışı olarak görüntülenir. Proba doğru gelen kan akışı pozitif frekans kaymasına sahiptir ve kırmızının tonlarında kodludur; probdan uzağa giden kan akışı ise negatif frekans kaymasına sahiptir ve mavinin tonlarında kodludur. Renkli doppler; kapak yetersizliği veya intrakardiyak şantların belirlenmesinin yanı sıra, proksimal izovelocity yüzey alanı (PISA) tekniği kullanılarak yetersizlik hacimlerinin hesaplanması gibi doppler'den türetilmiş diğer bilgilerin niceliklendirilmesinde de rol oynar (Enriquez-Sarano vd., 1995; Nandan vd., 2009).

1.4. Kalp Hastalıkları

Giderek artan kalp hastalıkları köpeklerde önemli bir sağlık sorunu olarak değerlendirilmektedir. Parker ve arkadaşları (2006), köpeklerde kalp hastalıklarının yaygın, komplike ve hayvan sahipleri için yıkıcı olduğu sonucuna varmıştır. Kalp hastalıklarını tespit etmenin birçok yolu vardır. Bu anlamda özellikle yapılan düzenli muayeneler ve check-up'lar erken teşhis ve tedavi imkanı sağlamaktadır. Biyokimyasal analiz veya kardiyak profil, radyoloji ve EKG ile birlikte kardiyak bölgenin oskültasyonunu içeren kapsamlı klinik muayene, ekokardiyografiyle birleştirildiğinde köpeklerde kardiyak hastalıkların teşhisi için son derece faydalıdır (Devi vd., 2009).

1.4.1. Edinsel Kalp Hastalıkları

Köpeklerde edinsel kapak hastalıkları yaş ile doğrudan ilişkilidir. Yaşlanan köpeklerde daha sık görülmektedir. Hayvan yaşamının son 1/3'lük döneminde dejeneratif kapak hastalıklarının meydana geldiği tespit edilmiştir (Schaer, 2003). Çoğu edinsel kapak anormalliklerinin nedeni dejeneratif hastalıklardır. Enfektif hastalıklar daha az

yaygındır. Travmatik hasar kapak anormallikleri ise ender görülmektedir (Chetboul ve Tissier, 2012; Kuart ve Haggstrom, 2005; Turgut, 2017)

1.4.1.1. Mitral Kapak Yetmezliği

Mitral kapak yetmezliği (MY) sol ventriküler dolum basıncının artmasına, pulmoner arteriyel hipertansiyona ve miyokardiyal fonksiyon bozukluklarına yol açar. Geleneksel 2D, M-Mod ve doppler muayenesi MY'den etkilenen köpeklerin ilk değerlendirmesinde kritik bir rol oynar (Beri, 2019).

Köpeklerde mitral regürjitasyonun (MR) ana nedeni, daha önceden mitral endokardiyoz veya miksomatoz dejenerasyon olarak bilinen dejeneratif mitral kapak hastalığıdır (DMVD). Bu köpeklerde en sık rastlanılan edinilmiş kardiyopatidir (Sisson ve vd., 1999). Vücut ağırlığı 20 kg'dan küçük olan hayvanları daha fazla etkiler. Cavalier King Charles Spaniels özellikle DMVD'ye yatkındır (Sisson ve vd., 1999, Kuart ve Haggstrom, 2005). Bu ırklarda hastalığın prevalansı yaşla birlikte artar (Kuart ve Haggstrom, 2005, Serfass ve vd., 2006) ve 11 yaşın üzerindeki Cavalier King Charles Spaniels köpeklerin neredeyse tamamını etkileyebilir (Chetboul ve vd., 2004). Alman Çoban Köpeği gibi daha büyük ırk köpekler, daha az sıklıkla da olsa, DMVD'den etkilenebilir (D'Agnolo ve vd., 2001).

MY'nin etiyojisinde endokardiyozisin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Küçük ırk köpeklerde kalıtsal olabileceği düşünölmektedir. Köpeklerde atriyoventriküler kapaklarda aşırı glikozamin birikimi, kollajen ve elastin dejenerasyonu, mitral kapak prolapsusu (MVP) ve kollojen anormallikleri insanlardakine benzemektedir (Kuart ve Haggstrom, 2005; Turgut, 2017).

1.5. Kardiyak Biyobelirteçler

Kardiyak biyobelirteçler; primer veya sekonder kalp hastalığını mümkün olan en yüksek duyarlılık ve özgüllükle tahmin edebilen veya teşhis edebilen parametrelerdir. Kardiyak biyobelirteçlere olan ilginin artmasının nedeni; kullanılabilirliği, düşük maliyeti, invaziv olmaması, risksiz olması, hızlı geri dönüş süresi, etkili ve öngörücülüğü yüksek olmalarıdır. Son 30 yılda birçok araştırmacı, primer ve sekonder kalp hastalıklarının tanısal yönlerini daha iyi tanımlamayı amaçlayan çeşitli kardiyovasküler belirteçler üzerinde çalışmıştır. Veteriner Hekimlik alanında en kapsamlı çalışmalar, başta köpekler ve kediler olmak üzere, küçük hayvanlar üzerinde yapılmıştır (Saunders vd., 2009; Fonfara vd., 2010; Hoque vd., 2019).

1.5.1. Pro-BNP

Kardiyak Pro-BNP kalp duvarında oluşan stres sonucu üretilir. Atriyumlardan üretimleri sağlansa da, kronik kalp yetmezliği geliştiğinde, atriyumlardan ventriküllere göreceli bir kayma olur. Biyolojik etkileri arasında diürez, vazodilatasyon, renin ve aldosteron üretiminin ve kalp ve damar miyosit büyümesinin inhibisyonu yer alır. Kalp kası duvarı stres hormonu olması nedeniyle kalp hastalığının klinik biyokimyasal belirteçleri olarak kullanılmaktadır (Hall, 2004). Günümüzde Veteriner alanda, kalp hastalıkları için en yüksek öngörülebilirliğe sahip biyobelirteçler; N-terminal pro-beyin natriüretik peptidi (Pro-BNP)'dir (Saunders vd., 2009; Fonfara vd., 2010). Köpeklerde ve kedilerde troponin I ve Pro-BNP'nin farklı hastalıklardaki yapısı, metabolizması, fonksiyonu, uygulanabilirliği, referans değerleri ve varyasyonları kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır (Baisan vd., 2016).

1.5.2. CK-MB

Serum veya plazmadaki kreatin kinaz konsantrasyonu kas veya miyokard hasarından hemen sonra yükselir. Kreatin kinaz ve onun fraksiyonu CK-MB insanlarda iskemi, miyokardiyal nekroz veya perkütan koroner girişim gibi miyokard hasarı geliştiren farklı tipteki patolojilerde veya cerrahi tekniklerde kardiyak fonksiyonu değerlendirmek için kullanılan biyobelirteçlerdendir (Apak vd., 2005).

CK-MB miyokardda daha yüksek konsantrasyonda ve daha az oranda iskelet kasında bulunur. Miyokardın hasar görmesi durumunda CK-MB izoformunun dolaşımdaki seviyelerinde artış meydana gelmektedir. Dolayısıyla daha çok kalbe özgüdür ve miyokard hasarını iskelet kası hasarından ayırmaya yardımcı olur (Saenger, 2010).

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Materyal

2.1.1. Hayvan Materyali

Sunulan çalışmada ırk, yaş ve cinsiyet ayrımı gzetilmedi. Sunulan araştırma Atlas Veteriner Kliniği, Adana'da gerçekleştirilmiştir. Klinikte yapılan ekokardiyografik muayene sonucunda, randomize olarak, her hangi bir düzeyde (hafif/orta/şiddetli) mitral kapak yetmezliği tanısı alan köpekler çalışmaya dahil edildi (alışma grubu). Kontrol grubunu ise kardiyak hastalık tanısı almayan sağlıklı köpekler oluşturdu.

Mitral kapak yetmezliği olan köpek sayısı 10 olacak şekilde planlandı (alışma grubu). Kontrol grubunu ise klinik olarak sağlıklı, ekokardiyografik olarak kardiyak bulgusu olmayan ve CKMB ve Pro-BNP değerleri normal sınırlarda ölçülen 10 köpek oluşturdu (toplam 20).

Bu deneysel yüksek lisans tez çalışması için Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kuruluna (AK-HADYEK) başvurulmuş ve gerekli izinler (Etik Kurul Onay Sayı: 49533702/108) alınmıştır.

2.1.2. Cihaz ve Ekipman

Kalbin ekokardiyografik muayenesi Mindray Vetus 8 Renkli Doppler Ultrason Cihazı ile yapıldı (Resim 2.1).



Resim 2.1: Mindray Vetus 8 Renkli Doppler Ultrason Cihazı

Pro-BNP parametresi 'Vcheck V200' analiz cihazda Canine Pro-BNP ölçüm kiti kullanılarak ölçüldü (Resim 2.2).



Resim 2.2: Pro-BNP Ölçümünün Yapıldığı Vcheck V200 Cihazı

CK-MB ise 'FUJI DRI-CHEM NX500i' marka ve model biyokimya analiz cihazında CK-MB ölçüm kiti kullanılarak ölçüldü (Resim 2.3).



Resim 2.3: CK-MB ölçümünün yapıldığı FUJI DRI-CHEM NX500i Biyokimya Cihazı

Çalışmaya dahil edilen köpeklerin kan örnekleri, 800D genel amaçlı santrifüj cihazı kullanılarak santrifüje edildi ve kan serumları çıkarıldı (Resim 2.4). Elde edilen kan serumlarından anlık olarak Pro-BNP ve CK-MB ölçümleri gerçekleştirildi.



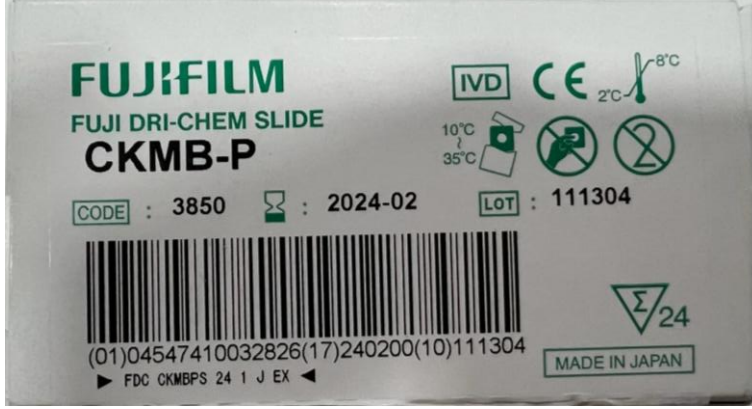
Resim 2.4: 800D Genel Amaçlı Santrifüj Cihazı

Pro-BNP ölçümü Bionote firmasına ait Canine Nt-proBNP ölçüm kiti kullanılarak Vcheck analiz cihazında gerçekleştirildi (Resim2.5).



Resim 2.5: Bionote Firmasına Ait Canine Pro-BNP Ölçüm Kiti ve Lot No.

CK-MB ölçümü, FUJI DRI-CHEM NX500i biyokimya cihazında, Fujifilm firmasına ait CK-MB ölçüm kiti kullanılarak gerçekleştirildi (Resim2.6).



Resim 2.6: Fujifilm Firmasına Ait CK-MB Ölçüm Kiti ve Lot No.

2.2. Metot

Bu araştırmada kalbin ekokardiografik muayenesi sağ ve sol parasternal pozisyonda ve rutin ekokardiografik prosedür dahilinde gerçekleştirildi.

Her bir köpekte mitral kapağın görüntülemesi ve ilgili ölçümler; sağ ve sol parasternal kısa eksen ve uzun eksen pencerelerde (sağ parasternal uzun eksen / sağ parasternal kısa eksen mitral kapak düzeyi / sol apikal 2 ve 4 boşluk) yapıldı. Mitral kapak; 2D, color doppler ve CW doppler ölçümlerle değerlendirildi. Yapılan muayeneler sonucunda elde edilen veriler ışığında, hafif/orta/şiddetli mitral kapak yetmezliği/regürjitasyonu tanısı alan köpekler (Helmcke vd., 1987, Zoghbi vd., 2017) çalışma grubuna dahil edilirken; klinik olarak sağlıklı, ekokardiografik olarak kardiyak hastalık bulgusu olmayan ve CK-MB ve Pro-BNP değerleri normal sınırlarda ölçülen köpekler ise kontrol grubu olarak

belirlendi. Sunulan bu araştırmaya, çalışma grubuna 10 ve kontrol grubunaa 10 olmak üzere, toplam 20 köpek dahil edilmiştir.

Çalışma ve kontrol grubu köpeklerde, sağ parasternal uzun eksen ve sağ parasternal musculus papillaris düzeyi kısa eksen görüntüde ekokardiyografik olarak M-Mod lmler gerçekleştirildi ve yine EPSS değeri kayıt altına alındı.

Renkli doppler muayene ile, hafif/orta/şiddetli düzeyde kaçak olduğu tespit edilen köpeklerde ve yine kontrol grubu köpeklerde mitral kapak düzeyinde CW Doppler değerlendirme yapılarak Vmax ve PGmax değerleri değer kayıt altına alındı.

Ekokardiyografik muayene sonrası (alışma/kontrol grubu) her bir köpekten kan örnekleri toplandı. Sarı kapaklı jelli biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri santrfje edildi ve kan serumları çıkartıldı. Anlık olarak Pro-BNP ile CK-MB lmleri gerçekleştirildi.

Tüm köpekler için hasta sahiplerine bilgilendirme yapıldı ve imzalı bilgilendirilmiş onam formları kayıt altına alındı.

2.2.1. Ekokardiyografik Muayene

Tüm köpeklerin ekokardiyografik muayenesi çalışmanın yapıldığu veteriner kliniğinde (Atlas Veteriner Kliniği / Adana) Mindray Vetus 8 ultrasonografi cihazı (Resim 2.7) kullanılarak gerçekleştirildi.



Resim 2.7: USG Cihazının Kalp Muayenesinde Kullanımı

Çalışmaya dahil edilen köpek sahiplerinin tümünden anemnez bilgisi ve bilgilendirilmiş onam alındı. Akabinde tüm deneklerin detaylı klinik muayeneleri gerçekleştirildi. Araştırmada cinsiyet, yaş ve ırk ayrımı yapılmamıştır. Elde edilen verilerin aynı veteriner hekim tarafından yapıldı.

Sağ ve sol 3. ve 5. interkostal aralık tüm köpeklerde tıraş edildi. Elde edilecek görüntüler de artfaktın engellemesi ve görüntü kalitesinin artırılması amacı ile tıraş bölgesine ultrason jeli uygulandı. Muayeneler özel pencere ekokardiyografi masası kullanılarak yapıldı. Prosedür sırasında anestezi prosedür veya sedasyon uygulanmadı.

2D görüntüleme yöntemi ile kalbin sağ ve sol parasternal uzun ve kısa eksenlerinden elde edilen ultrasonografik görüntülerde; kapak hareketleri, yapısı ve olası patolojiler yanı sıra mitral regüritasyon değerlendirildi ve M-Mod ölçümler tekniğine uygun olarak gerçekleştirildi. M-Mod değerlendirmede; interventriküler septumun sistolik ve diastolik kalınlığı (IVSs / IVSd), sol ventrikül diastol sonu iç çapı (LVIDd), sol

ventrikül sistol sonu iç çapı (LVIDs), sol ventrikül arka duvar diastol sonu kalınlığı (LVWd), sol ventrikül arka duvar sistol sonu kalınlığı (LVWs) ölçüldü. Elde edilen veriler üzerinden EF % (ejeksiyon fraksiyonu) ve FS % (fraksiyonel kısalma) değerleri cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı. otomatik olarak USG cihazı tarafından hesaplandı. Yanı sıra; EPSS (E-Noktasının Septal Ayırması) değeri de elde edilen bu görüntü üzerinde operatör tarafından manuel olarak ölçüldü.

Yanı sıra; ekokardiyografik muayenede, renkli ve CW doppler tekniği kullanılarak, mitral kapak, kaçak akım (mitral regürjitasyon) varlığı ve şiddeti (hafif/orta/şiddetli) değerlendirildi.

2.2.2. Kan Numunelerinin Toplanması

Kan numuneleri çalışmaya dahil edilen tüm köpeklerde V. Sefalika'dan 5 ml'lik jelli sarı kapaklı tüplere toplandı.

2.2.3. Analizler için Kan Örneklerinin Hazırlanması

Toplanan kan örneklerinin pıhtılaşmasından sonrası, tüpler 4000 rpm'de 10-12 dakika santrifüj edilerek kan serumları çıkarıldı.

2.2.4. Alınan Kan Örneklerinden Pro-Bnp ve CK-MB Analizi

Çalışma ve kontrol grubunda yer alan köpeklerde elde edilen serumlar eppendorf tüplere (Eppendorf AG, Hamburg, Almanya) alındı ve beklenmeksizin anlık olarak bu serum örneklerinde Pro-BNP ölçümleri Vcheck V200 marka cihazda ve CK-MB ölçümleri ise FUJI DRI-CHEM NX500i marka biyokimya cihazında yapıldı.

2.3. İstatistiksel Analiz Tekniği

Araştırmada deney ve kontrol gruplarının, PROBNP (pmol/L), CKMB (U/l), MRVmax (cm/s), EPSS, EF (%), FS (%), IVSs (cm), LVDs (cm), PWs (cm), IVSd (cm), LVDd (cm), PWd (cm), MRPGmax (mmHg), MVVmax (cm/s), IVSd/LVPWd, IVSs/LVPWs, yaş ve kilo parametrelerine göre karşılaştırılmasında; bağımsız örneklem için t testinden yararlanıldı. Önemlilik düzeyi (istatistiksel anlamlılık) 0.05 olarak alındı. Verilerin analizinde IBM SPSS 26 paket programı kullanıldı.

Deney grubunda PROBNP, CKMB, MRVmax, MRPGmax, EPSS, EF ve FS parametreleri arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analiziyle değerlendirildi. Analizden elde edilen veriler; 0.00-0.20 çok zayıf ilişki; 0.20-0.40 zayıf; 0.40-0.60 orta; 0.60-0.80 kuvvetli ve 0.80-1.00 çok kuvvetli olarak değerlendirildi.

3. BULGULAR

Bu çalışmanın materyalini, mitral regürjitasyon tespit edilip çalışma grubuna dahil edilen; n=10 ve sağlıklı olarak kontrol grubuna dahil edilen; n=10 olmak üzere toplam 20 köpek oluşturdu. Çalışmada yer alan köpeklerin (çalışma ve kontrol grupları) kısırlaştırılma durumu, ırk ve cinsiyet dağılımı kayıt altına alındı. Çalışmada kullanılan 20 hayvanın %55'i dişi (n=11) ve %45'i erkek (n=9)'di (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1: Çalışmada yer alan köpeklerin cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Frekans	Yüzde (%)
Dişi	11	55
Erkek	9	45
Toplam	20	100

Sunulan çalışmada materyali oluşturan köpeklerin ırk dağılımları; Border Collie; n=1, Cavalier King Charles; n=1, Pekinez; n=1, Pinchers; n=1, Pomerian; n=6, Pug; n=1, Terrier; n=2 ve Yorkshire Terrier; n=7 olarak tespit edildi (Çizelge 3.2). Deney ve kontrol gruplarında materyalini oluşturan köpeklerin, 10'u intakt ve 10'u ise non intakttı.

Çizelge 3.2: Çalışmada yer alan köpeklerin ırk dağılımı

İrk	Frekans	Yüzde (%)
Yorkshire Terrier	7	35
Pomerian	6	30
Terrier	2	10
Border Collie	1	5
Cavalier King Charles	1	5
Pekinez	1	5
Pinchers	1	5
Pug	1	5

Kontrol grubunda yer alan köpeklerde, başlıca mitral kapak açısından her hangi bir sorun (regürjitasyon vb.) tespit edilmedi. Deney grubuna dahil edilen köpeklerin ise 7'sinde hafif derecede, 2'sinde orta derecede ve 1'inde ise şiddetli mitral regürjitasyon belirlendi (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.3: Deney grubunda yer alan köpeklerin mitral regürjitasyon dereceleri

M.R. Derecesi	Frekans	Yüzde (%)
Hafif	7	70
Orta	2	20
Şiddetli	1	10

Bu araştırmada kontrol ve çalışma gruplarında; PRO-BNP, CK-MB, MR-Vmax, EPSS, EF, FS, IVSs, LVDs, PWs, IVSd, LVDd, PWd ve MR-PGmax, MV-Vmax, IVSd/LVPWd, IVSs/LVPWs, yaş ve kilo parametrelerindeki gruplar arası değişimler karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Elde edilen veriler; PRO-BNP, MR-Vmax, EPSS ve MR-PGmax değerlerinde gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($P < 0.05$) ortaya koydu (Çizelge 3.4).

Çizelge 3.4: Çalışmada elde edilen ekokardiyografik ölçüm ve analiz bulguları

	Gruplar	N (Örnek Sayısı)	M (Ortalama)	SS(Standart sapma)	P Değeri
PROBNP (pmol/L)	Kontrol G.	10	≤ 500	0.000	0.043
	Deney G.	10	872.01	170.669	
CKMB (U/l)	Kontrol G.	10	77.8000	14.70586	0.482
	Deney G.	10	66.1000	7.01340	
MRVmax (cm/s)	Kontrol G.	10	114.4680	9.52079	0.001
	Deney G.	10	277.0040	34.59389	
EPSS	Kontrol G.	10	0.1660	0.02926	0.027
	Deney G.	10	0.2830	0.03899	
EF (%)	Kontrol G.	10	83.1480	2.55638	0.299
	Deney G.	10	79.2300	2.62834	
FS (%)	Kontrol G.	10	51.3790	3.14246	0.276
	Deney G.	10	46.7420	2.67748	
IVSs (cm)	Kontrol G.	10	1.0260	0.08090	0.906
	Deney G.	10	1.0130	0.07300	
LVDs (cm)	Kontrol G.	10	1.1150	0.16994	0.428
	Deney G.	10	1.2720	0.09290	
PWs (cm)	Kontrol G.	10	0.9480	0.05611	0.868
	Deney G.	10	0.9600	0.04377	
IVSd (cm)	Kontrol G.	10	0.8210	0.10242	0.408
	Deney G.	10	0.7280	0.03921	
LVDd (cm)	Kontrol G.	10	2.2500	0.21730	0.558
	Deney G.	10	2.4110	0.16023	
PWd (cm)	Kontrol G.	10	0.6770	0.05756	0.735
	Deney G.	10	0.6520	0.04467	
MRPGmax (mmHg)	Kontrol G.	10	5.6470	0.86824	0.001
	Deney G.	10	24.7510	3.46673	
MVVmax (cm/s)	Kontrol G.	10	91.9600	5.39463	0.323
	Deney G.	10	105.4910	12.18614	
IVSd/LVPWd	Kontrol G.	10	1.2330	0.15386	0.757
	Deney G.	10	1.1730	0.11315	
IVSs/LVPWs	Kontrol G.	10	1.1030	0.07953	0.674
	Deney G.	10	1.1550	0.09215	
Yaş	Kontrol G.	10	6.0500	0.74703	0.111
	Deney G.	10	8.4000	1.18509	
Kilo	Kontrol G.	10	6.9300	2.39657	0.598
	Deney G.	10	5.5800	0.76402	

Önemlilik düzeyi (istatistiksel anlamlılık) $P < 0,05$

Elde edilen bu veriler ışığında yapılan değerlendirmede; PROBNP ile MR-Vmax değeri arasında pozitif kuvvetli düzeyde anlamlı bir ilişki bulunurken, FS ile EF değerleri arasında pozitif çok kuvvetli düzeyde anlamlı bir ilişki tespit edildi (Çizelge 3.5).

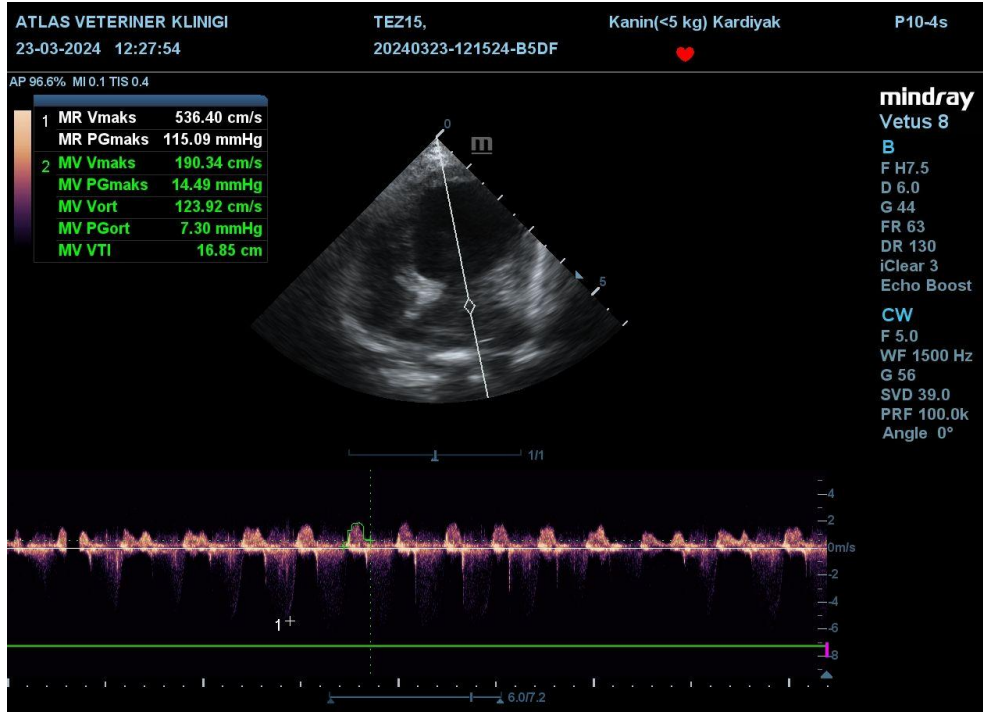
Çizelge 3.5: Elde edilen parametrelerin arasındaki ilişkiye yönelik korelasyon analizi bulguları

	PRO-BNP	CK-MB	MR-Vmax	MR-PGmax	EPSS	EF	FS
PRO-BNP	1	.085	.648*	.030	.613	.094	.019
CK-MB	.085	1	.261	.237	.265	-.282	-.332
MR-Vmax	.648*	.261	1	.097	.244	.318	.226
MR-PGmax	.030	.237	.097	1	-.479	.542	.478
EPSS	.613	.265	.244	-.479	1	-.435	-.451
EF	.094	-.282	.318	.542	-.435	1	.990**
FS	.019	-.332	.226	.478	-.451	.990**	1

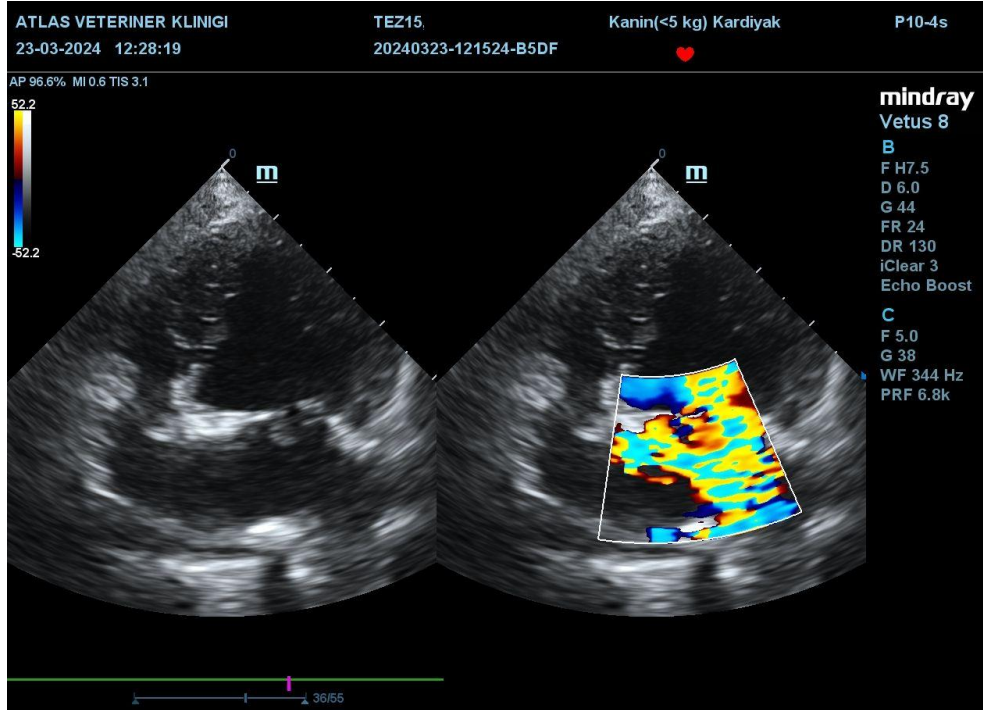
*. Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

** . Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır.

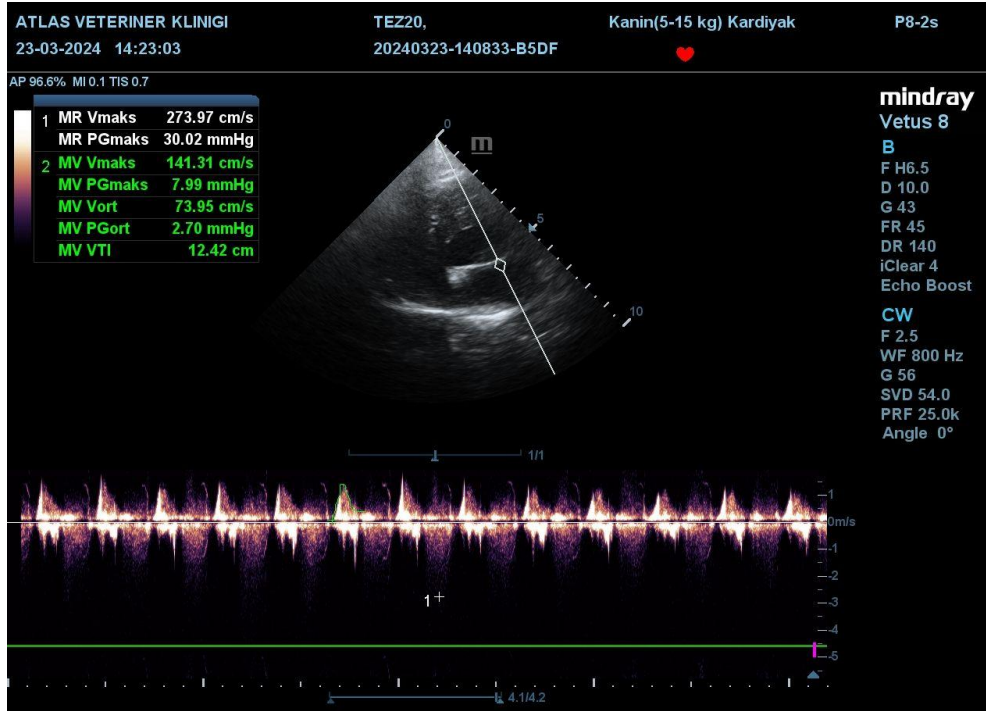
Resim 3.8: Şiddetli MY. CW Doppler görüntüleme (Apikal 4 boşluk).



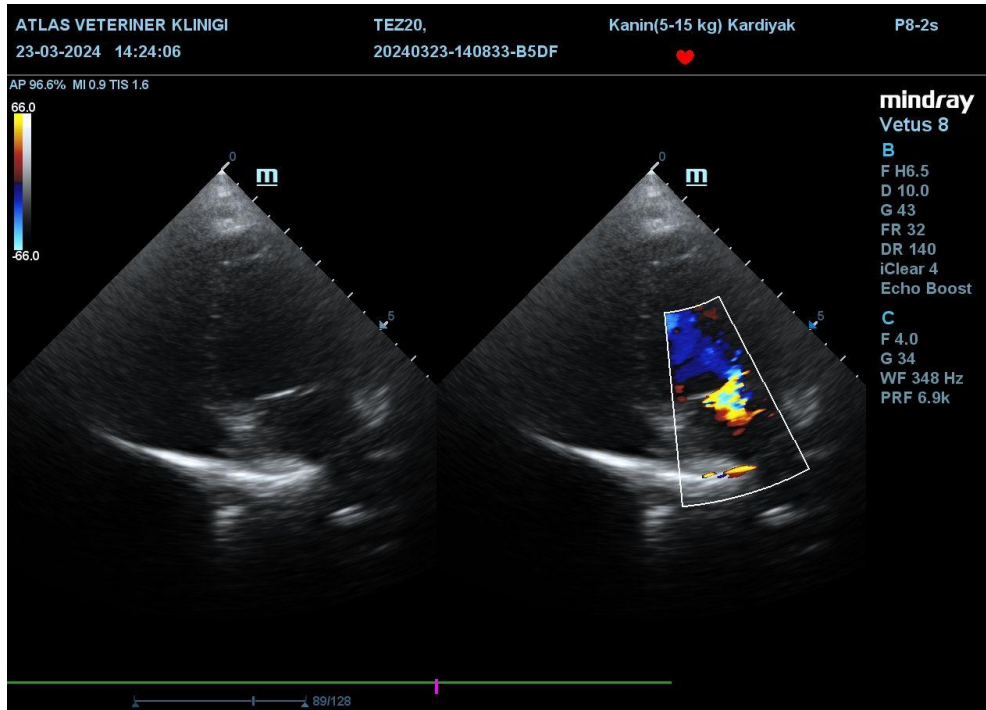
Resim 3.9: Şiddetli MY. Renkli Doppler görüntüleme (Apikal 4 boşluk).



Resim 3.10: Orta Şiddetli MY. CW Doppler görüntüleme (Apikal 4 boşluk).



Resim 3.11: Orta Şiddetli MY. Renkli Doppler görüntüleme (Apikal 4 boşluk).



4. TARTIŞMA

Sunulan bu tez çalışmasında; randomize olarak farklı derecelerde mitral yetmezlik tanısı alan köpeklerde (çalışma grubu) M-mod ölçümleri ve Pro-BNP ve CK-MB arasındaki ilişki, sağlıklı köpeklerle (kontrol grubu) karşılaştırılarak, araştırıldı.

M-Mod ölçümleri ile kardiyak biyobelirteçler (Pro-BNP ve CK-MB) arasındaki ilişkinin incelendiği bu araştırmanın sonuçları; köpeklerde kalp sağlığının daha etkin bir şekilde değerlendirilmesine ve doğru tedavi planlarının oluşturulmasına katkı sağlayacaktır. Sunulan çalışma veteriner pratik kliniğe yön gösterecek niteliktedir ve kalp hastalıklarının tanı ve tedavisindeki gelişmeye katkıda bulunması açısından önemlidir.

Veteriner hekimlik alanında ProBNP gibi kardiyak biyobelirteçlerin klinik faydasına ilişkin farkındalık gün geçtikçe artmaktadır (Oyama vd., 2013). Bir çalışmada; sağlıklı köpeklerde ProBNP birbirini takip eden 3 hafta boyunca haftada bir kez ölçülmüş ve köpeklerin çoğunda ProBNP değerlerinde 100 pmol/L'den fazla değişiklik görülmüştür (Kellihan vd., 2009). ProBNP 'deki yükselmeler mitral kapak hastalığının çeşitli aşamalarında olan köpeklerde kalp yetmezliğini ve hayatta kalmayı tahmin etmeye yardımcı olmaktadır (Moonamart vd., 2010; Wolf vd., 2012; Reynolds vd., 2012). Yüksek ProBNP değerlerine sahip köpekler, daha düşük ProBNP değerlerine sahip olanlara göre daha kısa bir süre hayatta kalmaktadırlar (Moonamart vd., 2010; Hezzell vd., 2012). Sunulan bu çalışmada, sağlıklı grupla karşılaştırıldığında, değişik derecelerde mitral kapak yetmezliği olan köpeklerde ölçülen ProBNP değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($P=0.043$) yüksek olduğu belirlendi. Elde edilen veriler daha önce yapılan çalışmaları destekler nitelikte olup, mitral regürjitasyon olgularında Pro-BNP seviyelerinin artacağına vurgu yapmaktadır.

Sagar ve arkadaşları (2020) yaptıkları bir çalışmada; kalp hastalığı olan ve olmayan sağlıklı köpeklerde CK-MB ölçüm verilerini karşılaştırmış ve CK-MB konsantrasyonunun, sağlıklı köpeklerle karşılaştırıldığında yükseldiğini tespit etmişlerdir. Literatüre bakıldığında yapılan çalışmalar, kalp hastalığı durumunda

genellikle CK-MB seviyesinde artışı destekler niteliktedir (Cardinet III, 1997; Sagar vd., 2020). Lee ve Goldman (1986) CK-MB düzeyinin miyokard hasarının boyutu ve zamanlaması hakkında yararlı bilgiler sağladığını ve miyokard enfarktüsünün doğrulanması için 'altın standart' olarak kabul edilebileceğini belirten görüşlerini sunmuşlardır. Bu araştırmalara karşıt olarak Wyatt ve arkadaşları (1998) ise CK-MB konsantrasyonunun köpeklerde kalp yetmezliğinin uygun bir göstergesi olmadığını belirtmiştir. Sunulan bu yüksek lisans tez çalışmasında ise, kontrol grubunu oluşturan sağlıklı köpeklerle karşılaştırıldığında, mitral kapak yetmezliği olan köpeklerde CK-MB seviyeleri yönüyle istatistiksel açıdan önem arz eden bir değişim tespit edilmedi. (P=0.482). Öte yandan, istatistiksel bir fark belirlenmemekle birlikte; CK-MB düzeylerinin mitral yetmelik tanısı alan grupta, kontrol grubuna göre, numerik olarak daha düşük olması dikkat çekicidir. CK-MB'nin mitral regürjitasyonu ortaya koyan bir kardiyak biyobelirteç olarak yeterli olmadığı değerlendirildi. Çünkü CK-MB hasarlı kardiyomyositlerden interstisyel boşluğa salınan bir proteindir (Abramov vd., 2006).

Bilgiç ve arkadaşları (2023) yılında mitral kapak hastalığı olan 13 köpek üzerinde yaptıkları araştırmada MR-VMax değerlerini 3-6 m/sn olacak şekilde yüksek ölçmüşlerdir. Yapılan literatür taraması mitral kapak hastalığı bulunan köpeklerde şekillenen mitral regürjitasyona bağlı MR-VMax değerinin yükseleceğini göstermektedir (Bonagura ve Schober, 2009; Chetboul ve Tissier, 2012; Bilgiç vd., 2023). Sunulan bu tez çalışması da daha önceki çalışmaları destekler niteliktedir. Elde edilen ekokardiyografik muayene verileri MR-VMax değerinin, sağlıklı köpeklere kıyasla mitral kapak yetmezliği olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseldiğini ortaya koydu (P=0.001).

EPSS sol ventrikül dolumunun ve fonksiyonunun bir göstergesidir (Boon, 2011). EPSS, mitral kapağın arkaya doğru itilmesi nedeniyle rakamsal değeri arttığı için, sol ventrikül dilatasyonu tanısında yüksek klinik öneme sahiptir (Feigenbaum, 1981). Holler ve Wess (2014) yaptıkları çalışmada dilate kardiyomyopatisi olan köpeklerde, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, anlamlı derecede yüksek EPSS ölçüm verileri bildirmiştir. Konjestif kalp yetmezliği olan 46 köpekte yapılan bir diğer çalışmada ise yine EPSS değerlerinde yükselmeler olduğu görülmüştür. Benzer şekilde; sunulan bu çalışmada da elde edilen

veriler; sağlıklı köpeklerle karşılaştırıldığında mitral kapak yetmezliğine sahip olanlarda EPSS'nin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını ortaya koydu ($p=0.027$).

EF ve FS köpeklerde sistolik miyokard fonksiyonlarını geleneksel ekokardiyografi ile değerlendirmek için en sık kullanılan endekslerdir (Serres vd., 2008). Bonagura ve Schober (2009), küresel LV fonksiyonlarını değerlendirmeye yönelik geleneksel ölçümlerin EF ve FS olduğunu öne sürmüş ve sistolik kalp yetmezliğinin klasik olarak azalmış EF ve FS ile karakterize edildiğini ortaya koymuştur. Köpek mitral kapak hastalıklarının temel olarak LV'de diyastolik dilatasyona, azalmış art yüke ve artan sempatik tona yol açtığı ve buna bağlı olarak da yüksek FS ve EF ile karakterize olduğu rapor edilmiştir (Serres vd., 2008; Bonagura ve Schober 2009). Sunulan bu tez çalışmasında ise elde edilen veriler; EF ve FS değerlerinin sağlıklı köpeklere göre mitral kapak yetmezliği olanlarda, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, numerik olarak düştüğünü ortaya koydu (EF için $P=0.299$, FS için $P=0.276$).

Suzuki ve arkadaşları (2012) mitral kapak yetmezliğinin deneysel olarak oluşturulduğu bir çalışmada MR-PGmax değerinin yükseldiğini rapor etmiştir. 20 köpeğin dahil edildiği bir başka çalışmada ise MR-PGmax değeri yine yüksek olarak tespit edilmiştir (Yoshiyuki vd., 2019). Sunulan bu çalışmada elde edilen bulgular bu araştırmaları destekler niteliktedir. Araştırmamızda kaydedilen ekokardiyografik muayene bulguları CW doppler değerlendirmede elde edilen MR-PGmax değerinin, sağlıklı köpeklere göre, değişen derecelerde mitral kapak yetmezliği olan köpeklerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseldiğini ortaya koydu ($P=0.001$).

Yapılan önceki çalışmalar mitral kapak hastalıkları için çeşitli risk faktörlerini tanımlamıştır. Hastalık ağırlıklı olarak küçük ırk köpekleri etkilemektedir (Parker Kilroy-Glynn, 2012). Bununla birlikte büyük ırklar da etkilenebilir (Borgarelli vd., 2004). Köpeklerde mitral kapak hastalıklarının prevalansının yaş ile birlikte arttığı ve yüksek riskli ırkların geriatric popülasyonlarında hastalık görülme sıklığının %100'e yaklaşabildiği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (Detweiler ve Patterson, 1965; Whitney, 1974; Chetboul vd., 2004). Sunulan bu araştırma sonuçları önceki çalışmalara benzerdir. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmese de, numerik olarak, mitral kapak hastalığı olan köpeklerin yaşça daha büyük olduğu belirlenmiştir ($P=0.111$).

MMVD köpeklerde en sık görülen kalp rahatsızlığıdır. Özellikle küçük ırklarda belirgindir (Parker ve Kilroy-Glynn, 2012). Thrusfield ve arkadaşları (1985) tarafından yapılan ve kapak hastalıklarının dağılımını değerlendiren bir çalışmada kalp kapak yetersizliği prevalansının yüksek olduğu 12 ırk belirlenmiştir. Bu 12 ırktan dokuzunun ortalama yetişkin ağırlığının 9 kg veya daha az olduğu ve 10'unun ortalama yetişkin ağırlığının ise 14 kg'ın altında olduğu tespit edildi (Thrusfield vd., 1998). Kuzey Amerika'daki 27 veteriner eğitim hastanesinden alınan vakaların bir derlemesi olan ve 74.556 köpeği ırka göre ölüm nedenleri açısından irdeleyen bir çalışmanın sonuçları; ortalama vücut ağırlığı 9 kg'ın altında olan ırklarda %75 ve ortalama ağırlığı 9 kg'ın üzerinde olan ırklarda ise %25 oranında ana ölüm nedeninin kardiyovasküler sorunlar olduğunu ortaya koymuştur (Fleming vd., 2011). Sunulan bu çalışmada materyali oluşturan köpek ırkları; Border Collie, Cavalier King Charles, Pekinez, Pinscher, Pomeranian, Pug, Terrier ve Yorkshire Terrier olup; Border Collie ırkı dışında çalışmaya dahil edilen tüm köpekler küçük ırk olarak sınıflanabilir. Bu bilgiler ışığında elde ettiğimiz veriler önceki çalışmalarını destekler niteliktedir. Canlı ağırlık bazında bir değerlendirme yapıldığında; istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, mitral regürütasyona daha çok düşük canlı ağırlığa sahip küçük ırk köpeklerde rastlandığı görüldü.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada değişen derecelerde mitral yetmezlik tanısı alan köpeklerde M-Mod ölçümleri ve Pro-BNP ve CK-MB arası ilişki araştırıldı. ProBNP ve CK-MB kardiyak hastalıklar hakkında çeşitli düzeylerde bilgi veren biyobelirteçlerdir. Mitral kapak hastalıklarında birçok farklı parametre üzerinden hastalığın tanısı veya seyri hakkında bilgi sahibi olunulabilir.

Çalışma sonuçları kontrol ve çalışma grupları arasında; Pro-BNP, MR-Vmax, EPSS ve MR-PGmax değerleri yönüyle istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu ortaya koydu. Pro-BNP ile MR-Vmax değeri arasında pozitif kuvvetli düzeyde bir ilişki tespit edildi. M-Mod ölçümleri ile biyokimyasal parametreler arası anlamlı bir ilişki belirlenmedi. Renkli doppler incelemeye ek olarak MR-Vmax, MR-PGmax ve EPSS'nin mitral yetmezlik değerlendirmesinde etkin ölçüm parametreleri olduğu değerlendirildi. Elde edilen veriler; köpeklerde mitral kapak hastalıklarının değerlendirilmesinde doppler ekokardiyografinin önemine ve yanı sıra Pro-BNP'nin CK-MB'ye göre daha değerli bir parametre olarak öncelikli göz önünde bulundurulması gerektiğine vurgu yapmaktadır. EF ve FS arasında tespit edilen pozitif çok kuvvetli düzeydeki ilişki, köpeklerde ekokardiyografik değerlendirmelerde her iki parametrenin beraber değerlendirilmesi gerektiğine vurgu yapmaktadır.

6. KAYNAKLAR

- Abramov D, Abu-Tailakh M, Frieger M, Ganiel A, Tuvbin D, Wolak A. Plasma troponin levels after cardiac surgery vs after myocardial infarction. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2006; 14: 530-5. (Review)
- American Kennel Club. (1998). *The Complete Dog Book* (19th ed.). Howell Book House: New York.
- Apak, I., Iltumur, K., Tamam, Y., ve Kaya, N. (2005). Serum cardiac troponin T levels as an indicator of myocardial injury in ischemic and hemorrhagic stroke patients. *Tohoku J Exp Med*, 205, 93-101.
- Bader, D., Kugelman, A., Lanir, A., Tamir, A., Mula, E., Riskin, A. (2006). Cardiac troponin I serum concentrations in newborns: A study and review of the literature. *Clin Chem Acta*, 371, 61–65.
- Bagardi, M., Ghilardi, S., Locatelli, C., Romussi, S., Brambilla, P. G. (2023). Effects of animal position on M-mode, two-dimensional, and Doppler echocardiographic measurements in healthy French bulldogs. *Vet Radiol Ultrasound*, 64, 758–767.
- Baisan, R. A., Rosa, A. D., Loria, A. D., Vulpe, V., ve Pinantedosi, D. (2016). Cardiac biomarkers in clinical practice in dogs and cats - A review. *Human Vet Med*, 6(1), 51-58.
- Bakırel, U. (1999). Köpeklerde Ekokardiyografi. *Y.Y.Ü. Vet. Fak. Derg.*, 10(1-2), 118-121.
- Beri Shubham, 2019, Study on systolic and diastolic functions in dogs with congestive heart failure, Guru Angad Dev Veterinary and Animal Sciences University, Veterinary Medicine, Master thesis, 164, Ludhiana.
- Bhamburkar, R. V. (2018). *Veterinary Anatomy: The Regional Gross Anatomy of Domestic Animals*. New Delhi, India: New India Publishing Agency.
- Bilgiç, B., Tarhan, D., Ekiz, B., Ercan, A. M., & Or, M. E. (2023). The effect of pimobendan and enalapril use on blood serum trace element levels in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Trace Elements and Minerals*, 4, 100065. <https://doi.org/10.1016/j.jtemin.2023.100065>.
- Bodh, D., Hoque, M., Saxena, A. C., Gugjoo, M. B., ve Bist, D. (2016). Diagnosis of dilated cardiomyopathy and pericardial effusion in two dogs. *Indian Journal of Veterinary Surgery*, 37(1), 48-50.
- Bodor, G. S., Porterfield, D., Voss, E. M., Smith, S., Apple, F. S. (1995). Cardiac troponin-I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clinical Chemistry*, 41, 1710-1715.

- 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(1), 12-24.
- Boon, J. A. (1998). *Manual of Veterinary Echocardiography*. Baltimore: Williams & Wilkins Co.
- Borgarelli, M., Zini, E., D'Agnolo, G., et al. (2004). Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds. *Journal of Veterinary Cardiology*, 6, 27-34.
- Boswood, A. (2009). Biomarkers in cardiovascular disease: Beyond natriuretic peptides. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11, 23-32.
- Cardinet III, G. H. (1997). Diagnostic laboratory methods for the evaluation of neuromuscular disorders. In J. J. Kaneko, J. W. Harvey, & M. L. Bruss (Eds.), *Clinical Biochemistry of Domestic Animals* (5th ed., pp. 424-429). Harcourt Bruce and Co., California.
- Carvalho, L. M. M., Andrade, F. H. E., Alves, F. R., Guerra, P. C., Sousa, A. L. (2002). External Cardiac Morphometry in Adults. *Foco'daki Pesquisa*, 10, 1-2.
- Chetboul, V., & Tissier, R. (2012). Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 127-148. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2011.11.005>.
- Chetboul, V., Bussadori, C., Madron, E. (2016). *Clinical Echocardiography of the Dog and Cat*. Louis, Missouri, United States of America, p. 176-322.
- Chetboul, V., Tidholm, A., Nicolle, A., et al. (2005). Effects of animal position and number of repeated measurements on selected two-dimensional and M-mode echocardiographic variables in healthy dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(5), 743-747.
- Chetboul, V., Tissier, R. (2014). Echocardiographic Assessment of Canine Degenerative Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 127-148.
- Chetboul, V., Tissier, R., Villaret, F. (2004). Epidemiological, Clinical, Echo-Doppler Characteristics of Mitral Valve Endocardiosis in Cavalier King Charles in France: a retrospective Study of 451 Cases (1995 to 2003). *Canadian Veterinary Journal*, 45, 1012-5.
- Civelek, T., Haydardedeoğlu, A. E., Çolakoğlu, E. Ç., Alihosseini, H. (2017). Kedi ve Köpeklerde Klinik Pratikte Ekokardiyografi. *Nobel Tıp Kitapevleri Tic. Ltd. Şti.*, İstanbul, s. 7-37.
- Cornell, C. C., Kittleson, M. D., Torre, P. D., Häggström, J., Lombard, C. W., et al. (2004). Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(3), 311-321.

- D'agnolo, G., Tarducci, A., Santilli, R.A. (2001). Comparison of Primary Mitral Valve Disease in German Shepherd Dogs and in Small Breeds. *Am J Vet Res*, 62:1447–54.
- De Madron, E., Chetboul, V. ve Bussadori, C. (Ed) (2015). Normal Views: 2D, TM, Spectral and Color Doppler. İçinde: *Clinical Echocardiography of the Dog and Cat*. Elsevier Health Sciences, 3-18
- Detweiler, D. K., & Patterson, D. F. (1965). The prevalence and types of cardiovascular disease in dogs. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 127, 481–516.
- Devi, S., Jani, R. G., Anne, F. K., & Singh, R. D. (2009). Study on Clinical symptoms in canine cardiac diseases. *Veterinary World*, Vol. 2(8), 307-309.
- Diniz, P. V. P., Schwartz, D. S., & Collicchio-Zuanaze, R. C. (2007). Cardiac trauma confirmed by cardiac markers in dogs: Two case reports. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 59, 28-35.
- Enriquez-Sarano, M., Sinak, L. J., Tajik, A. J., Bailey, K. R., & Seward, J. B. (1995). Changes in effective regurgitant orifice throughout systole in patients with mitral valve prolapse. A clinical study using the proximal isovelocity surface area method. *Circulation*, 92, 2951-2958.
- Fleming, J. M., Creevy, K. E., & Promislow, D. E. (2011). Mortality in North American dogs from 1984–2004: an investigation into age-, size-, and breed-related causes of death. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 187-198.
- Fonfara, S., Loureiro, J., Swift, S., James, R., Cripps, P., et al. (2010). Cardiac troponin I as a marker for severity and prognosis of cardiac disease in dogs. *Veterinary Journal*, 184, 334-339.
- Gouni, V., Serres, F., Pouchelon, J. L., Tissier, R., Lefebvre, H. P., Nicolle, A. P., Carlos, C., & 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.
- Gökçe G. (2014). *Veteriner Kardiyoloji*. Medipres Matbaacılık ve Yayıncılık Ltd. Şti., Kars, s: 2-110.
- 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(3), 387-396.

- Gugjoo, M. B., Hoque, M., Saxena, A. C., Zama, M. M. S., & Yattoo, M. I. (2013a). Radiographic, electrocardiographic and echocardiographic features of dilatation cardiomyopathy in dogs. *Indian Veterinary Journal*, 90(12), 54-56.
- Gugjoo, M. B., Hoque, M., Saxena, A. C., Zama, M. M. S., & Yattoo, M. I. (2013b). Pericardial effusion in dogs: diagnostic features of radiography, electrocardiography, and echocardiography. *International Journal of Current Research*, 5(12), 4233-4237.
- Guglielmini, C., & Luciani, A. (2006). Advanced Echocardiographic Techniques in Small Animal Practice. *Vet Res Commun*, 30(Suppl 1), 153–158. <https://doi.org/10.1007/s11259-006-0029-5>
- Haggström J., Pedersen D. H., Kwart C. (2004). New Insights into Degenerative Mitral Valve Disease in Dogs, *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, 34:1209-1226.
- Hall, C. (2004), Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *European Journal of Heart Failure*, 6: 257-260. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2003.12.015>
- Helmcke, F., Nanda, NC., Hsiung, MC., Soto, B., Adey, CK., Goyal, RG., Gatewood, RP. (1987). Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes. *Circulation*, Jan, 75(1), 175-83.
- Hezzell, M. J., Boswood, A., Chang, Y. M., Moonarmart, W., Souttar, K., & Elliott, J. (2012). The combined prognostic potential of serum high-sensitivity cardiac troponin I and N-terminal pro-B-type natriuretic concentrations in dogs with degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26, 302-311.
- Hoque, M., Saxena Reetu, A. C., Gugjoo, M. B., Bodh, D. (2019). Cardiac Diseases in Dogs. *Indian Journal of Animal Health*, 58(1), 01-20.
- Kellihan, H. B., Oyama, M. A., Reynolds, C. A., & Stepien, R. L. (2009). Weekly variability of plasma and serum NT-proBNP measurements in normal dogs. *J Vet Cardiol*, 11, S93-S97.
- Kittelson, M. D. (1998). Congenital abnormalities of the atrioventricular valves. In M. D. Kittleson & R. D. Kienle (Eds.), *Small animal cardiovascular medicine*. Saint Louis: Mosby, s:273-281.
- Kwart, C., Haggstrom, J. (2005). Acquired Valvular Heart Disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC, editors. *Textbook of Veterinary internal medicine*, 6:1022–39.

- Lee, T. H. and Goldman, L. (1986). Serum enzyme assay in the diagnosis of acute myocardial infarction – recommendations based on a quantitative analysis. *Ann. Intern. Med.* 105: 221-233
- Moonamart, W., Boswood, A., Fuentes, V. L., Brodbelt, D., Souttar, K., & Elliott, J. (2010). N-terminal pro B-type natriuretic peptide and left ventricular diameter independently predict mortality in dogs with mitral valve disease. *Journal of Small Animal Practice*, 51, 84-96.
- Muzzi, R. A. L., Muzzi, L. A. L., De Araujo, R. B., & Cherem, M. (2006). Echocardiographic indices in normal German Shepherd dogs. *Journal of Veterinary Science*, 7(2), 193-198.
- Nandan S. Anavekar, & Jae K. Oh. (2009). Doppler echocardiography: A contemporary review. *Journal of Cardiology*, 54(3), 347-358. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2009.10.001>.
- O'Grady M. R., Bonagura J. D., Powers J. D., Herring D. S. (1986). Quantitative cross-sectional echocardiography in the normal dog. *Veterinary Radiology*, 27(2):34-49.
- Oberman R, Shumway KR, Bhardwaj A. (2023). Physiology, Cardiac. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526089/>
- Ok, M., Öztürk, A. S., & Er, C. (2010). Üç köpekte konjestif kalp yetmezliği. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 26(1), 57-62.
- Orvalho, J. S. (2017). Real-time Three-dimensional Echocardiography: From Diagnosis to Intervention. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 47(5), 1005-1019. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2017.05.003>
- Oyama M. A. (2004). Advances in echocardiography, *Vet Clin Small Anim*, 34:1083-1104.
- Oyama, M. A., Boswood, A., Connolly, D. J., Ettinger, S. J., Fox, P. R., Gordon, S. G., Rush, J. E., Sisson, D. D., Stepien, R. L., & Wess, G. (2013). Clinical usefulness of an assay for measurement of circulating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration in dogs and cats with heart disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243, 71-82.
- 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, 1496-1503.

- Parker, H. G., & Kilroy-Glynn, P. (2012). Myxomatous mitral valve disease in dogs: Does size matter? *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 19-29. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.01.006>.
- Pollock, J. D., & Makaryus, A. N. (2022). Physiology, Cardiac Cycle. In StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. PMID: 29083687
- Prosek, R., Sisson, D. D., Oyama, M. A., & Solter, P. F. (2007). Distinguishing cardiac and noncardiac dyspnea in 48 dogs using plasma atrial natriuretic factor, B-type natriuretic factor, endothelin, and cardiac troponin-I. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 238-242.
- Queiroz, L.L., Moura, L.R., & Moura, V.M. (2018). Morphometric assessment of canine heart without macroscopically visible changes caused by cardiac disease. *Ciência Animal Brasileira*.
- Rao, V. V., Vasu, K., & Prathaban, S. (2008). Echocardiographic evaluation of dilated cardiomyopathy in dogs. *Indian Veterinary Journal*, 85(11), 82-84.
- Reetu. (2018). Diagnostic approaches to canine cardiac diseases with special reference to Doppler ultrasound (Ph.D. thesis). IVRI, Izatnagar.
- Reynolds, C. A., Brown, D. C., Rush, J. E., Fox, P. R., Nguyenba, T. P., Lehmkuhl, L. B., Gordon, S. G., Kellihan, H. B., Stepien, R. L., Lefbom, B. K., Meier, C. K., Oyama, M. A. (2012). Prediction of first onset of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease: the PREDICT cohort study. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 193-202.
- Saenger, A.K. (2010). A tale of two biomarkers: The use of troponin and CK-MB in contemporary practice. *Clinical Laboratory Science*, 23(3), 134-140.
- Sagar, R.S., Mudraje, N.B., Chikmagalur, A.K., Siddaraju, N.K., Appaiah, K.M., Sahadev, A., Rao, S., Panchaxarayya, K.G. (2021). Creatine Kinase-MB as a Cardiac Biomarker in Canine Cardiac Disorders. *Indian Journal of Veterinary Sciences and Biotechnology*, 17(3), 27-30.
- Saunders, A. B., Smith, B. E., Fosgate, G. T., Suchodolski, J. S., & Steiner, J. M. (2009). Cardiac troponin I and C-reactive protein concentrations in dogs with severe pulmonic stenosis before and after balloon valvuloplasty. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11, 9-16.

- Schaer, M. (2003). *Clinical Medicine of The Dog and Cat*. 2 ed. Impression, Manson Publishing Ltd. UK.
- Serfass, P., Chetboul, V., Sampedrano, C.C. (2006). Retrospective Study of 942 Small Sized-Dogs: Prevalence of left apical systolic heart murmur and Leftsided Heart Failure, Critical Effects of Breed, and Sex. *J Vet Cardiol*, 8:1–8.
- Simiz, F., Moț, T., Cristescu, M., Ciulan, V., & Morar, D. (2007). Echocardiographical aspects in carnivorous cardiopathies, *Lucrări Științifice Medicină Veterinară Vol. XL, 2007, Timișoara*
- Singh, P., Singh, N., Mahajan, S. K., & Singh, T. (2014). Echocardiography as an approach for canine cardiac disease diagnosis. *Veterinary World*, 7(11), 960-965.
- Sisson, D., Kwart, C., Darke, P.G.C. (1999). Acquired Valvular Heart Diseases of Dogs and Cats. In: Fox PR, Sisson D, Moise S, editors. *Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; p. 536–65.
- Sleeper, M. M., Henthorn, P. M., & Vijayasathy, H. C. (2002). Dilated cardiomyopathy in juvenile Portuguese water dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16, 52-62.
- Sudoh, T., Kangawa, K., Minamino, N., & Matsuo, H. (1988). A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*, 332, 78-81.
- Suzuki, S., Fukushima, R., Ishikawa, T., Yamamoto, Y., Hamabe, L., Kim, S., Yoshiyuki, R., Machida, N., & Tanaka, R. (2012). Comparative effects of amlodipine and benazepril on left atrial pressure in dogs with experimentally-induced mitral valve regurgitation. *BMC veterinary research*, 8, 166. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-8-166>
- Thomas W. P., Gaber C. E., Jacobs G. J., Kaplan P. M., Lombard C. W., Moise N. S., Moses B. L. (1993). Recommendations for Standards in Transthoracic Two-Dimensional Echocardiography in the Dog and Cat, *American College of Veterinary Internal Medicine*, 7(4):247-252.
- Turgut K. (2017) *Klinik Kedi ve Köpek Kardiyolojisi*, 1.Baskı, No-bel Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti., İstanbul, s:145-230
- Wells, T. M., Kukes, G. D., & Sandwies, L. M. (2002). Differences of creatine kinase MB and cardiac troponin I concentrations in normal and diseased human myocardium. *Annals of Clinical Laboratory Science*, 32, 44-49.

- Whitney, J. C. (1974). Observations on the effect of age on the severity of heart valve lesions in the dog. *Journal of Small Animal Practice*, 15, 511–522.
- Wolf, J., Gerlack, N., Weber, K., Klima, A., & Wess, G. (2012). Lowered N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in response to treatment predict survival in dogs with symptomatic mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 399-408.
- Wyatt, K. M., Labuc, R., & Wyatt, G. L. (1998). Measurement of creatine kinase MB in canine patients. *Australian Veterinary Journal*, 76, 826-830.
- Yoshiyuki, R., Fukushima, R., Tanaka, R., & Machida, N. (2019). Echocardiographic evaluation of right ventricular function using two-dimensional echocardiographic measurements and pulsed wave Doppler ultrasound in dogs with myxomatous valve disease and measurable tricuspid regurgitation. *Advances in Animal Cardiology*, 52(2), 45-52.
- Zdravkovic, M., Deljanin-Ilic, M., Milinic, N., & Zdravkovic, D. (2006). A historical perspective of tissue Doppler when the starlight illuminates the myocardial function. *Medicinski Pregled*, 59, 85-87.
- Zoghbi, WA., Adams, D., Bonow, RO., Enriquez-Sarano, M., Foster, E., Grayburn, PA., and Weissman, NJ. (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*, 30(4), 303-371.