T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

KONJESTİF KALP YETMEZLİKLİ KÖPEKLERDE HEPATİK VE RENAL DOPPLER ULTRASONOGRAFİK DEĞİŞİKLİKLER VE YENİ NESİL KONVANSİYONEL TEDAVİNİN ETKİSİ

Doktora Tezi

Çağatay ESİN

Danışman
Prof. Dr. Murat GÜZEL

SAMSUN
2023

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

KONJESTİF KALP YETMEZLİKLİ KÖPEKLERDE HEPATİK VE RENAL DOPPLER ULTRASONOGRAFİK DEĞİŞİKLİKLER VE YENİ NESİL KONVANSİYONEL TEDAVİNİN ETKİSİ

Doktora Tezi

Çağatay ESİN

Danışman

Prof. Dr. Murat GÜZEL

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından PYO.VET.1904.19.019 proje numarası ile desteklenmiştir.

SAMSUN
2023

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım Doktora tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim.

Etik Kurul Gerekli mi ?

Evet ☒ (Gerekli ise ekler kısmına ekleyiniz)

Hayır ☐

03/01/2023
Çağatay ESİN

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı : KONJESTİF KALP YETMEZLİKLİ KÖPEKLERDE HEPATİK VE RENAL DOPPLER ULTRASONOGRAFİK DEĞİŞİKLİKLER VE YENİ NESİL KONVANSİYONEL TEDAVİNİN ETKİSİ

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 03/01/2023 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : % 9

Tek kaynak oranı : % 3 çıkmıştır.

03/01/2023
Prof. Dr. Murat GÜZEL

ÖZET

KONJESTİF KALP YETMEZLİKLİ KÖPEKLERDE HEPATİK VE RENAL DOPPLER ULTRASONOGRAFİK DEĞİŞİKLİKLER VE YENİ NESİL KONVANSİYONEL TEDAVİNİN ETKİSİ

Çağatay ESİN
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Veterinerlik İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Doktora, Şubat/2023
Danışman: Prof. Dr. Murat GÜZEL

Kalp yetmezliği, kalpten pompalanan kanın yetersizliği, kanın uygun olmayan dağılımı ve yetersiz doku oksijenizasyonunu ifade eden bir sendromdur. Kalp, dokulara metabolik ihtiyaçları kadar kan gönderemediğinde, perifer organlarda vasküler değişiklikler oluşur, organların fonksiyonları bozulur, yaşam kalitesi düşer, sonuçta ölüm şekillenir. Kardiyorenal ve kardiyohepatik sendrom kalp yetmezlikli hastalarda karşılaşılan en önemli komplikasyonlardır. Bu çalışmada, konjestif kalp yetmezlikli köpeklerde böbrekler ve karaciğer doppler ultrasonografik değişiklikler ve pimobendan, enalapril ve furosemidden oluşan yeni nesil konvansiyonel sağaltımın böbrek ve karaciğer hemodinamik değişikliklere etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçla, Amerikan Veteriner İç Hastalıkları Kolejinin (ACVIM) sınıflandırmasına göre B2 ve üzeri kalp yetmezlikli 15 köpekte, renal rezistif indeks (RI) ve pulsatilite indeks (PI), portal ven çapı ve akış hızı, hepatik ven sistol diyastol oranı, hepatik arter RI ve serum biyokimya parametrelerine bakıldı. Tedavide konjestif kalp yetmezlikli köpeklere 1 ay süreyle pimobendan (0,5 mg/kg), enalapril (0,5 mg/kg) ve furosemid (2-4 mg/kg) uygulandı. Hastaların doppler ultrason ve serum biyokimya değerleri tedavinin 1., 2. ve 4. haftalarında takip edildi. Kontrol grubunu ise aşı veya genel muayene için getirilen 10 sağlıklı köpek oluşturdu.

Böbrek doppler ultrason bulgularına göre, kalp yetmezlikli köpeklerde renal rezistif ve pulsatilite indeks değerlerinin sağlıklı köpeklerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde ($p<0,05$) yüksek olduğu, tedaviyle önemli şekilde azaldığı ve 4 haftalık tedavi sonunda kontrol köpekleri düzeyine indiği görüldü. Karaciğer doppler ultrason bulgularında kalp yetmezlikli köpeklerde portal ven çapı ve akış hızı, hepatik arteriyel RI değerlerinde sağlıklı köpeklere göre anlamlı farklılıklar olmadığı ($P>0,05$), hepatik ven sistol diyastol oranında anlamlı farklılıklar olduğu belirlendi ($P<0,05$). Hepatik ven sistol diyastol oranının 4 haftalık tedavi sonunda kontrol köpekleri düzeyine indiği görüldü.

Sonuç olarak, doppler ultrason bulgularına göre konjestif kalp yetmezlikli hastalarda kardiyorenal ve kardiyohepatik sendrom tespit edildiği, anormal renal ve hepatik hemodinamik değerlerin yeni nesil konvansiyonel tedaviyle normal aralığa geldiği belirlendi.

Anahtar Sözcükler: Doppler ultrasonografi, Kalp yetmezliği, Kardiyohepatik sendrom, Kardiyorenal sendrom, Köpek

ABSTRACT

HEPATIC AND RENAL DOPPLER ULTRASONOGRAPHIC CHANGES AND THE EFFECT OF NEW GENERATION CONVENTIONAL THERAPY IN DOGS WITH CONJESTIVE HEART FAILURE

Çağatay ESİN
Ondokuz Mayıs University
Institute of Graduate Studies
Department of Veterinary Internal Diseases
Ph.D., February/2023
Supervisor: Prof. Dr. Murat GÜZEL

Heart failure is a syndrome that refers to insufficient blood pump from the heart, an improper distribution of blood, and insufficient tissue oxygenation. When the heart cannot send as much blood as its metabolic needs to the tissues, vascular changes occur in the peripheral organs, the functions of the organs deteriorate, the quality of life decreases, and death occurs. Cardiorenal and cardiohepatic syndrome are the most important complications encountered in patients with heart failure. In this study, it was aimed to evaluate the effects of kidney and liver doppler ultrasonographic changes and new generation conventional treatment consisting of pimobendan, enalapril and furasemide on kidney and liver hemodynamic changes in dogs with congestive heart failure.

For this purpose, renal resistive index (RI) and pulsatile index (PI), portal vein diameter and flow rate, hepatic vein diameter were evaluated in 15 dogs with B2 and higher heart failure according to the classification of the American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM). Systole diastole rate, hepatic artery RI parameters and serum biochemistry parameters were measured. In the treatment, pimobendan (0.5 mg/kg), enalapril (0.5 mg/kg) and furasemide (2-4 mg/kg) were administered to dogs for 1 month. Doppler ultrasound and serum biochemistry values of the patients were followed in the 1st, 2nd and 4th weeks of the treatment. The control group consisted of 10 healthy dogs brought for vaccination or general examination.

According to kidney doppler ultrasound findings, it was observed that renal RI and PI index values in dogs with heart failure were statistically ($p<0.05$) higher than healthy dogs, decreased significantly with treatment, and decreased to the level of control dogs at the end of 4 weeks of treatment. In liver doppler ultrasound findings, there were no significant differences in portal vein diameter and flow velocity, hepatic arterial RI values in dogs with heart failure compared to healthy dogs ($P>0.05$), and there were significant differences in hepatic vein systole-diastole ratio ($P<0.05$). It was observed that the hepatic vein systole and diastole ratio decreased to the level of control dogs after 4 weeks of treatment.

In conclusion, according to doppler ultrasound findings, it was determined that cardiorenal and cardiohepatic syndromes were detected in patients with congestive heart failure and abnormal renal and hepatic hemodynamic values were regressed to the normal range with the new generation conventional treatment.

Keywords: Doppler ultrasonography, Heart failure, Cardiohepatic syndrome, Cardiorenal syndrome, Dog

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR

Doktora sürecim ve lisansüstü eğitim hayatımda bilgi ve birikimleri ile destek olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Murat GÜZEL'e, her daim desteklerini esirgemeden yol gösterici olan başta Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Mehmet TÜTÜNCÜ olmak üzere, anabilim dalımızdaki değerli hocalarım Prof. Dr. Yücel MERAL, Prof. Dr. Duygu DALĞIN, Prof. Dr. Yunusemre ÖZKANLAR, Doç. Dr. Didem PEKMEZCİ ve Dr. Öğr. Üyesi Ümit ÖZCAN'a teşekkürlerimi sunuyorum. Doktora tez izleme komitemde bulunan ve katkılarını sunan Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet ÖZAK'a, tez çalışmamda yer alan ELISA uygulamalarında emekleri bulunan Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında bulunan Prof. Dr. Alper ÇİFTCİ ve Araş. Gör. Merve Gizem SEZENER'e teşekkür ederim. Tez çalışma sürecimde katkıları bulunan değerli mesai arkadaşlarım Emre KÜLLÜK, Başar Ulaş SAYILKAN, Zeynep Nurselin ÇOLAK, Büşra UZUN, Halis ÇETİNER, Gamze Nur KONAÇOĞLU, Seba RAOUF, Umut Burak AĞAN'a, ayrıca tez sürecimde yardımcı olan Vet. Hek. Çağlar SERÇE, Vet. Hek. Hikmet Özgün İŞCAN, Vet. Hek. Orkun DEMİR ve Vet. Hek. Yaprak DURMUŞ'a teşekkürlerimi sunarım. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Proje Yönetim Ofisine tez çalışmama vermiş oldukları desteklerden dolayı ayrıca teşekkür ederim.

Son olarak tüm hayatım boyunca desteklerini her daim hissettiğim aileme teşekkür ederim. Beraber başladığımız bu akademik hayatta ve hayatımda tüm varlığı ile beni motive edip güçlendiren sevgili eşim Burcu ESİN'e ayrıca sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma, PYO.VET.1904.19.019 proje numarası ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Komisyonu Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

Çağatay ESİN

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAYI ..... **i**
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI ..... **ii**
TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI ..... **ii**
ÖZET ..... **iii**
ABSTRACT ..... **iv**
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR ..... **v**
İÇİNDEKİLER ..... **vi**
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **viii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **x**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **xiv**
1. GİRİŞ **1**
2. KALP **2**
2.1. Kalbin Anatomi ve Fizyolojisi 2
2.2. Kalbin İleti Sistemi 3
3. KALP YETMEZLİĞİ **4**
3.1. Kalp Yetmezliği Mekanizması ve Patofizyolojisi 4
3.1.1. Kalp Yetmezliği Sınıflandırması 6
3.2. Konjestif Kalp Yetmezliği Nedenleri 8
3.2.1. Hipertrofik Kardiyomiyopati 8
3.2.2. Dilate Kardiyomiyopati 10
3.2.3. Miksomatöz Mitral Kapak Hastalığı 11
3.2.4. Triküspit Regürgitasyon 12
3.2.5. Perikardiyal Efüzyon 13
3.3. Kalp Yetmezliği Tanı Yöntemleri 14
3.3.1. Anamnez ve Fiziksel Muayene 14
3.3.2. Radyografi 15
3.3.3. Elektrokardiyografi 17
3.3.4. Ekokardiyografi 20
3.3.1. Serum Biyokimya 29
3.4. Kalp Yetmezliği Tedavisi 31
3.4.1. Diüretikler 31
3.4.2. Pozitif İnotroplar 32
3.4.3. Vazodilatörler 33
3.4.4. Nitrogliserin Bant 34
3.4.5. Narkotikler 34
4. KARDİYORENAL SENDROM **35**
4.1. Kardiyorenal Sendromun Sınıflandırılması 35
4.1.1. Tip-I Kardiyorenal Sendrom 36
4.1.2. Tip-II Kardiyorenal Sendrom 36
4.1.3. Tip-III Kardiyorenal Sendrom 38
4.1.4. Tip-IV Kardiyorenal Sendrom 39
4.1.5. Tip-V Kardiyorenal Sendrom 40
4.2. Böbreğin Doppler Ultrasonografisi 42
4.2.1. Rezistif İndeks 43
4.2.2. Pulzatilite İndeksi 44
5. KARDİYOHEPATİK SENDROM **45**
5.1. Karaciğerin Doppler Ultrasonografisi 48
5.1.1. Portal Sistem 48
5.1.2. Hepatik Venler 50
5.1.3. Hepatik Arterler 50
6. MATERYAL VE YÖNTEM **52**
6.1. Hayvan Materyali 52
6.2. Yöntem 52

6.2.1. Anamnez ve Fiziksel Muayene ... 52
6.2.2. Radyografik Muayene ... 52
6.2.3. Elektrokardiyografik Muayene ... 53
6.2.4. Ekokardiyografik Muayene ... 53
6.2.5. Abdominal Doppler Ultrasonografi ... 58
6.2.6. Arteriyel Kan Basıncı Ölçümü ... 62
6.2.7. Serum Biyokimyasal Analizler ... 62
6.2.8. Tedavi ... 63
6.3. İstatistiksel Analizler ... 63
7. BULGULAR ... 64
7.1. Hayvan Materyali ... 64
7.2. Anamnez ve Fiziksel Muayene Bulguları ... 65
7.3. Radyografi Bulguları ... 67
7.4. Elektrokardiyografi Bulguları ... 68
7.5. Ekokardiyografi Bulguları ... 69
7.6. Abdominal Doppler Ultrason Bulguları ... 73
7.6.1. Böbrek Doppler Ultrason Bulguları ... 73
7.6.2. Karaciğer Doppler Ultrason Bulguları ... 76
7.6.3. Abdominal Aorta Doppler Ultrasonografi Bulguları ... 84
7.7. Arteriyel Kan Basıncı ... 87
7.8. Serum Biyokimya Bulguları ... 91
8. TARTIŞMA ... 93
8.1. Anamnez ve Fiziksel Muayene ... 93
8.2. Toraks Radyografisi ... 94
8.3. Elektrokardiyografik Muayane ... 94
8.4. Ekokardiyografik Muayene ... 95
8.5. Böbreklerin Doppler Ultrason Muayenesi ... 97
8.5.1. Rezistif İndeks ... 98
8.5.2. Pulzatilite İndeksi ... 99
8.6. Karaciğer Doppler Ultrason Muayenesi ... 99
8.6.1. Portal Ven Akış Hızı ... 100
8.6.2. Portal Ven Çapı ... 100
8.6.3. Hepatik Ven Sistol Diyastol Oranı ... 101
8.6.4. Hepatik Arter Rezistif İndeks ... 102
8.7. Abdominal Aorta Doppler Ultrason Muayenesi ... 102
8.8. Arteriyel Kan Basıncı ... 103
8.9. Serum Biyokimya Analizleri ... 104
8.9.1. Kardiyak Biyobeliteçler ... 104
8.9.2. Böbrek Biyobelirteçleri ... 104
8.9.3. Karaciğer Biyobelirteçleri ... 105
9. SONUÇ ... 107
KAYNAKÇA ... 107
ETİK KURUL KARARI ... 131
ÖZ GEÇMİŞ ... 132

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC/AHA : Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Amerikan Kalp Derneği
ACE : Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ACVIM : Amerikan Veteriner İç Hastalıkları Koleji
ANP : Atriyal natriüretik peptid
BNP : Beyin natriüretik peptid
BT : Bilgisayarlı tomografi
c-AMP : Siklik adenozin monofosfat
CK : Kreatin kinaz
CK-MB : Kreatin kinaz miyokardiyal band izoenzimi
CRT : Kapiller geri dolum zamanı
cTn-C : Kardiyak troponin C
cTn-I : Kardiyak troponin I
cTn-T : Kardiyak troponin T
CW : Sürekli dalga
D : Diyastol sonu hız
D : Derivasyon
DV : Dorsoventral
EF : Ejeksiyon fraksiyonu
EKG : Elektrokardiyografi
FS : Fraksiyonel kısalma
IVSd : İnterventriküler septum diyastol boyutu
IVSs : İnterventriküler septum sistolik boyutu
KRS : Kardiyorenal sendrom
LA : Sol Atriyum
LA/Ao : Sol atriyum/aorta oranı
LL : Laterolateral
LV : Sol ventrikül
LVDd : Sol ventrikül diyastol çapı
LVDs : Sol ventrikül sistolik çapı
mHZ : Mega Hertz
MV : Mitral Kapak
MR : Manyetik rezonans
NO : Nitrik oksit
NYHA : New York Kalp Derneği

PI	: Pulzatilite indeksi
PW	: Puls doppler
PWd	: Sol ventrikül serbest duvar diyastol boyutu
PWs	: Sol ventrikül sistolik duvar boyutu
RA	: Sağ atriyum
RI	: Rezistif indeks
RV	: Sağ ventrikül
RVDd	: Sağ ventrikül diyastol çapı
S	: Pik sistolik hız
S/D	: Sistol/diyastol
SA	: Sinoatrial düğüm
SDMA	: Simetrik Dimetilarjinin
USG	: Ultrasonografi
VD	: Ventrodorsal
VKS	: Vertebra kalp skoru

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Kalbin anatomisi 3
Şekil 2.2. Kalbin ileti sistemi 3
Şekil 3.1. Hipertrofik sol ventrikül kısa eksen B-mod görüntüsü. 9
Şekil 3.2. Köpekte sol ventriküler hipertrofi 10
Şekil 3.3. Köpekte dilate sol ventrikül 11
Şekil 3.4. Köpekte dilate sol atriyum. 11
Şekil 3.5. Miksomatöz mitral kapak hastalıklı köpekte mitral kapakta multifokal üreme ve kalınlaşmalar 12
Şekil 3.6. Mitral kapak kalınlaşmasının B-mod görüntüsü 12
Şekil 3.7. Triküspit kapak hastalıklı köpekte regürgitasyon 13
Şekil 3.8. Perdikardiyal efüzyon 14
Şekil 3.9. Kalp kapakları oskültasyon yerleri. 15
Şekil 3.10. Vertebra kalp skalası 17
Şekil 3.11. Elektrotların vücuda bağlanma yerleri ve derivasyonların oluşumu 18
Şekil 3.12. Kalbin elektriksel aktivasyonu şeması 20
Şekil 3.13. Sağ parasternal uzun eksen B-mod ekokardiyografi görüntüsü. 21
Şekil 3.14. Sağ parasternal uzun eksen dört odacıklı görünüm 22
Şekil 3.15. Sağ parasternal uzun eksen beş odacıklı görünüm 22
Şekil 3.16. Sağ parasternal kısa eksende, papiller kas görünümü 23
Şekil 3.17. Sağ parasternal kısa eksende kalp tabanı düzeyinden görüntü 23
Şekil 3.18. Sol apikal dört odacıklı görünüm 24
Şekil 3.19. Sol apikal beş odacık görünüm 25
Şekil 3.20. Sağ parasternal uzun eksen dört odacık görüntü M-mod ekokardiyografi 26
Şekil 3.21. Köpekte sağ presternal kısa eksen, pulmoner arter doppler ultrasonografi 27
Şekil 3.22. Lateral mitral annulus bölgesinden yapılan doku doppler 28
Şekil 3.23. İki boyutlu benek takibi ekokardiyografi 29
Şekil 3.24. Troponin kompleksi 30
Şekil 3.25. Beyin natriüretik peptid (BNP) 31
Şekil 4.1. Tip-I kardiyorenal sendrom 36
Şekil 4.2. Tip-II kardiyorenal sendrom 38
Şekil 4.3. Tip-III kardiyorenal sendrom 39
Şekil 4.4. Tip-IV kardiyorenal sendrom 40
Şekil 4.5. Tip-V kardiyorenal sendrom 42

Şekil 4.6. Böbreğin vasküler anatomisi..... 42
Şekil 4.7. Köpekte böbreğin longitudinal ve transversal renkli doppler ultrasonografisi 43
Şekil 4.8. Rezistif indeks..... 44
Şekil 4.9. Pulzatilite indeksi..... 44
Şekil 5.1. Kardiyohepatik sendrom..... 46
Şekil 5.2. Hepatik venöz sistem renkli doppler görüntüsü..... 49
Şekil 5.3. Karaciğerin vasküler anatomisi..... 49
Şekil 5.5. Hepatik ven puls akım 50
Şekil 5.4. Köpekte hepatik arter ultrasonografik görüntüsü 51
Şekil 6.1. VKS ölçümü..... 53
Şekil 6.2. Sağ lateral pozisyonda ekokardiyografik muayene 54
Şekil 6.3. Sağ parasternal dört odacıklı görüntü 55
Şekil 6.4. Sağ parasternal uzun eksen mitral kapak renkli doppler 55
Şekil 6.5. Sağ parasternal kısa eksen 56
Şekil 6.6. Sağ parasternal kısa eksen 56
Şekil 6.7. Pulmoner arter puls doppler..... 56
Şekil 6.8. Sağ parasternal uzun eksen M-mod görüntü..... 57
Şekil 6.9. M-mod ekokardiyografi LA/Ao..... 58
Şekil 6.10. Böbrek RI ölçümü..... 59
Şekil 6.11. Böbrek PI ölçümü 59
Şekil 6.12. Karaciğer doppler ultrasonu için sırtüstü pozisyonda sağ 9.-11. interkostal aralıkta prob pozisyonu 60
Şekil 6.13. B-mod portal ven çapı ölçümü..... 60
Şekil 6.14. Portal ven puls doppler ölçümü 60
Şekil 6.15. Hepatik arter puls doppler ölçümü..... 61
Şekil 6.16. Hepatik ven puls doppler ölçümü 61
Şekil 6.17. Abdominal aorta puls doppler görüntüsü..... 62
Şekil 6.18. Arteriyel kan basıncı ölçümü..... 62
Şekil 7.1. Köpeklerin gruplara göre cinsiyet dağılımı 64
Şekil 7.2. Köpeklerin gruplara göre yaş dağılımı 64
Şekil 7.3. ACC/AHA sınıflandırmasına göre B2 sınıf kalp yetmezlikli bir köpekte (olgu 11) dispne (sol) ve asites (sağ). 66
Şekil 7.4. Kalp yetmezlikli bir köpekte perikardiyal efüzyona bağlı kardiyomegali (1. olgu)..... 68
Şekil 7.5. Kalp yetmezlikli bir köpekte sağ dal bloğu (olgu 5)..... 68

Şekil 7.6. Perikardiyal efüzyonlu bir köpekte (olgu 13) R dalga amplitüdünde azalma ve alternans 68
Şekil 7.7. Sol atriyum genişlemesi olan bir köpekte (olgu 4) P mitrale..... 69
Şekil 7.8. Sağ atriyum genişlemesi olan bir köpekte (olgu 8) P pulmonale 69
Şekil 7.9. M-mod ekokardiyografi %EF değerleri..... 70
Şekil 7.10. Kontrol grubuna ait bir köpekte (olgu 5) M-mod ölçümleri..... 70
Şekil 7.11. Kalp yetmezlikli bir köpekte (olgu 10) tedavi öncesi M-mod ölçümleri. 70
Şekil 7.12. On numaralı olgunun tedavi sonrası 4. hafta M-mod ölçümleri..... 71
Şekil 7.13. M-mod ekokardiyografi %FS değerleri..... 71
Şekil 7.14. LA/Ao değerleri..... 72
Şekil 7.15. Kontrol grubuna ait bir olguda (olgu 8) LA/Ao oranı 72
Şekil 7.16. Kalp yetmezlikli bir köpekte (olgu 7) tedavi öncesi LA/Ao oranı 72
Şekil 7.17. Aynı olgunun (olgu 7) tedavi sonrası 4. hafta LA/Ao oranı..... 73
Şekil 7.18. Sol böbrek RI değerleri..... 74
Şekil 7.19. Sol böbrek PI değerleri 74
Şekil 7.20. Sağ böbrek RI değerleri 74
Şekil 7.21. Sağ böbrek PI değerleri..... 75
Şekil 7.22. Kontrol grubuna ait bir olgunun (olgu 4) renal RI ve PI değerleri 75
Şekil 7.23. Kalp yetmezlikli bir köpekte (olgu 3) tedavi öncesi böbrek RI ve PI değerleri 75
Şekil 7.24. Aynı olgunun (olgu 3) tedavi sonrası 4. hafta böbrek RI ve PI değerleri. 76
Şekil 7.25. Portal ven akış hızı..... 77
Şekil 7.26. Kontrol grubuna ait bir köpekte (olgu 2) portal ven akış hızı..... 77
Şekil 7.27. Kalp yetmezlikli bir köpekte (olgu 6) tedavi öncesi portal ven akış hızı. 78
Şekil 7.28. Aynı köpeğin (olgu 6) tedavi sonrası 4. hafta portal ven akış hızı 78
Şekil 7.29. Portal ven çapı değerleri 79
Şekil 7.30. Kontrol grubuna ait bir köpekte (olgu 10) portal ven çapı 79
Şekil 7.31. Kalp yetmezlikli bir köpekte (olgu 9) tedavi öncesi portal ven çapı 79
Şekil 7.32. Aynı köpeğin (olgu 9) tedavi sonrası 4. hafta portal ven çapı..... 80
Şekil 7.33. Hepatik ven sistol/diyastol..... 80
Şekil 7.34. Kontrol grubuna ait bir olguda (olgu 4) hepatik ven S/D 81
Şekil 7.35. Kalp yetmezlikli köpekte (olgu 1) tedavi öncesi hepatik ven S/D..... 81
Şekil 7.36. Aynı köpeğin (olgu 1) tedavi sonrası 4. hafta hepatik ven S/D 81
Şekil 7.37. Hepatik arter RI değerleri 82

Şekil 7.38. Kontrol grubuna ait bir olguda (olgu 7) hepatik arter RI değeri 82
Şekil 7.39. Kalp yetmezlikli köpekte (olgu 7) tedavi öncesi hepatik arter RI değeri. 83
Şekil 7.40. Aynı olgunun (olgu 7) tedavi sonrası 4. hafta hepatik arter RI değeri 83
Şekil 7.41. Abdominal Aorta RI değerleri 84
Şekil 7.42. Kontrol grubuna ait bir olguda (olgu 8) abdominal aorta RI değeri 85
Şekil 7.43. Kalp yetmezlikli köpekte (olgu 13) abdominal aorta RI değeri 85
Şekil 7.44. Aynı olgunun (olgu 13) tedavi sonrası 4. haftada abdominal aorta RI değeri 85
Şekil 7.45. Abdominal aorta çapı 86
Şekil 7.46. Kontrol grubuna ait bir olguda (olgu 1) abdominal aorta çapı 86
Şekil 7.47. Kalp yetmezlikli köpekte (olgu 8) abdominal aorta çapı 87
Şekil 7.48. Aynı olguya ait (olgu 8) tedavi sonrası 4. haftadaki abdominal aorta çapı 87
Şekil 7.49. Sistolik kan basıncı değerleri 89
Şekil 7.50. Diyastolik kan basıncı değerleri 89

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 3.1. NHYA kalp yetmezliği sınıflandırması 7
Tablo 3.2. ACC/AHA kalp yetmezliği sınıflandırması..... 8
Tablo 7.1. Köpeklerin ırk, yaş,cinsiyet ve canlı ağırlıkları..... 65
Tablo 7.2. Kalp yetmezlikli köpeklerin anamnez bilgileri..... 66
Tablo 7.3. Kontrol ve çalışma grubuna ait fiziksel muayene bulguları 67
Tablo 7.4. Kontrol ve çalışma grubuna ait ekokardiyografi bulguları..... 73
Tablo 7.5. Böbrek doppler ultrasonografi bulguları..... 76
Tablo 7.6. Karaciğerin doppler ultrasonografi bulguları 84
Tablo 7.7. Abdominal aorta doppler ultrasonografi bulguları 87
Tablo 7.8. Kan basıncı bulguları..... 90
Tablo 7.9. Serum biyokimyasal parametreler 92

1. GİRİŞ

Kalp yetmezliği, kalpten pompalanan kanın yetersizliği, kanın uygun olmayan dağılımı ve yetersiz doku oksijenizasyonunu ifade eden bir sendromdur. Kalp, dokulara metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak kadar kan gönderemediğinde, perifer organlarda vasküler değişiklikler oluşur, organların fonksiyonları bozulur, yaşam kalitesi düşer ve sonuçta ölüm şekillenir. Kardiyorenal ve kardiyohepatik sendrom kalp yetmezlikli hastalarda karşılaşılan en önemli komplikasyonlardır.

Kalp yetmezliği durumunda renal kan akımı azalır, böbreğin otoregülasyonu bozulur ve sekonder böbrek hasarı (kardiyorenal sendrom) meydana gelir (Srivastava et al., 2015). Kalp yetmezliğine bağlı böbrek hasarında en belirgin değişiklik renal arteriyel direnç değişikliğidir. Rezistif indeks ve pulzatilite indeksi, doppler ultrasonografik spektrum analizi ile renal arterlerdeki direnç ölçümüne olanak sağlayan noninvaziv yöntemlerdir (Priyanka et al., 2018).

Kardiyohepatik sendromda ise kalp yetmezliği nedeniyle artan merkezi venöz basınç sonucu, kan hepatik venöz sisteme göllenir, hepatik konjesyon, hepatositlerde atrofi ve portal hipertansiyon şekillenir (Novellas et al., 2008). Karaciğer hasarını belirlemek için serum biyokimyasal analizler ve doppler ultrasonografide portal ven, hepatik ven ve hepatik arter hemodinamik değişiklikler değerlendirilir (Novellas et al., 2008).

Veteriner hekimlikte kardiyorenal ve kardiyohepatik sendrom ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu tez çalışmasında, konjestif kalp yetmezlikli köpeklerde böbrekler ve karaciğer doppler ultrasonografik değişikliklerin araştırılması ve pimobendan ile yeni nesil konvansiyonel sağaltımın böbrek ve karaciğer hemodinamik değişikliklere etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

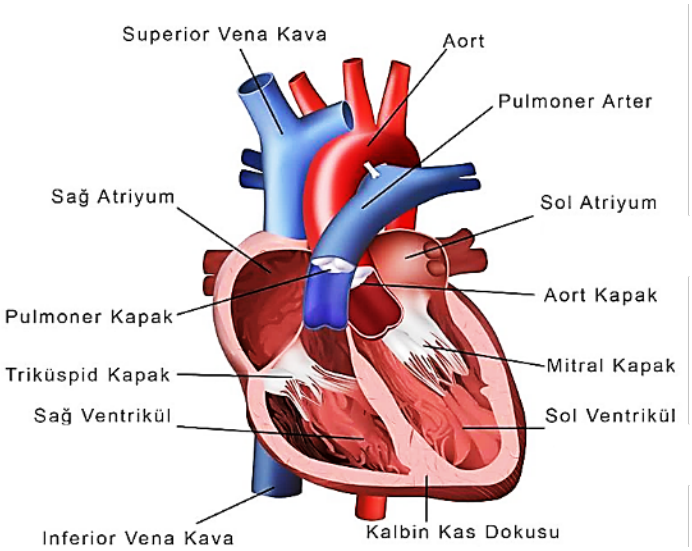
2. KALP

2.1. Kalbin Anatomi ve Fizyolojisi

Kalp ritmik olarak kasılan ve kanı damarlarda ilerletmek için bir pompa görevi gören dört odacıklı kassal bir organdır. Köpeklerde kalp, mediyastinumda, büyük kısmı (%60) mediyan hattın solunda, 3.-6. kostalar arasında yer alır (Dyce et al., 2009, Sturtz and Asprea, 2012). Kalp, kaudalde diyaframa kadar uzanır. Büyük bir kısmı akciğerler ile çevrilidir. Buna rağmen oskültasyonda kolaylıkla duyulabilir ve ekstratorasik palpasyonla hissedilebilir (Dukes, 2002).

Kalp, interventriküler septum ile sol ve sağ ventrikül olarak adlandırılan iki ana odaya bölünmüştür. Bu odaların her birinin üzerinde atriyum olarak adlandırılan iki odacık bulunur (Şekil 2.1) (König et al., 2020). Sağ atriyum (RA), kalp tabanının (bazis) sağ arka kısmını oluşturur. Kanı kraniyal vena kava, kaudal vena kava ve koroner sinüsten alır, sağ ventriküle iletir. Sağ ventrikül (RV), oksijenden fakir kanı akciğere taşıyan trunkus pulmonalise pompalar. Enine kesitte hilal şeklinde olan sağ ventrikül kalbin tepesine (apeks) kadar uzanmaz. Sağ atriyoventriküler açıklıkta triküspit kapak bulunur (König et al., 2020). Sol atriyum (LA), kalbin tabanının sol kısmını oluşturur. Pulmoner damarlardan kanı alır, sol ventriküle iletir (Dyce et al., 2009). Sol ventrikül (LV), kalbin apeksini oluşturan koni şeklindeki bölümdür. Pulmoner venler ve sol atriyum yoluyla oksijenden zengin kanı alır, aorta ile vücuda pompalar (Sturtz and Asprea, 2012). Sol atriyoventriküler açıklıkta mitral kapak bulunur. Sol ventrikül duvarı sağ ventriküle göre daha kalındır fakat hacim olarak her iki ventrikül de eşittir (Aspinall and Cappello, 2015).

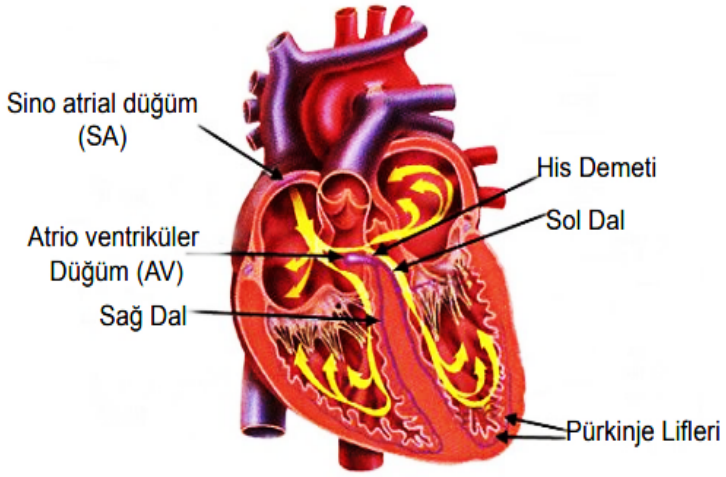
Kalbin dışı perikardiyum ile çevrilidir. Perikardın visseral ve pariyetal iki katmanı vardır. Visseral katman perikardın iç katmanıdır, ince bir tabaka şeklinde mezotelyal hücrelerden oluşur. Pariyetal katman fibröz yapıdadır (Dursun, 2008).



Şekil 2.1. Kalbin anatomisi (Hasan and Tushar, 2018)

2.2. Kalbin İleti Sistemi

Kalbin belli bir düzende ve ritmik olarak çalışması, otonom sinir sistemi ile kontrol edilir. Uyarı sistemi sempatik ve parasempatik sinirlerden oluşur (Louis and Waugh, 2002). Kalpte iki adet uyarı merkezi (sinoatriyal düğüm ve atriyoventriküler düğüm) bulunmaktadır (Reece et al., 2015). Sinoatriyal düğüm (SA), vena kavanın sağ atriyuma açıldığı yerde 1-2 cm büyüklüğünde bir yapıdır. Kardiyak pacemaker (uyarı merkezi) olarak adlandırılır (Dursun, 2008). Her kalp döngüsünde SA düğümde uyarı dalgası oluşur ve AV düğüme ulaşmak için atriyumlar boyunca yayılır. AV düğüme gelen uyarı, hızla pürkinje iplikçiklerine ulaşır, böylece kalbin uyarı ve iletim sistemi tamamlanmış olur (Baljit et al., 2017) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Kalbin ileti sistemi (Baker, 2010).

3. KALP YETMEZLİĞİ

Kalp hastalıkları, kliniklerde oldukça sık karşılaşılan hastalıklar olup köpeklerin yaklaşık %10'unda görüldüğü tahmin edilmektedir (Atkins et al., 2009). Kalp yetmezliği ise en yaygın kalp hastalığıdır. Kalp yetmezliği, doğuştan veya sonradan gelişen kardiyak yetersizlik sonucu, dokulara metabolik ihtiyaçları kadar oksijen ve besin maddelerinin taşınamaması durumudur (Bonagura and Twedt, 2008; Saunders and Gordon, 2015). Kalp yetmezliği sonucu kalp debisinde azalma, vazokonstrüksiyon, sodyum ve su tutulması, sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonu sonucu hemodinamik değişiklikler meydana gelir (Fuentes et al., 2010).

Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Amerikan Kalp Derneği (ACC/AHA) kalp yetmezliğini, ventrikülün kanla dolma veya kanı pompalama yeteneğini engelleyen fonksiyonel bir kalp hastalığından kaynaklanan karmaşık bir klinik sendrom olarak tanımlamaktadır (Keene et al., 2019). Kalp, vücuda yeteri kadar kan pompalayamadığında kapiller basınçta artış olur, plazma onkotik basıncının üzerine çıkar ve akciğerler, karın boşlukları, iç organlar ve ekstremitelerde sıvı birikmeye başlar (Swift 2009). Bu duruma da konjestif kalp yetmezliği adı verilir.

3.1. Kalp Yetmezliği Mekanizması ve Patofizyolojisi

Kalp yetmezliği çoğunlukla kalbin yapısal ve fonksiyonel anormallikleriyle ilişkilidir. Fakat bazı kalp dışı nedenler kalp yetmezliğine neden olmaktadır (Hamlin et al., 1999). Kalp yetmezliğinin kardiyak nedenleri arasında kardiyomiyopati, kapak problemleri ve miyokard yetmezlikleri yer alır (Saunders and Gordon, 2015). Kalp dışı nedenler arasında ise pulmoner ya da sistemik hipertansiyon, anemi ve hipertiroidizm yer alır. Sonuçta kalp yeteri kadar kanla dolup boşalamaz ve kalp debisi düşer (Fuentes et al., 2010). Vücut, kalp debisindeki bu düşüşü tanır ve bir takım kompansatuar mekanizmaları harekete geçirerek normal kardiyak performansın devamını sağlamaya çalışır. Artan bu nörohormonal aktivite, başlangıçta kompenzasyon oluştursa da hastalığın ilerlemesine sebep olan değişikliklere neden olur (Tidholm et al., 2005).

Kalp yetmezliği sonucu, miyokardiyal remodeling, miyozit nekrozu, anormal kalsiyum döngüsü ve kasılma, nörohormonal aktivasyon ve anormal miyokardiyal enerji üretimi şekillenir (Vatnikov et al., 2020). Kalp yetmezliğinde, kalp ve dolaşım sistemi üzerinde stres meydana gelir. Oluşan stres sonucu mekanik indükleme şekillenir ve kalbin odacıklarının boyutu artar. Bu olaya kardiyak remodeling (yeniden

şekillenme) adı verilir. Artan odacık boyutu, duvar stresini ve miyokardiyal oksijen ihtiyacını arttırır (Cheng et al., 2022). Kardiyak remodeling, aritmilerin şekillenmesine yol açar.

Kalbin enerji metabolizmasındaki bozulma sonucu yüksek enerjili fosfat metabolizması, kalsiyum akış anormallikleri ve anormal protein sentezi meydana gelir (Davilla et al., 2005). Anormal protein sentezine bağlı miyozit hipertrofisi ve reaktif fibrozis gelişir, kalp kütlesi artar ve ventriküler sertlik şekillenir. Ventriküler hacim ve sertlik artışına bağlı ventriküler ön yükte (basınç) artış meydana gelir (Francis., 2001). Sol ventriküler basınç, sol atriyum ve pulmoner damarlara yansır. Vasküler sistemin en geçirgen yapısı olan pulmoner kılcal damarlar, vasküler boşluktan akciğer paranşimine sıvı filtreler (Itkin et al., 2021). Pulmoner kılcallardaki hidrostatik basınç çok yükseldiğinde pulmoner sıvı birikimi (pulmoner ödem) meydana gelir (Murray, 2011). Sağ ventriküler basınç artışında ise sistemik kılcal damarlardan abdominal organlara, karın ve göğüs boşluğuna sıvı sızıntısı olur. Buna bağlı hepatomegali, şiplenomegali, hepatik venöz konjesyon, asites ve plevral efüzyon şekillenir (Meola et al., 2016).

Kalp yetmezliğinde görülen başlıca nörohormonal değişiklikler arasında sempatik sinir tonusunda artış, vagal tonusta azalma, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonu ve vazopressin (antidiüretik hormon) salınımı yer alır (Tidholm et al., 2005). Bu nörohormonal sistemler, vasküler hacmi ve vasküler tonusu arttırmak için aktive olur. Bu mekanizmalar akut olarak faydalı olsalar da kronik aktivasyonları zararlıdır. Konjesyon, ödem ve efüzyona yol açar (Kemp and Conte, 2012). Nörohormonal aktivitenin ilk uyaranı belli değildir (Reece et al., 2015). Fakat ventriküler dilatasyon veya hipertrofi, kardiyak remodeling ve düşük kalp debisi, dolaşımdaki nörohormonal aktivasyon sürecini başlatan sempatik afferent aktiviteyi arttırdığı düşünülmektedir (Davilla et al., 2005). Artan sempatik ton, kalp atış hızını, kasılma ve gevşeme hızını arttırır, böylece kalp debisi yükselir. Norepinefrin salgılanmaya başlar (Packer, 2001). Norepinefrin, beta-1 reseptör aktivasyonu yoluyla siklik adenozin monofosfat üretimini (c-AMP) ve hücre içi kalsiyum konsantrsayonunu arttırır (Ettinger, 2010).

Diğer bir kompenzasyon mekanizması da renin anjiyotensin aldosteron sistemidir. Renal beta-1 adrenerjik sitümilasyon, düşük perfüzyon basıncı ve renal tubüllere yetersiz sodyum iletimi olduğunda, renal jukstaglomeruler aparattan renin salınmaya başlar (Reece et al., 2015). Renin, karaciğerde oluşan öncü peptidin

anjiyotensin-I'e dönüşümüne neden olur. Akciğerde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), aktif olmayan anjiyotensin-I'i, aktif antiyotensin-II'ye dönüştürür (Kvart et al., 2002). Anjiyotensin-II vazokonstrüksiyona, ayrıca aldosteron salınımını uyararak sodyum ve su tutulumuna neden olur (Unger, 2004).

3.1.1. Kalp Yetmezliği Sınıflandırması

Kalp yetmezliği, kalp hastalıklarının neden olduğu klinik bir sendromu tanımlayan genel bir terimdir. Birçok hastalıkta olduğu gibi kalp yetmezliğinin de evreleri ve sınıflandırması mevcuttur. Bu sınıflandırmalar hastalığın prognozu hakkında fikir verir ve tedavi protokolleri oluştururur (Atkins et al., 2009). Veteriner hekimlikte en çok tercih edilen sınıflandırma, New York Kalp Derneği (NYHA) ve beşeri hekimlikte Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneğinin (ACC/AHA) veteriner hekimliğe uyarlanan Amerikan Veteriner İç Hastalıkları koleji (ACVIM) sınıflandırmasıdır. Bu sınıflandırma sistemleri kendi aralarında farklılık gösterse de her ikisi de hastanın klinik belirtilerinin ciddiyetini değerlendirmek için yarı nicel şemalar sunar (Ettinger and Suter, 1970; Woodbrige, 1994).

NYHA sınıflandırmasına göre kalp yetmezliği dört sınıfa ayrılır (Tablo 3.1). Sınıf I, asemptomatik kalp hastalarını tanımlar. Hastada kalp yetmezliğine neden olabilecek kardiyak bozukluklar vardır fakat egzersizle bile klinik belirti görülmez. Sınıf II'de, istirahat halindeyken semptom yoktur, sadece yoğun egzersiz sırasında belirtilerin görüldüğü hastaları tanımlar. Hasta sahiplerinin kliniklere başvurma nedenleri genellikle hastalarının koştuktan veya efor sarfettikten sonra çabuk yorulduğu, nefes nefese kaldığı ya da eskiden yorulmadan yaptığı hareketleri son zamanlarda yapamamasıdır. Sınıf III, günlük aktiviteler veya hafif egzersiz ile klinik belirtilere neden olan kalp hastalığı olan hastaları tanımlar. Sınıf III'e dahil olan hastaların kliniklere başvurma nedenleri genellikle hastalarının merdiven inip çıkarken yorulduğu, nefes nefese kaldığı ya da çok kısa sürede yorulup kendini yere bıraktığıdır. Sınıf IV, istirahatte bile ciddi klinik belirtilere neden olan kalp hastalığı olan hastaları tanımlar. Sınıf IV'e dahil olan hastaların kliniklere başvurma nedenleri, hastalarının uyku veya dinlenme halinde bile nefes almakta zorlanması, kalp atışlarının dışarıdan çok net görülebildiği, uykudan uyanıp öksürmesi veya nefes almakta zorlanması ve morarmasıdır (Ettinger and Suter, 1970; Atkins et al.,2009).

Tablo 3.1. NHYA kalp yetmezliği sınıflandırması

Sınıflandırma	Klinik Belirtiler
Sınıf I	Egzersizle dahi klinik belirti görülmez
Sınıf II	Fiziksel aktivite esnasında yorulma Sıradan fiziksel aktiviteler esnasında öksürük ve solunum süresinde kısalma
Sınıf III	Fiziksel aktivite esnasında zorlanma Sıradan fiziksel aktiviteler esnasında bile ciddi klinik belirtiler
Sınıf IV	Şiddetli derecede solunum güçlüğü Dinlenme esnasında dahi klinik belirtiler

ACVIM sınıflandırması, hastaları daha objektif kategorize eden bir sınıflandırma sistemidir. Bu sınıflandırma sistemindeki temel amaç hastalığın her evresinde belirtilerin ciddiyetine göre tedavi protokolü oluşturmaktır (Hunt et al., 2001). Bu sistem, kalp yetmezliğini hafiften şiddetliye doğru A, B (B_1 ve B_2), C ve D olarak dört temel sınıfa ayırır (Atkins et al., 2009) (Tablo 3.2).

Sınıf A: Herhangi bir kalp yetmezliği bulunmayan, ancak kalp yetmezliğine yatkın ırkların dahil olduğu sınıftır. Bu gruptaki hayvanlarda herhangi bir klinik belirti yoktur. Bu sınıfta Cavalier King Charles, Minyatür Poodle gibi kalp hastalığına yatkın köpekler yer alır. Bu aşamada hastaya herhangi bir ilaç ya da diyet önerilmez (Atkins et al., 2009; Swift, 2017).

Sınıf B: Bu sınıftaki hastalar kalp yetmezliği teşhisi konulan (örn., mitral kapak yetmezliği) ancak şiddetli klinik belirti göstermeyen hastaları tanımlar. Sınıf B kendi arasında B1 ve B2 olarak ikiye ayrılır.

Sınıf B_1: Radyografi ya da ekokardiyografi ile kardiyak remodeling göstermeyen hastaların dahil olduğu alt gruptur. Hemodinamik olarak önemli yetmezlik bulguları yoktur. Radyografide vertebra kalp skalası normaldir. Sistemik tansiyon normaldir. Bu aşamada herhangi bir ilaç ya da tedavi önerilmez. Bu sınıftaki hastalara düzenli aralıklarla kardiyak muayene önerilir. Ancak sol atriyal genişleme varsa ACE inhibitörü önerilebilir (Atkins et al., 2009; Keene et al., 2019).

Sınıf B_2: Kalp büyümesinin radyografik veya ekokardiyografik bulgularıyla kanıtlanan, hemodinamik olarak anlamlı kapak yetersizliği olan hastaları ifade eder. Bu gruptaki hastalarda kardiyak remodeling başlamıştır. Sol atriyal genişleme vardır. Bu aşamadaki hastalarda sol atriyum/aorta oranı >1,6'dir. Sol ventriküler iç çapı diyastolde >1,7'dir. Vertebra kalp skalası >10,5'dir. Bu hastalara ilaç tedavisi, sodyum kısıtlaması ve optimal vücut kondisyonunu korumak için yeterli protein ve kalori içeren diyetler önerilir (Freeman et al., 2006).

Sınıf C: Bu sınıftaki hastalar klinik olarak şiddetli kalp yetmezliği bulguları olan hastalardır. Pulmoner ödem mevcuttur. Ekokardiyografi ve doppler hemodinamiklerinde belirgin semptomlar vardır. Bu aşamadaki hastalar, kalp yetmezliği tedavisine dirençli değildir. Klinik belirtileri şiddetli olan hastalar hastane ortamında destekleyici tedavi (oksijen tedavisi) olmaları gerekebilir.

Sınıf D: Bu sınıftaki hastalar son safha kalp yetmezlikli hastalardır. Hem klinik semptomlar hem de muayene bulguları bakımından şiddetli belirtiler gösterirler. Standart ilaç protokollerine ve dozlarına karşı genellikle dirençlidirler. Bu hastalar standart tedavi protokolüne ek olarak antiaritmik ilaçlara ihtiyaç duyarlar (Atkins et al., 2009; Keene et al., 2019).

Tablo 3.2. ACVIM kalp yetmezliği sınıflandırması

Sınıflandırma	Klinik Belirtiler	Tanı	Tuz Diyeti	Tedavi
A	Yüksek risk altındaki köpek ırkları	Fiziksel muayene	Özel diyet tavsiyesi yok	-
B_1	Kalp yetmezliği semptomları yok veya hafif, kalp üfürümü var	Üfürüm şiddeti: 1-2/6 VHS: 10,5- 11,5 LA/Ao: <1,6 LVIDDN: <1,7	Özel diyet tavsiyesi yok	-
B_2	Kalp yetmezliği semptomları var, kalp üfürümü var	Üfürüm şiddeti: ≥3/6 VHS: >11,5 LA/Ao: ≥1,6 LVIDDN: ≥1,7	Hafif kısıtlama	Pimobendan, ACE inhibitörleri
C	Klinik olarak konjestif kalp yetmezliği semptomları, belirgin ödem, taşipne, huzursuzluk, solunum güçlüğü, öksürük	Stabilizasyon Pulmoner ödemi değerlendirmek için Radyografi	Kısıtlama	Pimobendan, ACE inhibitörleri, Diüretik, Spironolakton
D	Klinik olarak konjestif kalp yetmezliği semptomları çok belirgin, standart ilaç/doz dirençli, taşipne, huzursuzluk, solunum güçlüğü, öksürük (istirahat dahil)	Standart tedavilere dirençli Furosemid >8 mg/kg/gün veya Torsemid	Kısıtlama	Pimobendan, ACE inhibitörleri, Diüretik, Spironolakton

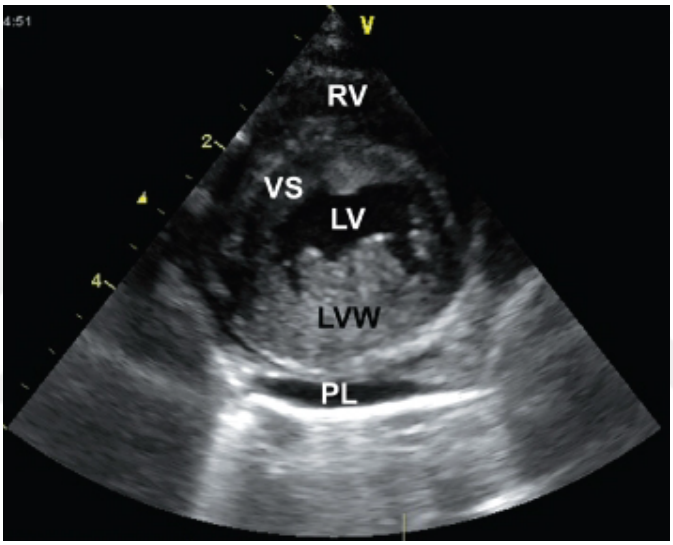
VHS: vertebra kalp skalası, LA/Ao: sol atriyum aorta oranı, LVIDDN: sol ventrikül diyastol sonu çapı

3.2. Konjestif Kalp Yetmezliği Nedenleri

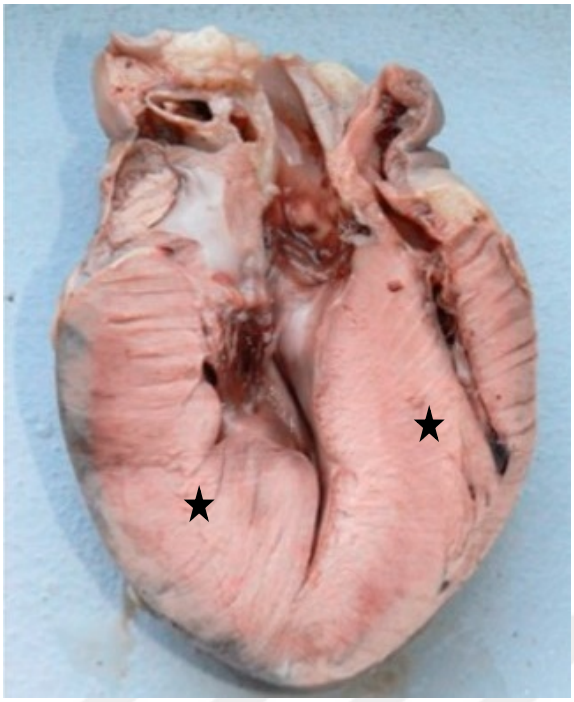
3.2.1. Hipertrofik Kardiyomiyopati

Hipertrofik kardiyomiyopati, kalp hastalıklarının neden olduğu artan kardiyak yüke yanıt olarak şekilenen ventriküler hipertofidir (Barry et al., 2008). Hipertrofik kardiyomiyopatide ventrikül oda hacmi azalırken ventriküler duvar ve septum kalınlığı artar (Uesugi et al., 2014) (Şekil 3.1). Yetişkin kardiyomiyositler terminal olarak

farklılaşır ve çoğalma yeteneklerini kaybeder. Basınç ve hacim stresi veya patolojik koşullar nedeniyle artan iş yüküne bağlı oluşan taleple başa çıkmak için hücre boyutları büyür (hipertrofi) (Bernardo et al., 2010). Köpeklerde genellikle miksomatöz mitral kapak hastalıkları, patent duktus arteriyozus, aortik ya da pulmoner stenoz gibi kalp üzerine aşırı hacim yüklemesine neden olan hastalıklar sonucu şekillenir (Bernardo et al., 2010). Ventriküler hipertofi bir kompenzasyon mekanizması olarak ortaya çıksa da ilerleyen evrelerde kardiyak fibrozis, konjestif kalp yetmezliği, aritmi ve ani ölümlere yol açabilmektedir (Vakili et al., 2001; Drazner et al., 2004). Ekokardiyografide ventriküler duvar kalınlığının artışıyla teşhis konulur (Fuentes et al., 2017) (Şekil 3.2).



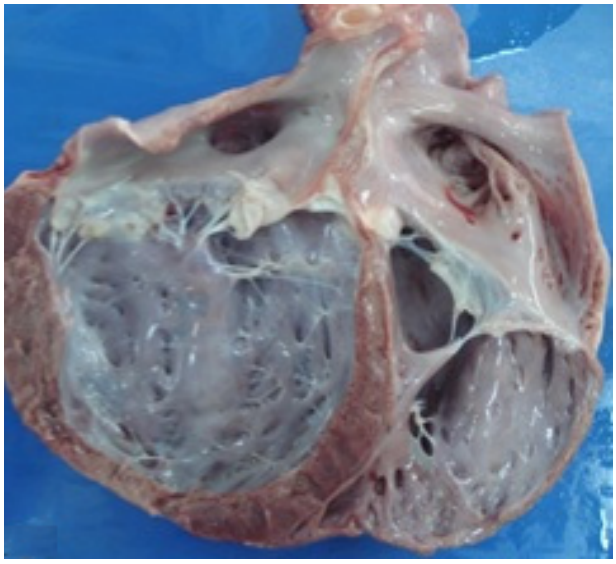
Şekil 3.1. Hipertrofik sol ventrikül kısa eksen B-mod görüntüsü. Sol ventrikül duvarında belirgin kalınlaşma mevcut. RV: sağ ventrikül, VS: interventriküler septum, LVW: sol ventrikül duvarı, PL: Plevral efüzyon (Boon, 2011)



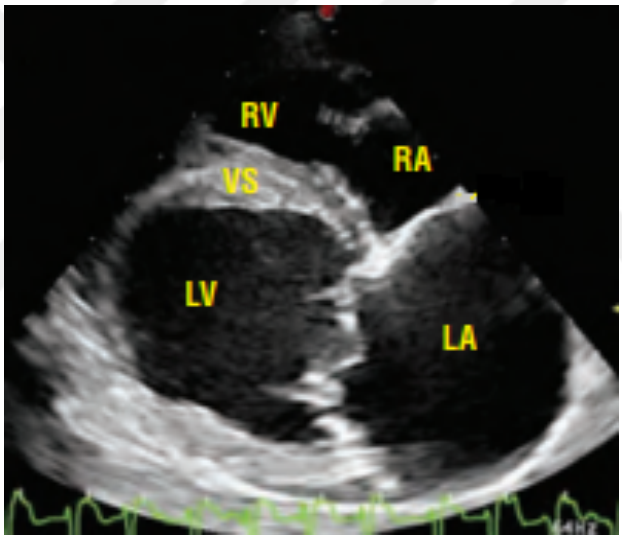
Şekil 3.2. Köpekte sol ventriküler hipertrofi (yıldızlar) (Szalus-Jordanow et al., 2017)

3.2.2. Dilate Kardiyomiyopati

Köpeklerde dilate kardiyomiyopati, kalp hastalıkları arasında en önemli morbidite ve mortalite nedenidir (Dukes et al., 2003). Sol ventrikül veya her iki ventrikül dilatasyonu ve kontraksiyon kaybı ile ilişkilidir (Richardson et al., 1996) (Şekil 3.3). En önemli nedeni mitral kapak yetmezliğidir (O'Grady et al., 2004). Diğer nedenler arasında genetik faktörler, taşikardi, taurin eksikliği, toksik faktörler ve karnitin eksikliği sayılır (Tidholm et al., 2001). Dilate kardiyomiyopatide ventriküler miyokardiyal kontraktilite işlevsel olarak azalır, sistemik dolaşıma giden kan miktarı azalır ve kalp debisinin düşmesine neden olur (Velarde, 2018) (Şekil 3.4). Bu hastalık, büyük safkan köpek ırklarında daha çok görülürken melez ırklarda nadirdir (Martin et al., 2009). Klinik semptomlar arasında dispne, öksürük, egzersiz intolerans, iştahsızlık, kilo kaybı ve abdominal genişleme yer alır (Tidholm et al., 2005). Ekokardiyografik muayenede dilate sol ventrikül ve sol atriyum, artmış LA/Ao oranı (>1,5), azalmış FS (<28%) ve EF (<60%) değerleri belirlenir (Thomas et al., 1993).



Şekil 3.3. Köpekte dilate sol ventrikül (Thangapandiyan el al.,. 2016)

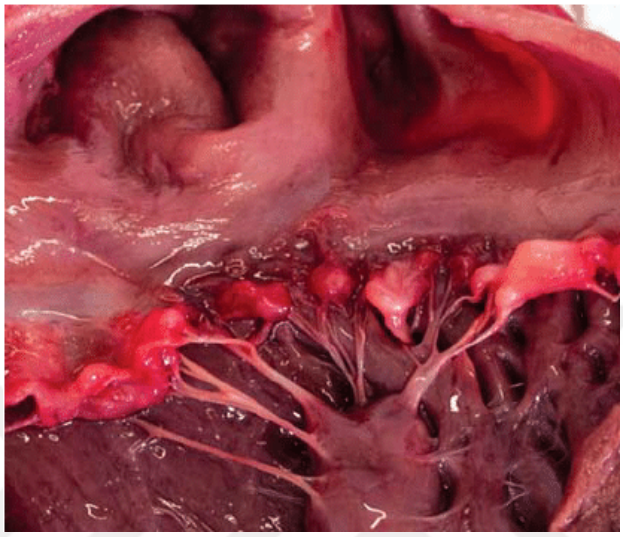


Şekil 3.4. Köpekte dilate sol atriyum. LA ve LV boyutları neredeyse eşit. LA: sol atriyum LV: sol ventrikül (Oliveria and Mavropoulou, 2014)

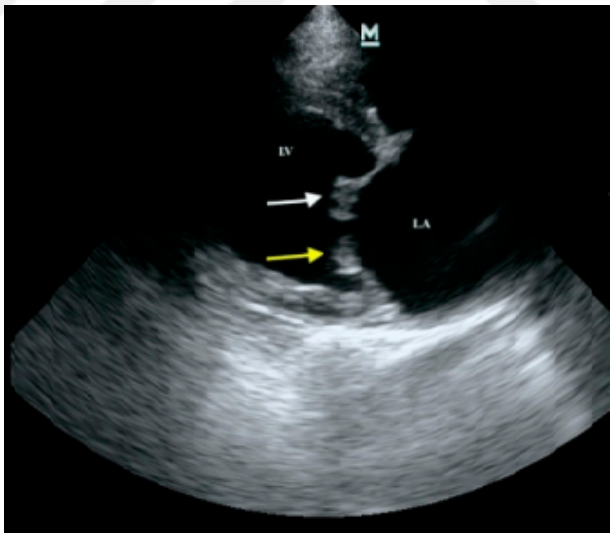
3.2.3. Miksomatöz Mitral Kapak Hastalığı

Miksomatöz mitral kapak hastalığı, köpeklerin kalp hastalıklarının %70'inden fazlasını oluşturan kronik, ilerleyici bir kapak bozukluğudur (Borgarelli et al., 2010) (Şekil 3.5). Mitral kapakta glikozaminoglikan ve mukopolisakkarit birikimine bağlı dejenerasyon şekillenir (Civelek vd., 2017). Şekillenen dejenerasyon sonucu kapaklar görev yapamaz, sol atriyuma regürgitant kan akımı şekillenir (Atkins and Häggström, 2012) (Şekil 3.6). Normalde sistol sırasında sol ventrikül kanı aorta ile vücuda gönderir. Mitral regürgitasyonda sol ventrikül tarafından gönderilen kanın bir kısmı sol atriyuma kaçar. Sonuçta ejeksiyon fraksiyonu (%EF) ve kalp debisi düşer (Velarde,

2018). Mitral kapak hastalıklı köpeklerin %30'unda mitral yetmezliğe bağlı konjestif kalp yetmezliği şekillenir (Borgarelli et al., 2010). Genellikle 6 yaşından sonra ve küçük ırk köpeklerde şekillenir. Küçük ırklarda büyümeyi kısıtlayan mutajenik genlerin miksomatöz mitral kapak hastalığından sorumlu olduğu düşünülmektedir (Parker et al., 2012). En belirgin patoloji üfürümdür (Petric, 2015).



Şekil 3.5. Miksomatöz mitral kapak hastalıklı köpekte mitral kapakta multifokal üreme ve kalınlaşmalar (Petric, 2015)

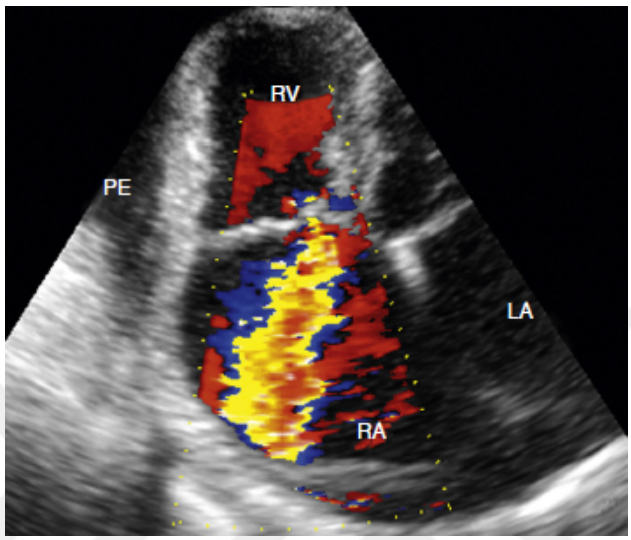


Şekil 3.6. Mitral kapak kalınlaşmasının B-mod görüntüsü (Beyaz ok, anterior mitral kapak, Sarı ok, posterior mitral kapak, LV: sol ventrikül LA: sol atriyum) (Szaluś-Jordanow et al., 2021)

3.2.4. Triküspit Regürgitasyon

Hafif derecede triküspit regürgitasyon sağlıklı köpeklerde de bulunabilir. Fakat regürgitasyonda kaçak akım %5'i geçmez (Madron, 2015). Patolojik triküspit regürgitasyonda kaçak akım oranı daha fazladır. Mitral kapak hastalıklarına göre daha

az görülür. Nedenleri arasında triküspit kapak bozuklukları (üreme, dispilazi, dejenerasyon) ve pulmoner arteriyel hipertansiyon yer alır (Boon, 2011). Ekokardiyografik muayenede triküspit kapak, mitral kapağa göre daha ince olduğu için kalınlaşmaları fark etmek zordur. Renkli doppler görüntüde triküspit kapakta kaçak akım belirlenir (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. Triküspit kapak hastalıklı köpekte regürgitasyon. RV: sağ ventrikül, RA: sağ atriyum, LA: sol atriyum PE: perikardiyal efüzyon (Madron, 2015)

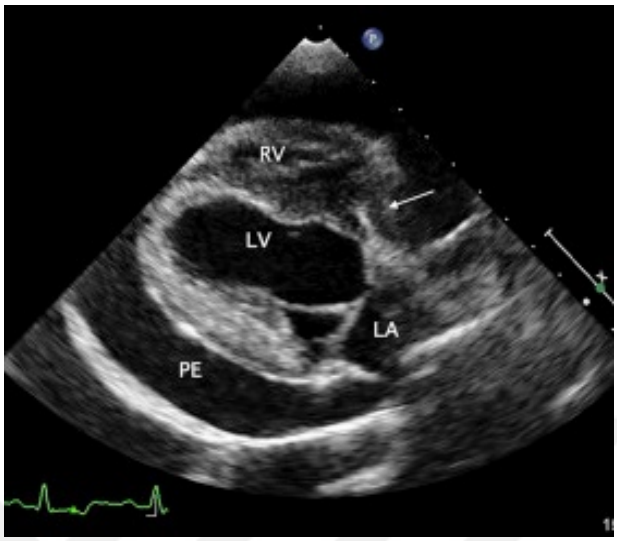
3.2.5. Perikardiyal Efüzyon

Perikardiyal efüzyon, perikardiyal boşlukta anormal sıvı birikimidir (Şekil 3.8). Köpeklerde perikardın en sık görülen hastalığıdır (Shaw et al., 2007). Perikartta şekillenen küçük hacimli sıvılar klinik belirtilere yol açmayabilir. Ancak sıvı miktarı ve basınç arttıkça diyastolik dolum azalır, hemodinamik bozulma ve kardiyak tamponad şekillenir (Gidlewski et al., 2005). Kardiyak tamponad şekillendiğinde venöz dönüş, ventriküler dolum, sistolik atım ve kalp debisi azalır (Spodick, 1998).

Perikardiyal efüzyon nedenleri arasında, tümörler, sağ kalp yetmezliği, enfeksiyöz nedenler, travma, konjestif kalp yetmezliği, dilate kardiyomiyopati ve ruptur yer alır (Witt et al., 2000; Shaw et al., 2007). Hızlı şekillenen perikardiyal efüzyonlarda, yaklaşık 25-100 ml sıvı kardiyak tamponada neden olurken, yavaş şekillenen efüzyonlarda 2 litre sıvıda tamponad geliştiği bildirilmiştir (Shaw et al., 2007).

Fiziksel muayenede oskültasyonda boğuk kalp sesleri, juguler ven dolgunluğu ve zayıf nabız belirlendiğinde perikardiyal efüzyondan şüphe edilmelidir. Perikardiyal tamponadlı tüm köpeklerde juguler dolgunluk mevcuttur (Shaw et al., 2007). Ayrıca

perikardiyal efüzyonlu köpeklerde, inspirasyon ve ekspirasyon sırasında kan basıncı değişikliği şekillenir. Efüzyonun şiddetine göre, inspirasyon esnasında kan basıncı anormal derecede düşer. Bu duruma "pulsus paradoksus" denir.



Şekil 3.8. Perdikardiyal efüzyon RV: sağ ventrikül, LV: sol ventrikül, LA: sol atriyum, PE: perikardiyal efüzyon (Sebastián-Marcos et al., 2019)

3.3. Kalp Yetmezliği Tanı Yöntemleri

3.3.1. Anamnez ve Fiziksel Muayene

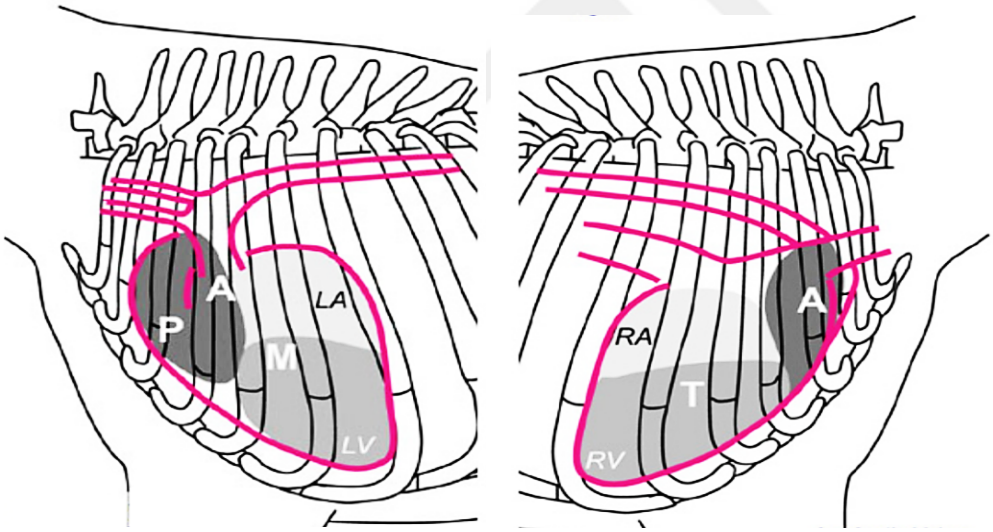
Kalp yetmezliği olan köpeklerin kliniğe başvurma nedenleri; solunum güçlüğü, öksürük, abdominal genişleme ve fiziksel aktivitede azalmadır (Tilley et al., 2008). Anamnezde şikayetlerin süresi, hastalığın ilerleyişi, günlük hareket esnasında çabuk yorulma, nefes almada zorluk ve öksürme durumu ile ilgili sorular sorulur (Smith et al., 2015).

Fiziksel muayenede mukozaların rengi, kapiller geri dolum zamanı (CRT), perifer damar dolgunluğu (Vena jugularis), nabız, akciğer ve kalp sesleri değerlendirilir (Tilley et al., 2008). Kalp yetmezlikli köpeklerde mukoza rengi solgun, siyanotik ya da hiperemiktir. Dolaşım sistemi bozukluğuna bağlı kapiller geri dolum zamanında uzama (>2 sn) görülür (Tilley et al., 2008).

Sağlıklı hayvanlarda juguler vene basınç uygulandığında genişlemesi ve basınç kaldırıldığında tekrar eski halini alması fizyolojik bir durumdur. Triküspit kapaktaki bozukluklara bağlı kalp yetmezliğinde sistol esnasında bir miktar kan, kapak iyi kapanamadığından sağ atriyuma geri kaçar. Kanın geri kaçması ve vena kavadan kanın kalbe gelmesi, sağ atriyumdaki kan miktarını arttırır. Vena jugulariste kan akımı yavaşlar ve juguler dolgunluk oluşur (Englar, 2019).

Köpeklerde nabız muayenesi Arteria femoralisten yapılır. Nabız muayenesinde; nabız sayısı, ritmi ve kalitesine (kuvvet) bakılır. Kalp hastalıklarında, hastalığın lokalizasyonuna göre kalbin ileti sisteminde bozukluklar şekillenir. Taşikardi, kalp hastalıklarında sempatik sinir sisteminin uyarılması sonucu meydana gelen en önemli belirtilerden biridir (Tilley et al., 2008). Nabız kalitesi, nabız dalgalarının kuvveti ile ilişkilidir. Kalp hastalıklarında nabız kuvveti artar veya azalabilir. Hipertansiyon ya da hipertrofik kardiyomiyopatili hastalarda nabız kuvveti artarken, sistolik bozukluklar ya da dilate kardiyomiyopatide nabız kuvveti azalır (Englar, 2019).

Kalbin oskültasyonu, kalp hastalıklarının ortaya konulmasında spesifik bilgiler veren önemli bir muayene yöntemidir. Kalbin oskültasyonu ile kalp atım hızı, ritmi, kalp sesleri ve üfürümleri belirlemek mümkündür. Kalp, toraks başlangıcından 6.-7. interkostal aralığa kadar her iki taraftan oskülte edilmelidir. Köpeklerde sol 2.-4. interkostal aralıktan pulmoner kapak, sol 4. interkostal aralıktan aortik kapak ve sol 5. interkostal aralıktan mitral kapak, sağ 5. interkostal aralıktan tiriküspit kapak oskülte edilir (Şekil 3.9).



Şekil 3.9. Kalp kapakları oskültasyon yerleri. P: pulmoner kapak, A: aortik kapak, M: mitral kapak, LA: sol atriyum, LV: sol ventrikül, RA: sağ atriyum, RV: sağ ventrikül, T: triküspit kapak (Naylor, 2001)

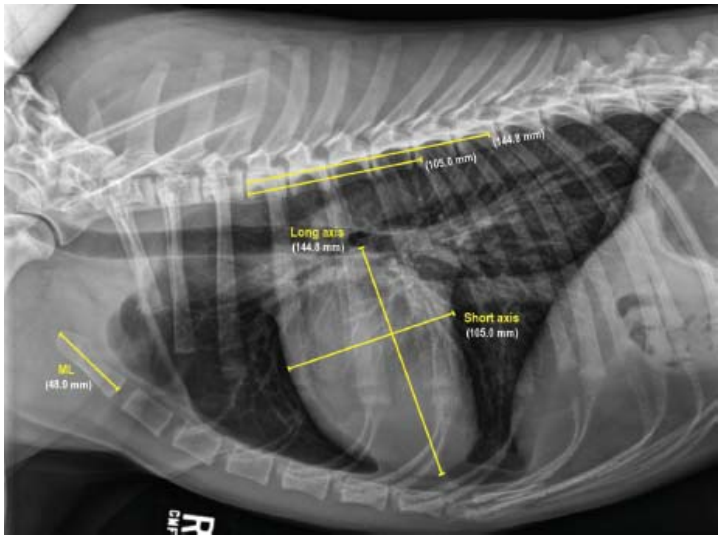
3.3.2. Radyografi

Toraks radyografisi akciğer ve kalp hastalıklarının teşhisinde sıklıkla kullanılan bir tanı yöntemidir (Azevedo et al., 2016). Toraks radyografisinde sağ laterolateral (LL), ventrodorsal (VD) ve dorsoventral (DV) pozisyonlar tercih edilmektedir. Kardiyovasküler sistemin radyografisinde bu üç pozisyondan en az ikisinin görüntülemesi yapılmalıdır (Martano et al., 2012). Hastaya pozisyon verirken

dispnetik bir hasta ventrodorsal pozisyonda tutulmamalıdır. Bu hastalar LL pozisyonu tolere edemeyebilir. Bu nedenle dispnetik hayvanlarda en uygun pozisyon DV pozisyondur (Garcia, 2012). Ayrıca kardiyak damarların değerlendirilmesi için de en uygun pozisyon DV pozisyondur. Toraks radyografisinde kalbin silüeti, sol atriyum, sol ventrikül, bronşlar, pulmoner damarlar ve akciğer dokusu değerlendirilir (Lombard and Spencer, 2005). Pulmoner damarlar, LL görüntüde 4. kostanın proksimal kısmının genişliğini geçmemelidir. VD veya DV görüntülerde ise, pulmoner damarlar dokuzuncu kostadan geniş olmaması gerekir. Pulmoner venlerde dilatasyon, hastada pulmoner konjesyon olduğunun habercisidir. Kalp hastalığı teşhisi konulurken radyografi, ekokardiyografi ile birlikte değerlendirilmelidir (Thrall, 2017).

Kardiyojenik pulmoner ödem, akciğerlerin perihiler ve kaudodorsal bölgelerde interstisyel ya da alveoler infiltrat olarak ortaya çıkar. Bu bölgedeki pulmoner damarlar kısmen veya tamamen gizlenmiş olabilir. Kardiyojenik pulmoner ödem konjestif kalp yetmezliğinde görülmektedir. Bronşiyal dansite artışı (bronşiyal görünüm) akciğerler boyunca kalın çizgiler ve halkalar şeklinde görülen diffüz kalınlaşmalardır. Kardiyojenik ödem gibi, bronşiyal dansite artışı da konjestif kalp yetmezlikli hastalarda görülebilmektedir. Konjestif kalp yetmezlikli hastaların radyografilerinde görülebilen bir diğer bulgu interstisyel görünümdür. Bu görünüm pulmoner ödem, pnömoni, pulmoner tromboembolizm, kanama veya fibrozisde görülebilmektedir.

Sağlıklı köpeklerde kardiyak silüetin en geniş noktası 2,5-3,5 interkostal aralık genişliğinde olmalı ve kardiyak silüetin yüksekliği lateral radyografilerde iç torasik yüksekliğin yaklaşık %65'i kadar olmalıdır. Eğer toraks radyografisinde kalp silüeti, belirtilen sınırları aşıyorsa kardiyomegali olduğu subjektif olarak söylenebilir. Objektif bir şekilde kardiyomegali teşhisi için vertebra kalp skalası (VKS) kullanılmaktadır (Şekil 3.10). VKS için hastanın lateral pozisyonda radyografisi çekilir. Kalbin uzun ekseni için tabandan (bazisten) (karinanın ventral kenarı) apeksine kadar uzunluğu, kısa eksen için kalbin uzun eksenine dik en büyük genişliği (kaudal vena kavanın ventral kenarına kadar olan kısmı) ölçülür. Ölçülen bu boyutlar 4. torakal vertebradan başlanıp, dorsal vertebra boyunca konumlandırılır ve kalbin uzunluğunun, vertebra sayısı cinsinden toplamı alınır (Gugjoo et al, 2013). Irklara göre değişiklik gösterse de sağlıklı köpeklerde VKS 9,7±1,0 (8,7-10,7) arasındadır. VKS ile tespit edilen kardiyomegali, teşhiste hekime ipucu vermektedir (Olive et al., 2015).



Şekil 3.10. Vertebra kalp skalası (Mostafa and Berry, 2017)

3.3.3. Elektrokardiyografi

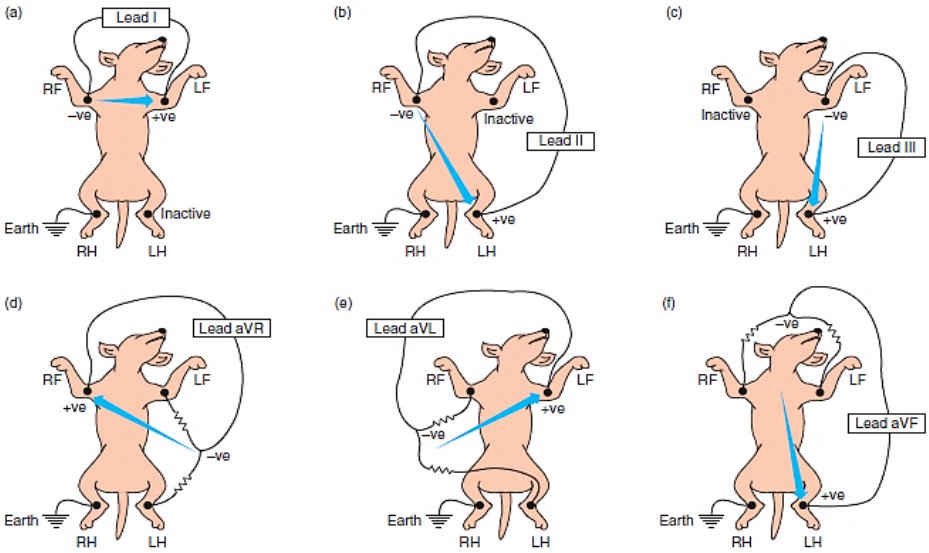
Kalbin elektriksel aktivitesinin değerlendirilmesine elektrokardiyografi (EKG) denir. Elektrokardiyografi ile kalbin ileti sisteminde meydana gelen depolarizasyon ve repolarizasyonun elektriksel aktiviteleri değerlendirilir (Varshney, 2020). Elektrokardiyografi kaydı, "elektrokardiyograf" adı verilen bir cihaz ile yapılır. Elektrokardiyograf, bir voltun 1000'de birinde yani 1 mV'ye kadar elektrik potansiyeli farklılıklarını kaydedebilen hassas bir voltmetredir (Wang, 2012).

EKG, aritmilerin belirlenmesi, dispne, sinkop ve nöbetlerin araştırılması, kalp büyümesinin değerlendirilmesi, elektrolit bozukluklarının değerlendirilmesi, anestezi takibi, acil ve yoğun bakım ünitelerindeki hastalar ve geriatrik hastaların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Varshney, 2020; Wang, 2012).

Dört adet elektrot, vücudun belirli bölgelerine bağlanarak kalbin elektriksel aktivitesinin alınmasına olanak sağlar. Bunlar kırmızı, sarı, siyah ve yeşil renkli ekstremite elektrotlarıdır. Ayrıca göğüs bölgesine takılan beyaz elektrot vardır (Dupre et al., 2005). Bu elektrotların vücuda takılma yerleri; kırmızı elektrot, sağ ön ekstremite dirsek ekleminin arka yüzü, sarı elektrot, sol ön ekstremite dirsek ekleminin arka yüzü, yeşil elektrot sol arka ekstremite diz ekleminin ön yüzü, siyah elektrot ise sağ arka ekstremite diz ekleminin ön yüzüdür (Willis et al., 2018). Bu 4 elektrot ile standart ekstremite (I, II ve III) ve unipolar ekstremite derivasyonları (aVR, aVL ve aVF) elde edilir (Şekil 3.11) (Willis et al., 2018).

Köpeklerde EKG için en uygun pozisyon sağ lateral pozisyondur. Gerektiği takdirde ayakta, sternal pozisyonda ya da hastanın rahat ettiği herhangi bir pozisyonda

EKG kaydı alınabilir (Tilley et al., 2008).



Şekil 3.11. Elektrotların vücuda bağlanma yerleri ve derivasyonların oluşumu (Martin 2015)

Normal bir EKG trasesinde izoelektrik çizgiye göre pozitif ve negatif girinti ve çıkıntıların olduğu dalgalar vardır. Bu dalgalar P, Q, R, S ve T dalgalarıdır (Şekil 3.12). EKG muayenesi, genellikle II. derivasyonda, dalgalar dikkate alınarak yorumlanır (Surawicz and Knilans, 2008).

EKG üzerindeki ilk pozitif defleksiyon, atriyumların elektriksel aktivitesini gösteren P dalgasıdır. Sinoatriyal düğümden (SA) başlayan depolarizasyon dalgası, atriyumlarda yayılır. P dalgası genellikle pozitif yönlüdür (Wang, 2012). Değerlendirmede P dalgası yönü, şekli, süresi ve amplitüdü incelenir. Uyarımın SA düğümden tüm kulakçıklara yayılması için gereken zamanı ifade eden P dalgası süresi köpeklerde en fazla 0,004-0,005 saniyedir. Atriyum kas kütlesinin büyüklüğüyle alakalı olan P dalgası amplitüdü köpeklerde en fazla 0,4 milivolttur (mV) (Tilley et al., 2008).

P-R aralığı, atriyal depolarizasyon fazı sırasında depolarizasyon dalgası AV düğümü depolarize eder. AV düğüm boyunca hareket eden depolarizasyon dalgasının hızı yavaşlayarak atriyal kasılmayı takiben ventriküler kasılmanın doğru şekilde koordine edilmesini sağlar. P dalga başlangıcı ile QRS dalgası başlangıcı arasındaki bu süre P-R dalgası olarak adlandırılır (Martin, 2007).

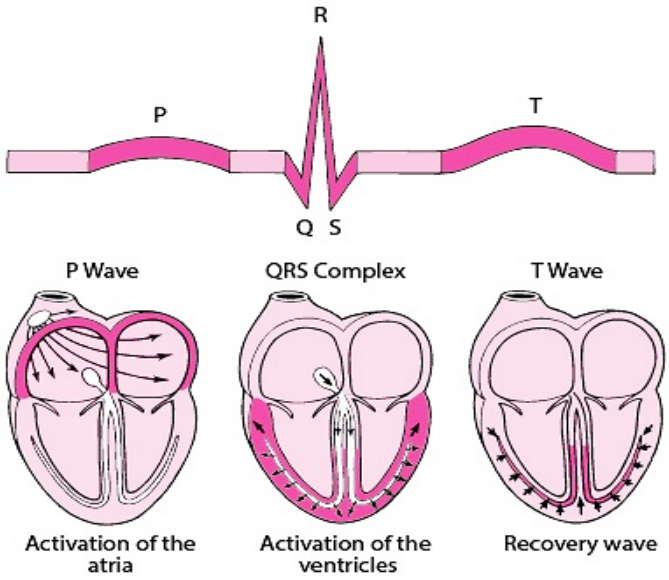
Ventriküllerin depolarizasyonu sırasında oluşan QRS kompleksi Q, R ve S dalgalarından meydana gelir (Willis et al., 2018). Köpeklerde ventriküler

depolarizasyonun ilk dönemi, orta ve apikal ventriküler septumun aktivasyonu olan küçük ve negatif dalga, Q dalgası olarak adlandırılır (Martin, 2007). Ventriküler depolarizasyonun bir diğer dönemi ise pürkinje iplikçiklerinin subendokardiyal noktalarından başlar ve iki ventrikülde de meydana gelir. Bu dalga R dalgası olarak adlandırılır (Varshney, 2020). Ventriküler depolarizasyonun üçüncü dönemi apikobazillar yönde aktive edilen kalp tabanının kas iplikçiklerinde oluşur. EKG kağıdında oluşan bu negatif dalga S dalgası olarak adlandırılır (Dupre et al., 2005). QRS dalga şeklinin farklı kısımları belirlenebilmesine rağmen, ventriküllerin depolarizasyonu bir bütün olarak değerlendirilip QRS kompleksi şeklinde incelenir (Tilley et al., 2008).

Ventrikül kasında oluşan aksiyon potansiyelinin depolarizasyonu sonucu, sonraki uyarım için tekrar ventriküler repolarizasyon şekillenir (Surawicz and Knilans, 2008). Repolarizasyon evresi, depolarizasyona göre daha yavaş seyretmektedir. Buna bağlı izoelektrik çizgiden bir sapma olur ve bu sapma T dalgasıdır. T dalgası, kedi ve köpeklerde oldukça değişkendir. Negatif, pozitif ya da bifazik olabilir. Bu nedenle, kedi ve köpeklerde T dalgası anormalliklerinin tanısal önemi kısıtlıdır (Martin, 2007). T dalgasının amplitüdü R dalgasının dörtte birinden (1/4) büyük olmamalıdır (Willis et al., 2018).

S-T segmenti, EKG trasesinde S dalgasının sonu ile T dalgasının başlangıcı arasındaki bölümüdür. Ventriküler depolarizasyon ile repolarizasyon arasındaki aralığı temsil eder. S-T segment anormallikleri (yükselme veya çökme) miyokardiyal iskemi veya enfarktüs nedeniyle oluşur (Dupre et al., 2005).

Q-T aralığı, Q dalga başlangıcından T dalga sonuna kadar geçen süreyi tanımlar. Bu aralık, ventriküllerin depolarizasyonu (QRS kompleksi) ve repolarizasyonu (S-T segmenti) için geçen toplam süreyi yansıtır. Bu aralıktaki değişiklikler, aritmi oluşumuna zemin hazırlayan ventriküler repolarizasyon anormalliklerini yansıttığından önemlidir (Surawicz and Knilans, 2008).



Şekil 3.12. Kalbin elektriksel aktivasyonu şeması (Elshahed, 2020)

3.3.4. Ekokardiyografi

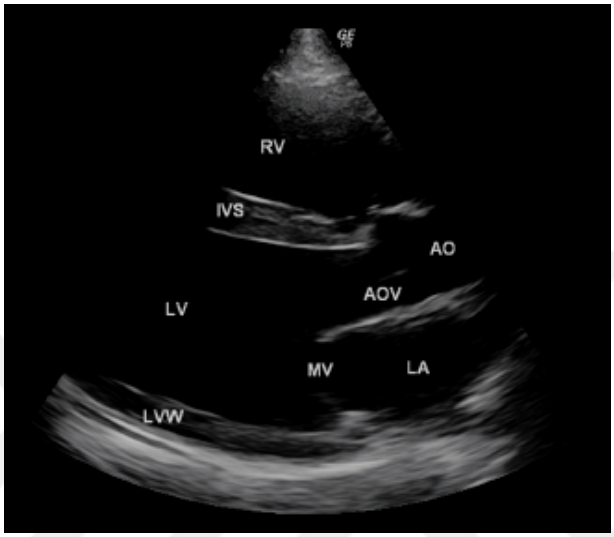
Ekokardiyografi, kalbin anatomik yapılarının ultrason ile görüntülenmesi, kalbin odacıkları ve miyokardiyal kalınlıklarının ölçülmesi, doğmasal ya da edinsel kalp hastalıklarının tanısı amacıyla kullanılan oldukça güvenilir, non-invaziv bir muayene yöntemidir (Bonagura et al., 1994). Veteriner hekimlikte ekokardiyografi ilk kez Mashiro et al., (1976) tarafından 1976 yılında kullanılmıştır. Ekokardiyografik muayene ile kalbin morfolojisi, boyutları, sistolik ve diyastolik ventriküler fonksiyonu, atriyumların fonksiyonu, kan akışı, kalp kapaklarının fonksiyonu ve hemodinamik değişiklikler hakkında ayrıntılı bilgiler elde edilir (Mattoon et al., 2020).

Klinik uygulamalarda çoğunlukla üç ekokardiyografi yöntemi kullanılmaktadır. Bunlar B-mod, M-mod ve doppler ekokardiyografi yöntemleridir (Bonagura, 1998). Son yıllarda gelişen teknoloji ile klinik pratikte kullanımı hızla artan doku doppler ve benek takibi (speckle tracking) ekokardiyografi yöntemleri de kalp hastalıklarının tanısı ve değerlendirilmesinde kullanılmaya başlanmıştır (Suzuki et al., 2013).

3.3.4.1. B-Mod Ekokardiyografi

B-mod (2D) ekokardiyografi, en sık kullanılan, anlaşılması en kolay ve kalbin gerçek kesit görünümünün izlenmesine olanak sağlayan ekokardiyografi yöntemidir. (Suhling et al., 2005). B-mod ekokardiyografi ile kalbin iki boyutlu bir düzlem içerisinde farklı yapılarının incelenmesi sağlanır (Bonagura et al., 1994). Bu yöntem tanısal ekokardiyografinin temelini oluşturur (Oyama, 2004). Kalbin morfolojisini incelemek ve kardiyak lezyonları tanımlamak için en uygun B-mod ekokardiyografi

sağ parasternal pozisyonda kısa ve uzun eksen görünümüdür (Mattoon et al., 2020) (Şekil 3.13). B-mod ekokardiyografi ile atriyoventriküler kapaklar, aorta ve pulmoner kapaklar, kalbin iç anatomik yapıları, kalp odacık boşlukları ve duvarları muayene edilir (Oyama, 2004). Atriyum ve ventriküllerin tam olarak değerlendirilmesine olanak sağlar. B-mod ekokardiyografi, M-mod ekokardiyografi için imleç yerleşiminde en doğru konumun belirlenmesine olanak sağlar (Rishniw et al., 2021).

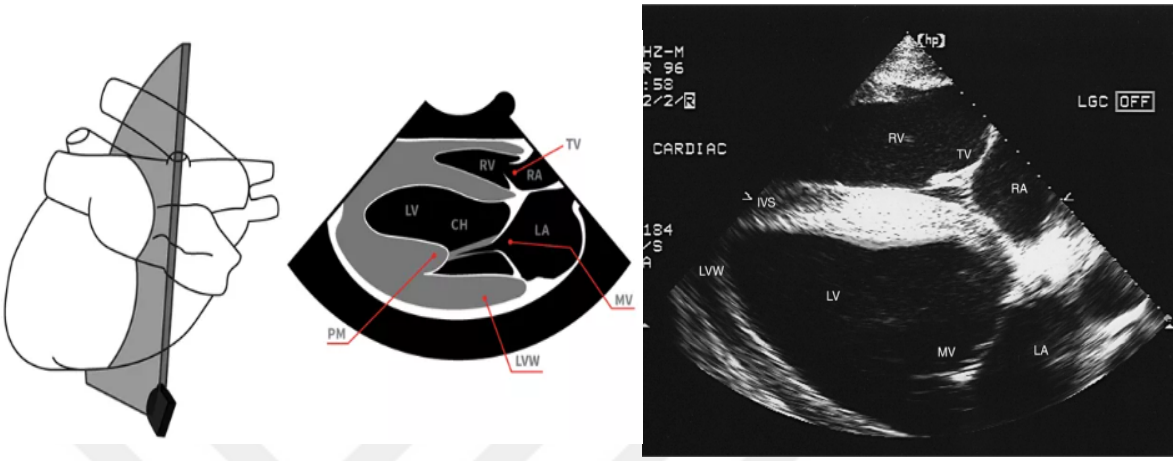


Şekil 3.13. Sağ parasternal uzun eksen B-mod ekokardiyografi görüntüsü. RV: sağ ventrikül, IVS: interventriküler septum, AO: aorta, AOV: aortik kapak, LV: sol ventrikül, MV: mitral kapak, LA: sol atriyum, LVW: sol ventrikül duvarı (Boon, 2016)

Kalbin morfolojisini incelemek ve kardiyak lezyonları tanımlamak için en uygun ekokardiyografik pencere sağ parasternal kısa ve uzun eksen görüntülerdir. Ekokardiyografik muayenede en iyi görüntüyü elde etmek için phased array prob tercih edilir. Hayvanın büyüklüğüne göre 2,5-7,5 MHz problar seçilir (Boon, 2011).

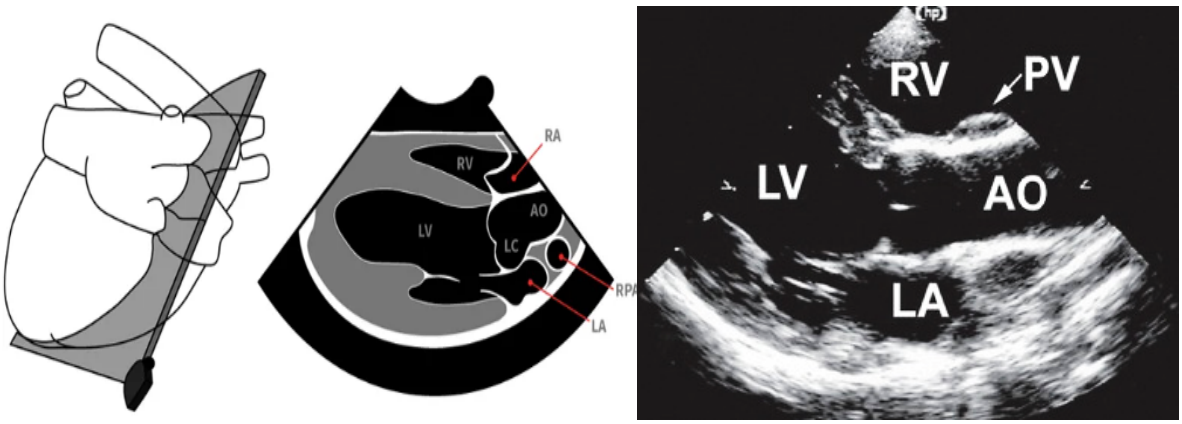
Sağ parasternal uzun eksen görüntü için, prob üzerinde bulunan referans çizgisinin kraniyalde (hastanın başına doğru) olmasına dikkat edilir (Civelek vd., 2017). Sağ parasternal uzun eksen görüntüde sol atriyum (LA), sol ventrikül (LV) ve mitral kapak hareketleri görüntülenir (Safian et al., 2022). Sol ventrikül, görüntünün sol alt kısmında, sol atriyum ise aortanın altında görülür. Perikard, kalbin etrafında hiperekojen bir şekilde görülür. Bu görünümde, aortanın üst duvarı, ön duvar olarak isimlendirilir, aortanın alt duvarı ise vücuda göre konumu nedeniyle arka duvar olarak adlandırılır (Boon, 2011). Sağ parasternal uzun eksen pozisyonunda probun yönü kraniyodorsale doğru hafifçe değiştirildinde dört odacıklı görüntü elde edilir (Şekil 3.14). Görüntüde, sol atriyum sağ alt köşede, sağ ventrikül ve sağ atriyum görüntünün üst kısmında, sol ventrikül ve interventriküler septum ise sol alt tarafta yer alır

(Ettinger et al., 2017). İnterventriküler septum ile interatriyal septumun birleşme yerinde triküspit kapak ve mitral kapak görünür. Sağ parasternal uzun eksen görünümü interatriyal septumu gözlemlemek için en iyi görüntüleme yoludur (Madron et al., 2015).



Şekil 3.14. Sağ parasternal uzun eksen dört odacıklı görünüm. Sol atriyum alt köşede; sağ ventrikül ve sağ atriyum görüntünün üst kısmında; sol ventrikül ve interventriküler septum sol tarafta. LV: sol ventrikül, MV: mitral kapak, LA: sol atriyum, RA: sağ atriyum, TV: triküspit kapak, RV: sağ ventrikül (Boon, 2011)

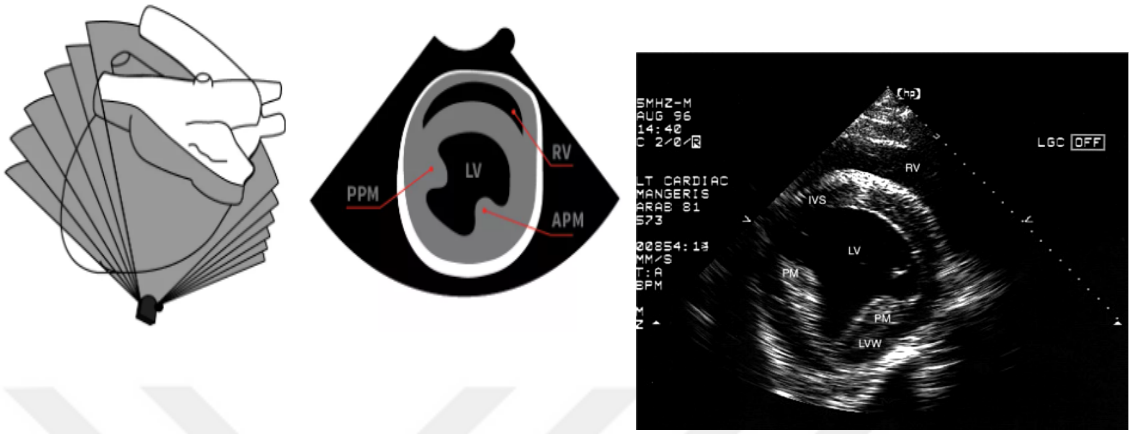
Sağ parasternal uzun eksen, beş odacıklı görüntüyü elde etmek için prob, interventriküler septuma dik olacak şekilde yerleştirilir. Bu pozisyonda her iki ventrikül, atriyumlar ve aorta görülür (Şekil 3.15) (Madron et al., 2015).



Şekil 3.15. Sağ parasternal uzun eksen beş odacıklı görünüm. LV: sol ventrikül, LA: sol atriyum, RV: sağ ventrikül, AO: aorta , PV: pulmoner kapak (Madron et al., 2015).

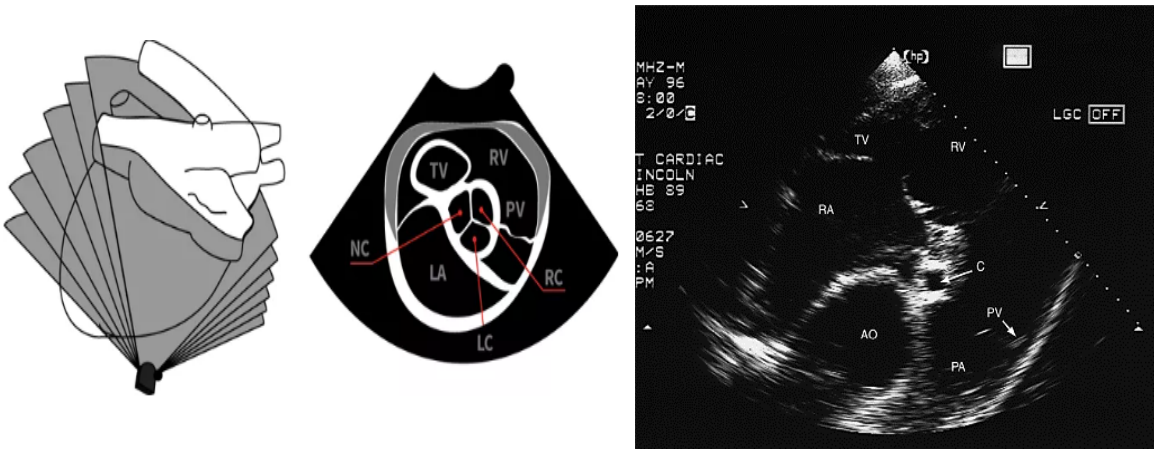
Kısa eksen görüntü elde etmek için, uzun eksen konumundaki prob sternuma doğru 90° döndürülür. Papillar kas görüntüsünde (mantar görüntüsü), üst kısmda hilal şeklinde sağ ventrikül, altta dairesel sol ventrikül görülür (Thomas et al., 1993) (Şekil 3.16). Sol ventriküler boşlukta, saat 4 ve 9 pozisyonlarında simetrik olarak papiller

kaslar görülür (Boon, 2011). Mitral kapak görüntüsü elde etmek için prob kalp tabanına doğru çevirilir. Bu görünüme balık ağzı "fish mouth" denir. Bu pozisyonda sağ ventrikülün daha büyük kısmı görüntüye girer (Madron et al., 2015).



Şekil 3.16. Sağ parasternal kısa eksende, papiller kas görünümü RV: sağ ventrikül, IVS: interventriküler septum, LV: sol ventrikül, PM: papiller kas, LVW: sol ventrikül duvaru (Boon, 2011)

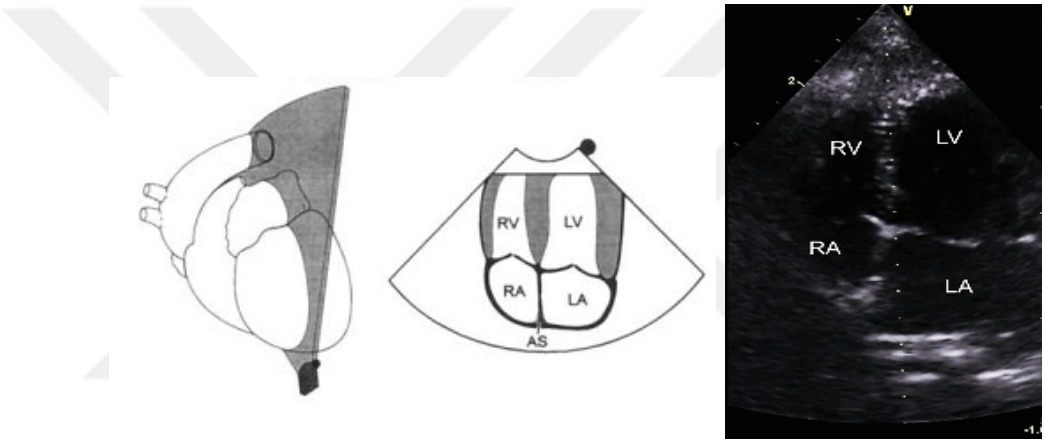
Kalp tabanı düzeyinde görüntülemede, görüntünün ortasında, yuvarlak "yüzük" şeklinde aorta görülür. Bu pozisyonda kalbin üç kapakçığı da görüntüye girer. Aortanın üstünde sağ ventrikül görüntüye girer. Sağ ventrikül, triküspit kapağın görüldüğü saat 11 yönünden görüntünün sağ tarafına doğru yani pulmoner artere kadar uzanır (Şekil 3.17) (Boon, 2011). Bu pozisyonda pulmoner kapak köpeklerde saat 3-5 yönünde görülür (Lucina et al., 2017).



Şekil 3.17. Sağ parasternal kısa eksende kalp tabanı düzeyinden görüntü (Boon, 2011) AO: aorta , RA: sağ atriyum, TV: triküspit kapak, RV: sağ ventrikül, PV: pulmoner kapak, PA: pulmoner arter

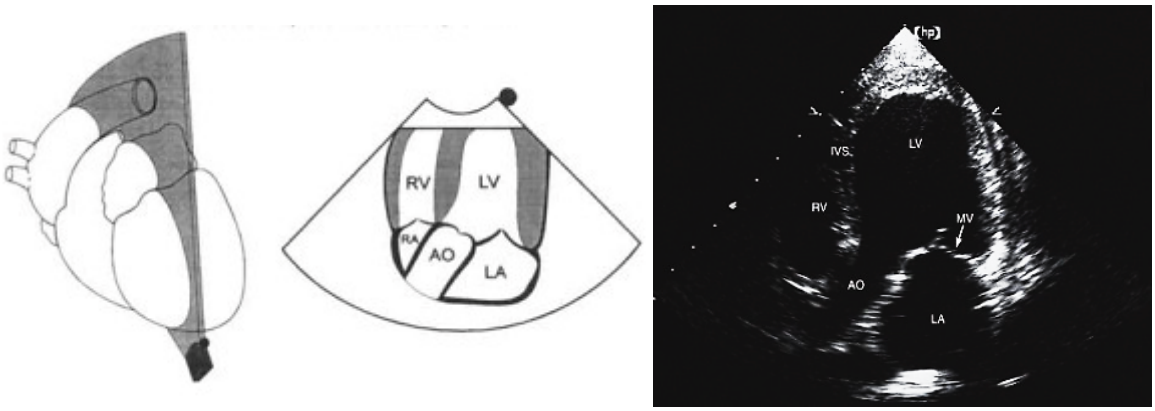
Sol parasternal pozisyonda apikal görünüm için prob üzerindeki referans çizgisi omurgaya doğru olmalıdır. Bu görünümde de dört ve beş odacık görünümü elde edilir (Civelek, vd., 2017). Sol apikal görünüm elde etmek zordur. Çoğu zaman sol ventrikül apeksi gibi görünen yer aslında sol ventrikül lateral duvarının bir parçasıdır (Boon, 2011). Bu zorluğa rağmen yine de mitral, triküspit ve aorta kapaklarının doppler muayenesi için en uygun pozisyondur (Madron et al., 2015).

Sol apikal dört odacık görünüm için, prob kalbin tavanına yakın interkostal bölgesine tutulur. Dorsal ve kaudal olarak yönlendirilir. Prob kalbin tavanına mümkün olduğunca yakın olarak konumlandırılmalıdır. Bu pozisyonda aorta artık görülmez. Görüntünün altında sol ve sağ atriyum, üstünde de ventriküller görülür (Şekil 3.18) (Safian et al., 2022).



Şekil 3.18. Sol apikal dört odacıklı görünüm RV: sağ ventrikül, RA: sağ atriyum, LV: sol ventrikül, LA: sol atriyum (Boon, 2011)

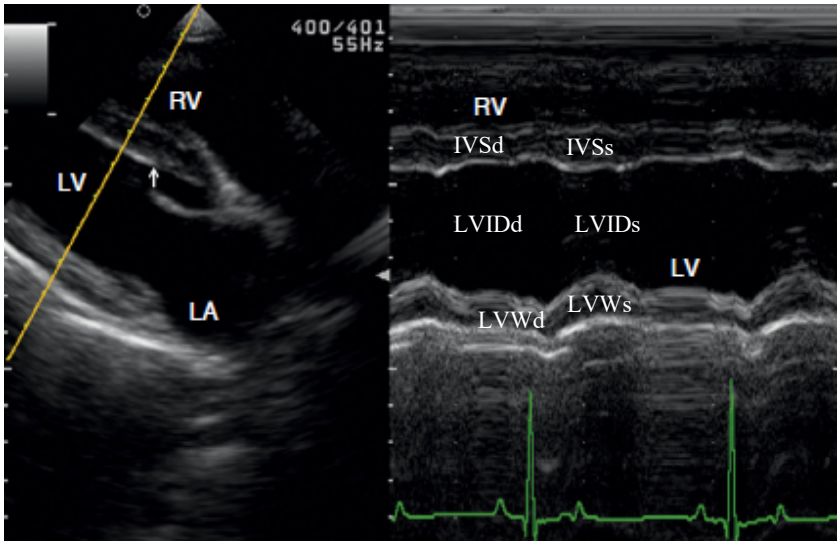
Sol apikal beş odacıklı görünüm için prob sternuma yakın, kalbin üst kısmına yerleştirilir, dorsale ve kraniyale doğru yönlendirilir. Sol ventrikülün tepe noktası, görüntünün sağ üst kısmındadır. Sağ altta ise sol atriyum görülür. Görüntünün sol üst kısmında sağ ventrikül, sol alt kısmında ise sağ atriyum görülür (Boon, 2011). Aorta, ortadadır ve aşağı doğru uzanır (Şekil 3.19). Bu görüntü düzlemi, Long, 1992 tarafından, sol ventriküler çıkış olarak tanımlanmıştır.



Şekil 3.19. Sol apikal beş odacık görünüm. AO: aorta, RV: sağ ventrikül, LV: sol ventrikül, MV: mitral kapak, LA: sol atriyum, IVS: interventriküler septum (Boon, 2011).

3.3.4.2. M-Mod Ekokardiyografi

M-mod (Motion mod) ekokardiyografi, hareketli bir organ olan kalbin 2 boyutlu görüntüsünün (2D) tek boyutlu düzlemde gösterilmesidir (Brown et al., 2003). M-mod görüntüleme ile kalbin hareketi sırasında tek boyutlu görüntü sayesinde kalp boşluklarının boyutları, duvar kalınlıkları ve perikardiyum ile ilgili kesin bilgiler elde edilir (Oyama, 2004) (Şekil 3.20). M-mod ekokardiyografide, yatay eksen boyunca saniye cinsinden zaman, dikey eksen boyunca da santimetre cinsinden derinlik gösteren kardiyak grafik elde edilmiş olur ve tek bir görüntüden birden fazla ölçüm yapma imkanı sağlar (Mattoon et al., 2020). Veteriner hekimlikte ilk kez 1977 yılında Pipers tarafından atlarda kullanılmıştır (Piper, 1977). M-mod görüntü elde etmek için, kürsör sol ventriküler çıkış (LVOT) veya sol ventrikülün transversal kesitine yerleştirilir (Oyama, 2004). Sağ parasternal eksen uzun görünümde ölçüm için M-mod çizgisi mitral kapağın gerisine, interventriküler septum ve sol ventrikül duvarına dik olarak yerleştirilir. Kısa eksen görünümde ölçüm için prob saat yönünde sternuma yönlendirilir ve imleç, ventrikülü ikiye bölecek (papiller kaslarından arasından geçecek) şekilde ayarlanır (Chetboul et al., 2005). Böylece ventriküler kasılma fonksiyonu, ön ve arka mitral kapakların tepe noktasındaki duvar ile mesafesi, kalp hareketlerinin, akım zamanlarının kontrolü değerlendirilir (Civelek, vd., 2017).

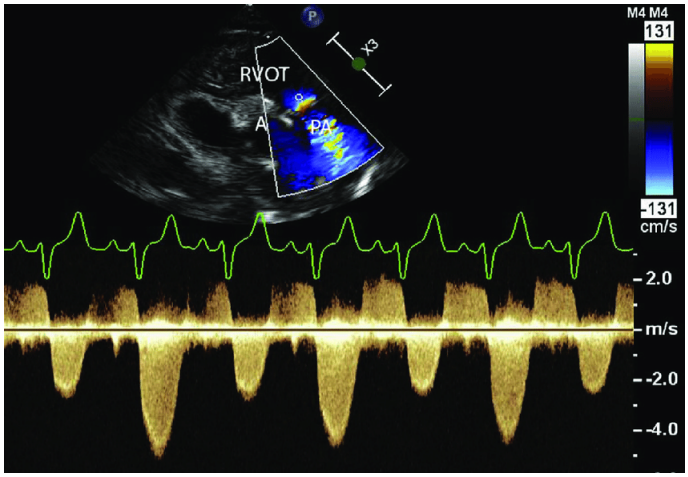


Şekil 3.20. Sağ parasternal uzun eksen dört odacık görüntü M-mod ekokardiyografi (Madron, 2015)

3.3.4.3. Doppler Ekokardiyografi

Doppler ekokardiyografi, kalp ve damarlardaki kan akım hızının ve yönünün ölçüldüğü bir yöntemdir (Nishimura et al., 1985). Pek çok kardiyovasküler bozukluk, kan akım hızı ve yönünde anormalliklere neden olduğundan, doppler ekokardiyografide oldukça spesifik bilgiler elde edilir (Bonagura et al., 1998). Doppler ekokardiyografi, kalpteki türbülans akım hakkında bilgi sağlar.

Kardiyak doppler için üç yöntem uygulanır. Bunlar, puls (PW) doppler, sürekli dalga (CW) doppler ve renkli doppler yöntemleridir (Durham, 2017). Böylece mitral, triküspit, aorta ve pulmoner kapaklardaki kaçak akım varlığı ve dereceleri, aorta ve pulmoner arterdeki maksimum akış hızı, ortalama akış hızları, kaçak ve türbülans akımların varlığı ve dereceleri hakkında bilgi edinilir (Chetboul et al., 2012; Durham, 2017) (Şekil 3.21).



Şekil 3.21. Köpekte sağ presternal kısa eksen, pulmoner arter doppler ultrasonografi. RVOT: sağ ventriküler çıkış yolu, A: aorta, PA: pulmoner arter (Ware et al., 2021)

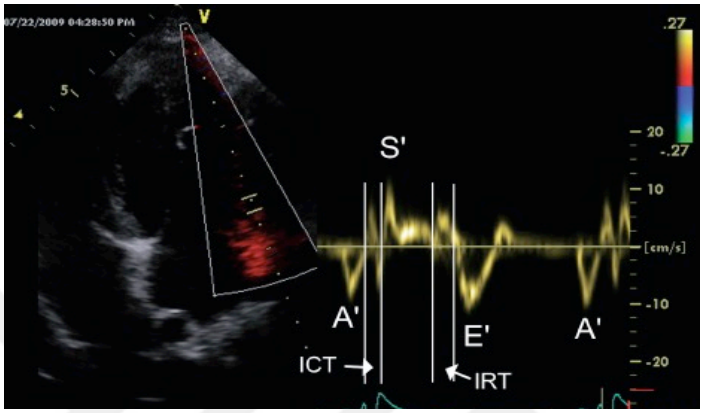
3.3.4.4. Doku Doppler

Son yıllarda miyokardın fonksiyonu, gerilme hızı ve hareket hızı gibi değerlendirme parametrelerini ortaya koyan doku doppler ultrason yöntemi veteriner hekimlikte kullanılmaya başlandı. Doku doppler, tüm kalp döngüsü boyunca miyokard hareket hızlarının değerlendirilmesini sağlayan bir doppler tekniğidir (Chetboul, 2012). Doku dopplerde analiz edilen hareket klasik doppler ultrasonografilerden farklı olarak kan (alyuvar) hareketi değil, miyokardiyal harekettir. Miyokard yavaş bir hızda (<20cm/sn) hareket ederken kan akış hızı 200 cm/sn'den fazladır. Klasik doppler ultrasonografide olduğu gibi doppler ışınlarını analiz edilecek dokuya paralel olmasıyla en doğru sonuçlar elde edilir (Madron et al., 2015).

Üç çeşit doku doppler yöntemi vardır. Bunlar tek kapılı puls doku doppler, renkli zaman-hareket doku doppler ve renkli iki boyutlu doku dopplerdir. Tek kapılı puls doku doppler ile tek bir noktada miyokardın hareket hızlarının spektral eğrisi oluşturulur. Renkli zaman-hareket doku doppler ile tüm duvar boyunca miyokard hızı değerlendirilir. Renkli iki boyutlu doku doppler sayesinde ise aynı anda birkaç farklı noktada miyokardiyal hız fonksiyonları değerlendirilir. Klinik pratikte genellikle renkli zaman-hareket doku doppler tekniği tercih edilir. Çünkü bu teknikle tüm duvar boyunca analiz yapılmaktadır (Estrada and Chetboul, 2006).

Doku doppler ultrasonografi ile muayene yaparken, sol apikal dört boşluk görünümde doppler kürsörünü lateral ya da mediyal mitral annulus bölgesine koyarak en doğru sonuçlar elde edilebilir. Farklı noktalara kürsör koyarak da analizler yapılabilir. Kürsör yerleştirildikten sonra ekranın yan tarafında bir dizi puls dalgaları ortaya çıkar. Bu dalgalar taban çizgisinin üzerinde görülen bir adet sistolik kasılma

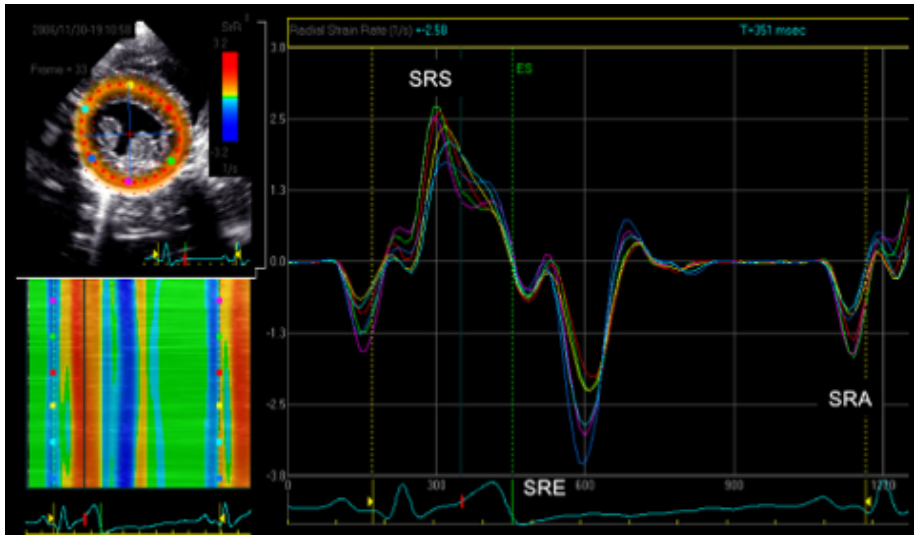
(S), taban çizgisinin altında görülen iki adet diyastolik kasılma (E ve A) dalgalarıdır (Kim and Park, 2015) (Şekil 3.22). Bu dalgalar ile izovolümik kasılma ve gevşeme süreleri yani miyokard fonksiyonları tanımlanır. İzovolümik gevşeme süresi hesaplanırken S dalga sonundan E dalga başlangıcına kadar olan bölge işaretlenir. İzovolümik kasılma süresi hesaplanırken A dalga sonundan S dalga başlangıcına kadar olan bölge işaretlenir, değerler cihaz tarafından otomatik hesaplanır.



Şekil 3.22. Lateral mitral annulus bölgesinden yapılan doku doppler. ICT: izovolümik kasılma süresi. IRT: izovolümik gevşeme süresi (Boon, 2011)

3.3.4.5. Benek Takibi Ekokardiyografi

Benek takibi (speckle tracking) ekokardiyografi, geometrik varsayımlardan bağımsız analiz ile, gerilim, gerilim hızı ve uyumsuzluk indeksi gibi ventriküler performansı değerlendirmek için uygulanır (Morita et al., 2017). Miyokard fonksiyonunun noninvaziv değerlendirilmesine olanak sağlayan görüntüleme yöntemidir (Chetboul et al., 2007). Bu yöntem, ultrason dalgalarının yansıma, kırılma ve saçılması ile oluşan benek modellerinin hareketini zaman içinde izleyen bilgisayar algoritmasının kullanılması ile elde edilir (Şekil 3.23) (Chetboul et al., 2007; Voigt et al., 2015). Benek takibi ile miyokard üzerindeki tüm segmentlerde üç yönde miyokardiyal deformasyonların değerlendirilmesine izin verilir. Bu üç yön, radyal, çevresel kasılma ve uzun eksen düzlemde uzunlamasına kasılmadır (Suzuki et al., 2013). Geleneksel doppler ekokardiyografik yöntemlerde özellikle atriyal fonksiyonları değerlendirirken bazı sınırlamalarla karşılaşılmaktadır. Benek takibi ile atriyal fonksiyonlar, zaman-alan eğrisi analizi yoluyla değerlendirildiği için geleneksel doppler ekokardiyografik değerlendirmedeki sınırlamalar ortadan kalkmaktadır (Caivano et al., 2016).



Şekil 3.23. İki boyutlu benek takibi ekokardiyografi (Chetboul et al., 2007)

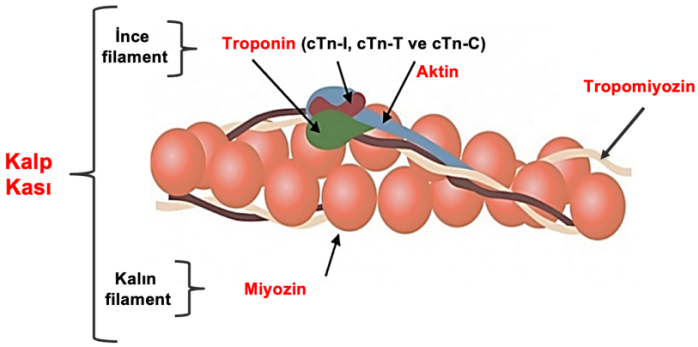
3.3.1. Serum Biyokimya

Kalp yetmezliğinde kardiyak stres ve işlev bozukluğunu yansıtan kardiyak biyobelirteçlerin klinik önemi gün geçtikçe artmaktadır (Braunwald, 2008). Geçmişten günümüze teknolojik gelişmeler doğrultusunda beşeri hekimlikte ve veteriner hekimlikte birçok kardiyak biyobelirteç kullanılmıştır. Bunlar arasında en önemlileri CK-MB, kardiyak troponinler ve natriüretik peptidler yer almaktadır (Hochholzer et al., 2010).

Kreatin kinaz (CK) kas hasarı biyobelirtecidir. İskelet kas hasarı ya da başka rahatsızlıklarda kandaki düzeyi artabilir. Kardiyak spesifik değildir. Kreatin kinaz miyokardiyal band izoenzimi (CK-MB), miyokardiyal CK'ın büyük çoğunluğunu oluşturur. CK-MB düzeyi, iskemi, miyokard nekrozu veya koroner operasyonlardan sonra miyokard hasarı gelişen hastalarda artar. CK-MB'nin diğer kardiyak belirteçlere göre avantajı uzun süre kanda yüksek düzeyde kalabilmesidir (Yöntem vd., 2017; Vleuten et al., 2008).

Kardiyak hastalıkların teşhisinde kullanılan biyobelirteçlerden biri de troponindir. Troponinler yalnızca çizgili kaslarda bulunan kas proteinleridir (Şekil 3.24). Troponin iskelet ve kalp kası ile sınırlı olup düz kaslarda bulunmaz. İskelet ve kalp kası, miyofibriller içindeki kalın ve ince filamentlerden oluşur (Wells and Sleeper, 2008). Kalın filamentler miyozinden oluşurken ince filamentler tropomiyosin ve troponin adı verilen iki düzenleyici protein içerir. Troponinler ince filament boyunca düzenli aralıklarla uzanan hetero-trimerik bir komplekstir ve bu kompleks üç farklı proteinden oluşur. Bunlar kardiyak troponin C (cTn-C), kardiyak troponin T

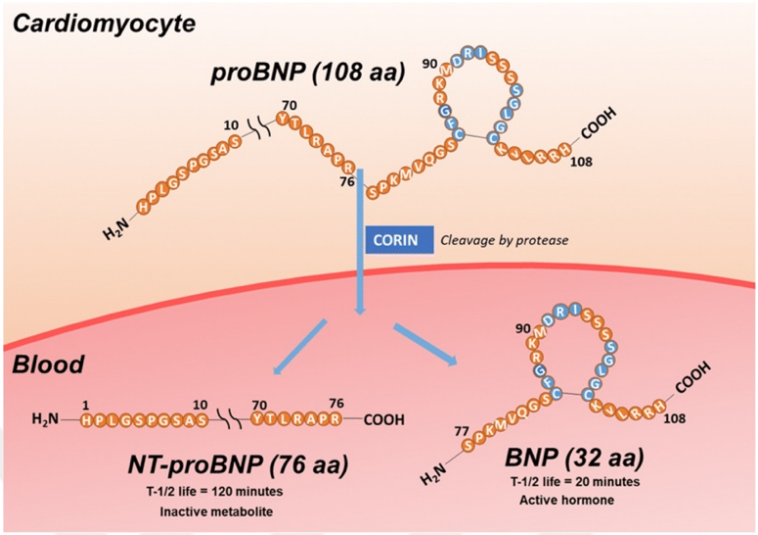
(cTn-T) ve kardiyak troponin I'dır (cTn-I) (Borgeat et al., 2015). cTn-I, cTn-T ve cTn-C'ye göre miyokardiyal hasar için daha spesifik olduğundan klinik pratikte daha fazla kullanılmaktadır. cTn-I, miyokardiyal hücre hasarı ve nekroz belirtecidir. cTn-I kalp kası hasarına özgüdür ancak altta yatan nedene spesifik değildir (Oyama, 2015). Miyokardiyal hasarın şiddetine göre serum düzeyi değişim göstermekle birlikte diğer kardiyak biyobelirteçlerden daha önce ve dramatik bir artış sergiler (Langhorn et al., 2016).



Şekil 3.24. Troponin kompleksi (Carrara, 2017'den uyarlanmıştır)

Kalp hastalıklarının teşhisinde kullanılan önemli biyobelirteçlerden biri olan natriüretik peptidlerin iki alt tipi vardır. Bunlar atriyal natriüretik peptid (ANP) ve beyin natriüretik peptidlerdir (BNP) (Sergeeva and Cristoffels, 2013). ANP ilk olarak atriyumlardan sentezlendiği düşünülmüş ve bu isim verilmiştir. Yapılan çalışmalarda ventriküllerden de sentezlendiği (Demirtaş vd., 2016) hatta sadece kalpte değil, hipotalamus, hipofiz, adrenal medulla, gastrointestinal sistem, timus, korpus luteum, ovaryum, testis gibi organlarda da sentezlendiği belirlenmiştir (Ivanova et al., 2003). İlk olarak beyin dokusunda bulunduğu için beyin natriüretik peptid olarak adlandırılan BNP, kalpte beyinden daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur. Hemodinamik etkileri yüksek oranda görülen BNP klinik olarak daha fazla önem taşımaktadır (D'Souza, 2004). BNP, 108 amino asitten oluşan bir pro-hormon olan pro-BNP olarak kodlanır (Şekil 3.25). Ancak kanda aktif olan 32 amino asitli BNP hormonudur. Bu 32 amino asitli yapı pro-BNP'nin C ucuna denk gelmektedir. N ucundan ise 76 amino asitli NT-pro-BNP olarak adlandırılan kısmı ayrılır. NT-pro-BNP temel olarak kalp kasından üretilir ve kalp debisindeki değişimlerde, hipertrofide ve hipokside seviyesi artar (Vanderheyden et al., 2004). Miyokardda küçük bir hasarda dahi kandaki seviyeleri çok hızlı artar. Bu nedenle diğer kardiyak belirteçlere göre daha hassastır.

Bu hassaslığından dolayı öncelikli olarak kardiyak hastalıklarla kardiyak hastalığı bulunmayan solunum problemli hastaların ayrımında tercih edilmektedir (Oyama, 2015).



Şekil 3.25. Beyin natriüretik peptid (BNP) (Kim et al., 2019)

3.4. Kalp Yetmezliği Tedavisi

Kalp yetmezliği ilerleyici bir hastalıktır ve bazı durumlarda cerrahi müdahele dışında geri dönüşü olmamaktadır. Tedavide amaç, kalp debisini iyileştirmek, artmış venöz basınç ve özellikle pulmoner disfonksiyon ile ilişkili klinik belirtilerin giderilmesidir. Kronik tedavi, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmayı, hayatta kalma süresini uzatmayı, kalp yetmezliğinin klinik belirtilerini azaltmayı amaçlayan ek tedaviler sağlarken hemodinamik iyileşmeleri sürdürmeye odaklanır (Atkins et al., 2009). Kalp yetmezliğinde kullanılan ilaçlar diüretikler, pozitif inotroplar, vazodilatörler, antiaritmikler ve nöroendokrin aktivasyon düzenleyicileridir (Matos et al., 2010).

3.4.1. Diüretikler

Diüretikler, konjestif kalp yetmezliği tedavisinin temelini oluşturur. Diüretik kullanımının amacı, ön yük ve dolaşımdaki kan hacmini azaltmaktır (Boorsma et al., 2020). Kalp yetmezliğinde en sık tercih edilen diüretikler furosemid, torsemid spironalakton ve hidroklorotiyazittir (Matos et al., 2010).

Bir loop diüretik olan furosemid, kalp yetmezliğinde en çok kullanılan güçlü bir diüretiktir (Abraham et al., 2020). Furosemid henle kulbuna etki ederek sodyum, potasyum ve klorun transportunu inhibe eder, böylece tubüllerdeki su miktarı ve idrar hacmi artar ve dolaşımdaki sıvı yükü azalır (Opie and Messerli, 2001). Solunum

problemi olan hastalarda furosemid 2 mg/kg dozda, solunum belirtileri önemli ölçüde düzelene kadar damar içi veya kas içi yolla ilk 4 saatte toplamda 8 mg/kg dozda verilebilir. Ardından 2-4 mg/kg dozda günde 1-3 kez oral yolla devam edilir (Keene et al., 2019). Furosemid, böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan (ya da ciddi bozukluk olmayan) hastalarda pulmoner ödem veya efüzyonları (plevral, perikardiyal) azaltmak için uygun dozlarda, veteriner hekim gözetiminde uzun süre kullanımı böbrek fonksiyonlarına zarar vermez (Opie and Messerli, 2001).

Güçlü ve daha uzun etkili bir loop diüretik olan torsemid, furosemide yeterince yanıt vermeyen köpekleri tedavi etmek için kullanılabilir. Furosemid ile karşılaştırıldığında daha uzun bir yarılanma ömrüne, daha yüksek biyoyararlanıma, daha fazla diüretik etki gücü ve süresine sahiptir (Paulin et al., 2016; Besche et al., 2020). Torsemidin başlangıç dozu 0,1-0,2 mg/kg'dır. Maksimum 0,6 mg/kg doza çıkılır, gerekirse günde 2 kez kullanılır (Oyama et al., 2011).

Bir aldosteron antagonisti olan spironalakton, sodyumun geri emilimini inhibe eden bir diüretiktir. Spironolakton, aldosteronun mineralokortikoid reseptörüne rekabetçi bir antagonisttir, böylece aldosteronun etkilerini doğrudan inhibe ederek natriürez, diürez, potasyum retensiyonu ve doku fibrozunun azalmasına neden olur (Laskary et al., 2022). Spironolakton, düşük ejeksiyon fraksiyonu, dirençli hipertansiyon, ödem, alternatif tedaviler kullanılarak yeterince kontrol edilmeyen nefrotik sendroma sekonder ödem ve hipokalemi ile kalp yetmezliği tedavisi için tercih edilir. Önerilen kullanım şekli, NYHA sınıf III-IV ve ACVIM sınıf C-D'de tek başına furosemidin yetmediği durumlarda ya da hipokalemi varlığında furosemid ile birlikte kullanılır. Köpeklerde kalp yetmezliğinde önerilen dozu 0,5- 4 mg/kg günde 1-2 kezdir (Kalogeropoulos et al., 2020).

Bir tiyazid diüretiği olan hidroklorotiyazit, distal tubülde sodyum ve klor transportunu inhibe ederek diüretik etki gösterir. Farmakolojik etkiler, yaklaşık 2 saat sonra başlar, 4 saatte zirve yapar. Hidroklorotiyazid metabolize edilmez ve çoğunluğu değişmeden idrarla atılır ve potasyumla bikarbonat kaybına neden olur (Akbari et al., 2022). Yarılanma ömrü 6-12 saattir. Klinik pratikte konjestif kalp yetmezliği, hepatik siroz, kortikosteroid ve östrojen tedavisi ile ilişkili ödem tedavisinde yardımcı tedavi olarak kullanılır (Nunez et al., 2018). Genellikle furosemid ile birlikte kullanılır (Opie and Messerli, 2001).

3.4.2. Pozitif İnotroplar

Miyokardiyal kontraktiliteyi arttıran inotroplar arasında en çok kullanılanlar

pimobendan, digoksin ve dobutamindir (Kalogeropoulos et al., 2020). Pimobendan, bir benzimidazol piridazinon türevidir. Kalsiyum duyarlılaştırıcı ve fosfodiesteraz-III inhibitörü olan bir inodilatördür (Gordon et al., 2006). Fosfodiesterazlar vasküler düz kasta bulunur (Mathew et al., 1998). Pimobendan Troponin-C'nin kalsiyuma duyarlılığını arttırarak pozitif inotropik etki gösterir. Diğer pozitif inotropların aksine pimobendan, miyokardiyal oksijen tüketimini arttırmadan kontraktiliteyi arttırır. Diğer pozitif inotropların aritmojenik yan etkilerini sınırlayarak sistolik işlevi geliştirir (Gordon et al., 2006). Ayrıca periferik vazodilatör etki gösterir (Atkinson et al., 2009). Pimobendanın vazodilatör etkisi sadece venlerde değil, aynı zamanda arterlerde de görüldüğünden hem ön yükü hem de art yükü azaltır (Häggström et al., 2008). Dozu 0,1-0,3 mg/kg olup, yemekle birlikte verildiğinde biyoyararlanımı azaldığı için yemeklerden 1 saat önce verilmelidir (Matos et al., 2010).

Digoksin, geleneksel tedavide kullanılan bir pozitif inotroptur fakat etkinliği zayıftır ve bazı vakalarda başarısız olabilir (Kumar et al., 2018). Negatif kronotropik ve dromotropik etkileri nedeniyle genellikle supraventriküler taşikaritmilerde ventriküler yanıt oranını azaltmak için kullanılır. Dozu 0,8-2,0 ng/kg'dır. Toksik bir ilaç olduğu için kullanımı dikkatli olmalıdır (Ahmed et al., 2006).

Bir katekolamin olan dobutamin, esas olarak beta-1 adrenerjik etkileri olan güçlü bir inotropiktir (Bistola et al., 2019). Genellikle kardiyojenik şokta veya standart tedaviye yanıt vermeyen hastalarda (NYHA sınıf IV, ACVIM sınıf D), yeterli ventriküler fonksiyonu sağlamak için tercih edilir. Katekolamin grubunda olduğu için miyokardiyal oksijen ihtiyacını arttırır. Bu nedenle oksijen kaynağı yetersiz olduğunda proaritmiktir. Dobutamin 2,5 µg/kg/dk dozda başlanarak, kademeli olarak artırılıp 10 µg/kg/dk doza kadar serum içerisinde CRI (infüzyon) şeklinde verilebilir (Matos et al., 2010).

3.4.3. Vazodilatörler

Vazodilatörler, ven ve arterlerde etki göstererek ön yük ve art yükü azaltmak amacıyla kullanılırlar. En sık tercih edilen vazodilatörler ACE inhibitörleridir. ACE inhibitörleri, anjiyotensin-II oluşumunu bloke ederler. Anjiyotensin-II, güçlü bir vazokonstriktördür (Converse et al., 2019). Bu nedenle ACE inhibitörleri, anjiyotensin-II oluşumunu bloke ederek kan basıncını ve sodyum/su tutulumunu yani ön ve art yükü azaltır, bu sayede kardiyak remodeling üzerinde faydalı bir etkiye sahiptir. Esas etkileri, renin anjiyotensin aldosteron sistemini bloke etmektir. ACE inhibitörlerinin, kalp yetmezliğine bağlı bozulan ventrikül fonksiyon ve boyutlarını

olumlu yönde etkilediği görülmüştür (Pugliese et al, 2020).

İleri derece kalp yetmezliklerinde, ACE inhibitörlerinin yetersiz kaldığı durumlarda daha güçlü vazodilatör olarak hidralazin, amlodipin tercih edilir (Ali et al., 2017). Bir kalsiyum blokörü olan amlodipin, sistemik ve pulmoner dolaşımda arteriyel vazolidatasyon yapan yüksek vasküler seçiciliğe sahiptir (Bulsara and Cassagnol, 2021). Kalp yetmezliği olan köpeklerde ACE inhibitörleri ile birlikte verilmelidir. Çünkü amlodipin, renin anjiyotensin aldosteron sistemini etkilememektedir (Atkins et al., 2007).

Enalaprilin lizin türevi olan lisinopril lipofilik yapıda olup diğer ACE inhibitörlerine göre yüksek gastrointestinal emilime sahiptir. Bu ilacın avantajı karaciğerde hidrolize olmamasıdır. Bu nedenle karaciğer fonksiyon bozukluğu olan köpeklerde güvenli bir şekilde kullanılabilir. Diğer ACE inhibitörleriyle kıyaslandığında daha uzun etki süresine sahiptir (Ostergaard et al., 2021). Renal hipertansiyonda lisinoprilin renovasküler hipertansiyonu daha iyi düşürdüğü belirtilmektedir. Lisinoprilin antihipertensif etkisinden dolayı idrar albümin düzeyini düşürdüğü belirlenmiştir (Alihosseini, 2014; Jalal et al., 2010).

3.4.4. Nitrogliserin Bant

Organik nitrat türevi olan nitrogliserin güçlü bir vazodilatör olarak kullanılmaktadır. Kalbe yetersiz kan ve oksijen geldiği durumlarda (anjina pektoris) tercih edilmektedir. Etkisi hızlıdır, güvenlidir ve ciddi yan etkileri yoktur. Fizyolojik etki mekanizmaları çeşitlidir. Bu nedenle, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve akut miyokardiyal enfarktüs dahil olmak üzere çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda kullanılabilir (Fung, 2004). Perakut/akut tromboemboli riskine karşı, genel durumu kötü hastalarda nitrogliserin bant cildin tüysüz/tüyü traş edilmiş bölgesine yarım inç/10kg dozda ilk 24-36 saat boyunca hastane ortamında uygulanabilir (Nakayama et al., 2007).

3.4.5. Narkotikler

Solunum problemi görülen hastalarda dispneye bağlı anksiyete gelişebilmektedir. Anksiyete hem dolaşım hem de solunum sistemini olumsuz etkileyerek semptomların daha da kötüleşmesine neden olabilir. Böyle hastalarda sedasyon önerilir. Sedatif amaçlı çeşitli narkotik ajanlar kullanılabilir. Bu amaçla 0,2-0,25 mg/kg dozda butorfanol en sık kullanılan narkotiktir. Buprenorfin 0,0075-0,01 mg/kg, asepromazin 0,0-0,03 mg/kg dozda kullanılabilir (Keene et al., 2019).

4. KARDİYORENAL SENDROM

Kalp, böbrekler dahil vücudun her yerine damar ağı yoluyla oksijenden zengin kanı pompalar. Dolaşım sisteminde herhangi bir sorun, bu damarsal ağlarla birbirine bağlı olan organlarda çeşitli bozukluklara neden olmaktadır. Kalp yetmezliğinde, kan yeteri kadar vücuda pompalanamaz ve böbrek damarlarında konjesyon şekillenir. Böbreklerde basınç artışı şekillenir, oksijenden zengin kan böbreklere ulaşamamaya başlar (Cobb, 2012). Böbreklere daha fazla oksijenli kan gelmesi için kan basıncını düzenleyen renin-anjiyotensin aldosteron sistemi devreye girer (Sisson, 2010). Kalp, artan kan basıncına uyum sağlamak için daha fazla çalışmaya başlar ve artan iş yükünden dolayı daha fazla hasar görmeye başlar. Böbreklerde oksidatif stres, hipertansiyon ve iskemi nedeniyle fibrozis şekillenir. Böbreklerde glomeruler filtrasyon hızı azalır ve prerenal azotemi şekillenir (Chetboul et al., 2012).

Sağlıklı işleyen bir kardiyovasküler sistem böbreklerin doğru çalışabilmesi için oldukça önemlidir (Mingarelli, 2016). Ayrıca, dolaşım sisteminin normal fonksiyonlarını sağlaması için de böbreklerin sağlıklı olması gerekir. Böbrekler atık ürünleri uzaklaştırarak kanı temizler, fazla sıvıyı uzaklaştırarak kan volümünü dengede tutar. Böbrekler düzgün çalışmadığında, kanda çok fazla atık ürün ve sıvı birikimi nedeniyle dolaşım sistemini olumsuz etkiler. Bu iki organın etkileşimleri sayesinde kan basıncı, vasküler tonus, diürez, intravasküler hemostaz ve hemodinamik değişimler kontrol edilir (Jung et al., 2018).

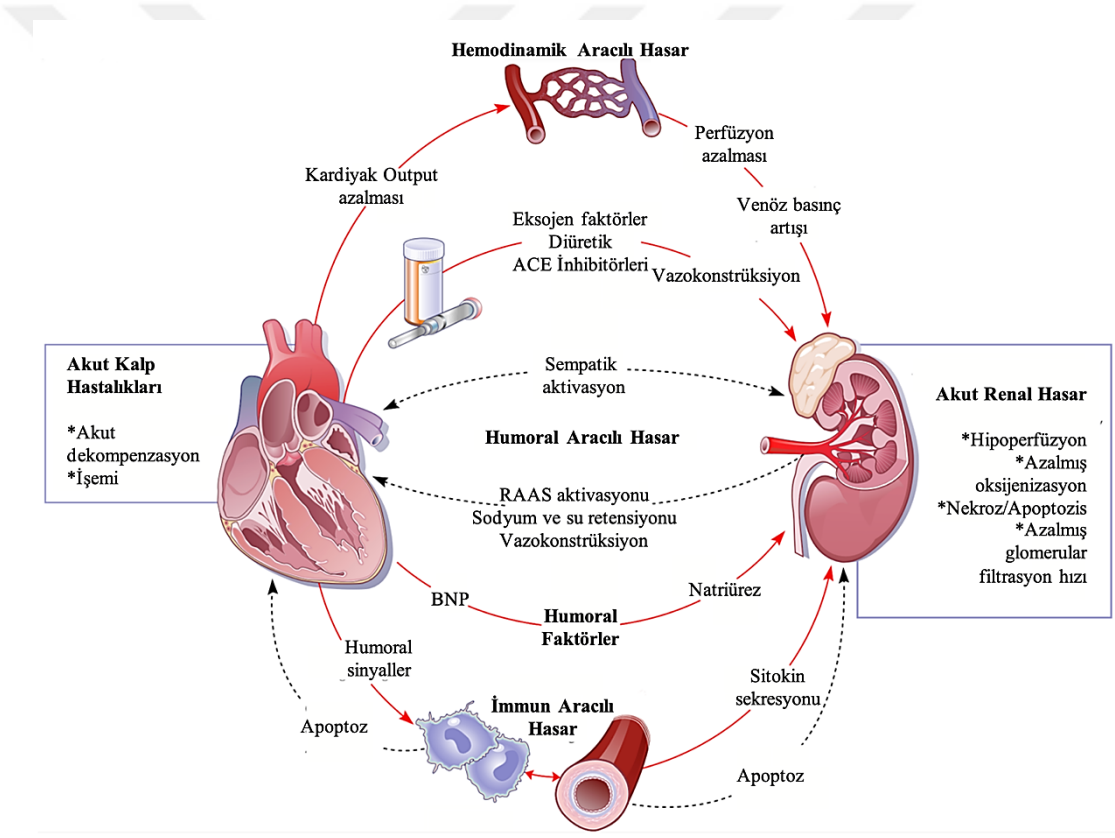
Kardiyorenal sendrom, bu organlardan birinin akut ya da kronik hasarının diğer organı etkileyerek fonksiyon bozukluğuna yol açtığı patofizyolojik bir durumdur (Ronco et al., 2008). Kalp yetmezliği şekillenen hastalarda bozulan böbrek fonksiyonları, hastalığın şiddetini arttırmakta ve prognozun kötüye gitmesine neden olmaktadır (Martinelli et al., 2016). Hastaya kalp yetmezliği tanısı konulduğunda böbrek fonksiyonlarının biyokimyasal ve hemodinamik parametrelerinin değerlendirilmesi hem kalp yetmezliğinin uzun dönem yönetiminde hem de kalp yetmezliğine bağlı oluşabilecek böbrek yetmezliğinin önlenmesinde oldukça önemlidir (Silverberg et al., 2006).

4.1. Kardiyorenal Sendromun Sınıflandırılması

Kardiyorenal sendrom 5 kategoride sınıflandırılmıştır.

4.1.1. Tip-I Kardiyorenal Sendrom

Akut kalp yetmezliğine neden olan kapak hastalıkları, pulmoner emboli, akut koroner sendrom gibi kalp fonksiyonlarında meydana gelen akut bozukluklara bağlı şekillenen böbrek hasarı veya fonksiyon bozukluğu tip-I kardiyorenal sendrom (KRS-I) olarak tanımlanır (Ronco et al., 2008) (Şekil 4.1). Kardiyorenal sendromun bu tipinde kalp fonksiyonlarının akut olarak bozulmasına bağlı renal arteriyel kan akımı (perfüzyon) azalır. Glomeruler filtrasyon hızı düşer. Renal konjesyona bağlı diürez azalır ve sodyum tutulumu artar (Jose et al., 2006; Orvalho and Cowgill, 2017). KRS-I'in gelişmesinde obezite de rol oynamaktadır. Obez hastalarda adipoz doku ve yağ asidi artar. Yağ asidi kardiyak damarlarda yangıya yol açarak KRS-I'e yatkınlığa neden olur (Ronco et al., 2012).

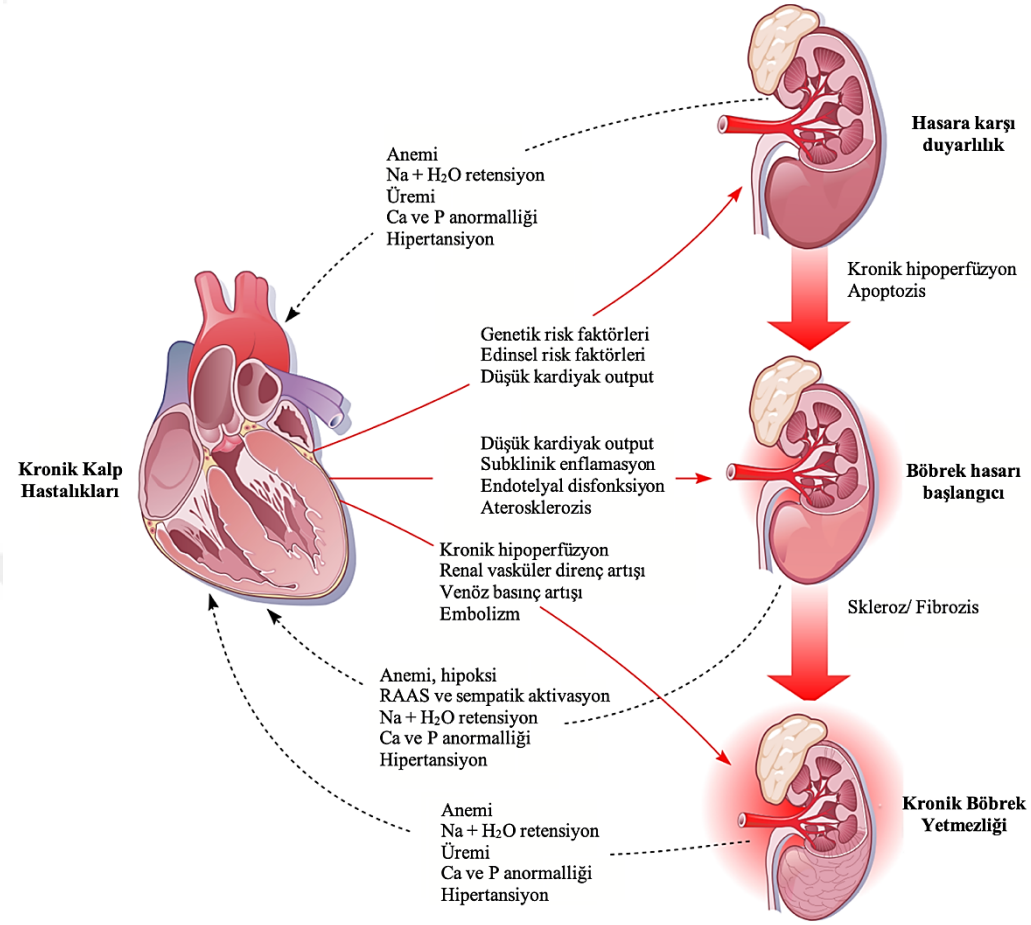


Şekil 4.1. Tip-I kardiyorenal sendrom (Ronco et al., 2008).

4.1.2. Tip-II Kardiyorenal Sendrom

KRS-II, kronik kardiyovasküler hastalıklar (örn., konjestif kalp yetmezliği) sonucu böbreklerde kronik hasar şekillenen ilerleyici bir durumdur. Kronik kardiyovasküler hastalıklarda ventriküler sistolik ve diyastolik fonksiyondaki azalma kardiyak debinin, atım hacminin ve arterlerin yetersiz dolmasına neden olur. Böylece böbreklerde perfüzyon bozukluğu, kronik renal konjesyon veya konjestif nefropati ve

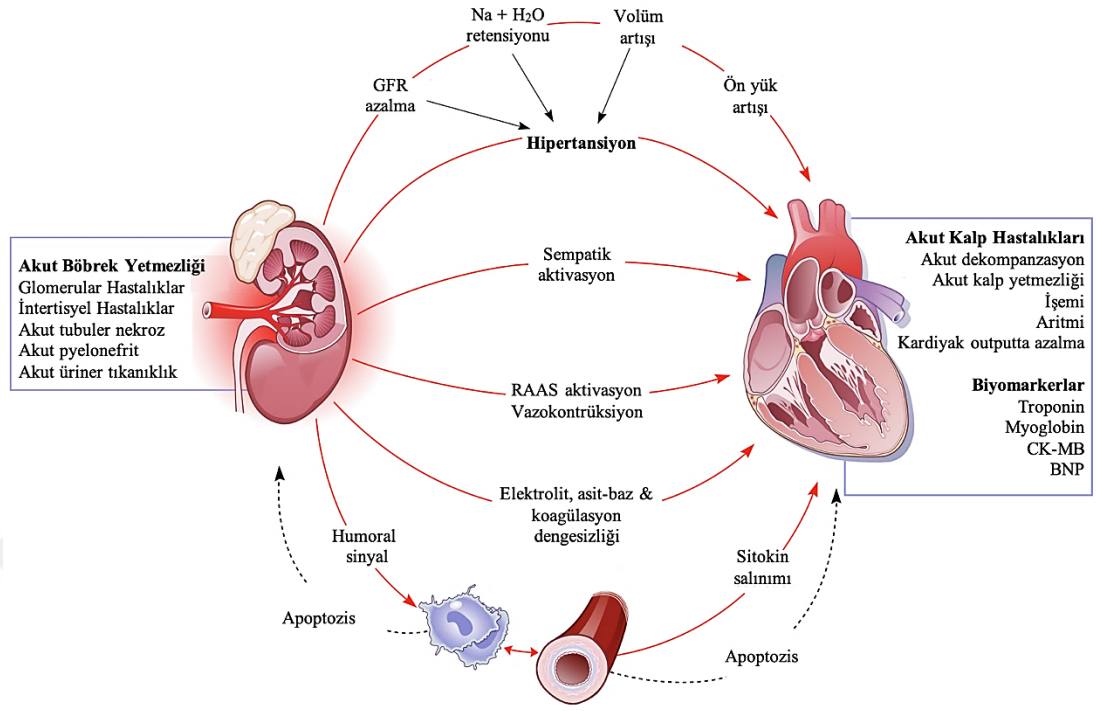
kronik sempatik sistem aktivasyonu meydana gelir (Mullens et al., 2009) (Şekil 4.2). Yapılan çalışmalarda sağ kalp yetmezliklerinde böbreklerin daha dramatik bir şekilde bozulduğu belirlenmiştir. Sağ atriyal ve pulmoner arterdeki basınç artışının santral venöz basıncı daha fazla arttırdığı düşünülmektedir. Buna bağlı olarak kötüleşen böbrek fonksiyonlarının yanı sıra proteinüri ve tubüler disfonksiyon şekillendiği bildirilmiştir (Damman et al., 2010). Fakat Damman vd. (2010), yaptıkları bir çalışmada ejeksiyon fraksiyonu normal olan hastalarda da böbrek fonksiyonlarının bozulduğunu gördükleri için bir önceki teoriye karşı çıkmışlar ve böbrek hasarının aslında konjesyonla alakalı olduğunu öne sürmüşlerdir. KRS-II'de glomeruler filtrasyondaki hafif düşüşler bile hastalığın prognozunu olumsuz etkileyerek ölüm riskini arttırır. Çünkü kronik kalp hastalıklarında mikrovasküler ve makrovasküler yapılar uzun bir süre etkilenmiş olur. Renal perfüzyondaki bu uzun süreli azalış böbrek yapısına hasar verdiği ve fibrozis gelişimine neden olduğu için glomeruler filtrasyondaki hafif düşüşler, geri dönüşü zor sonuçlara yol açar (Hillege et al., 2006). Anemi, kronik böbrek hastalığı ve kalp yetmezliği olan hastalarda yaygındır ve anormal renal oksidatif strese katkıda bulunur. KRS-II'de kronik böbrek hasarına bağlı eritropoietin üretimi aksayabilir ve bu nedenle anemi şekillenir (Jie et al., 2006).



Şekil 4.2. Tip-II kardiyorenal sendrom (Ronco et al., 2008).

4.1.3. Tip-III Kardiyorenal Sendrom

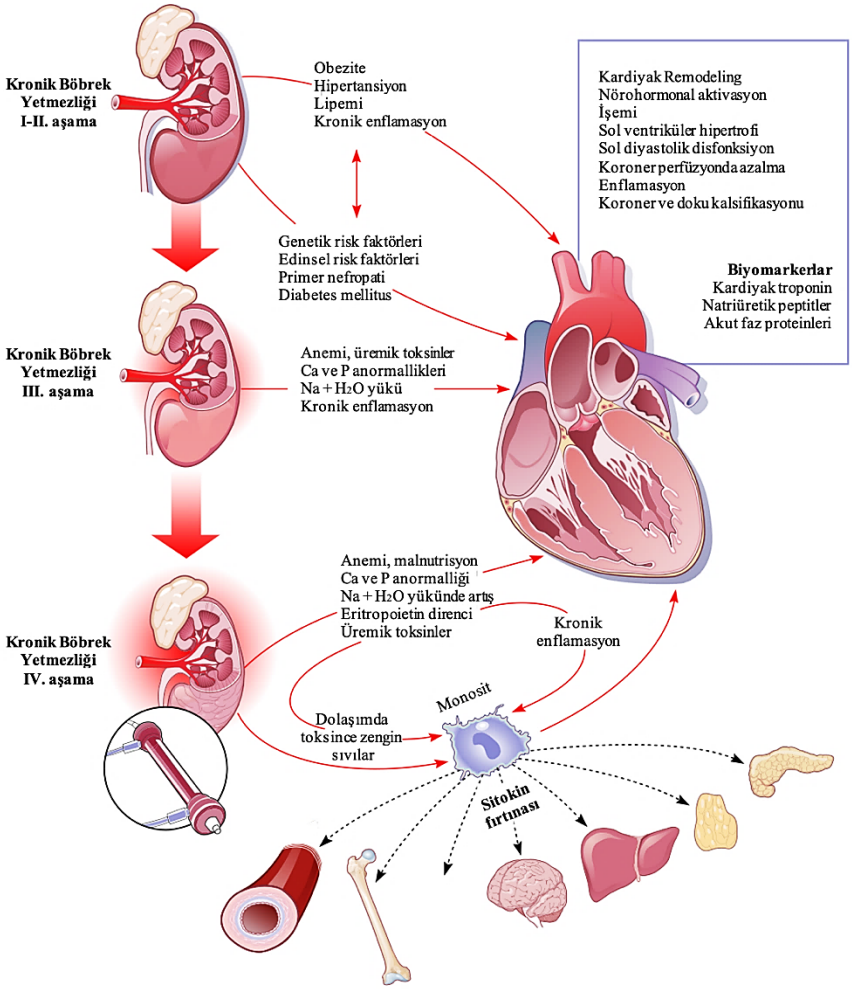
Akut renokardiyak sendrom olarak da tanımlanan bu tipte, akut primer böbrek fonksiyonlarının bozulmasına bağlı kardiyak hasar meydana gelir. En iyi örnek akut böbrek yetmezliğidir (Blake et al., 1996). KRS-III, KRS-I'e göre daha az rastlanır. Akut böbrek hasarına bağlı oligüri, sodyum ve su tutulmasına yol açarak aşırı sıvı yükü, pulmoner ödeme ve bu nedenle de kardiyak strese neden olur (Şekil 4.3). Akut hasara bağlı hiperkalemi şekillenir ve aritmilere yol açar. Üremiye bağlı miyokardiyal depresan faktörler devreye girerek perikarditis oluşumuna neden olur (Meyer and Hostetter, 2007). Ayrıca böbreklerin akut hasarında asidemi sonucu pulmoner vazokonstrüksiyon oluşur. Son olarak da akut renal iskemi kardiyak inflamasyona ve apoptozise yol açarak kalbi olumsuz yönde etkilemektedir (Meyer and Hostetter 2007).



Şekil 4.3. Tip-III kardiyorenal sendrom (Ronco et al., 2008).

4.1.4. Tip-IV Kardiyorenal Sendrom

Kronik renokardiyak sendrom olarak da tanımlanan bu tipte kronik primer böbrek fonksiyonlarının bozulmasına bağlı kardiyak hasar meydana gelir. En iyi örnek kronik böbrek yetmezliğidir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar yüksek kardiyovasküler risk altındadır. Kronik böbrek yetmezliğine bağlı ölümlerin %50'sinden fazlası kardiyovasküler nedenlerle oluşur (Foley et al., 1998). Kronik böbrek yetmezliğinde hiperfosfatemi ve sekonder hiperparatiroidizm, vasküler düz kas hücrelerinin osteoblastik dönüşümü yoluyla kalp damarlarının ve kapakçıklarının kalsifikasyonunu indükler. Kronik böbrek yetmezliğine bağlı bozulan nörohormonal aktiviteye bağlı gelişen hipertansiyon vasküler kalsifikasyona ve aşırı basınç yüklenmesine katkıda bulunur (Olgaard et al., 2011). Kronik yangı, hiperhomosisteinemi ve lipit metabolizma bozukluğu, çok sayıda toksinin artan birikimi (b2 mikroglobulin, guanidinler, fenoller, indoller, alifatik aminler, furanlar, polioller, nükleositler, leptin, paratiroid hormonu ve eritropoez inhibitörleri) ile kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler hastalığın şekillenmesine yol açar (Bellasi et al., 2018; Ronco et al., 2008) (Şekil 4.4).



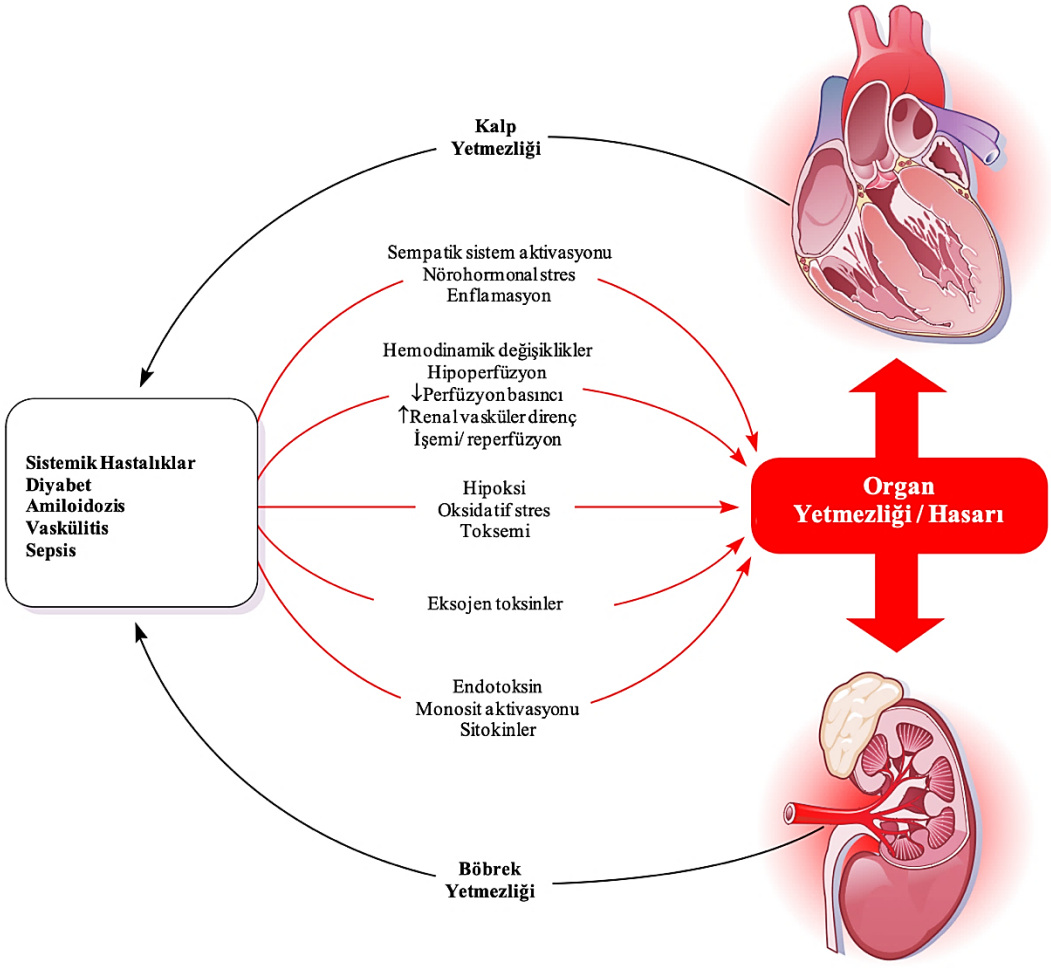
Şekil 4.4. Tip-IV kardiyorenal sendrom (Ronco et al., 2008)

4.1.5. Tip-V Kardiyorenal Sendrom

KRS-V, akut veya kronik sistemik bozukluklara bağlı kardiyak ve renal disfonksiyon varlığı ile karakterizedir. KRS-V mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Birçok akut ve kronik sistemik hastalığın her iki organı aynı anda etkileyebileceği veya birinde meydana gelen hastalığın diğerini de etkileyebileceği açıktır. Bu duruma yol açan en yaygın neden sepsistir (Cunningham et al., 2002). Ayrıca pankreatitis, hiperadrenokortisizm, diabetes mellitus, amiloidozis, hipertansiyon, lupus eritematozus gibi sistemik hastalıklar tip-V kardiyorenal sendroma neden olmaktadır (Pouchelon et al., 2015) (Şekil 4.5). Bu sistemik hastalıklar miyokardiyal depresyona yol açar, ardından akut renal hasar gelişmeye başlar. Sistemik hastalıklarda tromboksan ve prostasiklin gibi prostanoid seviyeleri artar. Bunlar da koroner otoregülasyon ve endotel fonksiyonlarını bozar. Sistemik hastalıklara bağlı renal kan akışı azalır, akut tubüler nekroz, glomerüler filtrasyon

hızında azalma ve böbrek yetmezliğine yol açar. KRS-V oluşumundaki ortak görüş, hemodinamik faktörlere ve yangı mediyatörlerine dayandığıdır.

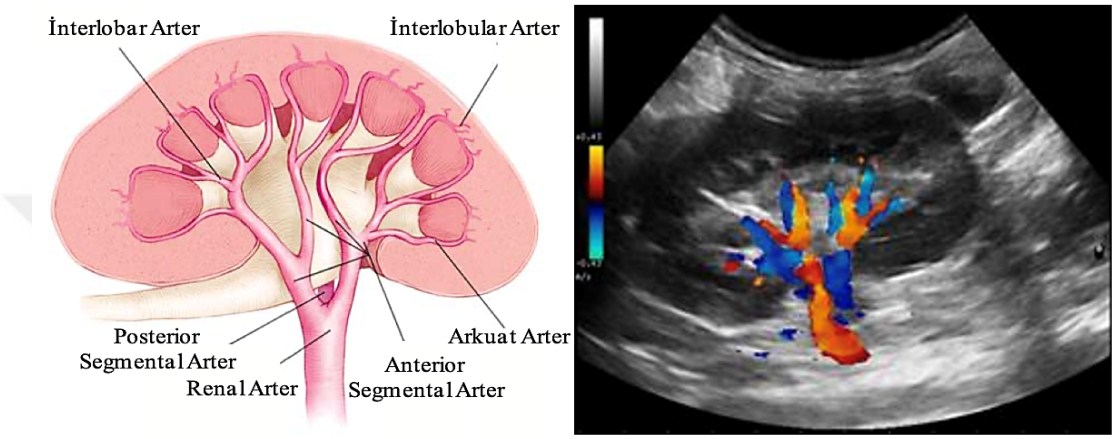
Kardiyorenal sendromun teşhisinde biyobelirteçler ve ultrasonografi önemli rol oynamaktadır. Bu sayede kardiyorenal sendrom önceden teşhis edilir ve sınıflandırılması sağlanır. Kardiyorenal sendromun kardiyak kısmının teşhisinde ekokardiyografi, kardiyak troponinler ve NT-pro BNP yer almaktadır. Kardiyorenal sendromun böbrekler ile ilgili teşhisinde serum kreatinin ve üre seviyeleri ölçülebilir. Ayrıca serum simetrik dimetil arjinin (SDMA), lipokalin ilişkili serum ya da idrar nötrofil jelatinaz, sistatin C, interlökin 18 gibi daha spesifik biyobelirteçlerden faydalanılabilmektedir (Hekmat and Mohebi, 2016). Ancak bu belirteçlerin dezavantajı maliyetli olmalarıdır. Ultrasonografi ile akut kardiyak problemler belirlenebilmekte, doppler ultrasonografiyle renal hemodinamik değişiklikler belirlenip, böbrekler üzerindeki hasar çok erken safhada ortaya konulabilir (Di Lullo et al., 2012).



Şekil 4.5. Tip-V kardiyorenal sendrom (Ronco et al., 2008)

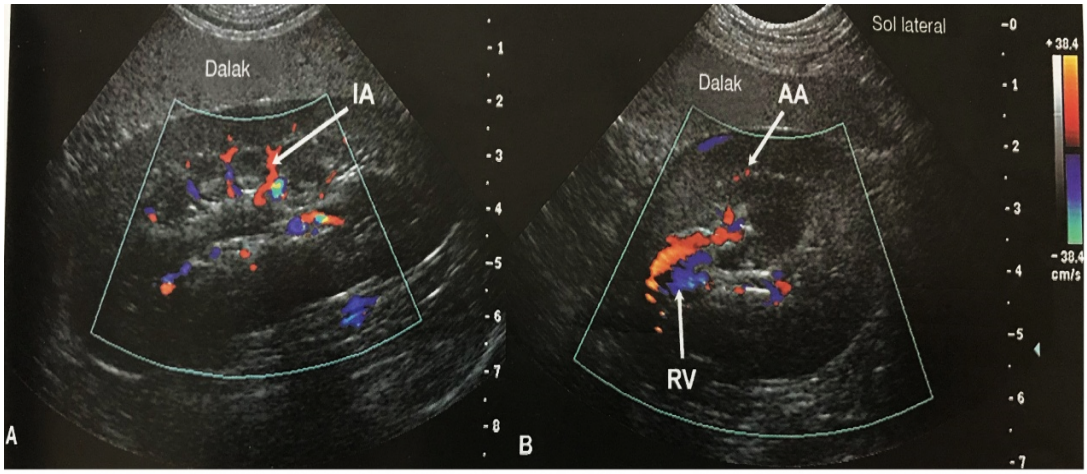
4.2. Böbreğin Doppler Ultrasonografisi

Kraniyal mezenterik arterin hemen kaudalinde bulunan renal arterler, abdominal aortanın her bir lateral yüzeyinden ayrılır (Anderson and Anderson, 1994). Böbrek hilusunda, arter dorsal ve ventral dallara ayrılır (Evans, 1993) (Şekil 4.6). Bunlar böbrek paranşimi içine yayılan 2-7 interlober artere ayrılır (Finn-Bodner, 1995; Dominique and Marc-André, 2008).



Şekil 4.6. Böbreğin vasküler anatomisi (Urban et al., 2021) ve doppler ultrason görüntüsü (Molazem et al., 2007)

Böbreğin longitudinal ve transversal renkli doppler ultrasonografilerinde renal, interlobar ve arkuat arterlerdeki vasküler akım, renkli doppler kullanılarak görüntülenebilir (Şekil 4.7). Paralumbar bölgenin dorsal longitudinal pozisyonu, interlobar ve arkuat arterlerin doppler ultrasonografik değerlendirilmesi için en iyi açıdır. Renal doppler, diyastol boyunca akışta tedrici bir azalma ile sistolde geniş bir tepe gösterir (Finn-Bodner, 1995). Akış devamlı ilerleyici bir şekildedir. Bu düşük dirençli dalga formu, renal vasküler yatakta düşük direnci yansıtır (Fruechte et al., 1992).

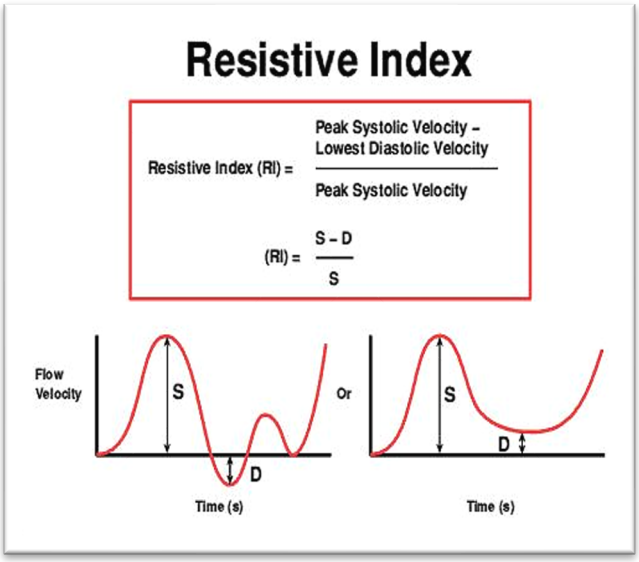


Şekil 4.7. Köpekte böbreğin longitudinal (A) ve transversal (B) renkli doppler ultrasonografisi. AA: Arkuat arter IA: interlobar arter, RV: renal ven (Dominique and Marc-André, 2008)

Novellas et al., (2008) yaptıkları çalışmada gelişen renal kayıpların erken klinik tanısının klasik test metotları yardımıyla yapılmasının zor olduğunu, çünkü serum üre ve kreatinin düzeyinin ancak hastalığın ileri safhalarında (%75 böbrek fonksiyon kaybı) artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Böbrek hastalarındaki en önemli erken bulgulardan birisi, doppler ultrasonla renal arteriyal rezistansda yükselme ve renal kortikal vazokonstrüksiyon şiddetinin tespitidir (Novellas et al., 2008).

4.2.1. Rezistif İndeks

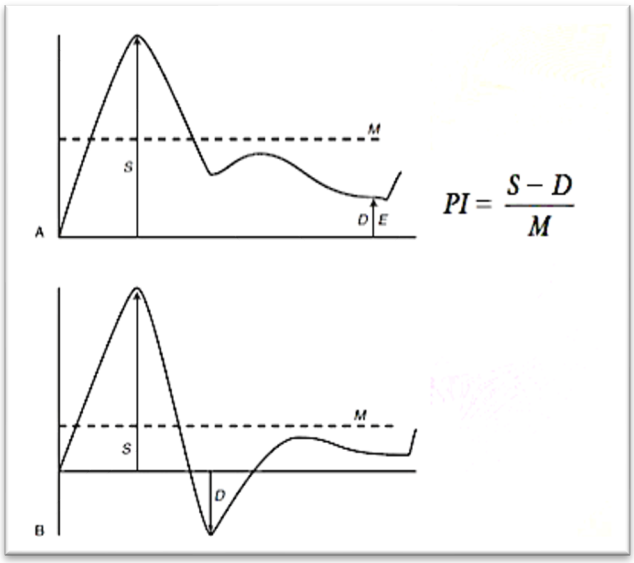
Rezistif indeks (RI), renal paranşimin perfüzyona olan direncindeki değişiklikleri izlemek için kullanılabilen birimsiz bir indekstir (Hoffman et al., 1997). Pik sistolik hızdan (S) diyastol sonu hız (D) çıkarılır, çıkan sonuç pik sistolik hıza (S) bölünerek rezistif indeks hesaplanır (Şekil 4.8). Vasküler direnç indikatörü olarak kabul edilmektedir. Rezistif indeks köpeklerde 0,56–0,67'dir (Gupta et al., 2022). 0,70'den büyük bir direnç anormal kabul edilir (Carvalho, 2009). Rezistif indeks idrar yolu tıkanıklığı, akut ve kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon, vazokonstrüksiyon gibi çeşitli durumlarda artar. Ayrıca RI değeri 4 aydan küçük yavrularda da fizyolojik olarak büyük olabilir (Shokeir et al., 1997; Mitchell et al., 1998; Novellas et al., 2007)



Şekil 4.8. Rezistif indeks

4.2.2. Pulzatilite İndeksi

Pulzatilite indeksi (PI) rezistif indeks gibi kan akış hızı dalgalarının analizinden hesaplanmakta ve vasküler direnç indikatörü olarak kabul edilmektedir (Wielicka et al., 2020). PI, ortalama akışı bir siklus boyunca göz önünde tuttuğundan anormal dalga şekillerinin ayırt edilmesinde RI'den daha duyarlı olduğu bildirilmektedir. Pik sistolik hızdan (S) diyastol sonu hız (D) çıkarılır, ortaya çıkan değer ortalama maksimum akışa (M) bölünerek pulzatilite indeksi hesaplanır (Şekil 4.9). Sağlıklı köpeklerde pulzatilite indeksi 1,07-1,17 arasındadır (Novellas et al., 2007).



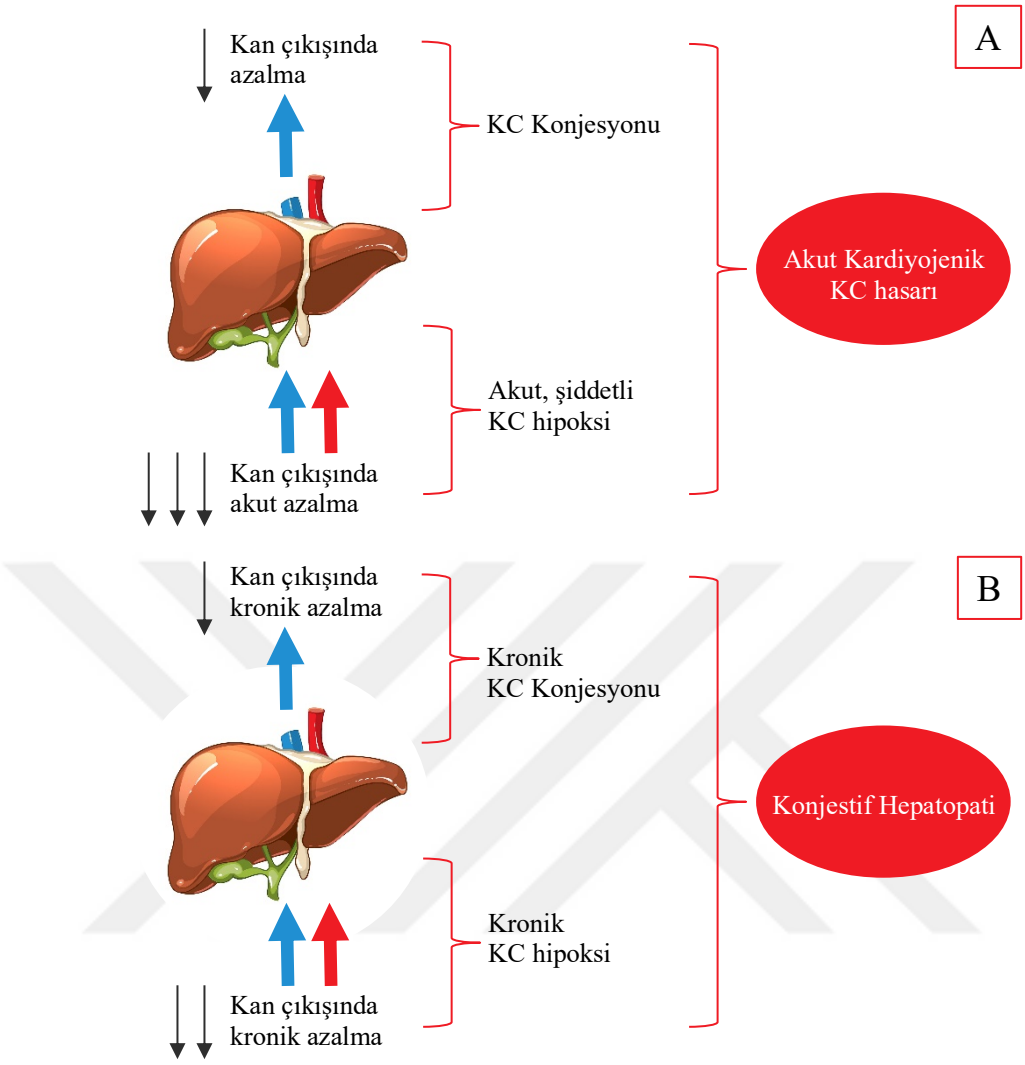
Şekil 4.9. Pulzatilite indeks

5. KARDİYOHEPATİK SENDROM

Karaciğer hem hepatik arter hem de portal ven tarafından beslenen bir organdır. Hepatik arter, hepatik kan akışının yaklaşık %25'ini sağlayarak karaciğere oksijenden zengin kanı taşır. Hepatik kan akışının geri kalan %75'i portal ven tarafından sağlanır (Henrion, 2011). Oldukça vasküler bir organ olan karaciğer, hemodinamik değişikliklere duyarlı olsa da güçlü vasküler savunma mekanizmaları sayesinde iskemik hasara karşı dirençlidir (Ford et al., 2015). Vasküler savunma mekanizmalarından ilki hepatik arteriyel tampon yanıttır. Bu sayede, azalan portal kan akışını telafi etmek için hepatik arteriyel kan akışı artmaktadır. Bu mekanizma ile portal venöz akışta oluşan %60 azalmanın telafi edilebileceği tahmin edilmektedir (Poelzl and Auer, 2015). Ancak bu durum hepatik arteriyel basıncın ve direncinin anormal derecede artmasına yol açar. Diğer bir savunma mekanizması ise sinüzoidlerin yüksek geçirgenliğidir. Yüksek geçirgenlik sayesinde karaciğerdeki oksijen doygunluğu %90'a kadar çıkar ve hipoksiye karşı önlem alınmış olur. Bu mekanizma sadece karaciğere özgüdür (Henrion, 2011).

Yapılan çalışmalar, kalp ve karaciğer arasında, tıpkı kardiyorenal sendromda olduğu gibi benzer bir etkileşim olduğunu göstermektedir. Çalışmalarda kalp yetmezliğinde kardiyohepatik sendromun şekillenebileceği gösterilmiştir (Shah and Sass, 2015). Kalp yetmezliğinde artan santral venöz basınç nedeniyle kan hepatik ve portal sisteme dolar. Hepatik ödem, hepatosit atrofisi, hepatik venöz konjesyon ve portal hipertansiyon şekillenir. Ayrıca kardiyak debinin azalması sonucu hepatosellüler nekroz meydana gelir ve karaciğerde perfüzyon bozukluğu şekillenir (Novellas et al., 2008). Bu duruma kardiyak hepatopati ya da diğer bir adıyla kardiyohepatik sendrom adı verilir (Shah and Sass, 2015).

Kardiyohepatik sendromun iki formu vardır. Bunlardan biri akut kardiyojenik karaciğer hasarı, diğeri konjestif hepatopatidir. Genellikle kalp yetmezliğinde her iki form bir arada oluşur ve karaciğer üzerine olan hasarı arttırır (Fortea et al., 2020) (Şekil 5.1).



Şekil 5.1. Kardiyohepatik sendrom (Xanthopoulos et al., 2019).

Akut kardiyojenik karaciğer hasarı, sıklıkla akut kardiyak yetmezlik/dolaşım yetmezliği durumunda ortaya çıkar. Akut kardiyojenik karaciğer hasarına septik şok, solunum yetmezliği ve kalp yetmezliği yol açmaktadır (Henrion, 2011). Akut kardiyojenik karaciğer hasarı birkaç mekanizma sonucu meydana gelmektedir. Bunlar; pasif konjesyon, azalmış hepatik kan akımı, total hipoksi, yeterli oksijen kullanamama ve perfüzyon bozukluğudur (Weemhoff et al., 2017). Akut kardiyak hastalıklarda hipoperfüzyona bağlı karaciğerde sitoliz ve kolestaz şekillenir. Bozulmuş organ perfüzyonu ile azalan kardiyak debi, akut sentrilobüler hepatosellüler hasar ve nekroza yol açar (Poelzl and Auer, 2015). Akut kardiyojenik karaciğer hasarında anormal oksijen taşınmasına neden olan mikrodolaşım bozukluğu, organ hasarına neden olabilir. Bazen normal oksijen taşınması devam ederken dahi mevcut basınçtan ötürü doku oksijen alımı az olur ve sonuçta doku hipoksisi ve laktik asidoz şekillenir

(Khashab et al., 2007). Karaciğer sinüzoidlerinde artmış hidrostatik basınç, safra akıtıcı kanallar dahil karaciğer hücrelerine olan basıncı artırır. Kalp yetmezliğinde hepatik iskemi, perfüzyon bozukluğu, Kupffer hücrelerinin erken aktivasyonu, polimorfonükleer hücrelerin geç aktivasyonu, hücre içi kalsiyum aşırı yüklenmesi, sitokinler, oksidatif stres, mitokondriyal hasar ve karaciğer mikrodolaşımının bozulması şekillenir. Hepatik venlerde kapakların olmaması, artmış vena kava basıncının sinüzoidal yatağı etkileyerek sentrilobüler konjesyona, sinüzoidal dilatasyona ve fibrozise neden olur (de Gonzalez and Lefkowitc, 2017).

Konjestif hepatopati genellikle kronik kalp yetmezliğinde pasif venöz konjesyon sonucu oluşur. Altta yatan patofizyoloji, artmış hepatik venöz basıncı, azalmış hepatik kan akışı ve azalmış arteriyel oksijen satürasyonunu içerir. Konjestif hepatopatide hepatik ve portal venöz dolaşıma iletilen yüksek kardiyak basınçtan dolayı kronik sinüzoidal dilatasyon, sentrilobüler ve periportal fibrozis şekillenir. Konjestif hepatopatinin 4 mekanizması vardır.

a. Kalp yetmezliğinde sinüzoidal basınç artar, hepatik satellit hücre aktivasyonu şekillenir ve endotel hücrelerin üzerine stres oluşturarak nitrik oksit (NO) üretimi azalır (Simonetto et al., 2015; Lemmer et al., 2018). NO, karaciğer fizyolojisi ve patofizyolojisinin önemli bir aracısıdır. Üretildikten sonra hepatik arter, portal ven, santral ven ve lenfatik damarların endotel hücrelerine geçer. Temel görevi karaciğer homeostazını korumak ve karaciğerdeki patolojik durumları inhibe etmektir. Azalan NO sonucu karaciğer hem hemodinamik hem de yapısal olarak savunmasız hale gelir (Doulias et al., 2013).

b. Azalan hepatik kan akımı, karaciğer üzerine prognozu daha da kötüleştirir. Artmış santral venöz basıncın sinüzoidlere iletilmesinin bir sonucu olarak portal venöz giriş azalır. Sol kalp yetmezliği bulunan hastalarda ayrıca portal ven gibi arteriyel akış da tehlikeye girmektedir. Portal ven ve arteriyel akışın azalması hepatik iskemiye yol açar (Hilscher and Sanchez, 2016; Lemmer et al., 2018).

c. Mevcut konjesyon nedeniyle disse aralığında eksudat birikimi nedeniyle oksijen ve besinlerin hepatositlere difüzyonunu bozarak fibrozisi hızlandırır (Hilscher and Sanchez, 2016).

d. Sinüzoidal stazis ve konjesyon sinüzoidal trombozu teşvik eder. Bu da parenkimal tükenişe neden olarak hepatik satellit hücrelerini aktive eder ve fibrozisi hızlandırır (Marra et al., 1998).

Kalp yetmezliği tanısı konulan hastalara karaciğer fonksiyonlarının

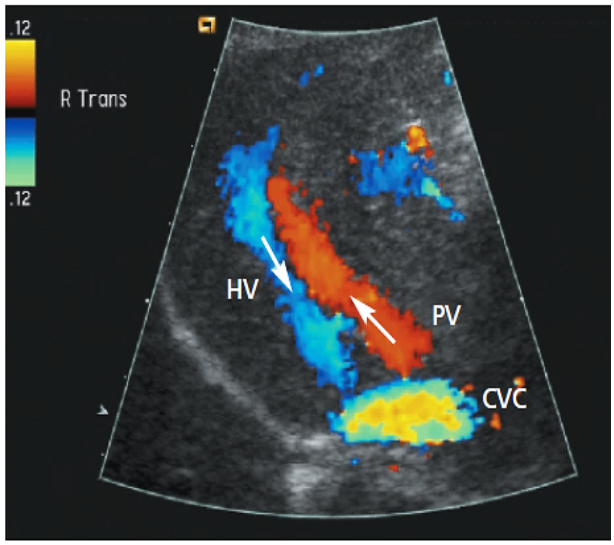
biyokimyasal ve hemodinamik parametrelerinin değerlendirilmesi hem kalp yetmezliğinin uzun dönem yönetiminde hem de kalp yetmezliğine bağlı oluşabilecek karaciğer hasarının önlenmesinde oldukça önemlidir (Miftode et al., 2019). Kardiyohepatik sendromun teşhisinde laboratuvar ve ultrasonografik muayenelerden yararlanılmaktadır. Genellikle gelişen hasardan 1-3 gün sonra serum ALT, LDH ve bilirubin seviyelerinde artış gözlenebilir. Pıhtılaşma faktörlerinde değişiklikler şekillenebilir (Alvarez and Mukherjee, 2011). Abdominal ultrasonografiyle pasif konjesyona bağlı olarak karaciğerdeki venlerin genişlemesi, akut kardiyojenik karaciğer hasarını düşündürür. Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) gibi diğer görüntüleme teknikleri sayesinde, karaciğer hasarının diğer nedenlerini ayırt etmeye yardımcı olabilir (Waseem and Chen, 2016).

5.1. Karaciğerin Doppler Ultrasonografisi

5.1.1. Portal Sistem

Portal ven; dalak, kaudal ve kraniyal mezenterik damarların birleşmesiyle oluşur. Hepatik parankim içinde izlenebilen sağ ve sol portal venlere ayrılır. Portal venin intrahepatik dalları, bitişik hepatik venlerden lokasyon, damar duvarı görünümü, dallanma şekli ve doppler spektrumu ile ayrılabilir (Finn-Bodner, 1995). Renkli doppler ile proba doğru yönelen portal venöz akım kırmızı görünürken, vena kava kaudalis'i drene eden vena hepatikalar mavi renkte (probdan uzaklaşan akım) görünür.

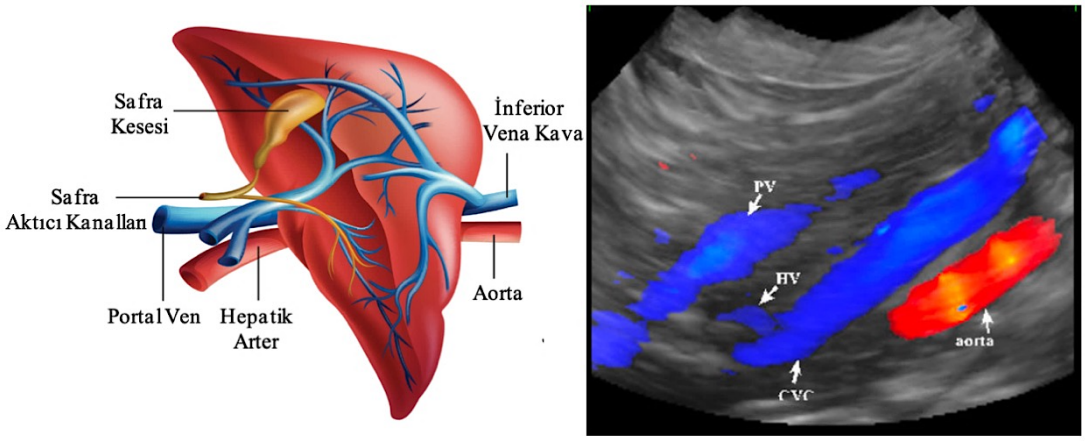
Hepatik venöz sisteminin görüntülendiği Şekil 5.2'de portal venler, hepatik venlerden ven duvarlarındaki kalıcı hiperekoik görünümleri sayesinde ayrılırlar. Doppler ultrasonografide normal portal ven akışı, hafif fazik dalgalanmalar gösteren, karaciğere (hepatopedal) doğru sürekli düşük hız akım tarzındadır (Lamb et al., 1994; Finn-Bodner, 1995). Akış hızındaki dalgalanmaların, ekspirasyon sırasında artan akış hızıyla, diyaframın solunum hareketiyle ilişkili olduğu ve inspirasyon sırasında azaldığı bildirilmiştir (Nyland and Fisher, 1990; Lamb et al., 1994).



Şekil 5.2. Hepatik venöz sistem renkli doppler görüntüsü HV: hepatik ven, PV: portal ven, CVC: vena kava kaudalis (Dominique and Marc-André, 2008)

Portal venin puls doppler ultrasonografisinde birtakım önemli ölçüm parametreleri vardır. Bu parametreler karaciğerde çeşitli hastalıklarda değişiklik göstermektedir. Bu değerler sağlıklı köpeklerde; ortalama portal kan akışı = 49,8±13,5 ml/dk/kg (Kantrowitz et al., 1989), portal ven pik akış hızı = 11-25 cm/sn dir (Nyland and Fisher, 1990) (Şekil 5.3).

Portal akıştaki belirgin bir pulzatilite anormaldir, triküspit regürgitasyon, portal hipertansiyon ve portal ven-hepatik arter fistüllerinde görülebilir (Bailey et al., 1988).



Şekil 5.3. Karaciğerin vasküler anatomisi (Agolah, 2022)

5.1.1.1. Portal Hipertansiyon

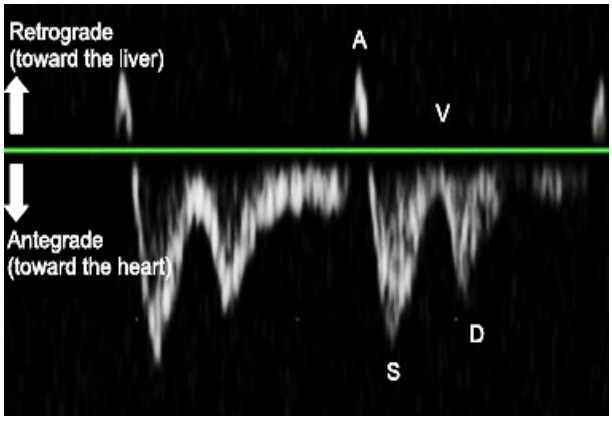
Portal hipertansiyon, portal venöz basıncın patolojik olarak yükselmesidir (Khullar et al., 1995; Lamb et al., 1996). Portal hipertansiyon, kronik karaciğer hastalığının neden olduğu karaciğerde kan akışının artan direncinin bir sonucudur (Rutgers et al., 1993; Lamb et al., 1996). Portal hipertansiyonun prehepatik sebepleri

arasında portal ven trombozu, stenoz, genişlemiş portal lenf düğümleri veya tümör kitleleri ile kompresyon yer almaktadır. Portal hipertansiyonun posthepatik nedenleri arasında ise hepatik venlerin veya kaudal vena kava akışının baskılanması veya kalp yetmezliği yer alır (Lamb et al., 1996).

Portal hipertansiyonda bildirilen ultrasonografik bulgular arasında portal ven pik akış hızının azalması, portal kan akışı volümünün azalması ve çoklu, kıvrımlı varisler (portosistemik kollateraller) görülmesidir (Nyland and Fisher, 1990).

5.1.2. Hepatik Venler

Hepatik venöz kan akımının hızı düşüktür ve kalp döngüsü boyunca atriyal değişiklikleri yansıtan pulzatil bir modele sahiptir (Fadel et al., 2015). Hepatik ven dalga formları hem hepatik hem de kardiyak değişiklikleri yansıtmaktadır. Hepatik venöz dalgalar tipik olarak tetrafazik akıma sahiptir. Bunlar; iki anterograd (sistol ve diyastol) ve iki retrograd (atriyal sistolik ve ventriküler sistolik) dalgalardır (Şekil 5.5) (Scheinfeld et al., 2009). Sağlıklı köpeklerde hepatik ven sistol diyastol oranı (S/D) 1,41-1,97 arasındadır. Ayrıca anterograd sistolik akım, diyastolik akımdan daha büyük olmalıdır (Silva et al., 2020). Hepatik venin ultrasonografik muayenesi yapılırken hasta sırtüstü pozisyonda yatırılıp interkostal veya subkostal aralıktan sağ mediyal bölgeden bakılmalıdır. Artefaktları minimuma indirmek için prob açısı 45°-60° olmalıdır. (Silva et al., 2020).

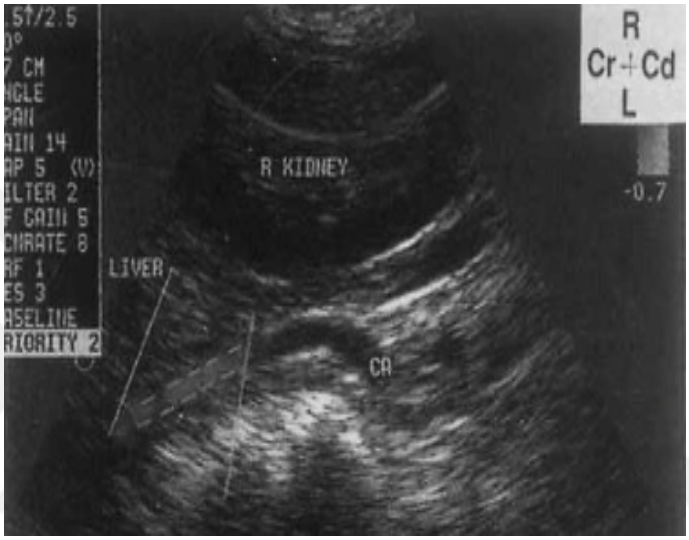


Şekil 5.4. Hepatik ven puls akım (Kim et al., 2017)

5.1.3. Hepatik Arterler

Hepatik arteriyel doppler ultrasonografi, beşeri hekimlikte arteriyel kan akış karakteristiklerindeki değişiklikleri araştırmak için klinik pratikte kullanılmaktadır (Joynt et al., 1995). Sağlıklı insanlarda hepatik arteriyel rezistif indeks (RI) 0.62-0.69 arasındadır. Hepatik arteriyel RI, normal şartlarda gıda alımından sonra artış

göstermektedir. Bunun sebebi gıda alımı ile uyarılan portal akışa normal bir tampon yanıt olarak artmış hepatik arteriyel vazokonstrüksiyondur. Siroz hastalığı olan birçok insanda hepatik arteriyel RI ve PI yüksektir. 0.78'den büyük hepatik arteriyel RI, portal hiptertansiyonlu insanlarda artmış sinüzoidal basınç ile ilişkilendirilmiştir (Joynt et al., 1995). Sağlıklı köpeklerde hepatik arteriyel pulzatilite indeksi ortalama 1.5 iken, rezistif indeks ise ortalama 0.68'dir (Şekil 5.4). Köpeklerde hepatik arteriyel rezistif indeks siroz durumunda, viral hepatitiste, portal ven trombozunda, portosistemik şantta arttığı görülmüştür (Nyland et al., 2014).



Şekil 5.5. Köpekte hepatik arter ultrasonografik görüntüsü. CA: celiac arter (Lamb et al., 1999)

Köpeklerde intrahepatik hepatik arter çok küçük olduğu için, sağlıklı hayvanlarda ancak renkli doppler ile belli olabilmektedir. Bu nedenle, hepatik arteriyel akış profilleri celiac arterin karaciğere giren kısmından yapılır. Hasta sırt üstü pozisyonda yatırılır ve abdominal aortanın karaciğere doğru devamı olan celiac arter takip edilir, celiac arter sağ böbreğin hemen altından vena kava kaudalisin sol ventral tarafından porta hepatise girer. Bu bölgeden hepatik arteriyel doppler ultrasonografik muayeneler yapılabilmektedir. Muayene esnasında birçok köpek hem nefes alıp vermesinden dolayı hem de hareket edeceğinden dolayı hepatik arteriyel ölçümler tekrar tekrar yapılmak zorunda kalınabilmektedir (Lamb et al., 1999).

6. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu tez çalışması, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 31.05.2019 tarih ve 2019/25 sayılı kararı ile Veteriner Fakültesi, Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğinde yürütülmüştür.

6.1. Hayvan Materyali

Çalışma grubunu, egzersiz intolerans, solunum güçlüğü ve öksürük şikayetleri ile getirilen ve Amerikan Veteriner İç Hastalıkları Koleji (ACVIM) sınıflandırmasına göre B2 ve üzeri kalp yetmezlikli 15 köpek oluşturdu. Kontrol grubunu ise aşı, paraziter uygulama veya genel muayene için getirilen 10 sağlıklı köpek oluşturdu. Abdominal doppler ölçümlerini engelleyecek derecede asitesi olan ve kalp yetmezliğine eşlik eden başka hastalıkları olan köpekler çalışmaya dahil edilmedi.

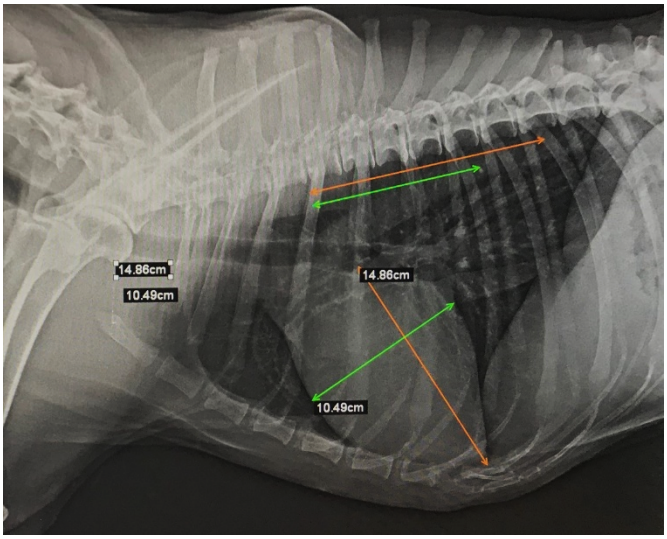
6.2. Yöntem

6.2.1. Anamnez ve Fiziksel Muayene

Anamnezde iştahsızlık, egzersiz intolerans, öksürük, dispne, siyanoz ve abdominal distensiyon varlığı araştırıldı. Fiziksel muayenede, solunum sayısı, nabız sayısı, beden ısısı, mukoza rengi, kapiller geri dolum zamanı (CRT), juguler ven muayenesi, kalp ve akciğerlerin oskültasyonu ve asites kontrolü yapıldı.

6.2.2. Radyografik Muayene

Radyografik muayene için sağ laterolateral (LL) ve ventrodorsal (VD) direkt toraks grafileri alındı. Radyografide, kalp boyutları (VKS), akciğer dansitesi (ödem), bronkovasküler yapılar, trahea seyri, perikardiyal ve plevral efüzyon varlığı değerlendirildi. VKS için LL radyografi görüntüleri kullanıldı. VKS'de, kalbin uzun ekseni için bazisten (karinanın ventrali) apekse kadar çizilen en büyük uzunluk, kısa eksen için uzun eksene 90º oluşturacak şekilde kaudal vena kavanın ventral kenarından başlayacak şekilde en büyük uzunluk ölçüldü. Ölçülen uzunluklar 4. torakal vertebradan başlayıp, vertebra cinsinden ayrı ayrı hesaplanarak toplamı alındı (Jepsen-Grant et al., 2013) (Şekil 6.1).



Şekil 6.1. VKS ölçümü

6.2.3. Elektrokardiyografik Muayene

Köpeklerin elektrokardiyografi (EKG) kaydı, Edan VET ECG® cihazı ile 50 mm/sn hızda, 1 mV=10 mm amplitüdde, filtresiz otomatik modda alındı. EKG, sessiz bir ortamda, anestezi uygulanmadan, köpekler sağ lateral pozisyonda yatırılarak çekildi. Sağ lateral pozisyonu tolere edemeyen köpeklerin EKG'leri 4 ayak üzerinde veya sternal pozisyonda alındı. EKG çekimi için kırmızı ve sarı renkli elektrotlar ön bacakta sırasıyla, sağ ve sol dirsek ekleminin arka yüzüne, siyah ve yeşil renkli elektrotlar arka bacakta sırasıyla sağ ve sol diz ekleminin ön yüzüne alkol ve ultrason jeli uygulanarak yerleştirildi. EKG değerlendirmeleri II. derivasyonda gerçekleştirildi.

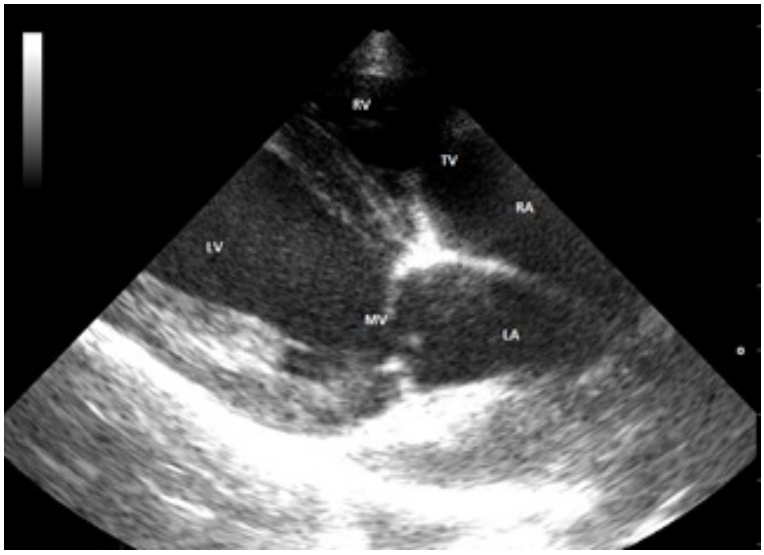
6.2.4. Ekokardiyografik Muayene

Ekokardiyografik muayene Esaote MyLab™ Five VET ultrasonografi cihazı ile 4,0-7,5 Mhz phaz array kardiyak prob kullanılarak yapıldı. Hayvanlar sağ lateral pozisyonda yatırılarak parasternal kısa ve uzun eksen ekokardiyografi muayeneleri yapıldı (Şekil 6.4). Sağ lateral pozisyonu tolere edemeyen hastaların ekokardiyografik muayeneleri 4 ayak üzerinde yapıldı. Muayene için hastalara anestezi uygulanmadı. Ekokardiyografik muayeneye hazırlık için kıllar 3.-6. interkostal aralığı içine alacak şekilde göğüs duvarı traş edildi ve bölgeye ultrason jeli uygulandı.

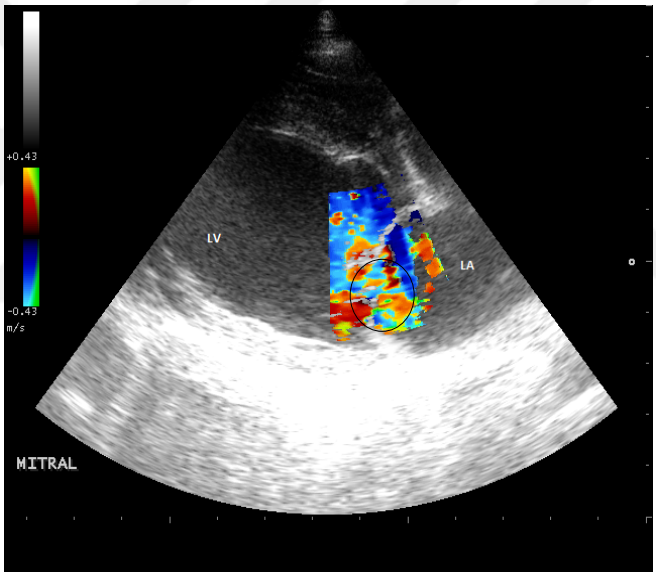


Şekil 6.2. Sağ lateral pozisyonda ekokardiyografik muayene

Sağ parasternal uzun eksen dört odacıklı (2D) görüntü için prob 3. interkostal aralığa yerleştirildi. Kalp görünene kadar prob sternum boyunca kaudale doğru hareket edildi. Referans çizgisi skapula-humerus (omuz) eklemine doğru olacak şekilde, prob muayene masasına 45º açıyla tutuldu. Kalbin dört odacıklı görüntüsü elde edilince probun yönü göğüs kafesine doğru hafifçe yukarı kaldırıldı ve kalbin tabanının görüntüye girmesi sağlandı. Görüntünün üst köşesinde sağ ventrikül ve sağ atriyum, alt köşesinde sol ventrikül ve sol atriyum görüldü. Sağ ventrikül ve atriyum arasında triküspit kapak, sol ventrikül ve sol atriyum arasında mitral kapak görüntülendi (Şekil 6.3). Bu ekokardiyografik pencerede sol atriyum ve ventrikül boyutları, kasılma ve gevşemeleri, interventriküler septum ve sol ventriküler serbest duvarların kalınlığı değerlendirildi (Boon, 2011). Mitral ve triküspit kapaklardaki kaçak akımlar için doppler uygulandı (Şekil 6.4).

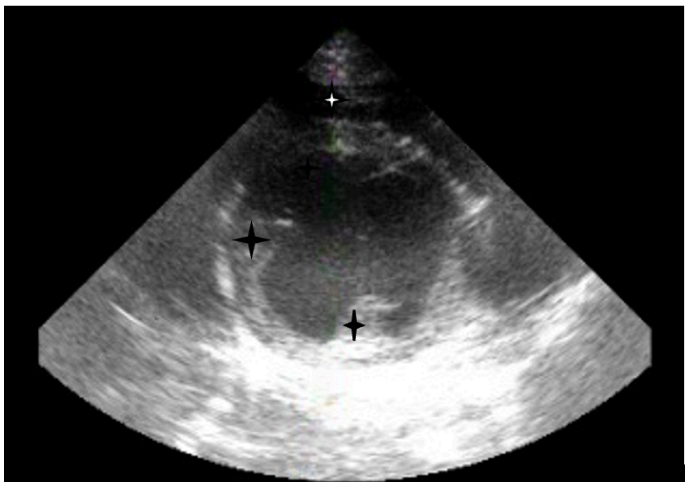


Şekil 6.3. Sağ parasternal dört odacıklı görüntü (LA: sol atriyum, MV: mitral kapak, LV: sol ventrikül, RA: sağ atriyum, TV: triküspit kapak, RV: sağ ventrikül)



Şekil 6.4. Sağ parasternal uzun eksen mitral kapak renkli doppler (LA: sol atriyum, LV: sol ventrikül)

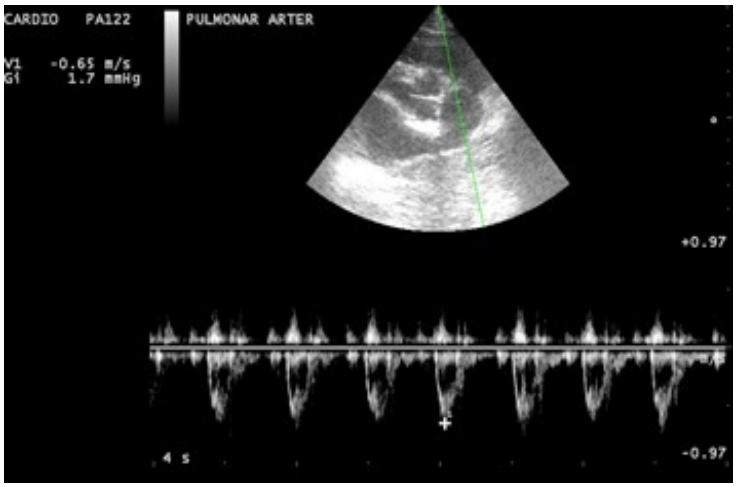
Sağ parasternal kısa eksen (2D) görüntü için dört odacıklı görüntüdeyken prob sternuma doğru 90º döndürüldü. Referans çizgisi dirsek eklemine doğru olacak şekilde, prob muayene masasına 60º açıyla tutuldu. Görüntünün üst kısmında hilal şeklinde sağ ventrikül, altında dairesel şekilde sol ventrikül görüntülendi (Şekil 6.5). Bu pozisyonda ventrikül duvarları ve ventrikül kasılma yeteneği değerlendirildi. Probun yönü kalp tabanına doğru hareket ettirilerek yüzük şeklinde aorta ve aortik kapaklar görüntülendi (Şekil 6.6) (Civelek et al., 2017). Doppler ile aorta ve pulmoner kapaklarda kaçak akım varlığı ve pulmoner arteriyel akış incelendi (Şekil 6.7).



Şekil 6.5. Sağ parasternal kısa eksen. Beyaz yıldız sağ ventrikül. Siyah yıldızlar papiller kas

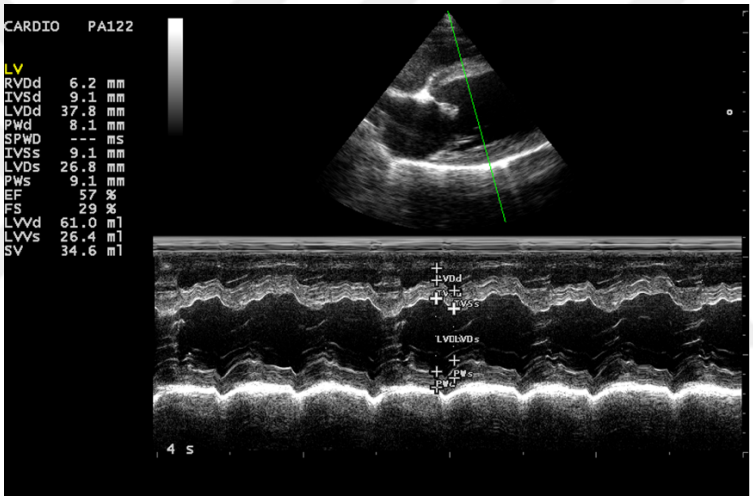


Şekil 6.6. Sağ parasternal kısa eksen. Görüntünün ortasında yüzük benzeri aorta ve altında sol atriyum

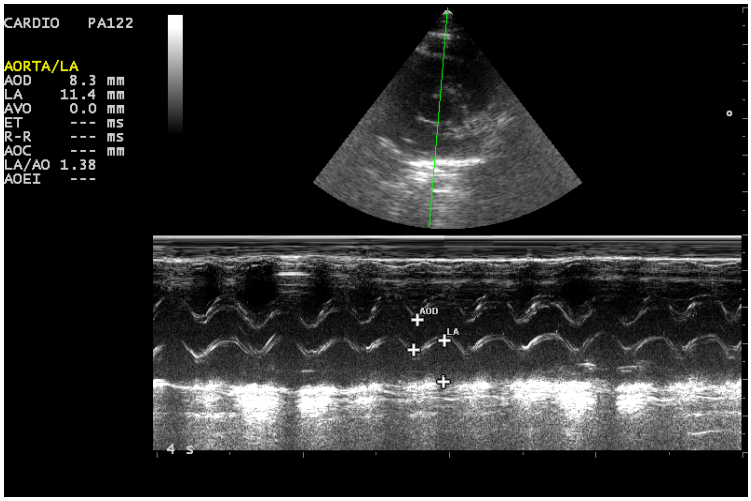


Şekil 6.7. Pulmoner arter puls doppler

M-mod ekokardiyografik değerlendirme için sağ parasternal uzun eksen dört odacıklı görüntü kullanıldı (Şekil 6.8). M-mod ekokardiyografik ölçümler yaparken sırayla, sağ ventrikül diyastol çapı (RVDd), interventriküler septum diyastol boyutu (IVSd), sol ventrikül diyastol çapı (LVDd), sol ventrikül serbest duvar diyastol boyutu (PWd), interventriküler septum sistolik boyutu (IVSs), sol ventrikül sistolik çapı (LVDs), sol ventrikül sistolik duvar boyutu (PWs) işaretlenerek ejeksiyon fraksiyonu yüzdesi (%EF) ve fraksiyonel kısalma yüzdesi (%FS) kaydedildi. M-mod ekokardiyografik muayenede aorta ve sol atriyum çapları ile sol atriyum/aorta oranını (LA/Ao) elde etmek için 2D sağ parasternal kısa eksen görüntüsü kullanıldı (Şekil 6.9). Ekokardiyografik muayeneler, kontrol grubunda bir kez, çalışma köpeklerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1., 2. ve 4. haftalarda tekrarlandı.



Şekil 6.8. Sağ parasternal uzun eksen M-mod görüntü. RVDd: sağ ventrikül diyastol çapı, IVSd: interventriküler septum diyastol boyutu, LVDd: sol ventrikül diyastol çapı, PWd: sol ventrikül duvarının diyastol boyutu, IVSs: interventriküler septum sistolik boyutu, LVDs: sol ventrikül sistolik çapı, PWs: sol ventrikül sistolik duvar boyutu, %EF: ejeksiyon fraksiyonu, %FS: fraksiyonel kısalma



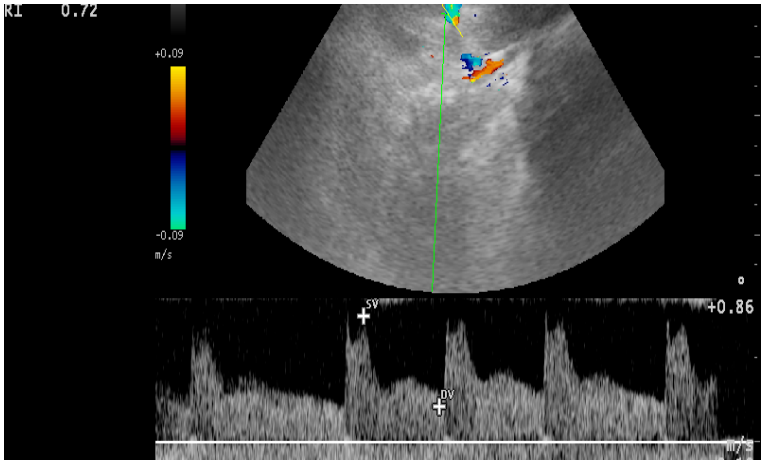
Şekil 6.9. M-mod ekokardiyografi LA/Ao. AOD: aorta çapı, La: sol atriyum, LA/AO: sol atriyum aorta oranı

6.2.5. Abdominal Doppler Ultrasonografi

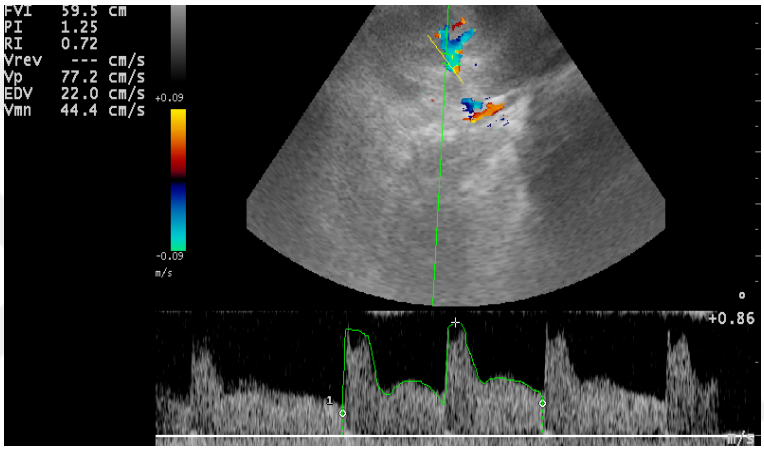
Abdominal doppler ultrason muayeneleri Esaote MyLab™ Five VET ultrason cihazında 5-8 Mhz konveks prob ile yapıldı. Abdominal doppler ultrasonografi için pubisten kostalara kadar olan abdominal bölge traş edildi ve bölgeye ultrason jeli uygulandı. Abdominal doppler ultrasonografi kontrol grubunda bir kez, çalışma grubunda tedaviden öncesi ve tedavi sonrası 1., 2. ve 4. haftalarda tekrar edildi.

6.2.5.1. Böbreklerin Doppler Ultrasonografisi

Sağ ve sol böbreğin doppler muayenesi için sağ ve sol lateral pozisyonda böbrekler bulundu. Renkli doppler ile medullar bölgede seyreden interlobar arter bulundu. Prob, interlobar arterin uzun ekseni doğrultusunda damara 45º olacak şekilde açılandırıldı (Chetboul et al., 2012). PW (pulsed wave) tuşuna basılarak arter kan akımı nabız atışı tarzında görüntülendi. RI ölçümü için pik sistolik ve diyastol sonu hız seçilerek cihazın otamatik olarak RI değeri belirlemesi sağlandı (Şekil 6.10). PI ölçümü için, art arda üç dalga seçilerek PI değeri belirlendi (Şekil 6.11). RI ve PI değerleri için ölçümler üç kez tekrarlanarak ortalamaları alındı.



Şekil 6.10. Böbrek RI ölçümü. SV: sistolik volüm, DV: diyastolik volüm, RI: rezistif indeks



Şekil 6.11. Böbrek PI ölçümü. FVI: akış hızı integrali, PI: pulzatilite indeksi

6.2.5.2. Karaciğer Doppler Ultrasonografisi

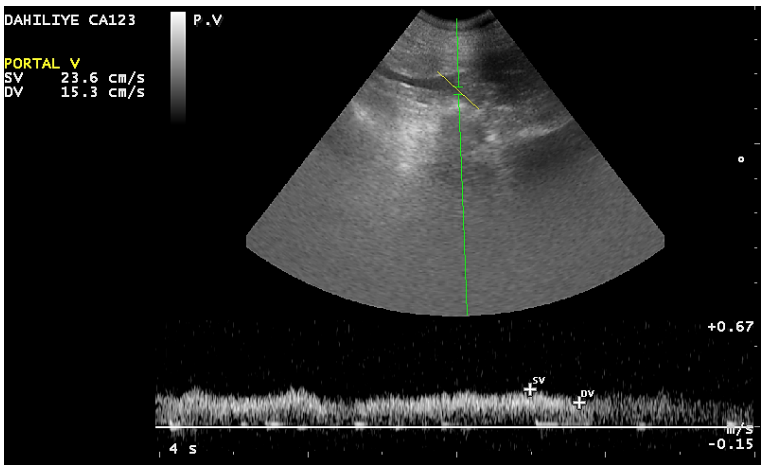
Karaciğer doppler ultrasonunda portal ven çapı ve akış hızı, hepatik ven sistol/diyastol (S/D) oranı, hepatik arter RI ölçümleri yapıldı. Portal veni görüntülemek için hastalar sırtüstü pozisyonda prob sağ 9.-11. interkostal bölgeye yerleştirildi (Şekil 6.12). Karaciğer sağ lobu kaudalinde, safra kesesinin solunda, çeperi hiperekojen portal ven görüntülendi. B-modda portal ven çapı (Şekil 6.13), doppler ile portal ven akış hızı ölçüldü (Georgiev et al., 2018) (Şekil 6.14).



Şekil 6.12. Karaciğer doppler ultrasonu için sırtüstü pozisyonda sağ 9.-11. interkostal aralıkta prob pozisyonu



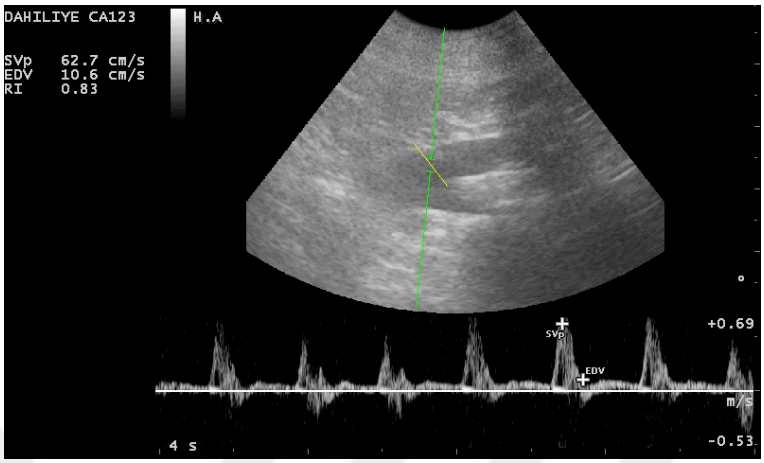
Şekil 6.13. B-mod portal ven çapı ölçümü



Şekil 6.14. Portal ven puls doppler ölçümü

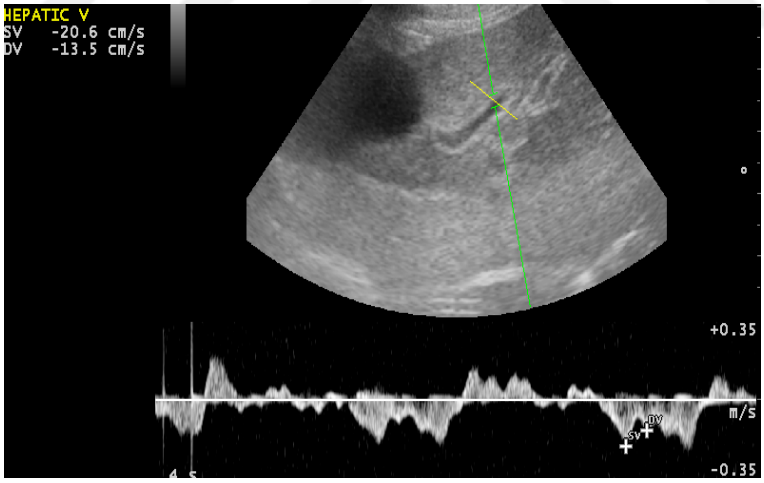
Hepatik arterin doppler ultrasonu için, abdominal arterin yanında seyreden celiac

arter, karaciğere doğru takip edilerek sağ 9.-11. interkostal aralıkta kaudal vena kavanın ventral yönünde, karaciğere giren kıvrımlı noktasından doppler ile RI ölçümü yapıldı (Lamb et al., 1999) (Şekil 6.15).



Şekil 6.15. Hepatik arter puls doppler ölçümü

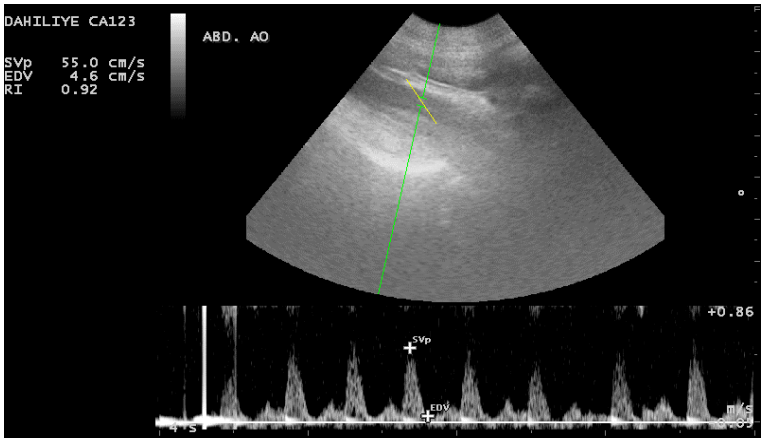
Hepatik ven doppler ultrasonu için karaciğer sağ lobunda, vena kava kaudalisin dorsalinde, safra kesesinin hemen ventralinden hepatik ven S/D oranı ölçüldü (Kim et al., 2017) (Şekil 6.16).



Şekil 6.16. Hepatik ven puls doppler ölçümü

6.2.5.3. Abdominal Aorta Doppler Ultrasonografisi

Abdominal aorta doppler muayenesi için prob, hasta sırtüstü pozisyondayken linea albanın kraniyalinde abdomen buyunca abominal aorta pulsları belirlendi. Abdominal aortanın doppler muayenesinde abdominal aorta çapı ve RI ölçümleri yapıldı (Szatmari et al., 2001) (Şekil 6.17).



Şekil 6.17. Abdominal aorta puls doppler görüntüsü

6.2.6. Arteriyel Kan Basıncı Ölçümü

Köpeklerin arteriyel kan basıncı ölçümleri Vmed Vet-Dop2® doppler tansiyon cihazıyla metatarsal ve digital (palmar) arterden yapıldı (Acierno et al.,2015) (Şekil 6.18). Köpeklerin canlı ağırlığına uygun manşon tercih edildi. Manşon, hastalarda tarsal eklemin distaline yerleştirildi. Ölçümden önce bölge traşlanarak ultrason jeli uygulandı. Ölçümler 3 kez tekrar edilerek ortalama kan basıncı alındı.



Şekil 6.18. Arteriyel kan basıncı ölçümü

6.2.7. Serum Biyokimyasal Analizler

Vena cephalica antebrachii'den sarı renkli jelli kan tüplerine kan örnekleri alındı. Kan örnekleri 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri çıkarıldı. Serum örnekleri ölçümler yapılana kadar -18ºC'de saklandı.

Serum biyokimya parametreleri (ALT, ALP, GGT, total bilirubin, üre ve kreatinin) Mindray BS-120 VETAUTO® serum biyokimya otoanalizöründe Mindray test kitleri kullanılarak ölçüldü. SDMA (SunRedbio®) ve cTn-I değerleri (SunRedbio®) ELISA yöntemi ile üretici firmanın direktiflerine göre ölçüldü. Serum biyokimya analizleri, kontrol grubunda bir kez, çalışma grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1., 2. ve 4. haftalarda tekrar edildi.

6.2.8. Tedavi

Sağaltımda, çalışma grubundaki köpeklere oral yolla 0,5 mg/kg/gün dozda günde 2 kez pimobendan (Vetmedin®, Boehringer Ingelheim) öğünlerden 1 saat önce, 0,5 mg/kg dozda günde 1 kez enalapril (Enapril®, Sandoz) ve 2 mg/kg dozda günde 2 kez furosemid (Lasix®, Sanofi) uygulandı.

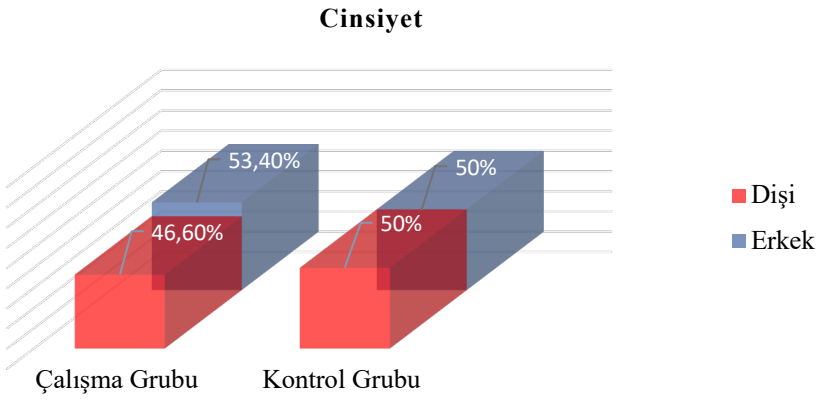
6.3. İstatistiksel Analizler

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 21 analiz programında yapıldı. Verilerin normal dağılıma sahip olup olmadıkları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Kontrol ve çalışma köpekleri arasında normal dağılım gösteren değerlere student t-testi, normal dağılım göstermeyen parametrelere ise Mann-Whitney U testi uygulandı. Çalışma grubunda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için farklı haftalardaki ölçümler (tedavi öncesi, tedavi sonrası 1., 2. ve 4. haftalar) arasında istatistiksel değerlendirimelerde normal dağılım gösteren parametreler için Repeated Measure ANOVA post-hoc Duncant testi, normal dağılım göstermeyen değerler için Friedman testi uygulandı. Tanımlayıcı istatistikler tablolarda normal dağılım gösteren parametreler için ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen parametreler için ortalama±standart sapma ve ortanca değer ile değişim aralığı şeklinde verildi. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

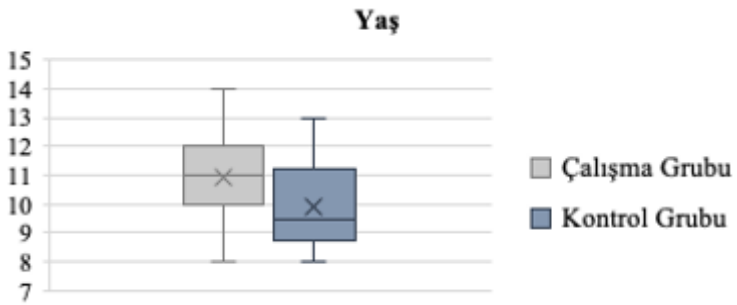
7. BULGULAR

7.1. Hayvan Materyali

Çalışma grubunu 8-14 (10,93±1,70) yaşları arasında, kalp yetmezlikli 15 köpek (8 erkek, 7 dişi) oluşturdu. ACVIM sınıflandırmasına göre köpeklerin 6'sı B2 (%40,0), 8'i (%53,3) C ve 1'i D (%6,7) sınıfı olarak belirlendi. Kontrol grubunu ise 8-13 (9,90±1,66) yaşları arasında 10 sağlıklı köpek (5 erkek, 5 dişi) oluşturdu. Çalışma grubunu oluşturan köpeklerin canlı ağırlıkları 5-37 kg (19,13±11,34), kontrol grubunu oluşturan köpeklerin canlı ağırlıkları 9-35 kg arasında (19±9,29) belirlendi. Çalışma grubunu oluşturan köpeklerin 6'sı sadece ev yemekleri, 7'si sadece kuru mama, 2'si hem ev yemeği hem de kuru mama ile beslendiği bilgisi alındı. Çalışma materyalini oluşturan köpeklerin ırk, yaş, cinsiyet ve canlı ağırlıkları Tablo 7.1'de, cinsiyet ve yaş dağılımı Şekil 7.1 ve Şekil 7.2'de gösterilmiştir. Gruplar arasında, yaş, cinsiyet ve canlı ağırlık yönünden istatistiksel fark bulunmadı (p>0,05).



Şekil 7.1. Köpeklerin gruplara göre cinsiyet dağılımı



Şekil 7.2. Köpeklerin gruplara göre yaş dağılımı

Tablo 7.1. Köpeklerin ırk, yaş,cinsiyet ve canlı ağırlıkları

Gruplar	Irk	Yaş	Cinsiyet	Ağırlık (Kg)
Çalışma Grubu (n=15)	Kangal	10	Erkek	37
	Sibirya Husky	13	Erkek	25
	Kangal	10	Erkek	35
	Kangal	11	Erkek	33
	Chihuahua	8	Dişi	5
	Pekingese	10	Erkek	8
	Melez	9	Dişi	11
	Beagle	12	Dişi	10
	Terrier	13	Dişi	12
	Terrier	10	Dişi	9
	Golden Retriever	11	Erkek	23
	Welsh Corgi	12	Dişi	11
	Kangal	12	Dişi	32
	Terrier	14	Erkek	10
	Alman Çoban Köpeği	9	Erkek	26
Kontrol Grubu (n=10)	Golden	11	Dişi	25
	Terrier	13	Dişi	10
	French Bulldog	8	Erkek	12
	Pointer	9	Dişi	18
	Terrier	8	Erkek	12
	Melez	9	Erkek	20
	Melez	10	Dişi	16
	Alman Çoban Köpeği	9	Dişi	35
	Kangal	10	Erkek	33
	Melez	12	Erkek	9

7.2. Anamnez ve Fiziksel Muayene Bulguları

Anamnezde, kalp yetmezlikli 15 köpeğin tamamında (%100) egzersiz intolerans, 11'inde (%73) öksürük, 9 köpekte (%60) iştahsızlık ve dispne, 8 köpekte (%53) asites (Şekil 7.3) ve 3 köpekte (%20) siyanoz şikayeti alındı. Tedavi ile şikayetlerin belirgin derecede azaldığı, 4. haftanın sonunda hastaların tamamında, iştahsızlık, egzersiz intolerans, dispne ve asitesin düzeldiği, 3 hastada (%20) öksürük şikayetinin devam ettiği görüldü (Tablo 7.2).



Şekil 7.3. ACVIM sınıflandırmasına göre C sınıf kalp yetmezlikli bir köpekte (olgu 11) dispne (sol) ve asites (sağ).

Tablo 7.2. Kalp yetmezlikli köpeklerin anamnez bilgileri

Şikayet		Tedavi Öncesi		1. Hafta		2. Hafta		4. Hafta	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Egzersiz İntolerans	Var	15	100	12	80	6	40	0	0
	Yok	0	0	3	20	9	60	15	100
Öksürük	Var	11	73,3	10	66,7	7	46,7	3	20
	Yok	4	26,7	5	33,3	8	53,3	12	80
İştahsızlık	Var	9	60,0	7	46,7	2	13,3	0	0
	Yok	6	40,0	8	53,3	13	86,7	15	100
Dispne	Var	9	60	8	53,3	2	13,3	0	0
	Yok	6	40	7	46,7	13	86,7	15	100
Asites	Var	8	53,3	8	53,3	4	26,7	0	0
	Yok	7	46,7	7	46,7	11	73,3	15	100
Siyanoz	Var	3	20	1	6,67	0	0	0	0
	Yok	12	80	14	93,3	15	100	15	100

Fiziksel muayene bulgularına bakıldığında, solunum sayıları sağlıklı köpeklerde dakikada ortalama 30,50±3,45, kalp yetmezlikli köpeklerde tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1., 2. ve 4. haftalarda sırasıyla 35,40±8,09, 34,46±5,18, 32,86±3,75 ve 31,66±5,09 olarak belirlendi (Tablo 7.3). Sağlıklı ve kalp yetmezlikli köpeklerde solunum sayıları arasında istatistiksel fark belirlenmedi ($p>0,05$). Fakat kalp yetmezlikli hastaların solunum sayılarında tedaviyle birlikte istatistiksel olarak anlamlı azalma belirlendi ($p<0,05$).

Nabız sayıları değerlendirildiğinde, sağlıklı köpeklerde nabız sayısı ortalama 116,00±13,33 atım/dk iken, kalp yetmezlikli köpeklerde 120,66±19,76 olarak

belirlendi (Tablo 7.3). Sağlıklı ve kalp yetmezlikli köpeklerde nabız sayısı arasında istatistiksel fark bulunmadı (p>0,05). Nabız sayısında tedavi sonrası 1., 2. ve 4. haftalarda (sırasıyla, 114,13±18,21, 112,66±14,06 ve 109,73±13,08) istatistiksel olarak anlamlı düşüş görüldü (p<0,05).

Beden ısısında ise sağlıklı köpekler ile (38,43±0,34) kalp yetmezlikli köpeklerde, tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1., 2. ve 4. haftalar arasında (sırasıyla 38,56±0,50, 38,56±0,39, 38,40±0,36, 38,58±0,21) istatistiksel olarak fark belirlenmedi (p>0,05) (Tablo 7.3).

Kapiller geri dolum zamanı (CRT), sağlıklı köpeklerde ortalama 1,60±0,51 sn, kalp yetmezlikli köpeklerde tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1., 2. ve 4. haftalarda sırasıyla 2,86±0,74, 2,73±0,59, 2,40±0,63, 2,33±0,48 olarak belirlendi (Tablo 7.3). Sağlıklı ve kalp yetmezlikli köpeklerde CRT değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P<0,05). CRT değerinin tedaviyle istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı (p<0,05) fakat kontrol grubuna göre 4 hafta sonunda hala istatistiksel olarak anlamlı derecece yüksek (p<0,05) olduğu belilendi (Tablo 7.3).

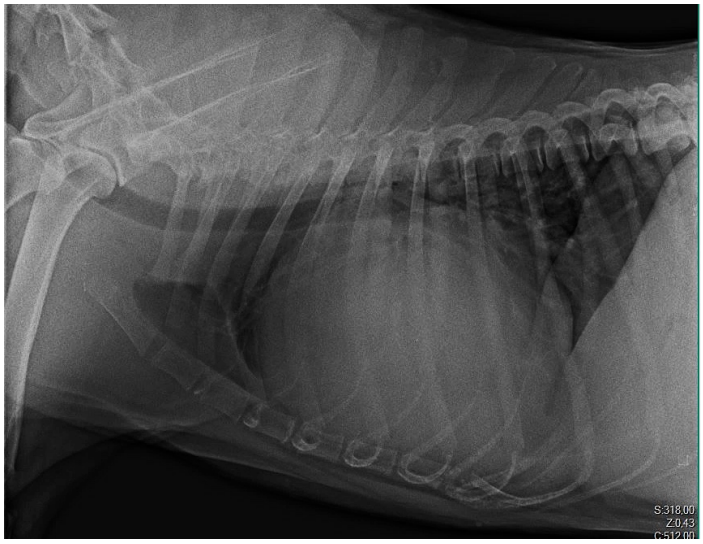
Tablo 7.3. Kontrol ve çalışma grubuna ait fiziksel muayene bulguları

Bulgular	**Kontrol Grubu (n:10)**	**Çalışma Grubu (n:15)**			
		Tedavi Öncesi	**1. Hafta**	**2. Hafta**	**4. Hafta**
Solunum (adet/dk)	30,50±3,45	$35,40^{a}$±8,09	$34,46^{ab}$±5,18	$32,86^{ab}$±3,75	$31,66^{b}$±5,09
Nabız (atım/dk)	116,00±13,33	$120,66^{a}$±19,76	$114,13^{b}$±18,21	$112,66^{b}$±14,06	$109,73^{b}$±13,08
Beden Isısı (ºC)	38,43±0,34	38,56±0,50	38,56±0,39	38,40±0,36	38,58±0,21
CRT (sn)	$1,60^{A}$±0,51	$2,86^{Ba}$±0,74	$2,73^{Bab}$±0,59	$2,40^{Bc}$±0,63	$2,33^{Bc}$±0,48

Aynı satırda büyük harfler (A,B) gruplar arasında istatistiksel farkı ifade eder (p<0,05)
Aynı satırda küçük harfler (a,b,c) grup içinde haftalar arasında istatistiksel farkı ifade eder (p<0,05)

7.3. Radyografi Bulguları

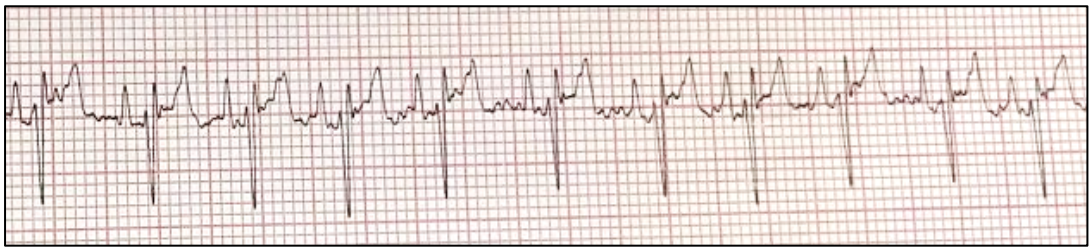
Çalışma grubunu oluşturan kalp yetmezlikli köpeklerin radyografik muayenesinde, 11 köpekte akciğer ödemi, 13 köpekte kardiyomegali (Şekil 7.4), 8 köpekte kardiyomegaliye bağlı trahea seyrinde değişiklik, 4 köpekte perikardiyal efüzyon (Şekil 7.4) ve 12 köpekte bronkovasküler yapılarda belirginleşme tespit edildi. Kardiyomegalili 13 köpekte VKS değerinin 10,5'nin üzerinde (12±0,70) olduğu belirlendi.



Şekil 7.4. Kalp yetmezlikli bir köpekte perikardiyal efüzyona bağlı kardiyomegali (1. olgu)

7.4. Elektrokardiyografi Bulguları

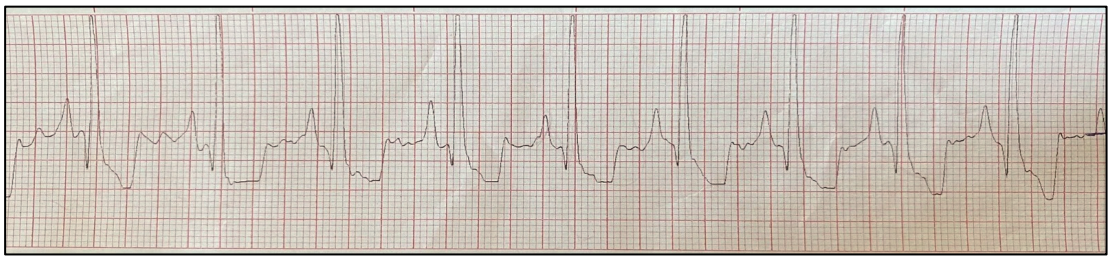
EKG bulgularında, 3 hastada taşikardi, 1 hastada sağ dal bloğu (Şekil 7.5), 2 hastada perikardiyal efüzyonu işaret eden R dalga amplitüdünde azalma ve alterans (Şekil 7.6), 3 hastada P dalgasında genişleme (P mitrale) (Şekil 7.7), 1 hastada P dalgasında yükselme (P pulmonale) (Şekil 7.8), 4 hastada geniş QRS kompleksi, 1 hastada derin Q dalgası, 4 hastada ST segmentinde kayma (sluring), 2 hastada ST segmentinde yükselme ve 2 hastada ST segmentinde çökme belirlendi.



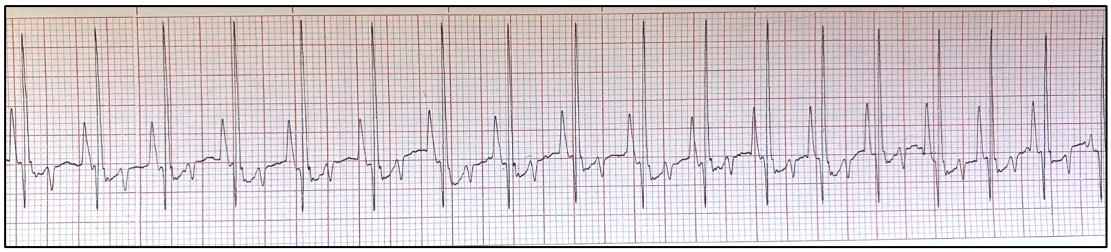
Şekil 7.5. Kalp yetmezlikli bir köpekte sağ dal bloğu (olgu 5)



Şekil 7.6. Perikardiyal efüzyonlu bir köpekte (olgu 13) R dalga amplitüdünde azalma ve alternans



Şekil 7.7. Sol atriyum genişlemesi olan bir köpekte (olgu 4) P mitrale

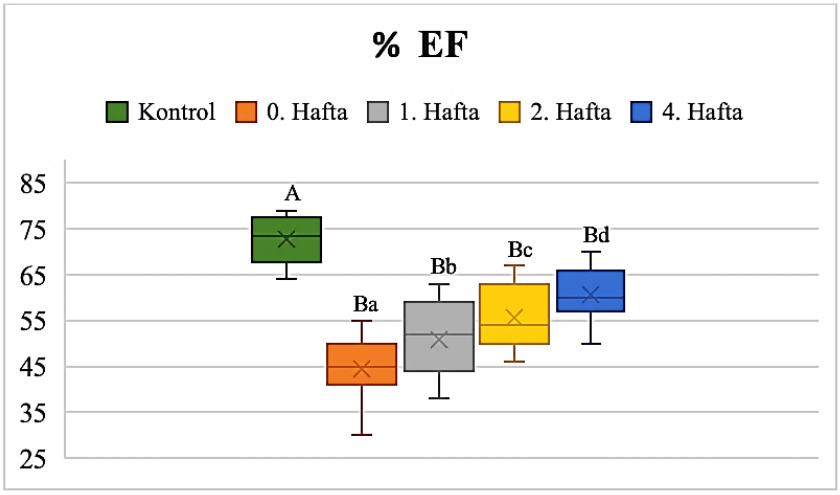


Şekil 7.8. Sağ atriyum genişlemesi olan bir köpekte (olgu 8) P pulmonale

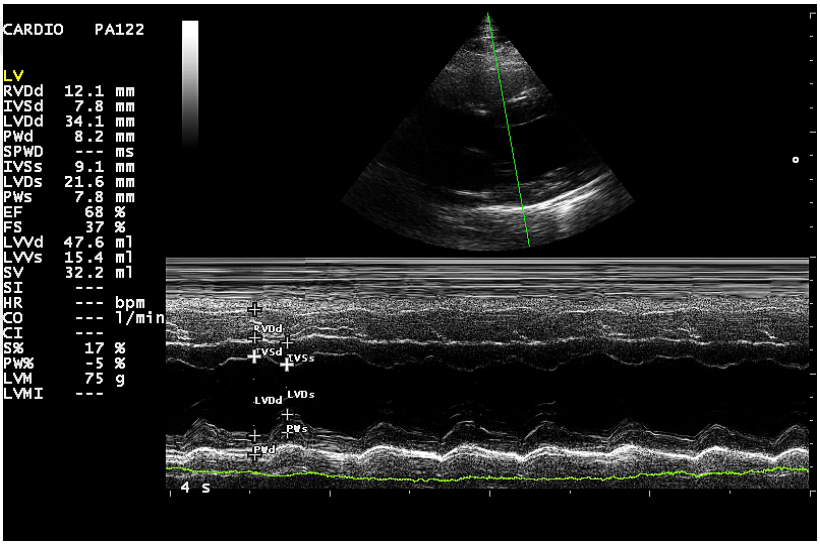
7.5. Ekokardiyografi Bulguları

Köpeklerin ekokardiyografik bulguları (Tablo 7.4) değerlendirildiğinde, ejeksiyon fraksiyon yüzdesi (%EF) sağlıklı köpeklerde ortalama 72,70±5,63, kalp yetmezlikli köpeklerde tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1., 2. ve 4. haftalarda sırasıyla 44,53±7,46, 50,93±7,95, 55,73±6,97 ve 60,73±6,14 olarak belirlendi (Şekil 7.9). Sağlıklı (Şekil 7.10) ve kalp yetmezlikli köpeklerin %EF değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bulundu. %EF değerleri tedavi öncesine (Şekil 7.11) göre tedavi sonrası 1., 2. ve 4. haftalarda (Şekil 7.12) istatistiksel olarak anlamlı artışlar ($p<0,05$) göstermesine rağmen tedavinin 4. haftasında %EF değerinin kontrol grubuna göre düşük ($p<0,05$) olduğu belirlendi.

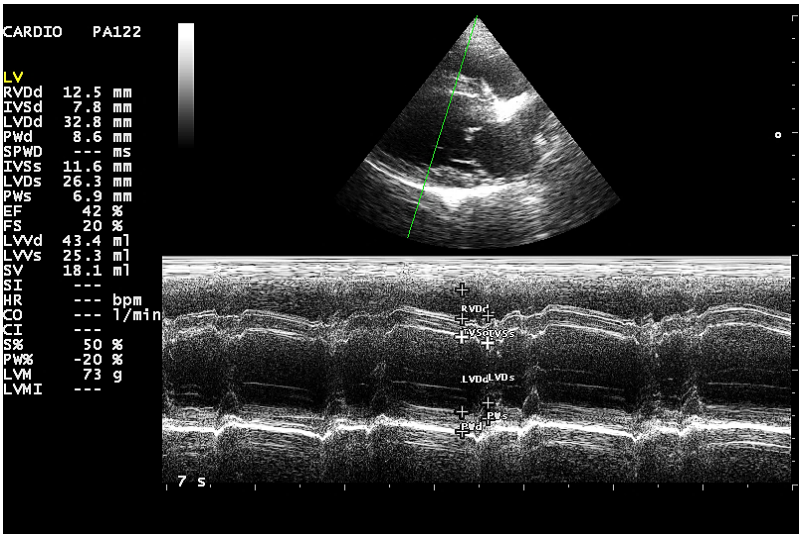
Fraksiyonel kısalma yüzdesi (%FS) ise, sağlıklı köpeklerde ortalama 39,00±4,21, kalp yetmezlikli köpeklerde ortalama 21,86±4,51 belirlendi. Sağlıklı ve kalp yetmezlikli köpeklerde %FS değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bulundu. Kalp yetmezlikli hastaların tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1., 2. ve 4. haftalarda %FS değerlerinde (sırasıyla, 25,46±4,64, 28,66±4,53 ve 31,80±4,09) istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) artışlar görüldü. Buna rağmen 4. hafta sonunda %FS değeri kontrol grubuna göre düşük ($p<0,05$) bulundu (Şekil 7.13).



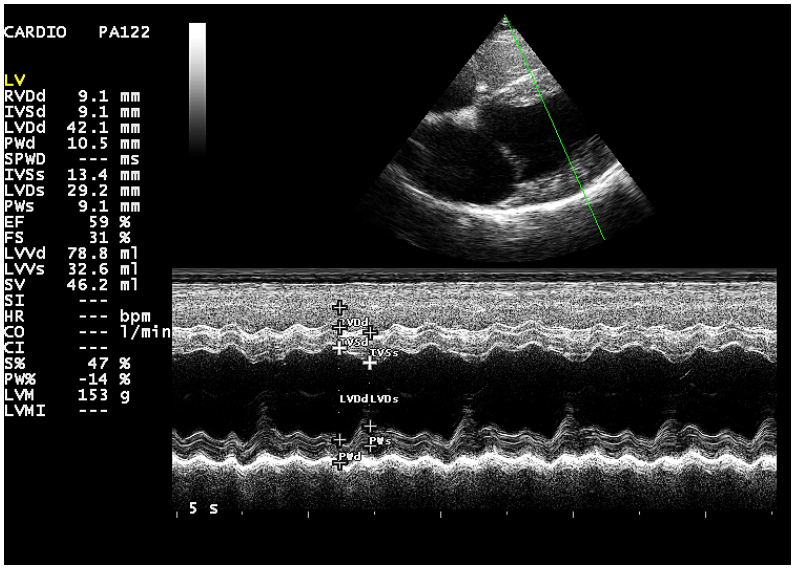
Şekil 7.9. M-mod ekokardiyografi %EF değerleri



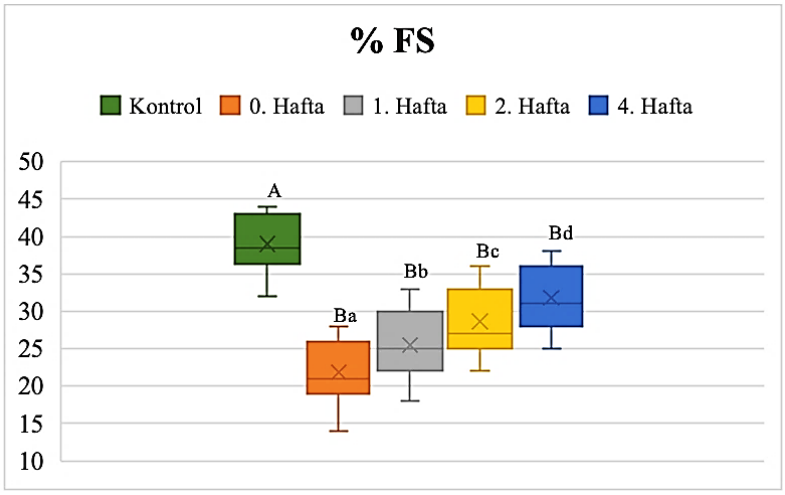
Şekil 7.10. Kontrol grubuna ait bir köpekte (olgu 5) M-mod ölçümleri. EF% 68, FS%37



Şekil 7.11. Kalp yetmezlikli bir köpekte (olgu 9) tedavi öncesi M-mod ölçümleri. %EF 42, %FS 20

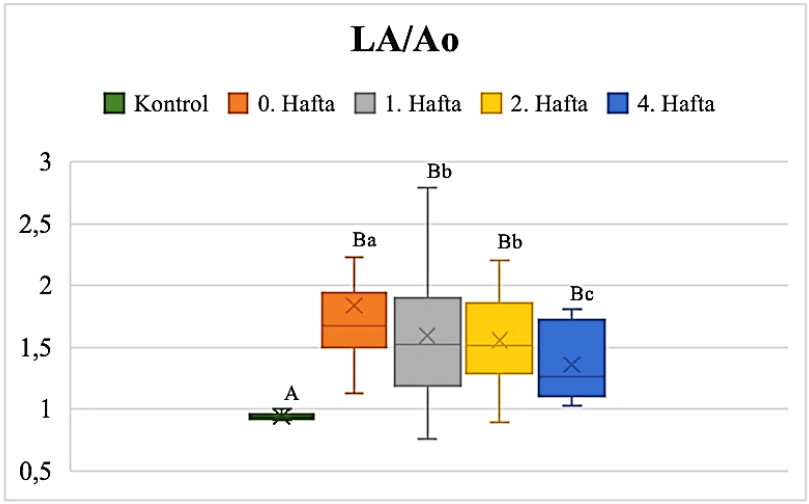


Şekil 7.12. Dokuz numaralı olgunun tedavi sonrası 4. hafta M-mod ölçümleri. %EF 59, %FS 31

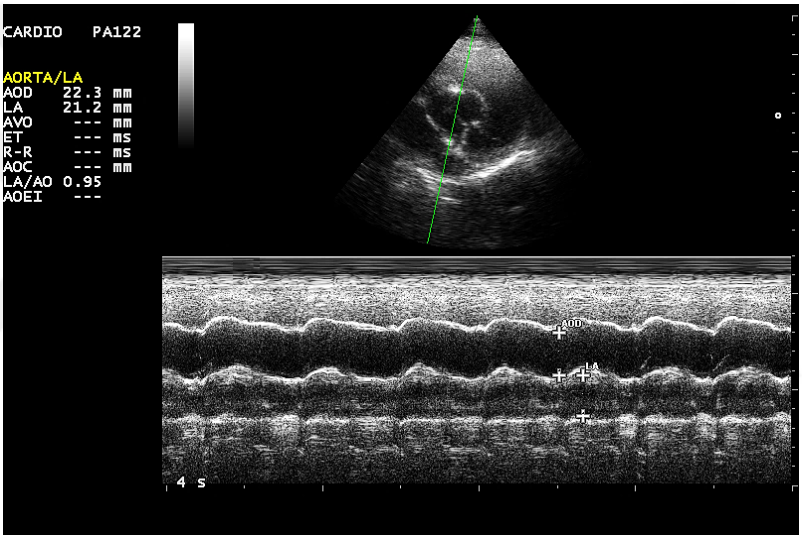


Şekil 7.13. M-mod ekokardiyografi %FS değerleri

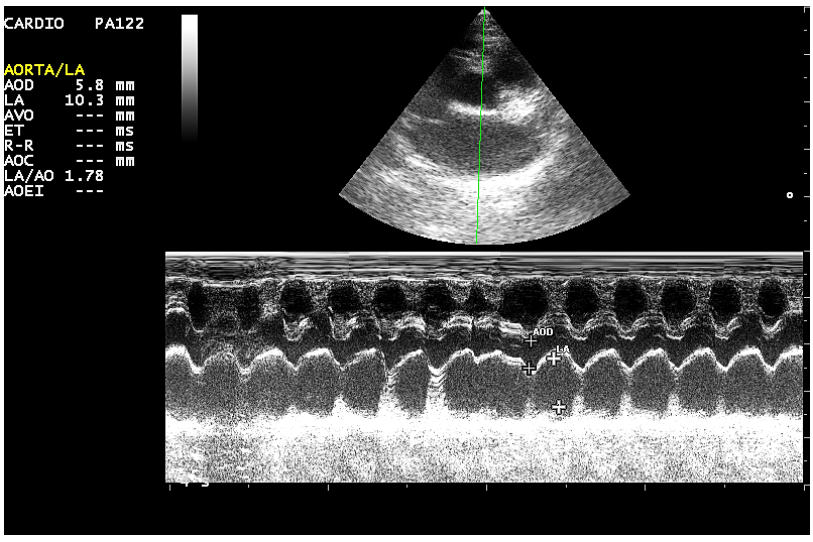
Sol atriyum aorta oranına (LA/Ao) bakıldığında (Şekil 7.14), kalp yetmezlikli köpeklerde tedavi öncesi LA/Ao (1,83±0,61), sağlıklı köpeklere (0,93±0,02) (Şekil 7.15) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde ($p<0,05$) büyük olduğu belirlendi (Tablo 7.4). Tedavi ile 1., 2. ve 4. haftalarda LA/Ao (sırasıyla, 1,59±0,49, 1,55±0,39 ve 1,35±0,30) istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı belirlendi (Şekil 7.16, 7.17). Buna rağmen tedavinin 4. haftasında LA/Ao kontrol grubuna göre büyük ($p<0,05$) bulundu (Şekil 7.17).



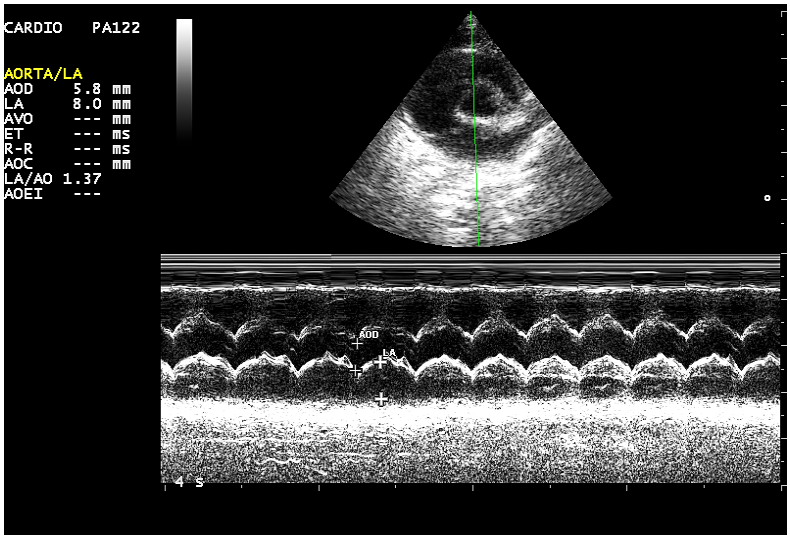
Şekil 7.14. LA/Ao değerleri



Şekil 7.15. Kontrol grubuna ait bir olguda (olgu 8) LA/Ao oranı (0.95)



Şekil 7.16. Kalp yetmezlikli bir köpekte (olgu 7) tedavi öncesi LA/Ao oranı (1,78)



Şekil 7.17. Aynı olgunun (olgu 7) tedavi sonrası 4. hafta LA/Ao oranı (1,37)

Tablo 7.4. Kontrol ve çalışma grubuna ait ekokardiyografi bulguları

	Kontrol Grubu (n:10)	**Çalışma Grubu (n:15)**			
		Tedavi Öncesi	**1. Hafta**	**2. Hafta**	**4. Hafta**
RVDd (mm)	9,30±2,03	$8,46^{a}$±5,34	$8,80^{a}$±5,07	$10,12^{a}$±5,90	$12,59^{b}$±6,22
IVSd (mm)	$9,41^{A}$±1,96	$12,65^{Ba}$±3,99	$9,99^{Ba}$±3,96	$10,22^{Bb}$±4,02	$9,34^{Bb}$±3,26
LVDd (mm)	$23,98^{A}$±5,34	$43,82^{Ba}$±19,14	$39,98^{Bb}$±15,87	$36,62^{Bb}$±14,88	$32,38^{Bc}$±12,98
PWd (mm)	7,98±1,17	8,83±3,36	9,34±2,12	9,04±2,49	8,97±2,15
IVSs (mm)	11,61±2,31	$14,66^{a}$±5,66	$13,23^{ab}$±3,99	$11,93^{c}$±2,98	$11,44^{bc}$±2,23
LVDs (mm)	$13,22^{A}$±3,00	$32,53^{Ba}$±13,97	$29,26^{Bb}$±12,84	$26,07^{Bb}$±10,38	$22,65^{Bc}$±8,76
PWs (mm)	13,03±3,62	$16,45^{a}$±6,19	$12,90^{b}$±4,19	$12,22^{b}$±3,00	$10,88^{b}$±2,99
EF (%)	$72,70^{A\pm}$5,63	$44,53^{Ba}$±7,46	$50,93^{Bb}$±7,95	$55,73^{Bc}$±6,97	$60,73^{Bd}$±6,14
FS (%)	$39,00^{A}$±4,21	$21,86^{Ba}$±4,51	$25,46^{Bb}$±4,64	$28,66^{Bc}$±4,53	$31,80^{Bd}$± 4,09
LA/Ao	$0,93^{A}$±0,02	$1,83^{Ba}$±0,61	$1,59^{Bb}$±0,49	$1,55^{Bb}$±0,39	$1,35^{Bc}$±0,30

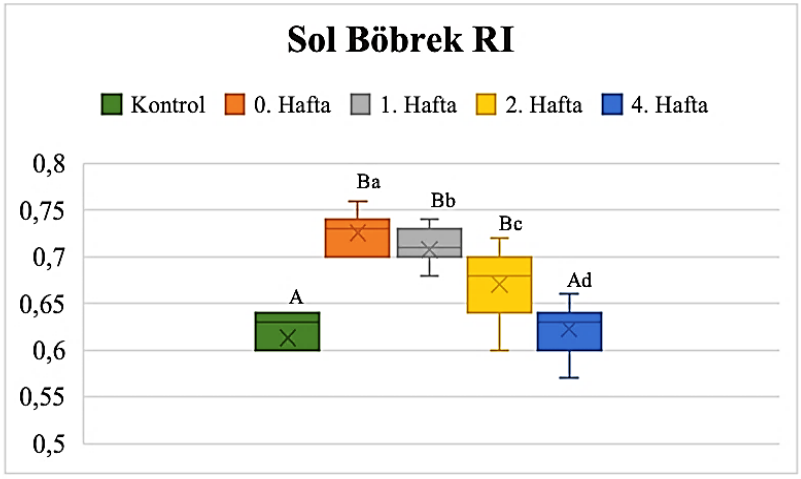
Aynı satırda büyük harfler (A,B) gruplar arasında istatistiksel farkı ifade eder ($p<0,05$)
Aynı satırda küçük harfler (a,b,c, d) grup içinde haftalar arasında istatistiksel farkı ifade eder ($p<0,05$)

7.6. Abdominal Doppler Ultrason Bulguları

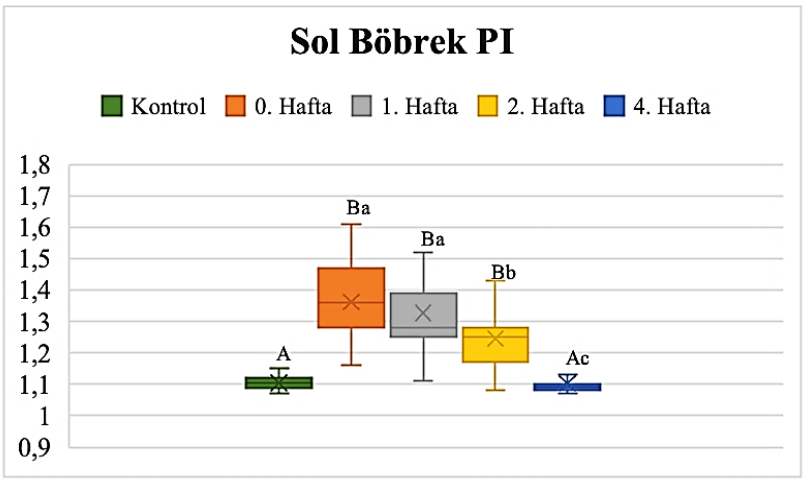
7.6.1. Böbrek Doppler Ultrason Bulguları

Böbrek doppler ultrason bulgularına göre, kalp yetmezlikli köpeklerde her iki böbrekte RI ve PI değerlerinin sağlıklı köpeklerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde ($p<0,05$) yüksek olduğu görüldü (Şekil 7.18-7.24). Tedaviyle RI ve PI değerlerinin önemli şekilde azaldığı ($p<0,05$) ve 4 haftalık tedavi sonunda kontrol köpekleri

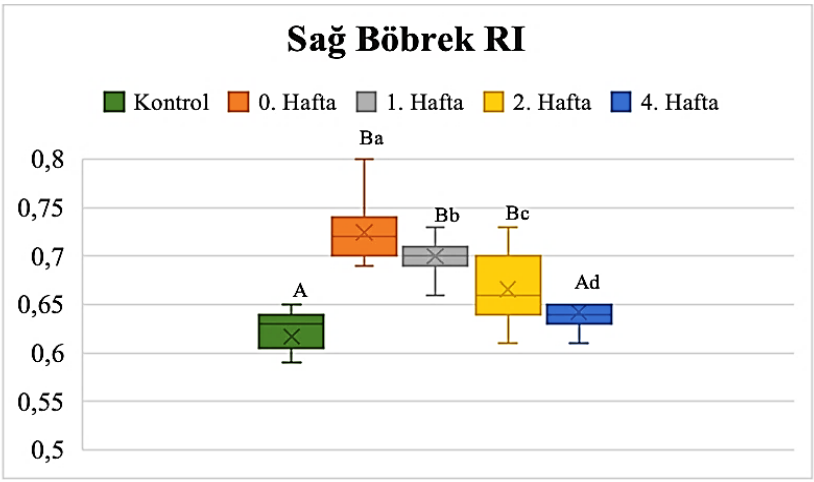
düzeyine indiği görüldü (Tablo 7.5). Sağ ve sol böbrek RI ve PI değerleri arasında istatistiksel fark bulunmadı (p>0,05).



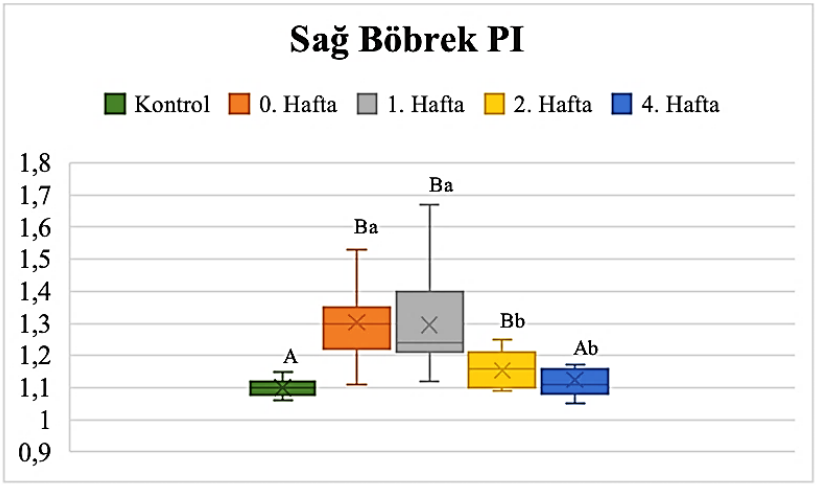
Şekil 7.18. Sol böbrek RI değerleri



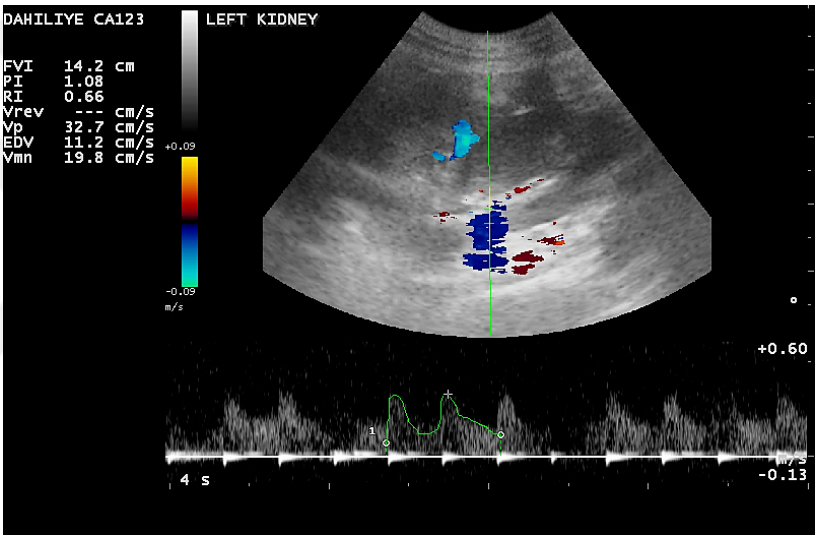
Şekil 7.19. Sol böbrek PI değerleri



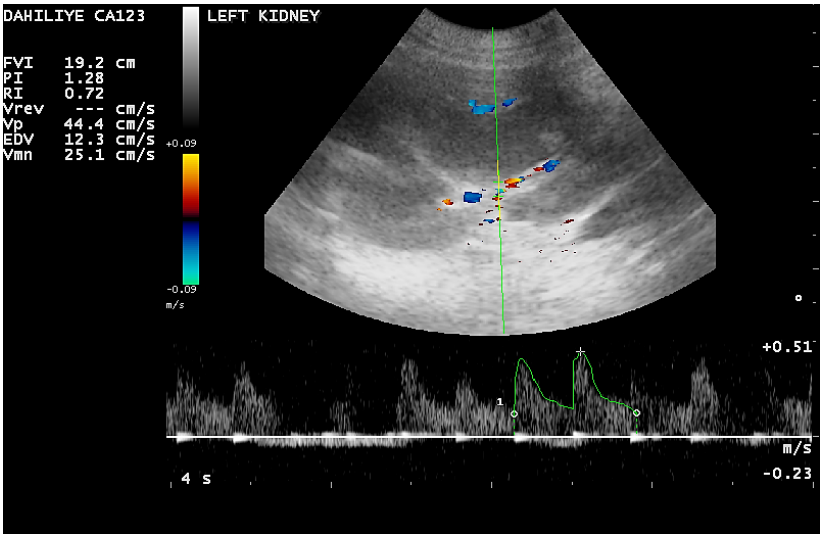
Şekil 7.20. Sağ böbrek RI değerleri



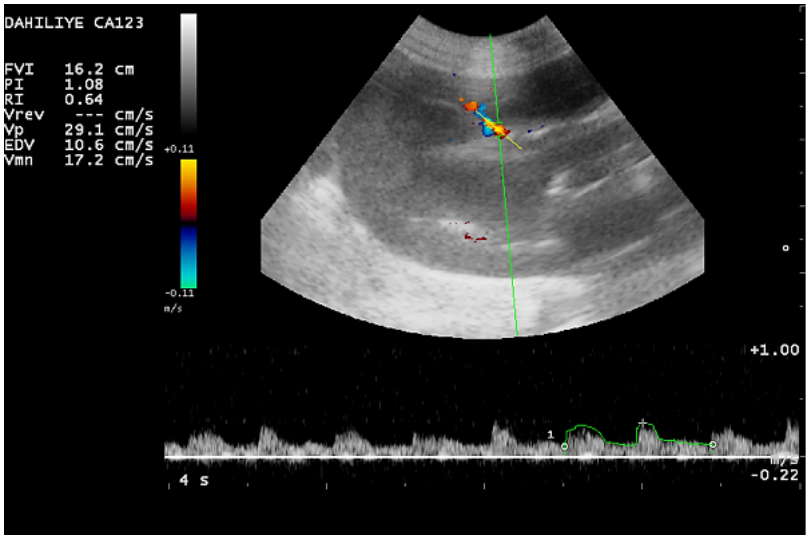
Şekil 7.21. Sağ böbrek PI değerleri



Şekil 7.22. Kontrol grubuna ait bir olgunun (olgu 4) renal RI (0.66) ve PI (1.08) değerleri



Şekil 7.23. Kalp yetmezlikli bir köpekte (olgu 14) tedavi öncesi böbrek RI (0.72) ve PI (1.28) değerleri



Şekil 7.24. Aynı olgunun (olgu 14) tedavi sonrası 4. hafta böbrek RI (0.64) ve PI (1.08) değerleri

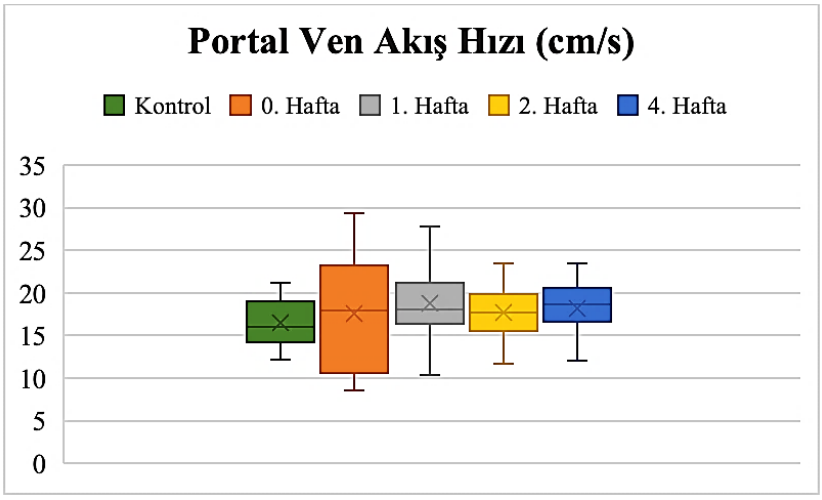
Tablo 7.5. Böbrek doppler ultrasonografi bulguları

	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu			
		Tedavi Öncesi	1. Hafta	2. Hafta	4. Hafta
Sol Böbrek RI	$0,61^{A} \pm 0,04$	$0,72^{Ba} \pm 0,01$	$0,70^{Bb} \pm 0,02$	$0,67^{Bc} \pm 0,03$	$0,62^{Ad} \pm 0,02$
Sol Böbrek PI	$1,10^{A} \pm 0,24$	$1,36^{Ba} \pm 0,11$	$1,32^{Ba} \pm 0,14$	$1,24^{Bb} \pm 0,11$	$1,10^{Ac} \pm 0,04$
Sağ Böbrek RI	$0,61^{A} \pm 0,03$	$0,72^{Ba} \pm 0,03$	$0,70^{Bb} \pm 0,02$	$0,66^{Bc} \pm 0,03$	$0,64^{Ad} \pm 0,04$
Sağ Böbrek PI	$1,10^{A} \pm 0,02$	$1,30^{Ba} \pm 0,10$	$1,29^{Ba} \pm 0,14$	$1,15^{Bb} \pm 0,05$	$1,12^{Ab} \pm 0,05$

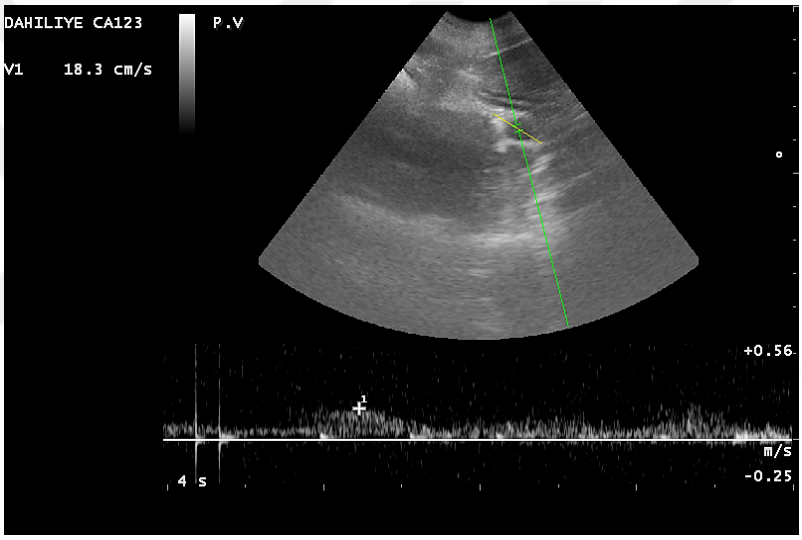
Aynı satırda büyük harfler (A,B) gruplar arasında istatistiksel farkı ifade eder ($p<0,05$)
Aynı satırda küçük harfler (a,b,c, d) grup içinde haftalar arasında istatistiksel farkı ifade eder ($p<0,05$)

7.6.2. Karaciğer Doppler Ultrason Bulguları

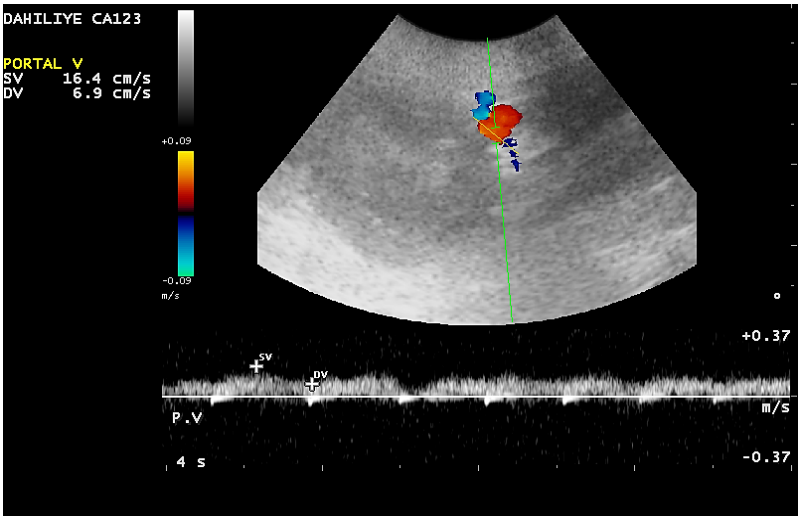
Karaciğerin doppler ultrason bulguları (Tablo 7.6) değerlendirildiğinde, portal ven akış hızı, sağlıklı köpeklerde ortalama 16±2,98 cm/sn, kalp yetmezlikli köpeklerde tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1., 2. ve 4. haftalarda sırasıyla, 17,54±6,56, 18,80±4,19, 17,63±3,25 ve 18,14±3,23 olarak belirlendi (Şekil 7.25). Portal ven akış hızında kontrol grubu (Şekil 7.26) ve kalp yetmezlikli köpekler (Şekil 7.27, 7.28) arasında tedavi dahil istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi ($P>0,05$).



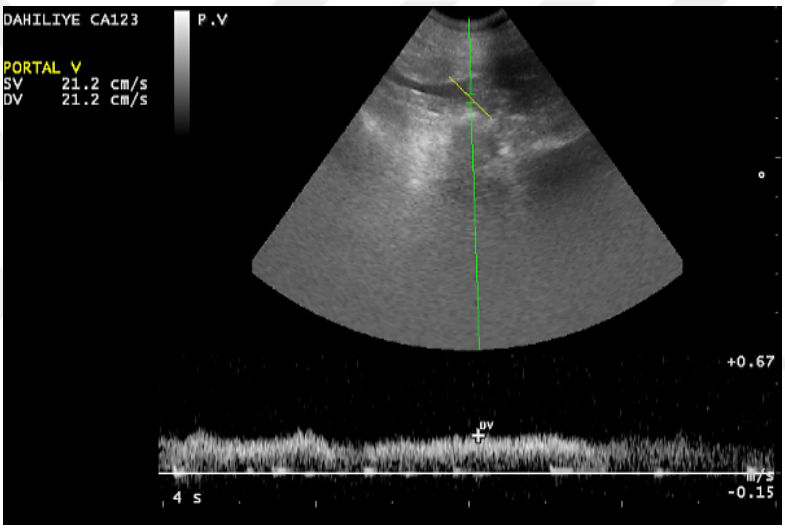
Şekil 7.25. Portal ven akış hızı



Şekil 7.26. Kontrol grubuna ait bir köpekte (olgu 2) portal ven akış hızı (18,3 cm/sn)

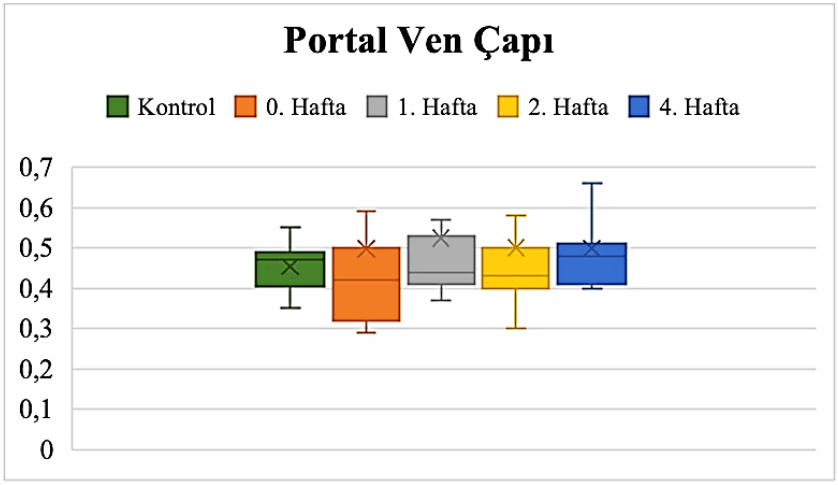


Şekil 7.27. Kalp yetmezlikli bir köpekte (olgu 6) tedavi öncesi portal ven akış hızı (16.4cm/sn)

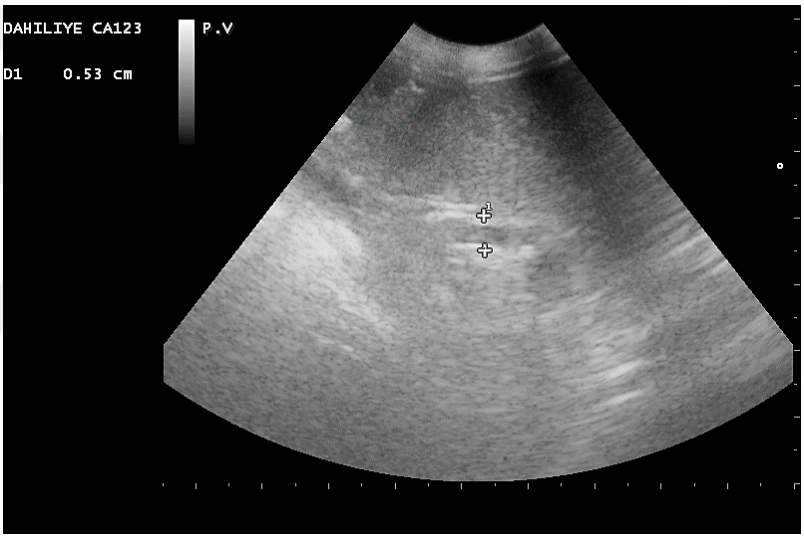


Şekil 7.28. Aynı köpeğin (olgu 6) tedavi sonrası 4. hafta portal ven akış hızı (21,2 cm/sn)

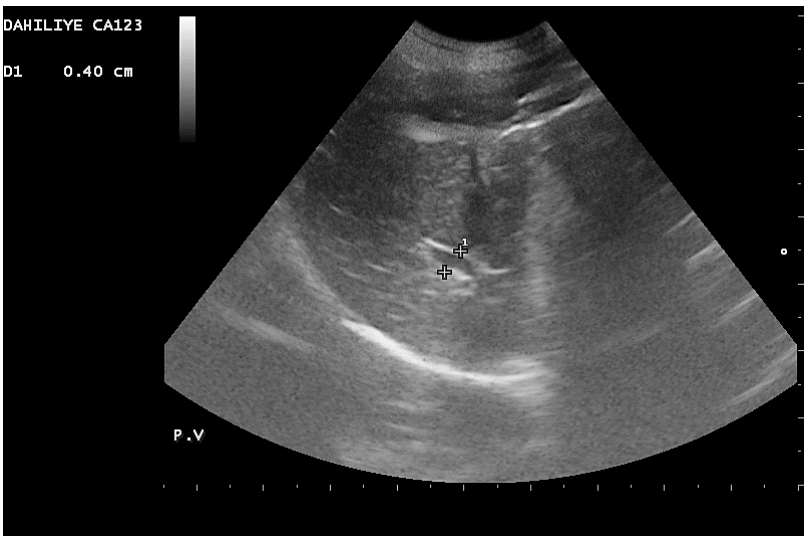
Portal ven çapı, sağlıklı köpeklerde ortalama 0,45±0,06 cm, kalp yetmezlikli köpeklerde 0,49±0,033 cm, tedavi sonrası 1., 2, ve 4. haftalarda sırasıyla, 0,52±0,28 cm, 0,50±0,27 cm ve 0,49±0,10 cm belirlendi (Tablo 7.6, Şekil 7.29). Portal ven çapında, kontrol grubu (Şekil 7.30) ve kalp yetmezlikli köpekler (Şekil 7.31, 7.32) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlendi ($p>0,05$).



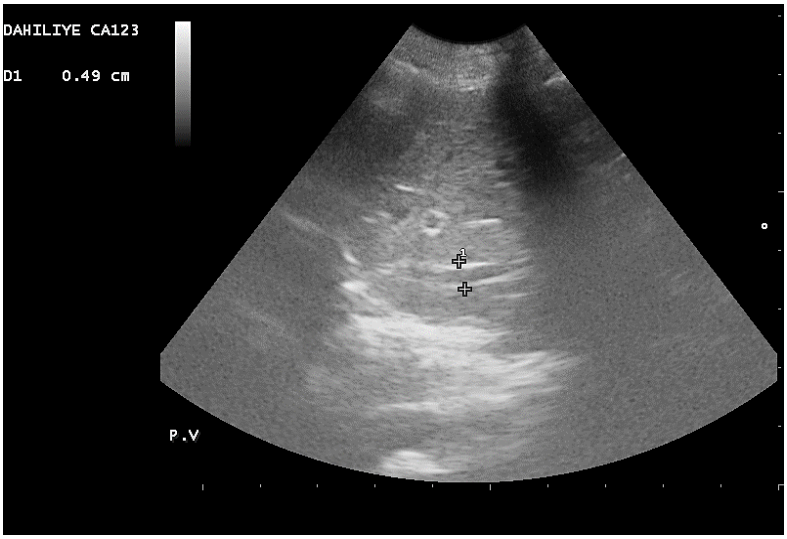
Şekil 7.29. Portal ven çapı değerleri



Şekil 7.30. Kontrol grubuna ait bir köpekte (olgu 10) portal ven çapı (0,53 cm)

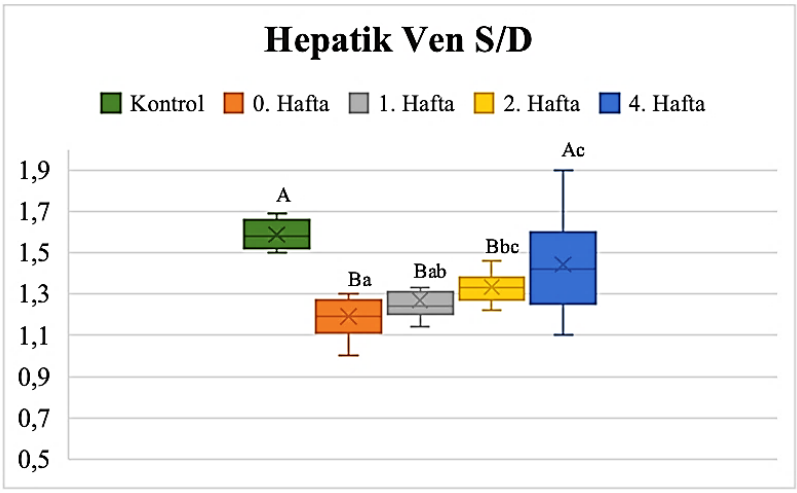


Şekil 7.31. Kalp yetmezlikli bir köpekte (olgu 9) tedavi öncesi portal ven çapı (0.40 cm)



Şekil 7.32. Aynı köpeğin (olgu 9) tedavi sonrası 4. hafta portal ven çapı (0,49 cm)

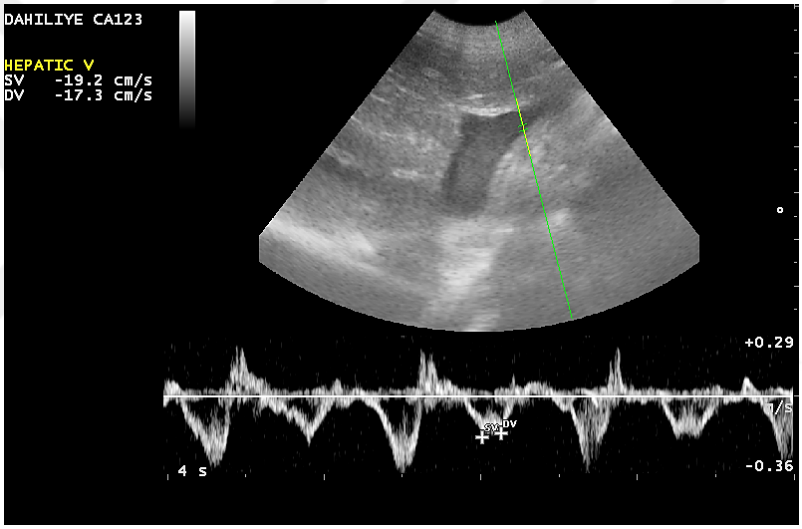
Hepatik ven sistol diyastol oranı (S/D), kalp yetmezlikli köpeklerde tedavi öncesi (1,19±0,15) değerler, sağlıklı köpeklere göre (1,58±0,07) istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) şekilde düşük belirlendi (Tablo 7.6, Şekil 7.33). Tedavi ile 1., 2. ve 4. haftalarda hepatik ven S/D istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) şekilde arttığı (sırasıyla, 1,26±0,10, 1,33±0,06 ve 1,44±0,21), 4 haftalık tedavi sonunda kontrol grubu (Şekil 7.34) ile aynı olduğu ($p>0,05$) belirlendi (Şekil 7.35, 7.36).



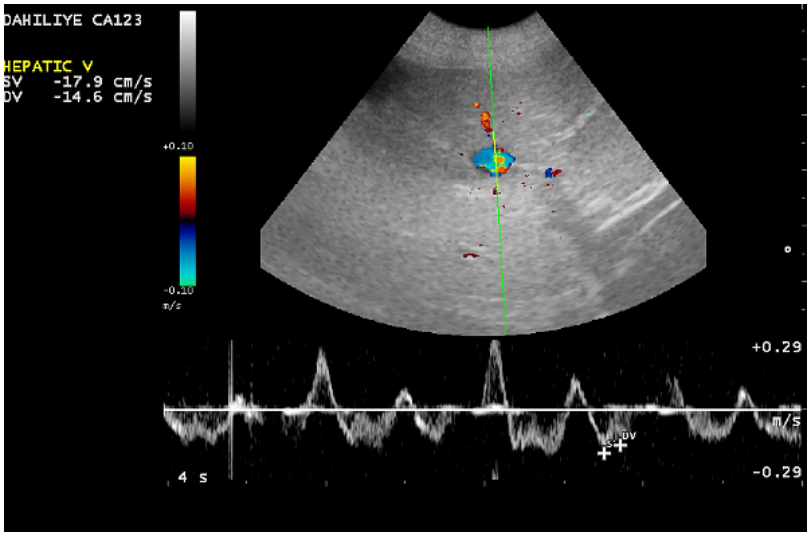
Şekil 7.33. Hepatik ven sistol/diyastol



Şekil 7.34. Kontrol grubuna ait bir olguda (olgu 4) hepatik ven S/D (1.56)

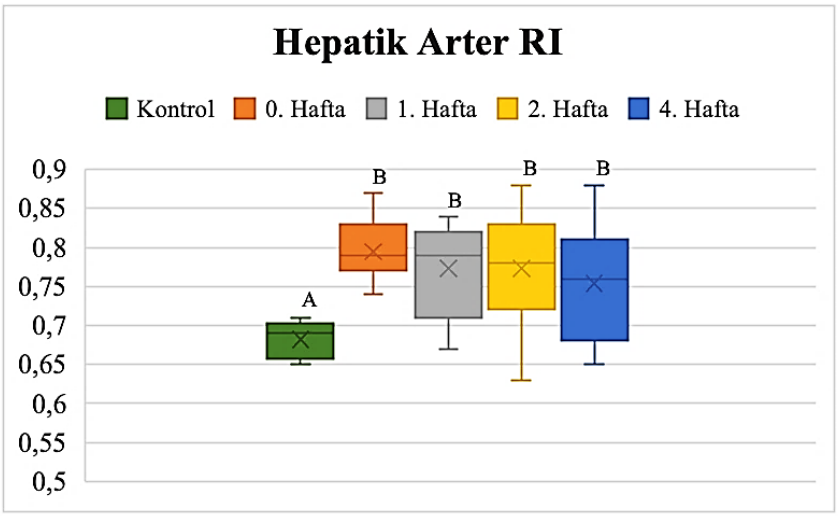


Şekil 7.35. Kalp yetmezlikli köpekte (olgu 1) tedavi öncesi hepatik ven S/D (1,22)

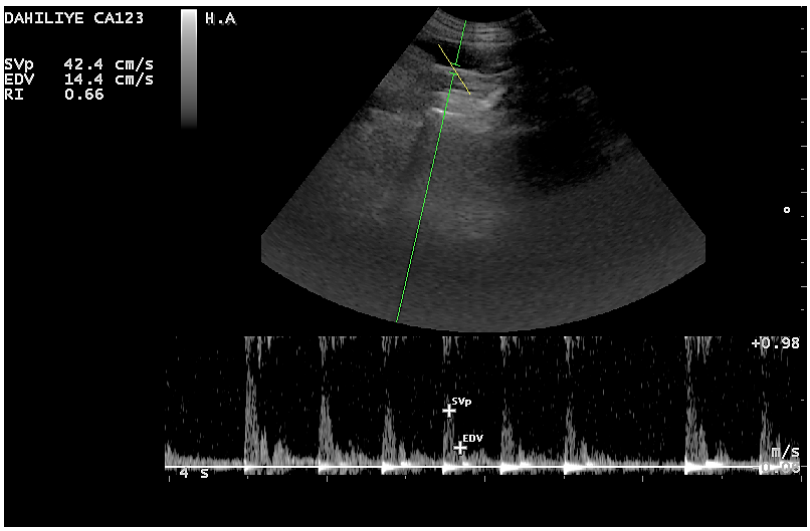


Şekil 7.36. Aynı köpeğin (olgu 1) tedavi sonrası 4. hafta hepatik ven S/D 1,56

Hepatik arteriyel RI değeri, sağlıklı köpeklerde 0,68±0,02 belirlenirken, kalp yetmezlikli köpeklerde tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1., 2, ve 4. haftalarda sırasıyla 0,79±0,05, 0,77±0,05, 0,77±0,06 ve 0,75±0,07 olarak belirlendi (Şekil 7.37). Sağlıklı köpekler (Şekil 7.38) ile kalp yetmezlikli köpeklerin hepatik arteriyel RI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ($p<0,05$). Kalp yetmezlikli hastaların tedavi öncesi, 1., 2. ve 4. haftalar arasında hepatik arter RI değerinde fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 7.39, 7.40).



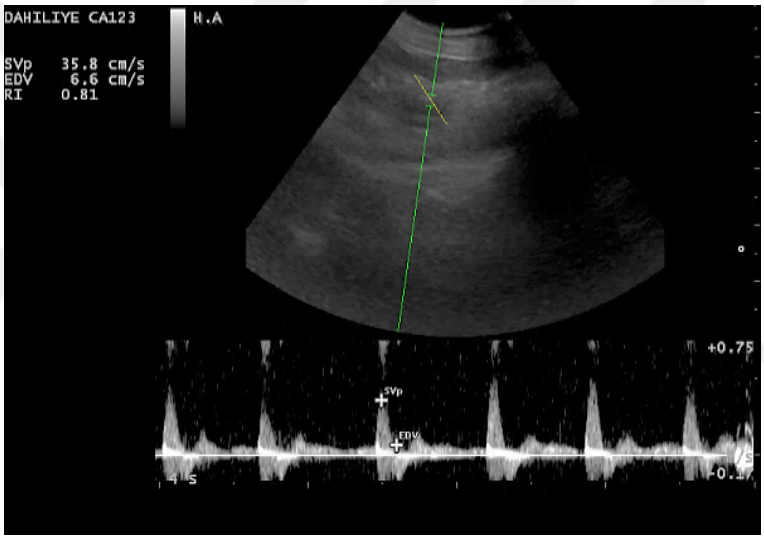
Şekil 7.37. Hepatik arter RI değerleri



Şekil 7.38. Kontrol grubuna ait bir olguda (olgu 7) hepatik arter RI değeri (0.66)



Şekil 7.39. Kalp yetmezlikli köpekte (olgu 7) tedavi öncesi hepatik arter RI değeri (0,87)



Şekil 7.40. Aynı olgunun (olgu 7) tedavi sonrası 4. hafta hepatik arter RI değeri (0.81)

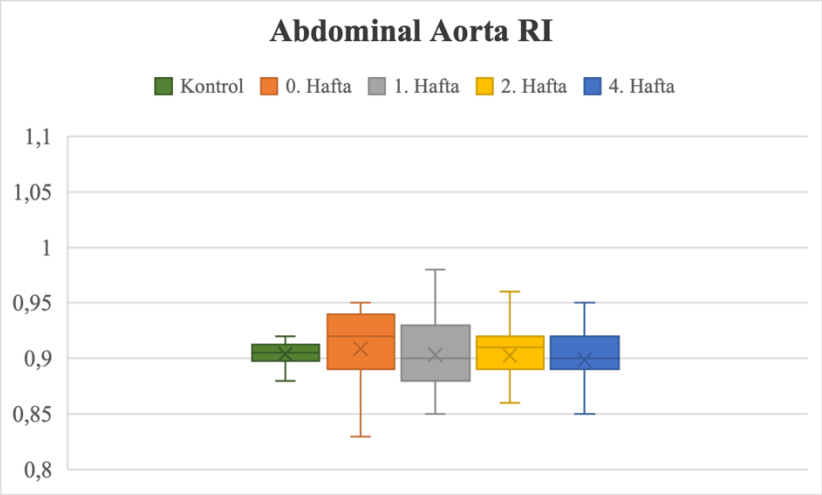
Tablo 7.6. Karaciğerin doppler ultrasonografi bulguları

	Kontrol Grubu (n:10)	Çalışma Grubu (n:15)			
		Tedavi Öncesi	1. Hafta	2. Hafta	4. Hafta
Portal Ven Akış Hızı (cm/s)	16,53±2,98	17,54±6,56	18,80±4,19	17,63±3,25	18,14±3,23
Portal Ven Çapı (cm)	0,45±0,06	0,49±0,033	0,52±0,28	0,50±0,27	0,49±0,10
Hepatik Ven S/D Oranı (cm/s)	$1,58^{A}$±0,07	$1,19^{Ba}$±0,15	$1,26^{Bab}$±0, 10	$1,33^{Bbc}$±0,066	$1,44^{Ac}$±0,21
Hepatik Arter RI	$0,68^{A}$±0,02	$0,79^{B}$±0,05	$0,77^{B}$±0,05	$0,77^{B}$±0,06	$0,75^{B}$±0,07

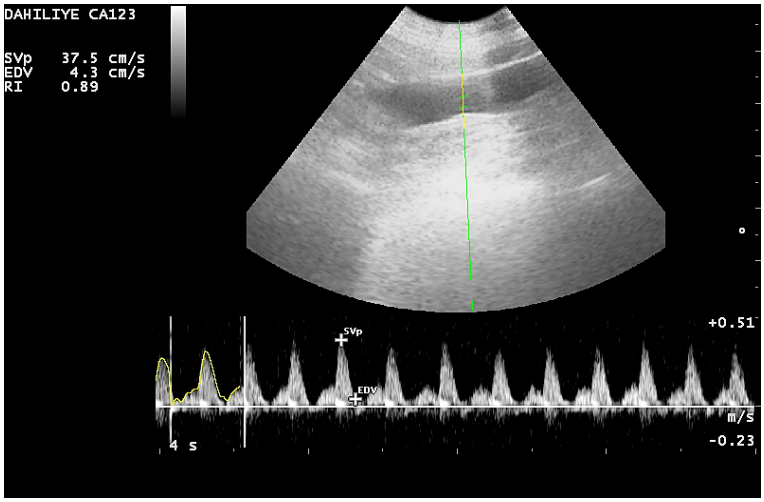
Aynı satırda büyük harfler (A,B) gruplar arasında istatistiksel farkı ifade eder (p<0,05)
Aynı satırda küçük harfler (a,b,c) grup içinde haftalar arasında istatistiksel farkı ifade eder (p<0,05)

7.6.3. Abdominal Aorta Doppler Ultrasonografi Bulguları

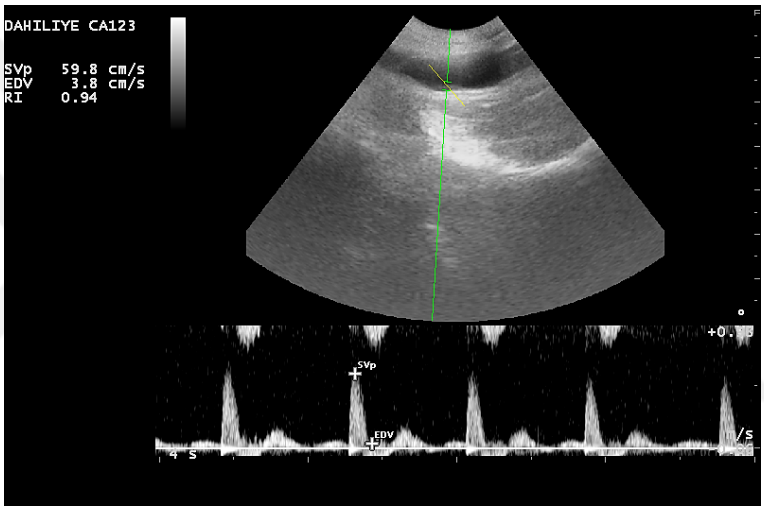
Abdominal aorta doppler ultrason bulguları değerlendirildiğinde (Tablo 7.7), abdominal aorta RI değeri, sağlıklı köpeklerde 0,90±0,01, kalp yetmezlikli köpeklerde tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1., 2. ve 4. haftalarda sırasıyla 0,91±0,04, 0,91±0,04, 0,90±0,03 ve 0,89±0,04 olarak belirlendi (Şekil 7.41). Sağlıklı köpekler ile (Şekil 7.42) kalp yetmezlikli köpeklerin (Şekil 7.43, 7.44) abdominal aorta RI değerleri arasında istatistiksel fark bulunmamıştır (P>0,05).



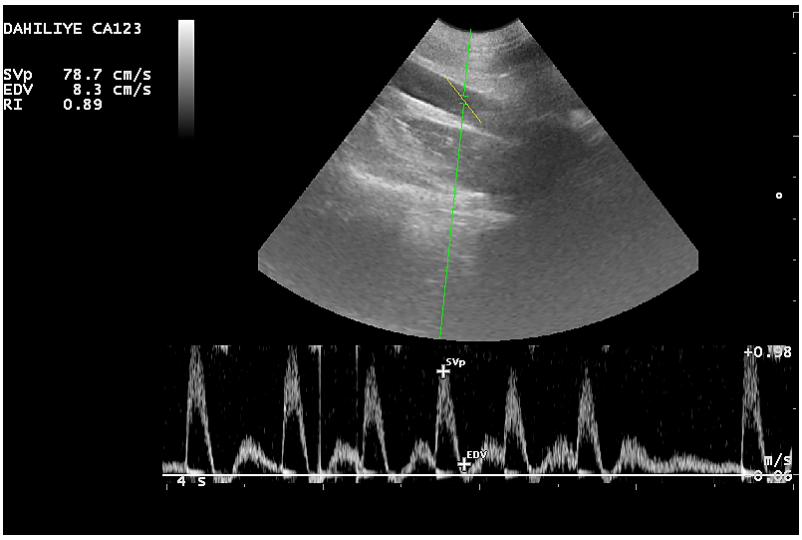
Şekil 7.41. Abdominal Aorta RI değerleri



Şekil 7.42. Kontrol grubuna ait bir olguda (olgu 8) abdominal aorta RI değeri (0.89)

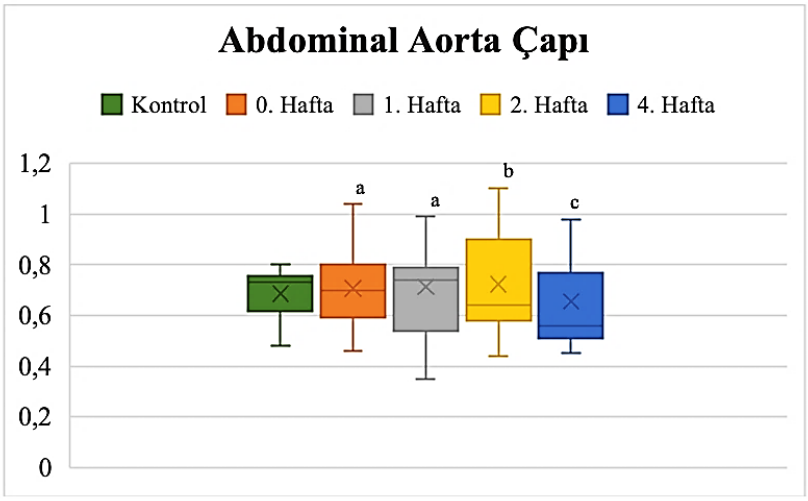


Şekil 7.43. Kalp yetmezlikli köpekte (olgu 13) abdominal aorta RI değeri (0.94)

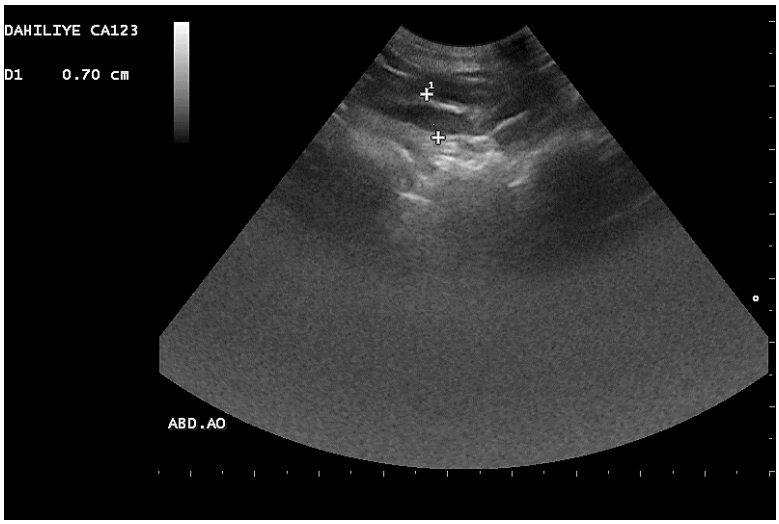


Şekil 7.44. Aynı olgunun (olgu 13) tedavi sonrası 4. haftada abdominal aorta RI değeri (0.89)

Abdominal aorta çapı, sağlıklı köpeklerde 0,68±0,10 cm, kalp yetmezlikli köpeklerde tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1., 2 ve 4. haftalarda sırasıyla 0,70±0,17 cm, 0,71±0,21 cm, 0,72±0,21 cm ve 0,65±0,17 cm olarak belirlendi (Şekil 7.45). Sağlıklı köpekler (Şekil 7.46) ile kalp yetmezlikli köpeklerin tedavi öncesi, 1., 2. ve 4 haftalardaki abdominal aorta çapları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (P>0,05). Tedavi öncesiyle (Şekil 7.47) 2. hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı artış, tedavi öncesiyle 4. hafta (Şekil 7.48) arasında ise istatistiksel olarak anlamlı azalış bulunmuştur (P<0,05).



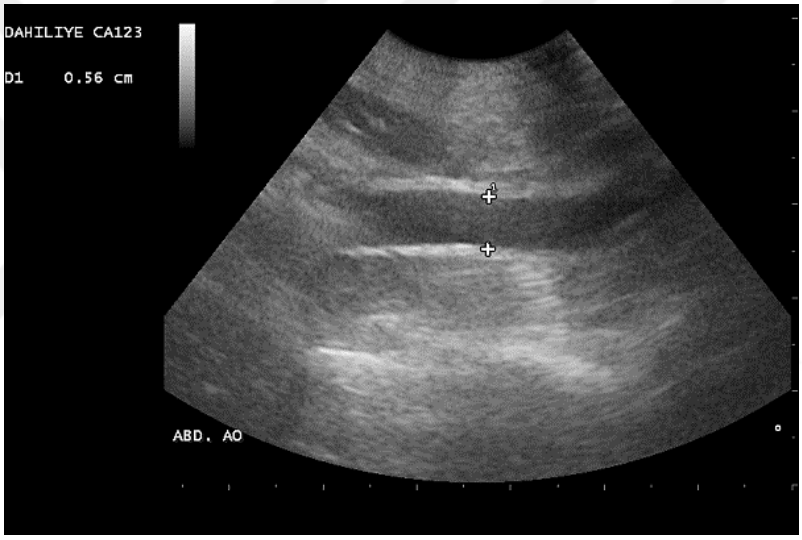
Şekil 7.45. Abdominal aorta çapı



Şekil 7.46. Kontrol grubuna ait bir olguda (olgu 1) abdominal aorta çapı (0.70)



Şekil 7.47. Kalp yetmezlikli köpekte (olgu 8) abdominal aorta çapı (0,51)



Şekil 7.48. Aynı olguya ait (olgu 8) tedavi sonrası 4. haftadaki abdominal aorta çapı (0,56 cm)

Tablo 7.7. Abdominal aorta doppler ultrasonografi bulguları

	Kontrol Grubu (n:10)	**Çalışma Grubu (n:15)**			
		Tedavi Öncesi	**1. Hafta**	**2. Hafta**	**4. Hafta**
Abdominal Aorta RI	0,90±0,01	0,91±0,04	0,91±0,04	0,90±0,03	0,89±0,04
Abdominal Aorta Çapı (cm)	0,68±0,10	0,70^{a}±0,17	0,71^{a}±0,21	0,72^{b}±0,21	0,65^{c}±0,17

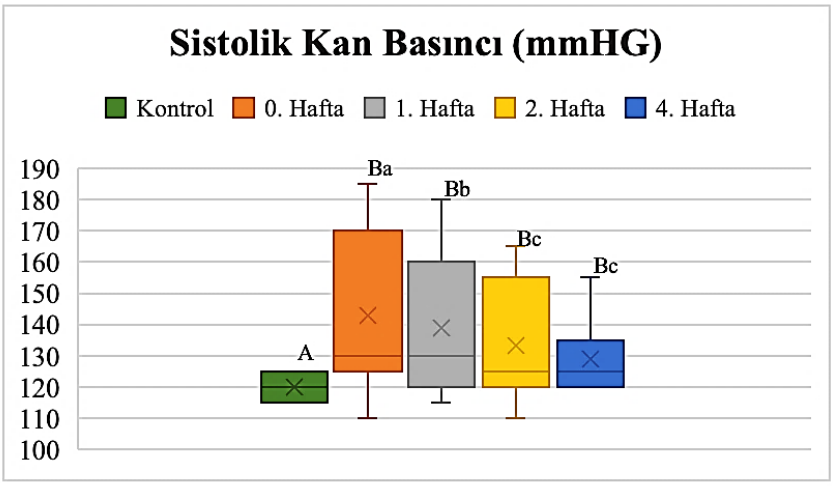
Aynı satırda farklı harf (a,b,c) içeren ortalamalar arasında farklı hafta ölçümlerinde anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$)

7.7. Arteriyel Kan Basıncı

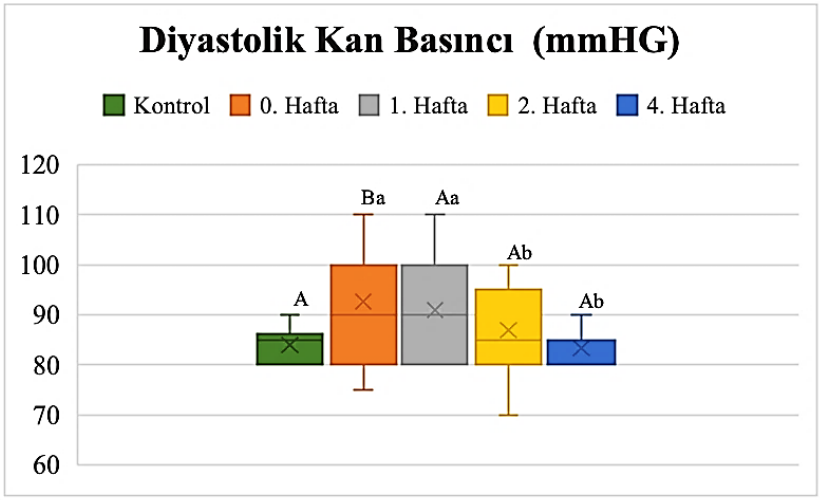
Doppler tansiyon bulguları değerlendirildiğinde, sistolik kan basıncı değeri, sağlıklı köpeklerde ortalama 120,0±4,08 mmHg, kalp yetmezlikli köpeklerde tedavi

öncesi ve tedavi sonrası 1., 2. ve 4. haftalarda sırasıyla 143,00±24,69, 139±22,85, 133±19,14 ve 129±11,37 mmHg olarak belirlendi. Sağlıklı ve kalp yetmezlikli köpeklerde sistolik kan basıncı değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) (Şekil 7.49) bulundu. Kalp yetmezlikli hastaların tedavi sonrası 2. haftada sistolik kan basıncı değerleri istatistiksel olarak anlamlı azalış gösterdi ($p<0,05$).

Diyastolik kan basıncı değeri, sağlıklı köpeklerde 84,00±3,94 mmHg, kalp yetmezlikli köpeklerde tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1., 2. ve 4. haftalarda sırasıyla 92,66±12,08, 91,00±10,88, 87,00±9,41 ve 83,33±7,23 olarak belirlendi. Kontrol grubuyla kalp yetmezlikli köpeklerin sadece tedavi öncesindeki farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0,05$). Sağlıklı köpeklerle kalp yetmezlikli köpekler arasında tedavi sonrası 1. 2. ve 4. haftalardaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P>0,05$) (Şekil 7.50). Çalışma grubunda tedavi öncesiyle, tedavi sonrası 2. ve 4. haftaları arasında, 1. haftayla 2. ve 4. haftalar arasında anlamlı azalış görülmüştür ($P<0,05$). Kontrol ve çalışma grubuna ait doppler tansiyon bulgularının ortalama değerleri ve tanımlayıcı istatistikleri tablo 7.8'de verilmiştir.



Şekil 7.49. Sistolik kan basıncı değerleri



Şekil 7.50. Diyastolik kan basıncı değerleri

Tablo 7.8. Kan basıncı bulguları

	Kontrol Grubu (n:10)	Çalışma Grubu (n:15)											
		Tedavi Öncesi	Medyan	Değişim Aralığı	1. Hafta	Medyan	Değişim Aralığı	2. Hafta	Medyan	Değişim Aralığı	4. Hafta	Medyan	Değişim Aralığı
Sistolik Basınç (mmHg)	$120,00^{A}\pm4,08$	$143,00^{Ba}\pm24,69$	130	45.00	$139,00^{Bb}\pm22,85$	130	40.00	$133,33^{Bc}\pm19,14$	125	35.00	$129,00^{Bc}\pm11,37$	125	15.00
Diyastolik Basınç (mmHg)	$84,00^{A}\pm3,94$	$92,66^{Ba}\pm12,08$	90	20.00	$91,00^{Aa}\pm10,88$	90	20.00	$87,00^{Ab}\pm9,41$	85	15.00	$83,33^{Ab}\pm7,23$	85	5.00

Aynı satırda farklı harf (A,B) içeren gruplar arasında anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$)
Aynı satırda farklı harf (a,b,c) içeren ortalamalar arasında farklı hafta ölçümlerinde anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$)

7.8. Serum Biyokimya Bulguları

cTn-I değerine bakıldığında, kontrol grubu (0,07±0,06 ng/ml) ile kalp yetmezlikli köpeklerin tedavi öncesi değerleri (0,19±0,13 ng/ml) arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Tedaviyle cTn-I değerlerinin azaldığı ve 4. hafta sonunda (0,12±0,09 ng/ml) kontrol grubu değerleriyle istatistiksel olarak farksız ($p>0,05$) olduğu belirlendi (Tablo 7.9).

Böbreğin biyokimyasal parametrelerine bakıldığında üre, kreatinin ve SDMA değerlerinde kontrol grubu ile kalp yetmezlikli köpeklerde tedavinin 1., 2. ve 4. haftalarındaki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 7.9).

Karaciğer ALT, ALP, GGT ve total bilirubin değerlerinin Kolmogorov-Smirnov testine göre normal dağılım göstermedği belirlendi (Tablo 7.9) Serum ALT değerine bakıldığında, kontrol grubu ile kalp yetmezlikli köpekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Fakat ALT değeri yüksek 3 olgunun 2'sinde tedaviyle refarans değerlere geldiği belirlenmiştir. Kalp hastalıklı köpeklerde serum ALP, GGT ve total bilurubin değerlerinde kontrol grubuyla istatistiksel fark olmamsına rağmen ortalama değerlerin fizyolojik sınırlardan yüksek seyrettiği ve tedaviyle önemli değişiklikler olmadığı görüldü.

Tablo 7.9. Serum biyokimyasal parametreler

	Referans Değerler	Kontrol Grubu (n:10)	Çalışma Grubu (n:15)											
			Tedavi Öncesi	Medyan	Değişim Aralığı	1. Hafta	Medyan	Değişim Aralığı	2. Hafta	Medyan	Değişim Aralığı	4. Hafta	Medyan	Değişim Aralığı
cTn-I (ng/ml)	0-0,1	$0,07^{A}$±0,06	$0,19^{B}$±0,13	0,18	0,22	$0,17^{B}$±0,16	0,082	0,21	$0,15^{B}$±0,11	0,089	0,17	$0,12^{A}$±0,09	0,083	0,05
Üre (mg/dL)	19,2-55,6	27,95±17,97	51,91±47,19	39,50	16,30	39,07±16,68	35,20	19,50	45,56±19,69	43	28,70	43,62±20,05	38	21,10
Kreatinin (mmol/L)	20-150	69,50±39,55	$101,39^{a}$±44,31	94,30	82,30	88,28±32,15	81,20	42,60	101,05±48,57	93,20	40,20	$95,66^{b}$±44,03	91,70	52,30
SDMA (nmol/L)	0-386	14,94±20,04	36,21±47,41	15,83	52,04	46,38±77,98	14,41	47,00	43,98±81,99	10,79	25,26	21,86±41,52	8,35	9,55
ALT (U/L)	10-109	41,58±13,15	46,69±73,78	15,30	51,30	34,60±45,61	17,80	38,40	37,54±47,02	23,40	26,90	31,087±43,23	19,10	34,40
ALP (U/L)	7-115	123,95±42,34	250,42±429,52	54,40	208,50	185,66±372,34	56,80	33,20	212,56±427,69	45,90	37,60	213,56±437,45	43,70	34,60
GGT (U/L)	0-8	4,47±1,40	12,94±21,73	5,10	5,20	9,81±17,68	5,40	2,80	12,10±27,49	4,70	2,00	12,72±26,94	5,80	3,40
TBIL (mg/dL)	0-0,20	0,21±0,05	$0,34^{a}$±0,51	0,20	0,17	$0,28^{b}$±0,44	0,18	0,80	$0,56^{c}$±1,35	0,20	0,13	$0,54^{c}$±1,38	0,17	0,10

Aynı satırda farklı harf (A,B) içeren gruplar arasında anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$)
Aynı satırda farklı harf (a,b,c) içeren ortalamalar arasında farklı hafta ölçümlerinde anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$)

8. TARTIŞMA

8.1. Anamnez ve Fiziksel Muayene

Konjestif kalp yetmezliği, insanlarda olduğu gibi, veteriner hekimlikte de geriyatrik hastalarda görülmektedir (Munagala et al., 2005). Yapılan çalışmalarda kalp yetmezlikli köpeklerin çoğunlukla 8-13 yaşları arasında olduğu görülmektedir (Borgarelli et al., 2007; Zakeri et al., 2016). Bu çalışmada, çalışma grubunu oluşturan kalp yetmezlikli köpekler 8-14 yaşları arasında belirlenmiştir. Yaşa ve cinsiyete bağlı farklılıkları ortadan kaldırmak amacıyla kontrol grubunu oluşturan köpeklerin yaş ve cinsiyetleri benzer tutulmuştur.

Kalp yetmezlikli köpeklerde görülen en önemli semptomlar egzersiz intolerans, öksürük, iştahsızlık, dispne, asites ve siyanozdur (Ames and Atkin, 2020; Seo et al., 2020; Gordon et al., 2017). Kalp yetmezliğinde kardiyak debi azalır, periferik dolaşım yeterince sağlanamaz, oluşan perfüzyon bozukluğu sonucu egzersiz intolerans ve iştahsızlık gelişir (Ware et al., 2021). Wess, 2022 yılında yaptığı bir çalışmada, egzersiz intoleransın kalp yetmezliğinde en önemli klinik indikatör olduğunu bildirmiştir. Kalp yetmezliğinde sol atriyumun bronşlarda oluşturduğu baskı ve oluşan pulmoner ödem nedeniyle solunum güçlüğü ve öksürük gelişmektedir (Mizuno et al., 2017; Ferasin et al., 2013). Bu çalışmada da kalp yetmezlikli hastalarda görülen en yaygın belirtiler egzersiz intolerans (%100), öksürük (%73,3), dispne (%60) ve iştahsızlıktır (%60). Pimobendan, enalapril ve furosemidden oluşan yeni nesil konvansiyonal sağaltım ile klinik belirtilerin kontrollerin yapıldığı haftalarda belirgin şekilde azaldığı, 4. haftanın sonunda iştahsızlık, egzersiz intolerans, dispne, asites ve siyanozun düzeldiği, 3 hastada (%20) öksürük şikayetinin devam ettiği görüldü.

Konjestif kalp yetmezlikli köpeklerde yapılan bir çalışmada, ACE inhibitörü ve furosemid ya da spirolonakton kullanımıyla hastalarda solunum sayısının azaldığı belirlenmiştir (Schober et al., 2011). Peddle vd. (2012), kalp yetmezlikli köpeklerde yaptıkları bir çalışmada furosemidin akciğer ödemi ve efüzyonları azalttığı, bu nedenle solunum sayısında azalmaya neden olduğunu bildirmiştir. Boswood ve Murphy (2006), diüretik ve vazodilatörlerin nabız sayısını azalttığını ve kalp yetmezliğinde tedavi başarısının nabız sayısındaki azalmayla doğru orantılı olduğunu belirtmişlerdir. Ward vd. (2021), kalp yetmezlikli 144 köpekte yaptıkları bir çalışmada ACE inhibitörlerinin 2 haftada nabız sayısında önemli şekilde düşmeye yol açtığını bildirmiştir. Bu çalışmada da benzer şekilde pimomendan, enalapril ve furosemid

tedavisiyle kalp yetmezlikli köpeklerin solunum ve nabız sayılarının kontrollerin yapıldığı haftalarda azalma gösterdiği belirlenmiştir.

8.2. Toraks Radyografisi

Toraks radyografisi veteriner hekimlikte kalp yetmezliği tanısında kullanılan tanı prosedürünün önemli bir parçasıdır (Malcolm et al., 2018). VKS, kalbin şeklinden bağımsız olarak boyutlarının objektif olarak değerlendirildiği bir muayene yöntemidir. İlk kez Buchanan ve Bucheler (1995), tarafından kullanılmıştır. Sağlıklı köpeklerde VKS ırklara göre değişmekle birlikte 9,5±1,0 olarak kabul edilmektedir (Kraetschmer et al., 2008). Kalp yetmezliğinde, kalp ve dolaşım sistemi üzerinde gelişen stres, mekanik indükleme ve kalp odacıkları boyutunda artışa neden olarak kardiyomegali şekillenmektedir (Cheng et al., 2022). Kalp yetmezlikli köpeklerde kardiyomegaliye bağlı VKS'de artmayı kanıtlayan çeşitli çalışmalar mevcuttur (Poad et al., 2020; Guglielmini et al., 2009). Bu çalışmada konjestif kalp yetmezlikli 15 köpekten 13'ünde (%86,6) VKS'nin 10,5'in üzerinde (12,0±0,7) olduğu belirlenmiştir.

Kalp yetmezliğinde toraks radyografisindeki bulgular, kalbin boyutu dışında anatomik-patolojik değişiklikleri de yansıtmaktadır (Cardinale et al., 2014). Bu bulgular arasında pulmoner ödem, perikardiyal efüzyon, plevral efüzyon ve bronkovasküler yapılarda belirginleşme yer almaktadır (Mant et al., 2009). İnsan hekimliğinde toraks radyografisi kardiyojenik pulmoner ödemin doğrulanmasında standart tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir (Guglielmini and Diana, 2015). Bu çalışmada kalp yetmezlikli 11 köpekte akciğer ödemi, 8 köpekte kardiyomegaliye bağlı trahea seyrinde değişiklik tespit edilmiştir.

Sağlıklı hayvanlarda intraperikardiyal ve intraplevral basınç birbirine yakındır. Kalp yetmezliğine bağlı kapiller hidrostatik basınç fazla olursa basınç bozulur, bu durumda perikardiyal ve plevral efüzyon şekillenmeye başlar (Shaw and Rush, 2007). Goutal vd. (2010), kalp yetmezlikli 90 köpeğin 13'ünde plevral efüzyona rastlamışlardır. Beaumier vd. (2018), 54 köpeğin 6'sında perikardiyal, 3'ünde plevral efüzyon tespit etmişlerdir. Bu çalışmada da 4 köpekte perikardiyal efüzyona rastlanmasına rağmen plevral efüzyona ratlanmamıştır.

8.3. Elektrokardiyografik Muayane

Elektrokardiyografik muayene ile kalpte ileti sisteminin çalışmasını incelemek üzere kalpte meydana gelen elektriksel aktiviteler kaydedilir (Grant, 2009). Kalp yetmezlikli hastaların elektrokardiyografik bulguları arasında aritmiler, P dalgası amplitüdünde ya da süresinde uzama, QRS süresinde uzama, R dalgasında uzama ya

da kısalma, ST dalgalarında anormallikler, QT süresinde uzama yer almaktadır (O'Neal et al., 2017). Miksomatöz mitral kapak hastalıklı 121 köpekte yapılan bir çalışmada, sol atriyal anormalliklere bağlı P dalgası amplitüdü ve süresinde artma belirlenmiştir (Calderón-Olaguivel et al., 2021). Bu çalışmada kalp yetmezlikli köpeklerin 3'ünde sol atriyal dilatasyonu işaret eden P mitrale, 1'inde sağ atriyal dilatasyonu işaret eden P pulmonale belirlenmiştir.

Dilate kardiyomiyopatili köpeklerde yapılan çalışmalarda ventriküler dilatasyona bağlı R dalgasında uzama, derin Q dalgası, dal blokları, ST segment depresyonu ve ST segmentinde kayma (slurring) tespit edilmiştir (Agudelo and Schanilec, 2015; Kim et al., 2006; Morales et al., 2001). Bu çalışmada, benzer şekilde sağ dal bloğu, geniş QRS kompleksi, derin Q dalgası, ST segmentinde slurring, ST segmentinde yükselme ve çökme belirlenmiştir.

8.4. Ekokardiyografik Muayene

Kalbin miyokardiyal kasılma fonksiyonunun göstergesi olan EF yüzdesi, kalp yetmezliği teşhisi, prognozu ve tedaviye rehberlik etmede oldukça önemlidir (Njoroge et al., 2020). Sağlıklı köpeklerde EF değeri %60-82 arasındadır (Madron et al., 2015; Gugjoo et al., 2014). Kalp yetmezliğinde özellikle sistolik fonksiyon bozukluklarında ejeksiyon fraksiyonunda azalma şekillenmektedir (Butler et al., 2019). EF değeri %40 ve altında olan kalp yetmezlikli köpekler azalmış ejeksiyon fraksiyonlu olarak adlandırılırken, %50 ve üstü köpekler korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu olarak adlandırılır (Charles et al., 2020). Sabbah vd. (2020), kardiyorenal sendromlu köpeklerde yaptıkları bir çalışmada, EF değerini ortalama %35 olarak belirlemişlerdir. Zakeri vd. (2016), ise kalp yetmezlikli köpeklerde EF değerini ortalama %60 olarak ölçülmüştür. Bu çalışmada, çalışma grubunu oluşturan kalp yetmezlikli köpeklerin EF değerleri kontrol grubu ve referans değerleri altında (44,53±7,46) belirlenmiştir.

Mitral regürgitasyonlu köpeklerde yapılan bir çalışmada pimobendanın miyokardiyal kontraktiliteyi arttırarak sistolik fonksiyon üzerine pozitif etki gösterdiği ve 4 haftalık tedavide EF değerinin arttığı belirlenmiştir (Kanno et al., 2007). Ouellet vd. (2009), kalp yetmezlikli köpeklerde pimobendan kullanımıyla EF değeri arasındaki ilişkiyi araştırmış ve 4 haftada pimobendan kullanılan köpeklerde EF değerlerinde artış belirlemişlerdir. Pimobendan, kalbin oksijen ihtiyacını ve kalbin çalışma hızını arttırmadan, kontraktilitesini arttırdığından konjestif kalp yetmezliğinde kalbin iş yükünü arttırmaksızın olumlu etkiler gösterdiği anlaşılmıştır (Varshney 2020). Böylece kalbin atım gücü olan stroke volümü arttırır ve kalbin kanı damarlar

boyunca yeterince iletmesini sağlar. Bu çalışmada pimobendan ilave edilen yeni nesil konvansiyonel tedaviyle EF değerlerinin 1. ve 2. hafta ölçümlerinde istatistiksel olarak önemli artışlar gösterdiği (50,93±7,95 ve 55,73±6,97), 4. haftada ortalama EF değerinin fizyolojik sınırlara ulaştığı (60,73±6,14) görülmüştür.

FS, ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan bir ölçüm yöntemidir. Simetrik bir şekilde kasılan kalp kasının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Caviano et al., 2018). Sağlıklı köpeklerde FS değeri %28-45 arasındadır (Caivano et al., 2018; Lisciandro, 2014). Köpeklerde konjestif kalp yetmezliği, dilate kardiyomiyopati, miksomatöz mitral kapak hastalığı ve pulmoner hipertansiyonda, kalp kasının simetrik ve düzgün bir şekilde kasılamamasından FS değerlerinde azalma görülmüştür (Falk et al., 2010; Caivano et al., 2018; Morgan et al., 2020). Boswood vd. (2018), pimobendan verilen kalp yetmezlikli köpeklerin FS değerlerinde, tedavinin 35. gününde belirgin artışlar bildirmişlerdir. Kalp yetmezlikli köpeklerde pimobendanın kısa süreli etkisi araştırıldığı bir çalışmada tedavinin 7. gününde FS değerlerinde artış bildirilmiştir (Suzuki et al., 2011). Pimobendan troponinlerin kalsiyuma duyarlılığını arttırarak, kalp yetmezliğinde simetrik olarak kasılamayan ve yetersiz kasılma olan kalp kası üzerinde inotropik etki göstererek fraksiyonel kısalmayı arttırmaktadır (Itami et al., 2022). Bu çalışmada konjestif kalp yetmezlikli köpeklerde pimobendan ile yeni nesil konvansiyonel tedaviyle ortalama FS değerlerinin kontrol grubu ve fizyolojik değerlerden düşük olduğu (%21,86±4,56), tedavinin 2. haftasından itibaren ortalama FS yüzdesinin fizyolojik aralığa geldiği (28,66±4,53) saptandı.

Konjestif kalp yetmezliğine neden olan kapak hastalıkları, sistemik hipertansiyon, aortik stenoz, dilate kardiyomiyopati ve kardiyak hipertrofiye bağlı atriyal dilatasyon meydana gelmektedir (Beach et al., 2014; Cuspidi et al., 2013; Höllmer et al., 2017). Sol atriyum büyüklüğü aorta ile oranlanarak (LA/Ao) belirlenmektedir. Sağlıklı köpeklerde sol atriyum aorta oranı (LA/Ao) 1,5'ten azdır. 1,5'in üzerindeki değerler sol atriyal genişlemeyi göstermektedir (Häggström et al., 2008; Ljungvall et al., 2013). Bu çalışmada konjestif kalp yetmezlikli köpeklerde ortalama LA/Ao (1,83±0,61) kontrol grubu ve fizyolojik değerlerden büyük olduğu belirlenmiştir. Stanford vd. (2021), kalp yetmezlikli insanlarda enalaprilin izovolümik gevşeme süresinde azalmaya yol açarak, sol ventrikül yükünde iyileşme sağladığı ve sistemik kan basıncını düzelterek LA/Ao oranında azalmaya yol açtığını bildirmişlerdir. Köpeklerde pimobendanın sistolik kasılmayı arttırarak sistemik kan

basıncını düzelttiği ve kardiyak oksijen ihtiyacını azaltarak regürgitant akım hacmini azalttığı, bu sayede LA/Ao oranını azalttığı saptanmıştır (Kanno et al., 2007). Boswood vd. (2018), pimobendan ile tedavi edilen kalp yetmezlikli köpeklerde 35. günde LA/Ao oranında istatistiksel olarak önemli bir azalma bildirmişlerdir. Kanno vd. (2007), mitral regürgitasyonlu köpeklerde pimobendanın etkisini araştırmışlar ve tedavi öncesi LA/Ao oranı referans aralıktan yüksekken, tedavi sonrası 1., 2. ve 4. haftalarda LA/Ao oranının düzenli bir şekilde azalarak normal referans değerlere ulaştığını bildirmişlerdir. Çünkü pimobendanın inotropik etkisi sayesinde sol atriyumdaki kaçak akım şiddetini azalttığı, stroke volümü arttırdığı için atriyal basıncı düşürdüğü bildirilmiştir. Bu sayede pimobendan ile tedaviyle sol atriyum basıncı ve çapı azalmaktadır (Boyle and Leech, 2012). Pimobendan sol ventrikül basıncı arttırarak ve sistolik fonksiyonu arttırarak regürgitant akım hacminin azalmasını sağlar. Bu çalışmada da pimobendan, enalapril ve furosemid tedavisiyle LA/Ao oranının 1. ve 2. hafta ölçümlerinde istatistiksel olarak önemli şekilde azaldığı (sırasıyla, 1,59±0,49, 1,55±0,39), 4. haftada fizyolojik aralığa ulaştığı (1,35±0,30) belirlenmiştir.

8.5. Böbreklerin Doppler Ultrason Muayenesi

Kalp ve böbrekler yaşam için oldukça önemli olan hemodinamik stabilitenin korunmasında kritik rol oynarlar. Kalp veya böbreklerin akut ya da kronik hasarı, diğer organı etkileyerek fonksiyon bozukluğuna ve kardiyorenal sendroma neden olmaktadır (Orvalho and Cowgill, 2017; Szczepankiewicz et al., 2019). Kalp yetmezliğinde düşük kalp debisi sonucu glomeruler filtrasyon bozulur, renal tubüllerde üre ve toksik maddelerin emilimi artar, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi kompenzasyon mekanizmasıyla aktive olur. Böylece renal perfüzyon ve hemodinamik bozulur (Ferreira et al., 2019). Konjestif kalp yetmezliğinde renal fonksiyon bozukluğu prognozu olumsuz etkilemekte ve mortaliteyi arttırmaktadır (Hillege et al., 2006). Kalp yetmezliğine bağlı stroke volüm ve kardiyak debi azaldığında periferal perfüzyon bozulur. Böbreklere giden kan akımı azalır. Böbreklerde oksidatif stres, hipoperfüzyon ve iskemi nedeniyle fibrozis şekillenir, glomeruler filtrasyon hızı azalır. Böbreklere daha fazla oksijenli kan gelmesi için kan basıncını düzenleyen renin-anjiyotensin aldosteron sistemi devreye girer (Sisson, 2010). Kalp, artan kan basıncına uyum sağlamak için daha fazla çalışmaya başlar ve artan iş yükünden dolayı daha fazla hasar görmeye başlar. Kalp yetmezlikli köpeklerde kardiyorenal sendromun gelişebildiği, kardiyorenal sendromun hastalığın prognozunu

ve yaşam kalitesini olumsuz etkilediği belirtilmektedir (Martinelli et al., 2016; Ronco et al., 2018).

8.5.1. Rezistif İndeks

Böbreklerin ultrason muayenesi böbrek hastalıklarının teşhisinde yaygın olarak kullanılan invaziv olmayn bir tanı yöntemidir (Cianci et al., 2010). Novellas vd. (2008), renal hasarların erken tanısının klasik test metotları yardımıyla yapılmasının zor olduğunu, serum üre ve kreatinin düzeyinin ancak hastalığın ileri safhalarında (%75 böbrek fonksiyon kaybı) artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Böbrek doppler RI ve PI değerleri üre, kreatinin ve SDMA gibi böbrek belirteçlerindeki artışlardan daha önce renal hasarı gösterdiği için böbrek hasarının belirlenmesinde oldukça önemli bir teşhis yöntemi olarak kabul edilmekeetdir. (Szczepankiewicz et al., 2021). Yapılan çalışmalarda kardiyorenal sendromlu köpeklerde ve insanlarda kan SDMA, üre, kreatinin ve sistatin-C' den önce renal RI değerinin yükseldiği belirlenmiştir (Choi et al., 2017; Lorin et al., 2017). Çünkü biyobelirteçler böbrek hasarından sonra kanda yükselmektedir. Örneğin üre ve kreatinin seviyeleri, böbreklerde %50-75'den fazla hasar şekillendiğinde seviyeleri artarken, renal arteriyel RI ve PI ise renal hemodinamik bozulduğu anda yükselmeye başlamaktadır (Kopitko et al., 2020). Renal arteriyel RI, böbrek paranşiminin perfüzyona karşı vasküler dirençteki değişiklikleri gösterir (Novellas et al., 2008; Petersen et al., 1997). Sağlıklı köpeklerde renal RI 0,56-0,67 arasındadır (Freire et al, 2015). Kalp yetmezliğinde devreye giren nörohormonal mekanizmalar, oksidatif stres, artan venöz basınç ve böbreklere gelen kan miktarındaki azalmanın şiddetiyle doğru orantılı olarak böbrek arterlerinde vazokonstrüksiyon şekillenir (Iacoviello et al., 2017). Lubas vd. (2014), renal RI değerinin, kardiyovasküler hastalıklarda böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde önemli bir belirteç olduğunu bildirmişlerdir. Veteriner hekimlikte ilk kez 2012 yılında kalp yetmezlikli köpeklerde renal perfüzyon bozukluğu renal RI ile araştırılmış, miksomatöz mitral kapak hastalıklı 55 köpekte RI değerleri 0,67-0,77 arasında belirlenmiştir (Chetboul et al., 2012). Szczepankiewicz vd. (2021), 44 miksomatöz mitral kapak hastalıklı köpekte sağ ve sol böbrekte RI değerinin referans aralıktan yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, konjestif kalp yetmezlikli köpeklerde renal RI değerinin kontrol grubu ve referans değerlerden yüksek olduğu (0,72±0,03) belirlenmiştir. Çünkü kalp yetmezliğine bağlı böbrek kan akımı azalmakta, konjesyondan dolayı böbrek damarlarında basınç artmakta ve böbrek paranşiminin perfüzyona olan direnci artış göstermektedir. Bu çalışmada kalp yetmezlikli

köpeklerde böbrek RI değerinin yüksek olması, kardiyorenal sendromu kanıtlar niteliktedir.

Szczepankiewicz vd. (2021), kardiyorenal sendromlu köpeklerde diüretik kullanımının renal basıncı düşürdüğünü ve renal RI'de azalma sağladığını belirtmişlerdir. Diüretikler dışında ACE inhibitörlerinin de vazodilatör etkisi sayesinde renal rezistif indeksi düşürdüğü belirtilmektedir (Mochel et al., 2013). Pimobendan ise inotropik etkisinden dolayı böbreklerde kan akışında artışa neden olur. Artan kan akışı böbreklerde azalmış perfüzyonun artışına, dolayısıyla böbrek paranşiminin perfüzyona olan direncini azaltır, böylece renal arteritel RI değerinde azalmalar şekillenir (Kanno et al., 2007). Bu çalışmada, pimobendan, enalapril ve furosemidden oluşan yeni nesil konvansiyonel tedaviyle RI değerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı, 2. haftadan itibaren fizyolojik değerlere gerilediği belirlenmiştir.

8.5.2. Pulzatilite İndeksi

PI değeri, RI gibi kalp döngüsü sırasında renal vasküler kan akış hızlarından hesaplanan renal hasarları saptamak için kullanılan bir indekstir (Petersen et al., 1995, Petersen et al., 1997). Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olduğunda, anjiyotensin-II'nin renal vasküler direnci arttırarak renal PI değerini arttırdığı saptanmıştır (Jensen et al., 1994). Sağlıklı köpeklerde renal PI 1,07-1,17 arasındadır (Chen et al., 2016). Alihosseini (2014), kalp yetmezlikli 30 köpekte yaptığı çalışmada ortalama renal arteriyel PI değerini referans aralığın üzerinde (1,32±0,08) bulmuştur. Bu çalışmada da benzer şekilde kalp yetmezlikli köpeklerde renal PI değeri kontrol grubu ve referans değerleden yüksek (1,36±0,11) belirlenmiştir. Kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan furosemid, damarlardaki fazla sıvının atılmasını sağlayarak renal damarlardaki basıncı azaltır. ACE inhibitörleri ise vazodilatör etki göstererek renal vazokonstrüksiyonu engeller, böylece renal perfüzyon ve oksijenizasyon artar (Dhaun and Webb, 2006; Kato et al., 2017). Renal kan akışı normale dönerek renal PI değeri azalmaya başlar. Bu çalışmada yeni nesil konvansiyonel tedaviyle renal PI değerinin RI değerinde olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı, 2. haftadan itibaren fizyolojik değerlere gerilediği belirlenmiştir.

8.6. Karaciğer Doppler Ultrason Muayenesi

Beşeri hekimlikte yapılan çalışmalarda, kalp ile karaciğer arasında etkileşimler olduğu ve kalp yetmezliğinde karaciğer fonksiyonlarının bozulmasına bağlı kardiyohepatik sendrom geliştiği bildirilmektedir (Xanthopoulos et al., 2019).

Veteriner hekimlikte ise kardiyohepatik sendrom kardiyorenal sendrom kadar detaylı araştırılmamıştır. Rush vd. (2002), 260 hipertrofik kardiyomiyopatili kedinin %70'inde karaciğer enzimlerinde artış saptamışlardır. Lambert vd. (1991), köpeklerde karaciğer ile kalp arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için konjestif kalp yetmezlikli köpeklerde sitokrom p450 enzim aktivitesinde azalma olduğunu saptamışlardır. Seksen bir konjestif kalp yetmezlikli köpekte yapılan bir çalışmada, konjestif kalp yetmezlikli köpeklerde sağlıklı gruba göre vena kava kaudalis çapında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Chou et al., 2021). Bu çalışmada kalp yetmezlikli köpeklerde kardiyohepatik sendrom araştırılması amacıyla doppler ultrason ile portal ven akış hızı, portal ven çapı, hepatik ven sistol/diyastol, hepatik arter RI değerleri ölçülmüştür.

8.6.1. Portal Ven Akış Hızı

Sürekli ve monofazik bir dalgaya sahip portal ven akış hızı sağlıklı köpeklerde 18±7,6 cm/s olarak bildirilmiştir (Sartor et al., 2010). Bu çalışmada kontrol grubunu oluşturan sağlıklı köpeklerin ortalama portal ven akış hızı 16,53±2,98 bulunmuştur. Konjestif kalp yetmezliğinde, atriyumlardaki basınç artışı, ventrikül dolum basıncının artışı ve ventriküler kasılma gücündeki azalmaya bağlı olarak portal vende konjesyon meydana gelebilmektedir (Goncalvesova et al., 2010; Ikeda et al., 2018). Sol ventrikül ve sol atriyal dilatasyon ile birlikte azalmış sistolik fonksiyon sonucunda portal ven akış hızı azalabilmektedir (Catalano et al., 1998). Bu çalışmada kalp yetmezlikli köpeklerin ortalama portal ven akış hızı referans aralıklarda saptanmıştır. Tollefson vd. (2022), pulmoner hipertansiyonlu köpeklerde benzer şekilde, portal ven akış hızının normal aralıklarda seyrettiği belirlenmiştir.

8.6.2. Portal Ven Çapı

Sağlıklı köpeklerde portal ven çapı, ultrasonografi ve BT ile 0,4 cm ile 1,4 cm arasında olduğu bildirilmiştir (Rossanese et al., 2019; Sartor et al., 2010). Bu çalışmada kontrol grubuna ait ortalama portal ven çapı, 0,45±0,06 cm olarak belirlenmiştir. Konjestif kalp yetmezliğinde, kalp debisi ve kalbin kanı pompalama kuvvetindeki azalmaya bağlı portal vende konjesyon meydana gelir. Konjesyona bağlı portal ven çapında artış görülmektedir (Raja et al., 2004). Ayrıca kalp yetmezliğinde periferal dolaşım azaldığından, gastointestinal sistemden portal vene gelen kan miktarı azalır. Fakat konjestif kalp yetmezlikli hastalarda portal ven akış hızı ve portal ven çapı değişmeyebilir (Duerinckx et al., 1990). Çünkü karaciğere özgü 2 adet kompenzasyon mekanizması vardır. Bunlar hepatik arteriyel tampon yanıt ve yüksek

sinüzoidal geçirgenliktir. Bu kompenzasyon sayesinde, azalan portal kan akışını telafi etmek için hepatik arter kan akışı artmaktadır. Bu mekanizlar ile portal venöz akışta oluşan %60 azalmanın telafi edilebileceği tahmin edilmektedir (Poelzl and Auer, 2015). Ancak hepatik arteriyel tampon yanıt, portal vendeki azalmayı tolere edemediğinde kalp yetmezlikli köpeklerde portal ven çapında artış görülebilmektedir (Williams et al., 2022). Bu çalışmada kalp yetmezlikli köpeklerin portal ven çapı ölçümleri normal değerlerde seyretmiştir. Kalp yetmezlikli köpeklerde ve tedavi sürecinde hepatik arter RI değerlerinin yüksek seyretmeye devam etmesi, portal ven akış hızı ve portal ven çapının normal değerlerde seyretmesi, hepatik arter tampon yanıt neticesinde olduğu düşünülmektedir.

8.6.3. Hepatik Ven Sistol Diyastol Oranı

Sağlıklı köpeklerde hepatik ven S/D oranı 1,41-1,97 olarak kabul edilmektedir (Kim et al., 2017). Bu çalışmada kontrol grubunu oluşturan sağlıklı köpeklerde, benzer şekilde hepatik ven S/D oranları 1,58±0,07 bulunmuştur. Konjestif kalp yetmezliğinde hepatik ven ve vena kavanın artan basıncı sonucu hepatik venöz konjesyon meydana gelmekte ve hepatik vendeki normal tetrafazik akım bozulmaktadır (Xanthopoulos et al., 2019). Kim vd. (2017), triküspit regürgitasyonlu 22 köpekte hepatik ven S/D oranlarında azalma tespit etmişlerdir. Çalışma sonucunda hepatik venin kardiyak siklustan etkilendiği ve kalp hastalıklarında sistolik dalgaların azaldığı, diyastolik dalgaların arttığı ya da hem sistolik hem de diyastolik dalgaların azaldığını ve buna bağlı hepatik ven S/D oranının azaldığını belirtmişlerdir. Silva vd. (2022) ise pulmoner hipertansiyonlu köpeklerde hepatik ven S/D oranının referans aralığa göre düşük bulmuşlardır. Bu çalışmada, kalp yetmezlikli köpeklerde hepatik ven S/D oranı düşük (1,19±0,15) belirlenmiştir. Tedaviyle S/D oranında 1., 2. haftada artış görülmüş (sırasıyla 1,26±0,10, 1,33±0,06) ve tedavinin 4. haftasında hepatik ven S/D oranı referans değerlere (1,44±0,21) ulaşmıştır. Dupont vd. (2011), kardiyohepatik sendromlu hastalarda furosemidin hepatik konjesyonu azalttığı, bu sayede hepatik vasküler basınç üzerinde iyileştirici etkisi olduğunu bildirilmiştir. Aynı çalışmada digoksinin inotropik etkisi sayesinde hepatik kan akımının arttığı ve hepatik vendeki stazis ve konjesyonun gerilediği bildirilmiştir. Bu durum, çalışmamızda uygulanan pimobendan içeren yeni nesil konvansiyonal tedavi ile 4. haftada hepatik ven S/D oranındaki düzelmeyi açıklamaktadır. Pimobendanın sistolik fonksiyonu arttırarak hepatik perfüzyonu arttırdığı ve hepatik ven S/D oranını arttırdığı düşünülmektedir.

8.6.4. Hepatik Arter Rezistif İndeks

Portal ven ve hepatik arter yoluyla karaciğere gelen kan, hepatik sinüzoidlerden perifere doğru akar ve hepatik vene drene olur (Giallourakis et al., 2002). Hepatik kan akışını sabit tutmaya yarayan iki adet fizyolojik kompenzasyon mekanizması vardır. İlki portal vendeki akış değişikliklerini sabit tutmaya yarayan hepatik arteriyel tampon yanıttır. İkincisi ise karaciğeri hipoksiye karşı korumaya yarayan sinüzoidlerin yüksek geçirgenliğidir (Lautt, 2007; Le Roy et al., 2018). Sağlıklı köpeklerde hepatik arter RI değerinin 0,64-0,70 arasında kabul edilmektedir (Lamb et al., 1999; Koenhemsi et al., 2019). Bu çalışmada hepatik arteriyel RI değeri kontrol grubunda referans aralıklarda (0,68±0,02) ölçülmüştür. Konjestif kalp yetmezliğinde, karaciğer üzerinde üç patoloji meydana gelir. Bunlar; azalmış hepatik kan akımı, artan hepatik venöz basınç ve azalmış arteriyel oksijen saturasyonudur. Bu üç patolojik faktör karaciğerde kompenzasyon mekanizmasını olumsuz etkileyerek hepatik perfüzyonun bozulmasına yol açar (Kavoliuniene et al., 2013). Yüksek santral venöz basınç hepatik venlere iletilir, artan basınca bağlı hepatosit atrofisi meydana gelir (Giallourakis et al., 2002). Asitesli 20 köpekte yapılan bir çalışmada, hepatik arteriyel hemodinamik incelenmiş ve çalışma grubunda hepatik arter RI değeri referans aralığın üzerinde belirlenmiştir (Gonul ve ark., 2020). Beşeri hekimlikte yapılan bir çalışmada ise hipertansiyonlu 27 ve işemik kalp hastalıklı 8 hastada hepatik arteriyel pik sistolik hızın yüksek olduğu bildirilmiştir (Popov et al., 2012). Portal ven, hepatik arter ve hepatik ven birbirleriyle ilişki olduğundan hepatik arteriyel perfüzyon bozulur. Çalışma grubunu oluşturan kalp yetmezlikli köpeklerin, hepatik arteriyel perfüzyonun bozulduğu ve RI değerinde artış (0,79±0,05) olduğu saptandı. Yapılan haftalık ölçümlerin tamamında hepatik arteriyel RI referans aralıktan daha yüksek bulunmuştur.

8.7. Abdominal Aorta Doppler Ultrason Muayenesi

Beşeri hekimlikte kalp yetmezliği ve abdominal aorta arasındaki ilişkiyle ilgili yapılan çalışmalar genellikle kalp yetmezlikli hastalarda aterosikleroz ve buna bağlı abdominal aortada kalsifikasyon ile ilgili olduğu görülmektedir (Bourantas et al., 2012; Walsh et al., 2002). Veteriner hekimlikte ise 2020 yılında yapılan bir çalışmada, hipertansiyonlu köpeklerde abdominal aorta çapı ve abdominal aorta/vena kava oranında artış belirlenmiştir (Holland et al., 2020). Bu çalışmada konjestif kalp yetmezlikli köpeklerde diğer vasküler yapılarda olduğu gibi abdominal aortada hemodinamik değişiklikler olabileceği düşünülerek abdominal aorta çapı ve RI değerleri takip edilmiştir. Abdominal aorta RI değeri sağlıklı köpeklerde 0,88-0,96

olarak belirlenmiştir (Chen et al., 2016; Miño et al., 2008). Bu çalışmada kontrol grubunu oluşturan köpeklerde abdominal aorta RI değerleri ortalama 0,90±0,01, kalp yetmezlikli köpeklerde ise 0,91±0,04 olarak belirlenmiştir.

Abdominal aorta çapı sağlıklı köpeklerde 0,58-0,98 cm'dir (Holland et al., 2020; Rabozzi et al., 2020). Bu çalışmada ortalama aorta çapı kontrol (0,68±0,10) ve çalışma grubundaki köpeklerin değerleri (0,70±0,17) referans değerler içinde olduğu belirlenmiştir.

8.8. Arteriyel Kan Basıncı

Arteriyel kan basıncı, kanı kalpten organ ve dokulara taşırken arteriyel duvarda oluşan basıncı tanımlar. Arteriyel kan basıncı; kalp debisi, kalp hızı ve atım hacmi tarafından belirlenmektedir (Johnson and Fuentes, 2010). Köpeklerde normotansif sistolik ve diyastolik basınç sırasıyla 120-130 ve 60-90 mmHg olarak kabul edilmektedir. Fakat 150 mmHg'dan yüksek sistolik basıncın hedef organ hasarında riski arttırdığı bildirilmiştir (Brown et al., 2007). Konjestif kalp yetmezlikli köpeklerde miyokardiyal bozukluklar, aritmi, aortik stenoz ve ventriküler hipertrofiye bağlı sistemik hipertansiyon şekillenir. Kalp yetmezliğinde, duvar yükünde şiddetli yük oluştuğunda sistemik hipertansiyon gelişmektedir. *Leplace* yasasına göre sistolik duvar yüküne bağlı stres, duvar kalınlığındaki artışla dengelenir. Şiddetli duvar yükü olan kalp yetmezlikli hastalarda, duvar stresini azaltmak için hipertansiyon şekillenir (Lalande and Johnson, 2008). Hipertansiyona bağlı ventrikül duvarında kompensatuvar kalınlaşma (konsantrik hipertrofi) indüklenir, böylece duvar yükü azaltılmış olur (Lloyd-Jones et al., 2002). Bu duruma hipertansif kalp yetmezliği adı verilmektedir (Liu et al., 2019). Kalp yetmezliğinde kan basıncının normal olabileceği de belirlenmiştir. Bu duruma normosantif kalp yetmezliği adı verilmektedir (Alpert et al., 2015; Hrdlička et al., 2019; Kratky et al., 2021). Goutal vd. (2010), 145 kalp yetmizlikli köpek ve kedide yaptığı çalışmada, konjestif kalp yetmezlikli olguların ortalama arteriyel kan basınçlarının referans aralıklarda (112 mmHg) olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada konjestif kalp yetmezlikli köpeklerde ortalama sistolik/diyastolik kan basıncı değerleri normal aralıkta saptanmış, hastaların bazıları normal sistemik tansiyona sahipken bazılarında ise sistemik hipertansiyon vardır. ACE inhibitörlerinin sistemik kan basıncını düşürdüğü bildirimlerine benzer olarak, bu çalışmada tedaviyle birlikte kan basıncında azalma olduğu saptanmıştır. Dört haftalık tedavi boyunca sistemik tansiyonun düşme eğiliminde olduğu ve normal sınırlarında seyretmeye devam ettiği görülmüştür. ACE inhibitörleri, anjiyotensin II oluşumunu

bloke ederek vazokonstrüksiyonu engeller. Ayrıca pimobendanın fosfodiesteraz III inhibitörü etkisiyle de vazodilatör etki gösterir ve böylece sistemik arteriyel basıncın düşmesini sağlar.

8.9. Serum Biyokimya Analizleri

8.9.1. Kardiyak Biyobeliteçler

Veteriner hekimlikte CK-MB, cTn-I ve NT-proBNP kalp yetmezliğinin teşhisinde kullanılan belirteçlerdir (Oyama, 2015). Spesifik olarak miyokardiyal hücre hasarı ve nekrozunda artan cTn-I çeşitli kalp hastalıklarında biyobelirteç olarak kullanılabilmektedir (Wells and Sleeper, 2008). Troponinler kalsiyumu bağlayarak aktin ve miyozin filamentleri arasındaki etkileşimi düzenler. Kalp yetmezliğinde miyokard ve sarkolemma membranında meydana gelen hasar sonucu troponin aktinden ayrılır ve dolaşıma geçerek kan troponin seviyesi artar (Ljungvall et al., 2010). Sağlıklı köpeklerde serum cTn-I seviyesi 0,1 ng/ml'in altındadır (0,03-0,07 ng/ml) (Langhorn and Willesen 2016; Oyama and Sisson, 2004). Bu çalışmada, kontrol grubunu oluşturan sağlıklı köpeklerde serum cTn-I seviyesi referans değerlere benzer şekilde ortalama 0,07±0,06 belirlenmiştir. Kalp yetmezlikli köpeklerin ortalama tedavi öncesi cTn-I seviyeler 0,19±0,13 belirlenmiş, tedaviyle dört hafta sonumda kontrol grubu seviyesine indiği belirlenmiştir.

8.9.2. Böbrek Biyobelirteçleri

Bu çalışmada, kardiyorenal senrdomun belirlenmesi amacıyla konjestif kalp yetmezlikli köpeklerde böbrek parametrelerinden üre, kreatinin ve SDMA değerlerine bakıldı. Kalp yetmezlikli köpeklerin ortalama üre, kreatinin ve SDMA değerlerinde kontrol grubu ile kalp yetmezlikli köpekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir. Kreatinin değerlerinde ise, tedavi öncesiyle tedavi sonrası 4. hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalış belirlenmiştir. SDMA'nın, böbrek yetmezlikli hastalarda üre ve kreatininden daha erken ve daha hassas bir biyobelirteç olduğu çeşitli çalışmalrda kanıtlanmıştır (Hall et al., 2016; Nabity et al., 2015). Fakat, Savarese vd. (2018), yaptıkları bir çalışmada kardiyorenal sendromlu köpeklerin %75'inde SDMA değerlerini normal aralıkta bulmuştur. Yine Valente vd. 2020, benzer şekilde kardiyorenal sendromlu köpeklerin SDMA seviyesinde anlamlı bir yükselme görülmediğini belirtmiştir. Bu nedenlerle Szczepankiewicz vd. (2021), böbrek RI değerinin, kardiyorenal sendromlu köpeklerde üre, kreatinin ve SDMA'ya göre daha erken ve hassas renal indikatör olduğunu bildirmektedir. Çünkü SDMA, primer böbrek hasarlarında üre ve kreatininden daha erken artarken, sekonder böbrek

hasarlarında kandaki seviyesi erkenden yükselmemektedir (Szczepankiewicz et al., 2021). Çalışmamız, benzer şekilde üre, kreatinin ve SDMA değerlerinden ziyade böbrek RI ve PI değerlerinin kardiyorenal sendromun erken tanısında daha uygun bir yöntem olduğunu göstermektedir.

8.9.3. Karaciğer Biyobelirteçleri

Bu çalışmada, konjestif kalp yetmezlikli köpeklerde serum biyokimyasal analizlerde karaciğer enzimlerinden ALP, ALT, GGT ve TBIL değerlerine bakıldı. Beşeri hekimlikte yapılan bir çalışmada kalp yetmezliği şiddeti ile ALP, ALT, GGT ve TBIL enzim seviyeleri arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Bu enzimler arasında en çok pozitif korelasyonun ALP enziminde olduğunu tespit etmişlerdir (Bannon et al., 2021). Bazı kardiyohepatik sendromlu hastalarda normal ALT değerlerinin olduğu görülmüştür (Laribi and Mebazaa, 2014; Nikolaou et al., 2013). Bu çalışmada ALT, ALP, GGT enzimleri ve total bilirubin değerlerinde, kontrol grubu değerleri ile kalp yetmezlikli köpekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir. Kalp yetmezlikli 3 olguda ALT değerinin referans değerlerden yüksek olduğu, tedaviyle 2 olguda ALT değerinin refarans değerlere döndüğü belirlenmiştir. Kalp hastalıklı köpeklerde serum ALP, GGT ve total bilurubin değerlerinde kontrol grubuyla istatistiksel fark olmamsına rağmen ortalama değerlerin fizyolojik sınırlardan yüksek seyrettiği ve tedaviyle önemli değişiklikler olmadığı görüldü. Chong vd. (2022), yaptıkları çalışmada dilate kardiyomiyopatili ve kapak hastalıklı köpeklerde kardiyohepatik sendromda ALT, AST ve TBIL değerlerinin artış gösterdiğini ve bu enzimlerin de kalp hastalıklı köpeklerde karaciğer hasarına bağlı mortalitede önemli bir belirteç olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada pimobendan kullanımın kardiyohepatik sendromda iyileştirici etki gösterdiği ve kardiyohepatik sendroma bağlı mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir. Pimobendan kalbin kasılma gücünü arttırarak hepatik konjesyonu engeller. Ayrıca karaciğere gelen akım akımının artışını sağladığı için hepatik iskemi ve fibrozisi engeller. Bu sayede karaciğer üzerindeki hasar gerilemeye başlar. Bu tez çalışmasında pimobendan, enalapril ve furosemid ile serum biyokimyasal analizlerde de referans aralıkların üzerinde çıkan karaciğer enzimlerinin tedaviyle birlikte düşme eğiliminde olduğu belirlendi. Tedavinin karaciğerde destekleyici etkisinin öncelikle furosemidden kaynaklandığı düşünülmüştür. Çünkü furosemid kullanımı sayesinde hepatik damarlardaki konjesyon azaltılmış, vasküler direnç azaltılarak damarlar üzerindeki basınç ortadan kalktı. Bir diğer etkiyi ise ACE inhibitörünün sağladığı düşünülmektedir. ACE

inhibitörleri, konjestif kalp yetmezliğinin patofizyolojisini oluşturan renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini anjiyotensin-I'in anjiyotensin-II'ye dönüşümünü engelleyerek baskılamaktadır. Böylece arteriyel ve venöz vazodilatasyon sağlayarak vasküler direnci azaltır. İnotropik bir ilaç olan pimobendan kalp kası kontraksiyonunu arttırarak sistolik fonksiyonu düzeltmektedir (Fitton and Brogden, 1994). Fosfodiesteraz III inhibitörü olduğu için hem ön yük hem de ard yükü azaltmaktadır (Fujimoto and Matsuda, 1990). Pimobendanın bu etkileri sayesinde kardiyak output arttırılarak ve sistolik disfonksiyon düzeltilerek konjestif kalp yetmezliği üzerine pozitif etkisi olmuştur. Ayrıca ön yükü azalttığı için karaciğer üzerindeki direncin de düzenlendiği düşünülmektedir.

9. SONUÇ

Köpeklerde kalp yetmezliğinin ileri yaşlarda (8-14) görüldüğü, en yaygın klinik belirtilerin egzersiz intolerans, öksürük, dispne ve iştahsızlık olduğu belirlendi. Pimobendan, enalapril ve furosemidden oluşan yeni nesil konvansiyonel tedaviyle klinik belirtilerin belirgin şekilde azaldığı, 4. haftanın sonunda iştahsızlık, egzersiz intolerans, dispne ve asitesin ortadan kalktığı görüldü.

Kalp yetmezlikli köpeklerde EF ve FS yüzdesi düşük, LA/Ao oranının yüksek olduğu belirlendi. Pimobendan ile konvansiyonel sağaltımla EF, FS ve LA/Ao değerlerinde haftalık ölçümlerde istatistiki olarak anlamlı değişikliklerin olduğu, 4. haftada ortalama değerlerin fizyolojik sınırlara ulaştığı saptandı.

Böbrek RI ve PI değerlerinin fizyolojik sınırlardan yüksek olduğu, oluşan hemodinamik değişiklikler nedeniyle kalp yetmezlikli köpeklerde kardiyorenal sendrom geliştiği saptandı. Böbrek RI ve PI değerlerinin serum üre, kreatinin ve SDMA gibi böbrek biyobelirteçlerinden önce yükseldiği, böbrek hasarının değerlendirilmesinde biyobelirteçlere göre daha yararlı olduğu düşünülmektedir. Pimobendan ile konvensiyonel sağaltımla RI ve PI değerlerinin 2. haftadan itibaren fizyolojik değerlere gerilediği belirlendi.

Kalp yetmezlikli hastalarda karaciğer hemodinamik değişikliklerin değerlendirilmesinde hepatik ven S/D oranı ve hepatik arteriyel RI değerlerinin önemli veriler sağladığı görüldü. Kalp yetmezlikli köpeklerde serum ALT değerinde önemli değişiklikler görülmezken ALP, GGT ve total bilurubin değerlerinin fizyolojik sınırlardan yüksek olduğu ve tedavi sonrasında da önemli değişiklikler olmadığı görüldü. Buna karşılık tedaviyle hepatik ven S/D oranı artarken arteriyel RI değerleri yüksek seyrettiği saptandı.

Sonuç olarak kalp yetmezlikli köpeklerde kardiyorenal ve kardiyohepatik sendrom geliştiği, karaciğer ve böbrek hasarının teşhisinde serum biyokimyasal parametrelerden ziyade doppler hemodinamik değişimlerin daha erken tanı sağladığı, pimobendan, enalapril ve furosemidden oluşan yeni nesil konvensiyonel tedaviyle kalp, böbrek ve karaciğer hemodinamiğinde önemli düzelmeler olduğu belirlendi.

KAYNAKÇA

Abraham, B., Megaly, M., Sous, M., Fransawyalkomos, M., Saad, M., Fraser, R., ... & Sharma, R. (2020). Meta-analysis comparing torsemide versus furosemide in patients with heart failure. *The American Journal of Cardiology*, *125*(1), 92-99.

Acierno, M. J., Brown, S., Coleman, A. E., Jepson, R. E., Papich, M., Stepien, R. L., & Syme, H. M. (2020). ACVIM consensus statement: guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Japanese association of veterinary nephrology and urology*, *12*(1), 30-49.

Acierno, M. J., Domingues, M. E., Ramos, S. J., Shelby, A. M., & Da Cunha, A. F. (2015). Comparison of directly measured arterial blood pressure at various anatomic locations in anesthetized dogs. *American Journal of Veterinary Research*, *76*(3), 266-271.

Agudelo, C. F., & Schanilec, P. (2015). The canine J wave. Veterinarni Medicina, 60(4), 208.

Ahmed, A., Rich, M. W., Love, T. E., Lloyd-Jones, D. M., Aban, I. B., Colucci, W. S., ... & Gheorghiade, M. (2006). Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *European heart journal*, *27*(2), 178-186.

Akbari, P., Khorasani-Zadeh, A., Statpearls, A. (2022). Statpearls Publishing; Treasure Island (FL): Thiazide Diuretics.

Alıhosseını, H. (2014) Mitral regürgitasyonlu köpeklerde lisinorpil'in kardiyak hemodinami, renal rezistif indeks ve renal pulzatilite indeks'e etkisi.

Ali, M. A., Rizvi, S., & Syed, B. A. (2017). Trends in the market for antihypertensive drugs. *Nat Rev Drug Discov*, *16*(5), 309-10.

Alpert, M. A., Nusair, M. B., Mukerji, R., Omran, J., Mehra, A., Ardhanari, S., ... & Terry, B. E. (2015). Effect of weight loss on ventricular repolarization in normotensive severely obese patients with and without heart failure. *The American journal of the medical sciences*, *349*(1), 17-23.

Alvarez, A. M., & Mukherjee, D. (2011). Liver abnormalities in cardiac diseases and heart failure. *International Journal of Angiology*, *20*(03), 135-142.

Ames, M. K., & Atkins, C. E. (2020). Treatment of dogs with severe heartworm disease. Veterinary Parasitology, 283, 109131.

Anderson, W. D., & Anderson, B. G. (1994). Abdomen in Atlas of Canine Anatomy. Philadelphia, Lea & Febiger. 587-756.

Aspinall, V., & Cappello, M. (2015). Introduction To Veterinary Anatomy And Physiology Textbook. Elsevier Health Sciences.

Atkins, C. E., & Häggström, J. (2012). Pharmacologic management of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, *14*(1), 165-184.

Atkins, C. E., Rausch, W. P., Gardner, S. Y., Defrancesco, T. C., Keene, B. W., & Levine, J. F. (2007). The effect of amlodipine and the combination of amlodipine and enalapril on the renin-angiotensin-aldosterone system in the dog. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, *30*(5), 394-400.

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.

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.

Azevedo, G. M., Pessoa, G. T., da Silva Moura, L., Sousa, F. D. C. A., de Sá Rodrigues, R. P., Sanches, M. P., ... & Alves, F. R. (2016). Comparative study of the Vertebral Heart Scale (VHS) and the Cardiothoracic Ratio (CTR) in healthy poodle breed dogs. *Acta Scientiae Veterinariae*, *44*(1), 7.

Bailey, M. Q., Willard, M. D., McLoughlin, M. A., Gaber, C., & Hauptman, J. (1988). Ultrasonographic findings associated with congenital hepatic arteriovenous fistula in three dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *192*(8), 1099-1101.

Baljit, S. (2017). Dyce, Sack, and Wensing's textbook of veterinary anatomy. *Dyce, Sack, and Wensing's textbook of veterinary anatomy.*, (Ed. 5).

Bannon, L., Merdler, I., Bar, N., Lupu, L., Banai, S., Jacob, G., & Shacham, Y. (2021). The Cardio-Hepatic Relation in STEMI. *Journal of Personalized Medicine*, *11*(12), 1241.

Barry, S. P., Davidson, S. M., & Townsend, P. A. (2008). Molecular regulation of cardiac hypertrophy. *The international journal of biochemistry & cell biology*, *40*(10), 2023-2039.

Beach, J. M., Mihaljevic, T., Rajeswaran, J., Marwick, T., Edwards, S. T., Nowicki, E. R., ... & Blackstone, E. H. (2014). Ventricular hypertrophy and left atrial dilatation persist and are associated with reduced survival after valve replacement for aortic stenosis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, *147*(1), 362-369.

Beaumier, A., Rush, J. E., Yang, V. K., & Freeman, L. M. (2018). Clinical findings and survival time in dogs with advanced heart failure. Journal of veterinary internal medicine, 32(3), 944-950.

Bellasi, A., Di Lullo, L., & Di Iorio, B. (2018). Vascular inflammation: A call for a specific and sensitive biomarker?. *Atherosclerosis*, *271*, 235-236.

Bernardo, B. C., Weeks, K. L., Pretorius, L., & McMullen, J. R. (2010). Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies. *Pharmacology & therapeutics*, *128*(1), 191-227.

Besche, B., Blondel, T., Guillot, E., Garelli-Paar, C., & Oyama, M. A. (2020). Efficacy of oral torasemide in dogs with degenerative mitral valve disease and new onset congestive heart failure: The CARPODIEM study. *Journal of veterinary internal medicine*, *34*(5), 1746-1758.

Bistola, V., Arfaras-Melainis, A., Polyzogopoulou, E., Ikonomidis, I., & Parissis, J. (2019). Inotropes in acute heart failure: from guidelines to practical use: therapeutic options and clinical practice. *Cardiac Failure Review*, *5*(3), 133.

Blake, P., Hasegawa, Y., Khosla, M. C., Fouad-Tarazi, F., Sakura, N., & Paganini, E. P. (1996). Isolation of" myocardial depressant factor (s)" from the ultrafiltrate of heart failure patients with acute renal failure. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*, *42*(5), M911-5.

Bonagura, J. D., & Miller, M. W. (1998). Doppler echocardiography II: color doppler imaging. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, *28*(6), 1361-1389.

Bonagura, J. D., & Twedt, D. C. (2008). *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV-E-Book*. Elsevier Health Sciences.

Bonagura, J.D. (1994). Echocardiography. J. Am. Vet. Med. Assoc, 204, 516-522.

Boon, J. A. (2011). Veterinary Echocardiography. John Wiley & Sons.

Boon, J. A. (2016). Two-dimensional and M-mode Echocardiography for the Small Animal Practitioner. John Wiley & Sons.

Boorsma, E. M., Ter Maaten, J. M., Damman, K., Dinh, W., Gustafsson, F., Goldsmith, S., ... & Voors, A. A. (2020). Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Cardiology*, *17*(10), 641-655.

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.

Borgarelli, M., Santilli, R. A., Chiavegato, D., D'Agnolo, G., Zanatta, R., Mannelli, A., & Tarducci, A. (2006). Prognostic indicators for dogs with dilated cardiomyopathy. *Journal of veterinary internal medicine*, *20*(1), 104-110.

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.

Borgeat, K., Connolly, D. J., & Fuentes, V. L. (2015). Cardiac biomarkers in cats. *Journal of Veterinary Cardiology*, *17*, S74-S86.

Boswood, A., & Murphy, A. (2006). The effect of heart disease, heart failure and diuresis on selected laboratory and electrocardiographic parameters in dogs. Journal of Veterinary Cardiology, 8(1), 1-9.

Boswood, A., Gordon, S. G., Häggström, J., Wess, G., Stepien, R. L., Oyama, M. A., ... & Watson, P. (2018). Longitudinal analysis of quality of life, clinical, radiographic, echocardiographic, and laboratory variables in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease receiving pimobendan or placebo: the EPIC study. Journal of veterinary internal medicine, 32(1), 72-85.

Bourantas, C. V., Loh, H. P., Sherwi, N., Tweddel, A. C., de Silva, R., Lukaschuk, E. I., ... & Cleland, J. G. (2012). Atherosclerotic disease of the abdominal aorta and its branches: prognostic implications in patients with heart failure. *Heart failure reviews*, *17*(2), 229-239.

Boyle, K. L., Leech, E. (2012). A review of the pharmacology and clinical uses of pimobendan. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *22*(4), 398-408.

Braun, J. P., Lefebvre, H. P., & Watson, A. D. J. (2003). Creatinine in the dog: a review. Veterinary Clinical Pathology, 32(4), 162-179.

Braun, J. P., Lefebvre, H. P., & Watson, A. D. J. (2003). Creatinine in the dog: a review. *Veterinary Clinical Pathology*, *32*(4), 162-179.

Braunwald, E. (2008). Biomarkers in heart failure. *New England Journal of Medicine*, *358*(20), 2148-2159.

Brown, D. J., Rush, J. E., MacGregor, J., Ross Jr, J. N., Brewer, B., & Rand, W. M. (2003). M-mode echocardiographic ratio indices in normal dogs, cats, and horses: a novel quantitative method. *Journal of veterinary internal medicine*, *17*(5), 653-662.

Brown, N. J., & Vaughan, D. E. (1998). Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Circulation, 97(14), 1411 1420.

Brown, S., Atkins, C., Bagley, R., Carr, A., Cowgill, L., Davidson, M., ... & Stepien, R. (2007). Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of veterinary internal medicine*, *21*(3), 542-558.

Buchanan, J.W. & Bucheler, J. (1995). Vertebral Scale System To Measure Canine Heart Size İn Radiographs. *Journal Of The American Veterinary Medical Association, 206*, 194-199.

Bulsara, K. G., & Cassagnol, M. (2021). Amlodipine. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

Butler, J., Anker, S. D., & Packer, M. (2019). Redefining heart failure with a reduced ejection fraction. *Jama*, *322*(18), 1761-1762.

Caivano, D., Rishniw, M., Birettoni, F., Patata, V., Giorgi, M. E., Dei, K., & Porciello, F. (2018). Right ventricular outflow tract fractional shortening: an echocardiographic index of right ventricular systolic function in dogs with pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Cardiology*, *20*(5), 354-363.

Caivano, D., Rishniw, M., Patata, V., Giorgi, M. E., Birettoni, F., & Porciello, F. (2016). Left atrial deformation and phasic function determined by 2-dimensional speckle tracking echocardiography in healthy dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, *18*(2), 146-155.

Calderón-Olaguivel, K. L., Wolf, M., Brüler, B. C., Silva, V. B., & Sousa, M. G. (2021). P-Wave Terminal Force in Dogs With Myxomatous Mitral Valve Disease. Topics in Companion Animal Medicine, 44, 100531.

Cardinale, L., Priola, A. M., Moretti, F., & Volpicelli, G. (2014). Effectiveness of chest radiography, lung ultrasound and thoracic computed tomography in the diagnosis of congestive heart failure. *World journal of radiology*, *6*(6), 230.

Carrara, S. (2017). *Towards new efficient nanostructured hybrid materials for ECL applications* (Doctoral dissertation, Strasbourg)

Carvalho, C. F. (2009). Ultrassom doppler renal. *Ultrassonografia Doppler em pequenos animais. São Paulo: Roca*, 71-83.

Catalano, D., Caruso, G., DiFazzio, S., Carpinteri, G., Scalisi, N., & Trovato, G. M. (1998). Portal vein pulsatility ratio and heart failure. *Journal of clinical ultrasound*, *26*(1), 27-31.

Charles, C. J., Rademaker, M. T., Scott, N. J., & Richards, A. M. (2020). Large animal models of heart failure: reduced vs. preserved ejection fraction. Animals, 10(10), 1906.

Chen, H. Y., Lien, Y. H., & Huang, H. P. (2016). Association of renal resistive index, renal pulsatility index, systemic hypertension, and albuminuria with survival in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *International journal of endocrinology*, *2016*.

Cheng, C. J., Mandour, A. S., Yoshida, T., Watari, T., Tanaka, R., & Matsuura, K. (2022). Changes in renin-angiotensin-aldosterone system during cardiac remodeling after mitral valvuloplasty in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, *36*(2), 397-405.

Chetboul, V., & Tissier, R. (2012). Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, *14*(1), 127-148.

Chetboul, V., Daste, T., Gouni, V., Concordet, D., Trehiou-Sechi, E., Serres, F., ... & Lefebvre, H. P. (2012). Renal resistive index in 55 dogs with degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *26*(1), 101-108.

Chetboul, V., Serres, F., Gouni, V., Tissier, R., & Pouchelon, J. L. (2007). Radial strain and strain rate by two-dimensional speckle tracking echocardiography and the tissue velocity based technique in the dog. *Journal of veterinary cardiology*, *9*(2), 69-81.

Chetboul, V., Tidholm, A., Nicolle, A., Sampedrano, C. C., Gouni, V., Pouchelon, J. L., ... & Concordet, D. (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.

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. *Journal of Veterinary Medical Science*, *79*(1), 41-46.

Chou, Y. Y., Ward, J. L., Barron, L. Z., Murphy, S. D., Tropf, M. A., Lisciandro, G. R., ... & DeFrancesco, T. C. (2021). Focused ultrasound of the caudal vena cava in dogs with cavitary effusions or congestive heart failure: A prospective, observational study. *Plos one*, *16*(5), e0252544.

Cianci, R., Martina, P., Cianci, M., Lavini, R., Stivali, G., Di Donato, D., ... & Barbano, B. (2010). Ischemic nephropathy: proteinuria and renal resistance index could suggest if revascularization is recommended. *Renal Failure*, *32*(10), 1167-1171.

Civelek, T., Haydardedeoğlu, A.E., Çolakoğlu, E.Ç., Alihosseini, H. (2017). Kedi Ve Köpeklerde Klinik Pratikte Ekokardiyografi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Tic. Ltd. Şti.

Cobb, M. (2012). Pathophysiology of heart failure. *In Practice*, *34*, 2.

Cole, R., & Hespel, A. M. (2020). Ultrasound: Physical Principles of Ultrasound Imaging. *Feline Diagnostic Imaging*, 27-35.

Converse, M. P., Sobhanian, M., Taber, D. J., Houston, B. A., Meadows, H. B., & Uber, W. E. (2019). Effect of angiotensin II inhibitors on gastrointestinal bleeding in patients with left ventricular assist devices. *Journal of the American College of Cardiology*, *73*(14), 1769-1778.

Cortadellas, O., del Palacio, M. J. F., 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.

Cunningham, P. N., Dyanov, H. M., Park, P., Wang, J., Newell, K. A., & Quigg, R. J. (2002). Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney. *The Journal of Immunology*, *168*(11), 5817-5823.

Cuspidi, C., Rescaldani, M., & Sala, C. (2013). Prevalence of echocardiographic left-atrial enlargement in hypertension: a systematic review of recent clinical studies. *American journal of hypertension*, *26*(4), 456-464.

D'Souza, S. P., Davis, M., & Baxter, G. F. (2004). Autocrine and paracrine actions of natriuretic peptides in the heart. *Pharmacology & therapeutics*, *101*(2), 113-129.

Damman, K., Voors, A. A., Hillege, H. L., Navis, G., Lechat, P., van Veldhuisen, D. J., ... & CIBIS-2 Investigators and Committees. (2010). Congestion in chronic systolic heart failure is related to renal dysfunction and increased mortality. *European journal of heart failure*, *12*(9), 974-982.

Davila, D. F., Núñez, T. J., Odreman, R., & de Dávila, C. A. M. (2005). Mechanisms of neurohormonal activation in chronic congestive heart failure: pathophysiology and therapeutic implications. *International journal of cardiology*, *101*(3), 343-346.

de Gonzalez, A. K. K., & Lefkowitch, J. H. (2017). Heart disease and the liver: pathologic evaluation. *Gastroenterology Clinics*, *46*(2), 421-435.

De Madron, E., Chetboul, V., & Bussadori, C. (2015). *Clinical echocardiography of the dog and cat*. Elsevier Health Sciences.

Demirtaş, S., Karaboğa, İ., & Karaca, T. (2016). Natriüretik Peptitler. *International Journal of Basic and Clinical Medicine*, *2*(3), 157-164.

Dhaun, N., Goddard, J., Webb, D. (2006). The endothelin system and its antagonism in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, *17*(4), 943-955.

Di Lullo, L., Floccari, F., Granata, A., D'Amelio, A., Rivera, R., Fiorini, F., ... & Timio, M. (2012). Ultrasonography: Ariadne's thread in the diagnosis of the cardiorenal syndrome. *Cardiorenal medicine*, *2*(1), 11-17.

Dominique, P., Marc-André, D. (2008). Atlas of small animal ultrasonography.

Doulias, P. T., Tenopoulou, M., Greene, J. L., Raju, K., & Ischiropoulos, H. (2013). Nitric oxide regulates mitochondrial fatty acid metabolism through reversible protein S-nitrosylation. *Science signaling*, *6*(256), rs1-rs1.

Drazner, M. H., Rame, J. E., Marino, E. K., Gottdiener, J. S., Kitzman, D. W., Gardin, J. M., ... & Siscovick, D. S. (2004). Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study. *Journal of the American College of Cardiology*, *43*(12), 2207-2215.

Duerinckx, A. J., Grant, E. G., Perrella, R. R., Szeto, A., & Tessler, F. N. (1990). The pulsatile portal vein in cases of congestive heart failure: correlation of duplex Doppler findings with right atrial pressures. *Radiology*, *176*(3), 655-658.

Dukes-McEwan, J., Borgarelli, M., Tidholm, A., Vollmar, A. C., Häggström, J., & ESVC Taskforce for Canine Dilated Cardiomyopathy. (2003). Proposed guidelines for the diagnosis of canine idiopathic dilated cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology*, *5*(2), 7-19.

Dukes-McEwan, J., French, A. T., & Corcoran, B. M. (2002). Doppler echocardiography in the dog: measurement variability and reproducibility. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, *43*(2), 144-152.

Duman, C., & Erden, F. (2004). Birinci basamak sağlık hizmetlerine yönelik biyokimyasal laboratuvar verilerinin kısa yorumu. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, *13*(7), 256-262.

Dupont, M., Mullens, W., Tang, W. W. (2011). Impact of systemic venous congestion in heart failure. *Current heart failure reports*, *8*, 233-241.

Dupre, A., Vincent, S., & Iaizzo, P. A. (2005). Basic ECG theory, recordings, and interpretation. In *Handbook of cardiac anatomy, physiology, and devices* (pp. 191-201). Humana Press.

Durham, H. E. (2017). Cardiology For Veterinary Technicians And Nurses. Wiley-Blackwell. 283-285.

Dursun, N. (2008). Systema Vasorum-Angiologia. Veteriner Anatomi II. Cilt. 12. Baskı, Medisan.

Dyce, K. M., Sack, W. O., & Wensing, C. J. G. (2009). *Textbook of veterinary anatomy-E-Book*. Elsevier Health Sciences.

Elshahed, M. A. (2020). Personal identity verification based ECG biometric using non-fiducial features. *International Journal of Electrical and Computer Engineering*, *10*(3), 3007.

Englar, R. E. (2019). *Common clinical presentations in dogs and cats*. John Wiley & Sons.

Estrada, A., & Chetboul, V. (2006). Tissue Doppler evaluation of ventricular synchrony. *Journal of Veterinary Cardiology*, *8*(2), 129-137.

Ettinger, S. J., Feldman, E. C., & Cote, E. (2017). chapter 36, Textbook of Veterinary Internal Medicine-eBook.Elsevier Health Sciences.

Ettinger, S. J., Suter, P.F. (1970). The Recognition Of Cardiac Disease And Congestive Heart Failure. In: Ettinger SF, Duter PF. Canine Cardiology. Philadelphia, PA: WB Saunders.

Evans, H. E. (1993). Miller's Anatomy of the Dog. Edition 3, Philadelphia, WB Saunders. 586-716.

Fadel, B. M., Alassas, K., Husain, A., Dahdouh, Z., & Di Salvo, G. (2015). Spectral Doppler of the hepatic veins in noncardiac diseases: what the echocardiographer should know. *Echocardiography*, *32*(9), 1424-1427.

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.

Ferasin, L., Crews, L., Biller, D. S., Lamb, K. E., & Borgarelli, M. (2013). Risk factors for coughing in dogs with naturally acquired myxomatous mitral valve disease. Journal of Veterinary Internal Medicine, 27(2), 286-292.

Ferreira, J. P., Rossignol, P., & Zannad, F. (2019). Renin-angiotensin-aldosterone system and kidney interactions in heart failure. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system*, *20*(4), 1470320319889415.

Finn-Bodner, S. T. (1995). The kidneys, Veterinary Ultrasound, PA, Williams & Wilkins, Media. 156-199.

Fitton, A., & Brogden, R. N. (1994). Pimobendan. *Drugs & aging*, *4*(5), 417-441.

Foley, R. N., Parfrey, P. S., & Sarnak, M. J. (1998). Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*, *32*(5), S112-S119.

Ford, R. M., Book, W., & Spivey, J. R. (2015). Liver disease related to the heart. *Transplantation Reviews*, *29*(1), 33-37.

Fortea, J. I., Puente, Á., Cuadrado, A., Huelin, P., Pellón, R., González Sánchez, F. J., ... & Fábrega, E. (2020). Congestive hepatopathy. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(24), 9420.

Francis, G. S. (2001). Pathophysiology of chronic heart failure. *The American journal of medicine*, *110*(7), 37-46.

Freeman, L. M., Rush, J. E., & Markwell, P. J. (2006). Effects of dietary modification in dogs with early chronic valvular disease. *Journal of veterinary internal medicine*, *20*(5), 1116-1126.

Freire, L., Rahal, S. C., Santos, I. F. C., Teixeira, C. R., Inamassu, L. R., & Mamprim, M. J. (2015). Renal resistive index of adult healthy dogs submitted to short-term whole-body vibration exercise. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*, *10*(11), 797-802.

Fruechte, D., & Zwiebel, W. J. (1992). Anatomy and normal Doppler signature of abdominal vessels. *Introduction to vascular ultrasonography. New York: WB Saunders*.

Fuentes, L., Johnson, L. R., & Dennis, S. (2010). *BSAVA Manual of canine and feline cardiorespiratory medicine*. British Small Animal Veterinary Association.

Fuentes, L., Johnson, L. R., & Dennis, S. (2010). *BSAVA Manual of canine and feline cardiorespiratory medicine*. British Small Animal Veterinary Association.

Fuentes, V. L., & Wilkie, L. J. (2017). Asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy: diagnosis and therapy. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, *47*(5), 1041-1054.

Fujimoto, S., & Matsuda, T. (1990). Effects of pimobendan, a cardiotonic and vasodilating agent with phosphodiesterase inhibiting properties, on isolated arteries and veins of rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *252*(3), 1304-1311.

Fung, H. L. (2004). Biochemical mechanism of nitroglycerin action and tolerance: is this old mystery solved?. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, *44*, 67-85.

Garcia, J. (2012). Respiratory. Small Animal Internal Medicine For Veterinary Technicians And Nurses, 137-159.

Georgiev, G. I., Raychev, I., Mehandzhiyski, N., Hristakiev, L., Georgiev, G. D., & Sapundzhiev, E. (2018). Morphological studies of the canine hepatic portal system. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, *21*(4).

Giallourakis, C. C., Rosenberg, P. M., & Friedman, L. S. (2002). The liver in heart failure. *Clinics in liver disease*, *6*(4), 947-967.

Gidlewski, J., & Petrie, J. P. (2005). Therapeutic pericardiocentesis in the dog and cat. *Clinical techniques in small animal practice*, *20*(3), 151-155.

Giordano, F. J. (2005). Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *The Journal of clinical investigation*, *115*(3), 500-508.

Goncalvesova, E., Lesny, P., Luknar, M., Solik, P., & Varga, I. (2010). Changes of portal flow in heart failure patients with liver congestion. *Bratisl Lek Listy*, *111*(12), 635-639.

Gonul, R., Koenhemsi, L., Bayrakal, A., Yildiz, K., Bahceci, T., Or, M. E., & Uysal, A. (2020). Hepatorenal arterial resistive and pulsatility indexes in dogs with ascites. Indian Journal of Animal Research, 54(3), 359-362.

Gordon, S. (2019). Cardiac therapeutics: pericardial disease. In *BSAVA Congress Proceedings 2019* (pp. 168-169). BSAVA Library.

Gordon, S. G., Saunders, A. B., & Wesselowski, S. R. (2017). Asymptomatic canine degenerative valve disease: current and future therapies. Veterinary Clinics: Small Animal Practice, 47(5), 955-975.

Goutal, C. M., Keir, I., Kenney, S., Rush, J. E., & Freeman, L. M. (2010). Evaluation of acute congestive heart failure in dogs and cats: 145 cases (2007–2008). Journal of veterinary emergency and critical care, 20(3), 330-337.

Goutal, C. M., Keir, I., Kenney, S., Rush, J. E., & Freeman, L. M. (2010). Evaluation of acute congestive heart failure in dogs and cats: 145 cases (2007–2008). Journal of veterinary emergency and critical care, 20(3), 330 337.

Grant, A. O. (2009). Cardiac ion channels. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, *2*(2), 185-194.

Gugjoo, M. B., Hoque, M., Saxena, A. C., Zama, M. M. S., & Amarpal, A. (2013). Vertebral scale system to measure heart size in dogs in thoracic radiographs. *Adv. Anim. Vet. Sci*, *1*(1), 1-4.

Gugjoo, M. B., Hoque, M., Saxena, A. C., Zama, M. S., & Dey, S. (2014). Reference values of M-mode echocardiographic parameters and indices in conscious Labrador Retriever dogs. *Iranian journal of veterinary research*, *15*(4), 341.

Guglielmini, C., & Diana, A. (2015). Thoracic radiography in the cat: identification of cardiomegaly and congestive heart failure. *Journal of Veterinary Cardiology*, *17*, S87-S101.

Guglielmini, C., Diana, A., Pietra, M., Di Tommaso, M., & Cipone, M. (2009). Use of the vertebral heart score in coughing dogs with chronic degenerative mitral valve disease. Journal of Veterinary Medical Science, 71(1), 9 13.

Gupta, P., Bhardwaj, H. R., Gupta, A. K., Sharma, A., Nashiruddllah, N., & Kushwaha, R. B. (2022). Duplex doppler evaluation of distal intrarenal arteries in urinary tract diseases of dogs. *Indian Journal of Veterinary Surgery*, *43*(1), 46-49.

Häggström, 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.

Hall, J. A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Almes, K., & Jewell, D. E. (2016). Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine in dogs with naturally occurring chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *30*(3), 794-802.

Hamlin, R. L. (1999). Pathophysiology of the failing heart. *Textbook of Canine and Feline Cardiology. Philadelphia: WB Saunders*, 205-215.

Hasan, M., & Tushar, F. I. (2018). Quantification of Trabeculae Inside the Heart from MRI Using Fractal Analysis. *arXiv preprint arXiv:1810.04637*.

Hekmat, R., & Mohebi, M. (2016). Comparison of serum creatinine, cystatin C, and neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury occurrence according to risk, injury, failure, loss, and end-stage criteria classification system in early after living kidney donation. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, *27*(4), 659.

Henrion, J. (2012). Hypoxic hepatitis. *Liver International*, *32*(7), 1039-1052.

Hertzer, J., Gordon, S., & Wesselowski, S. (2022). Effects of recording device, body position, electrode placement, and sedation on electrocardiogram intervals in dogs. The Veterinary Journal, 288, 105885.

Hillege, H. L., Nitsch, D., Pfeffer, M. A., Swedberg, K., McMurray, J. J., Yusuf, S., ... & van Veldhuisen, D. J. (2006). Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*, *113*(5), 671-678.

Hilscher, M., & Sanchez, W. (2016). Congestive hepatopathy. *Clinical Liver Disease*, *8*(3), 68.

Hochholzer, W., Morrow, D. A., & Giugliano, R. P. (2010). Novel biomarkers in cardiovascular disease: update 2010. *American heart journal*, *160*(4), 583-594.

Hoffmann, K. L., Wood, A. K., & Kirby, A. C. (1997). Use of Doppler ultrasonography to evaluate renal arterial blood flow in horses. *American journal of veterinary research*, *58*(7), 697-701.

Holland, M., Hudson, J., Bao, Y., & Gaillard, P. (2020). Aortic to caudal vena cava ratio measurements using abdominal ultrasound are increased in dogs with confirmed systemic hypertension. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, *61*(2), 206-214.

Hori, M., & Okamoto, H. (2012). Heart rate as a target of treatment of chronic heart failure. Journal of cardiology, 60(2), 86-90.

Hosten, A. O. (1990). BUN and Creatinine. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition*.

Höllmer, M., Willesen, J. L., Tolver, A., & Koch, J. (2017). Left atrial volume and function in dogs with naturally occurring myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, *19*(1), 24-34.

Hrdlička, J., Neckář, J., Papoušek, F., Husková, Z., Kikerlová, S., Vaňourková, Z., ... & Kolář, F. (2019). Epoxyeicosatrienoic acid-based therapy attenuates the progression of postischemic heart failure in normotensive sprague-dawley but not in hypertensive ren-2 transgenic rats. *Frontiers in Pharmacology*, *10*, 159.

Hunt, S. A., Baker, D. W., Chin, M. H., Cinquegrani, M. P., Feldmanmd, A. M., ... & Smith Jr, S. C. (2001). ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation*, *104*(24), 2996-3007.

Iacoviello, M., Monitillo, F., Leone, M., Citarelli, G., Doronzo, A., Antoncecchi, V., ... & Ciccone, M. M. (2017). The renal arterial resistance index predicts worsening renal function in chronic heart failure patients. Cardiorenal medicine, 7(1), 42-49.

Ikeda, Y., Ishii, S., Yazaki, M., Fujita, T., Iida, Y., Kaida, T., ... & Ako, J. (2018). Portal congestion and intestinal edema in hospitalized patients with heart failure. *Heart and Vessels*, *33*(7), 740-751.

Itami, T., Hanazono, K., Makita, K., Yamashita, K. (2022). Cardiovascular effects of intravenous pimobendan in dogs with acute respiratory acidosis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *32*(3), 341-349.

Itkin, M., Rockson, S. G., & Burkhoff, D. (2021). Pathophysiology of the lymphatic system in patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*, *78*(3), 278-290.

Ivanova, M. D., Gregoraszczuk, E. L., Augustowska, K., Kolodziejczyk, J., Mollova, M. V., & Kehayov, I. R. (2003). Localization of atrial natriuretic peptide in pig granulosa cells isolated from ovarian follicles of various size. *Reproductive biology*, *3*(2), 173-181.

Jalal, S., Sofi, F. A., Abass, S. M., Alai, M. S., Bhat, M. A., Rather, H. A., ... & Siddiqi, M. A. (2010). Effect of amlodipine and lisinopril on microalbuminuria in patients with essential hypertension: A prospective study. *Indian Journal of Nephrology*, *20*(1), 15.

Jensen, G., Bardelli, M., Volkmann, R., Caidahl, K., Rose, G., & Aurell, M. (1994). Renovascular resistance in primary hypertension: experimental variations detected by means of Doppler ultrasound. *Journal of hypertension*, *12*(8), 959-964.

Jepsen-Grant, K., Pollard, R. E., & Johnson, L. R. (2013). Vertebral heart scores in eight dog breeds. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, *54*(1), 3-8.

Jie, K. E., Verhaar, M. C., Cramer, M. J. M., Van Der Putten, K., Gaillard, C. A., Doevendans, P. A., ... & Braam, B. (2006). Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: cellular mechanisms on the cardiorenal connectors. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, *291*(5), F932-F944.

Jose, P., Skali, H., Anavekar, N., Tomson, C., Krumholz, H. M., Rouleau, J. L., ... & Solomon, S. D. (2006). Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. *Journal of the American Society of Nephrology*, *17*(10), 2886-2891.

Joynt, L. K., Platt, J. F., Rubin, J. M., Ellis, J. H., & Bude, R. O. (1995). Hepatic artery resistance before and after standard meal in subjects with diseased and healthy livers. *Radiology*, *196*(2), 489-492.

Jung, H. B., Kang, M. H., & Park, H. M. (2018). Evaluation of serum neutrophil gelatinase–associated lipocalin as a novel biomarker of cardiorenal syndrome in dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, *30*(3), 386-391.

Kalogeropoulos, A. P., Thankachen, J., Butler, J., & Fang, J. C. (2020). Diuretic and renal effects of spironolactone and heart failure hospitalizations: a TOPCAT Americas analysis. *European Journal of Heart Failure*, *22*(9), 1600-1610.

Kanno, N., Kuse, H., Kawasaki, M., Hara, A., Kano, R., & Sasaki, Y. (2007). Effects of pimobendan for mitral valve regurgitation in dogs. Journal of veterinary medical science, 69(4), 373-377.

Kanno, N., Kuse, H., Kawasaki, M., Hara, A., Kano, R., & Sasaki, Y. (2007). Effects of pimobendan for mitral valve regurgitation in dogs. *Journal of veterinary medical science*, *69*(4), 373-377.

Kantrowitz, B. M., Nyland, T. G., & Fisher, P. (1989). Estimation of portal blood flow using duplex real-time and pulsed Doppler ultrasound imaging in the dog. *Veterinary Radiology*, *30*(5), 222-226.

Kato, M., Tohyama, K., Ohya, T., Hirayama, A. (2017). Clinical effects of adding tolvaptan to intravenous furosemide in patients with congestive heart failure. *Research in Cardiovascular Medicine*, *6*(4), 14.

Kavoliuniene, A., Vaitiekiene, A., & Cesnaite, G. (2013). Congestive hepatopathy and hypoxic hepatitis in heart failure: a cardiologist's point of view. *International journal of cardiology*, *166*(3), 554-558.

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.

Kemp, C. D., & Conte, J. V. (2012). The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology*, *21*(5), 365-371.

Khashab, M., Tector, A. J., & Kwo, P. Y. (2007). Epidemiology of acute liver failure. *Current gastroenterology reports*, *9*(1), 66-73.

Khullar, S., Bjorkman, D. J., & Tolman, K. G. (1995). Clinical perspective: The importance of imaging in diffuse liver disease and hepatic vascular disorders. In *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* (Vol. 16, No. 1, pp. 2-7). WB Saunders.

Kim, J. H., & Park, H. M. (2015). Usefulness of conventional and tissue Doppler echocardiography to predict congestive heart failure in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *29*(1), 132-140.

Kim, J. H., Park, C., Ko, K. J., Kang, B. T., Jung, D. I., Kim, J. W., ... Park, H. M. (2006). Primary Dilated Cardiomyopathy in a Miniature Pinscher Dog. *Journal of Veterinary Clinics*, *23*(3), 349-354.

Kim, J., Kim, S., & Eom, K. (2017). Pulsed-wave Doppler ultrasonographic evaluation of hepatic vein in dogs with tricuspid regurgitation. Journal of Veterinary Science, 18(1), 73-79.

Kim, Y. S., Karisa, N., Jeon, W. Y., Lee, H., Kim, Y. C., Ahn, J. (2019). High-level production of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, as a calibrant of heart failure diagnosis, in Escherichia coli. *Applied microbiology and biotechnology*, *103*(12), 4779-4788.

Koenhemsi, L., Gönül, R., Bayrakal, A., SAKA, S. Ü., Or, M. E. (2019). Detection of normal renal and liver resistive and pulsative index measurements in kangal dogs. *Kocatepe Veterinary Journal*, *12*(3), 242-245.

Kopitko, C., Gondos, T., Fülöp, T., Medve, L. (2020). Reinterpreting renal hemodynamics: the importance of venous congestion and effective organ perfusion in acute kidney injury. *The American Journal of the Medical Sciences*, *359*(4), 193-205.

König, H. E., Bragulla, H., & Hans-Georg, H. G. (2020). *Veterinary anatomy of domestic mammals: textbook and colour atlas*. Schattauer Verlag.

Kraetschmer, S., Ludwig, K., Meneses, F., Nolte, I., & Simon, D. (2008). Vertebral heart scale in the beagle dog. *Journal of Small Animal Practice*, *49*(5), 240-243.

Kratky, V., Vanourkova, Z., Sykora, M., Bacova, B. S., Hruskova, Z., Kikerlova, S., Kopkan, L. (2021). AT1 receptor blocker, but not an ACE inhibitor, prevents kidneys from hypoperfusion during congestive heart failure in normotensive and hypertensive rats. *Scientific reports*, *11*(1), 1-15.

Kumar, A., Dey, S., Saxena, A. C., & Mahajan, S. (2018). Evaluation of add on effect of carvedilol on standard protocol of digoxin, frusemide and benazepril in the management of dilated cardiomyopathy in dogs. *Indian Journal of Animal Research*, *52*(4), 583-590.

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.

Lalande, S., & Johnson, B. D. (2008). Diastolic dysfunction: a link between hypertension and heart failure. *Drugs of today (Barcelona, Spain: 1998)*, *44*(7), 503.

Lamb, C. R., & Mahoney, P. N. (1994). Comparison of three methods for calculating portal blood flow velocity in dogs using duplex-Doppler ultrasonography. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, *35*(3), 190-194.

Lamb, C. R., Burton, C. A., & Carlisle, C. H. (1999). Doppler measurement of hepatic arterial flow in dogs: technique and preliminary findings. *Veterinary radiology & ultrasound*, *40*(1), 77-81.

Lamb, C. R., WRIGLEY, R. H., Simpson, K. W., Hijfte, M. F. V., Garden, O. A., Smyth, J. B. A., ... & White, R. N. (1996). Ultrasonographic diagnosis of portal vein thrombosis in four dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, *37*(2), 121-129.

Lambert, C., Halpert, J. R., Rouleau, J., Jutras, L., Leroyer, V., & Du Souich, P. (1991). Effect of congestive heart failure on the intrinsic metabolic capacity of the liver in the dog. *Drug metabolism and disposition*, *19*(5), 985-989.

Langhorn, R., & Willesen, J. L. (2016). Cardiac troponins in dogs and cats. *Journal of veterinary internal medicine*, *30*(1), 36-50.

Laribi, S., & Mebazaa, A. (2014). Cardiohepatic syndrome: liver injury in decompensated heart failure. *Current heart failure reports*, *11*(3), 236-240.

Laskary, A., Fonfara, S., Chambers, H., & O'Sullivan, M. L. (2022). Prospective clinical trial evaluating spironolactone in Doberman pinschers with congestive heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology*, *40*, 84-98.

Lautt, W. W. (2007). Regulatory processes interacting to maintain hepatic blood flow constancy: vascular compliance, hepatic arterial buffer response, hepatorenal reflex, liver regeneration, escape from vasoconstriction. *Hepatology Research*, *37*(11), 891-903.

Le Roy, B., Dupré, A., Gallon, A., Chabrot, P., Gagnière, J., & Buc, E. (2018). Liver hypertrophy: underlying mechanisms and promoting procedures before major hepatectomy. *Journal of Visceral Surgery*, *155*(5), 393-401.

Lemmer, A., VanWagner, L. B., & Ganger, D. (2018). Assessment of advanced liver fibrosis and the risk for hepatic decompensation in patients with congestive hepatopathy. *Hepatology*, *68*(4), 1633-1641.

Liang, K. V., Williams, A. W., Greene, E. L., & Redfield, M. M. (2008). Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Critical care medicine*, *36*(1), S75-S88.

Lisciandro, G. R. (Ed.). (2014). *Focused ultrasound techniques for the small animal practitioner*. John Wiley & Sons.

Liu, J. X., Uppal, S., & Patel, V. (2019). Management of acute hypertensive heart failure. *Heart Failure Clinics*, *15*(4), 565-574.

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.

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.

Lloyd-Jones, D. M., Larson, M. G., Leip, E. P., Beiser, A., D'agostino, R. B., Kannel, W. B., ... & Levy, D. (2002). Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*, *106*(24), 3068-3072.

Lombard, C.W., Spencer, C.P. (2005). Correlation of radiographic, echocardiographic, and electrocardiographic signs of left heart enlargement in dogs with mitral regurgitation. *Veterinary Radiology*, *26*(3), 89-97.

Lorin, J., Guilland, J. C., Stamboul, K., Guenancia, C., Cottin, Y., Rochette, L., Zeller, M. (2017). Increased symmetric dimethylarginine level is associated with worse hospital outcomes through altered left ventricular ejection fraction in patients with acute myocardial infarction. *PLoS One*, *12*(1), e0169979.

Louis, T., & Waugh, A. (2002). Veterinary Physiology and Applied Anatomy, A text book for Veterinary Nurses and Technicians.

Lubas, A., Kade, G., & Niemczyk, S. (2014). Renal resistive index as a marker of vascular damage in cardiovascular diseases. International Urology and Nephrology, 46(2), 395-402.

Lucina, S. B., Sarraff-Lopes, A. P., & Sousa, M. G. (2017). Use of focus assessed transthoracic echocardiography (FATE) in the veterinary emergency room. *Ciência Rural*, *47*.

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.

Mant, J., Doust, J., Roalfe, A., Barton, P., Cowie, M. R., Glasziou, P., ... & Hobbs, F. D. (2009). Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health technology assessment (Winchester, England)*, *13*(32), 1-207.

Marra, F., DeFranco, R., Grappone, C., Milani, S., Pinzani, M., Pellegrini, G., ... & Gentilini, P. (1998). Expression of the thrombin receptor in human liver: up-regulation during acute and chronic injury. *Hepatology*, *27*(2), 462-471.

Martano, M., Boston, S., Morello, E., & Withrow, S. J. (2012). Respiratory Tract And Thorax. Veterinary Surgical Oncology, 273-328.

Martin M. (2007). Small Animal Ecgs: An Introductory Guide, Wiley- Blackwell, 2nd Edition, 4-8.

Martin, M. (2015). *Small animal ECGs: an introductory guide*. John Wiley & Sons.

Martin, M. W. S., Stafford Johnson, M. J., & Celona, B. (2009). Canine dilated cardiomyopathy: a retrospective study of signalment, presentation and clinical findings in 369 cases. *Journal of Small Animal Practice*, *50*(1), 23-29.

Martinelli, E., Locatelli, C., Bassis, S., Crosara, S., Paltrinieri, S., Scarpa, P., ... & Brambilla, P. (2016). Preliminary investigation of cardiovascular–renal disorders in dogs with chronic mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *30*(5), 1612-1618.

Mashiro, I. W. A. O., Nelson, R. R., Cohn, J. N., & Franciosa, J. A. (1976). Ventricular dimensions measured noninvasively by echocardiography in the awake dog. *Journal of applied physiology*, *41*(6), 953-959.

Mathew, L., & Katz, S. D. (1998). Calcium sensitising agents in heart failure. *Drugs & aging*, *12*(3), 191-204.

Matos, J. M., & Glaus, T. M. (2010). Medical treatment of canine heart failure. *Companion Animal Practice*, *20*, 171.

Mattoon, J. S., Sellon, R. K., & Berry, C. R. (2020). *Small Animal Diagnostic Ultrasound E-Book*. Elsevier Health Sciences.

Meola, M., Nalesso, F., Petrucci, I., Samoni, S., & Ronco, C. (2016). Clinical scenarios in acute kidney injury: pre-renal acute kidney injury. *Ultrasound Imaging in Acute and Chronic Kidney Disease*, *188*, 21-32.

MERAL, Y., BAKIREL, U., & ÇAKIROĞLU, D (2007). Echocardiographic Diagnosis of Heartworm Disease (Dirofilaria immitis) in a Dog. Journal of Istanbul Veterinary Sciences, (3), 1-10.

Meyer, T. W., & Hostetter, T. H. (2007). Uremia. *New England Journal of Medicine*, *357*(13), 1316-1325.

Miftode, R. S., Şerban, I. L., Timpau, A. S., Miftode, I. L., Ion, A., Buburuz, A. M., ... & Costache, I. I. (2019). Syndecan-1: A review on its role in heart failure and chronic liver disease patients' assessment. *Cardiology Research and Practice*, *2019*.

Mingarelli, M. (2016). The cardiovascular system renal regulation. *Nephrology@ Point of Care*, *2*(1), pocj-5000201.

Miño, N., Espino, L., & Barreiro, A. (2008). Effects of medetomidine on Doppler variables of major abdominal arteries in normal dogs. *Veterinary research communications*, *32*(2), 175-186.

Mitchell, S. K., Toal, R. L., Daniel, G. B., & Rohrbach, B. W. (1998). Evaluation of renal hemodynamics in awake and isoflurane-anesthetized cats with pulsed-wave Doppler and quantitative renal scintigraphy. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, *39*(5), 451-458.

Mizuno, M., Yamano, S., Chimura, S., Hirakawa, A., Takusagawa, Y., Sawada, T., ... & Uechi, M. (2017). Efficacy of pimobendan on survival and reoccurrence of pulmonary edema in canine congestive heart failure. Journal of Veterinary Medical Science, 79(1), 29-34.

Mochel, J. P., Peyrou, M., Fink, M., Strehlau, G., Mohamed, R., Giraudel, J. M., ... & Danhof, M. (2013). Capturing the dynamics of systemic renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) peptides heightens the understanding of the effect of benazepril in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, *36*(2), 174-180.

Mohapatra, S., Das, S., Mahapatra, A. P. K., Priyadarsini, L., Patra, R., Dalai, N., & Jena, G. R. (2022). Electrocardiographic abnormalities in dogs suffering from ascites of cardiac origin. The Pharma Innovation Journal, 11(8S), 1567-1570.

Mohapatra, S., Das, S., Mahapatra, A. P. K., Priyadarsini, L., Patra, R., Dalai, N., & Jena, G. R. (2022). Electrocardiographic abnormalities in dogs suffering from ascites of cardiac origin. The Pharma Innovation Journal, 11(8S), 1567-1570.

Morales, M., Ynaraja, E., & Montoya, J. A. (2001). Dilated cardiomyopathy in Presa canario dogs: ECG findings. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, *48*(10), 577-580.

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. *The Veterinary Journal*, *263*, 105518.

Morita, T., Nakamura, K., Osuga, T., Yokoyama, N., Khoirun, N., Morishita, K., ... & Takiguchi, M. (2017). The repeatability and characteristics of right ventricular longitudinal strain imaging by speckle-tracking echocardiography in healthy dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, *19*(4), 351-362.

Mostafa, A. A., & Berry, C. R. (2017). Radiographic assessment of the cardiac silhouette in clinically normal large-and small-breed dogs. *American journal of veterinary research*, *78*(2), 168-177.

Mullens, W., Abrahams, Z., Francis, G. S., Sokos, G., Taylor, D. O., Starling, R. C., ... & Tang, W. W. (2009). Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, *53*(7), 589-596.

Munagala, V. K., Hart, C. Y., Burnett Jr, J. C., Meyer, D. M., & Redfield, M. M. (2005). Ventricular structure and function in aged dogs with renal hypertension: a model of experimental diastolic heart failure. *Circulation*, *111*(9), 1128-1135.

Murray, J. F. (2011). Pulmonary edema: pathophysiology and diagnosis. *The International journal of tuberculosis and lung disease*, *15*(2), 155-160.

Nabity, M. B., Lees, G. E., Boggess, M. M., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., ... & Relford, R. (2015). Symmetric dimethylarginine assay validation, stability, and evaluation as a marker for the early detection of chronic kidney disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *29*(4), 1036-1044.

Nakayama, T., Nishijima, Y., Miyamoto, M., & Hamlin, R. L. (2007). Effects of 4 classes of cardiovascular drugs on ventricular function in dogs with mitral regurgitation. *Journal of veterinary internal medicine*, *21*(3), 445-450.

Natanzon, A., Kronzon, I. (2009). Pericardial and pleural effusions in congestive heart failure—anatomical, pathophysiologic, and clinical considerations. *The American journal of the medical sciences*, *338*(3), 211-216.

Naylor, J. M., Yademuk, L. M., Pharr, J. W., & Ashbumer, J. S. (2001). An assessment of the ability of diplomates, practitioners, and students to describe and interpret recordings of heart murmurs and arrhythmia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *15*(6), 507-515.

Nikolaou, M., Parissis, J., Yilmaz, M. B., Seronde, M. F., Kivikko, M., Laribi, S., ... & Mebazaa, A. (2013). Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *European heart journal*, *34*(10), 742-749.

Nishimura, R.A., Miller Jr, F.A., Callahan, M.J., Benassi, R.C., Seward, J.B., & Tajik, A.J. (1985). Doppler Echocardiography: Theory, İnstrumentation, Technique, And Application. *In Mayo Clinic Proceedings, 60*(5), 321-343. Elsevier

Njoroge, J. N., & Teerlink, J. R. (2020). Systolic time intervals in patients with heart failure: time to teach new dogs old tricks. *European Journal of Heart Failure*, *22*(7), 1183.

Novellas, R., de Gopegui, R. R., & Espada, Y. (2008). Increased renal vascular resistance in dogs with hepatic disease. *The Veterinary Journal*, *178*(2), 257-262.

Novellas, R., Espada, Y., & De Gopegui, R. R. (2007). Doppler ultrasonographic estimation of renal and ocular resistive and pulsatility indices in normal dogs and cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, *48*(1), 69-73.

Novellas, R., Ruiz De Gopegui, R., & Espada, Y. (2007). Effects of sedation with midazolam and butorphanol on resistive and pulsatility indices in healthy dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, *48*(3), 276-280.

Novellas, R., Ruiz de Gopegui, R., & Espada, Y. (2008). Determination of renal vascular resistance in dogs with diabetes mellitus and hyperadrenocorticism. Veterinary Record, 163(20), 592-595.

Nunez-Acevedo, B., Domínguez-Ortega, J., Rodríguez-Jiménez, B., Kindelan-Recarte, C., & Pérez-Fernández, M. A. (2018). Severe and rare adverse reaction to hydrochlorothiazide. *Revista alergia México*, *65*(4), 442-445

Nyland, T. G., & Fisher, P. E. (1990). Evaluation of experimentally induced canine hepatic cirrhosis using duplex Doppler ultrasound. *Veterinary Radiology*, *31*(4), 189-194.

O'Grady, M. R., & O'Sullivan, M. L. (2004). Dilated cardiomyopathy: an update. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, *34*(5), 1187-1207.

O'grady, M. R., Minors, S. L., O'sullivan, M. L., & Horne, R. (2008). Effect of pimobendan on case fatality rate in Doberman Pinschers with congestive heart failure caused by dilated cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *22*(4), 897-904.

O'Neal, W. T., Mazur, M., Bertoni, A. G., Bluemke, D. A., Al-Mallah, M. H., Lima, J. A., ... & Soliman, E. Z. (2017). Electrocardiographic predictors of heart failure with reduced versus preserved ejection fraction: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Journal of the American Heart Association*, *6*(6), e006023.

Ohta, H., Takagi, S., Murakami, M., Sasaki, N., Yoshikawa, M., Nakamura, K., ... & Takiguchi, M. (2009). Primary splenic torsion in a Boston terrier. *Journal of Veterinary Medical Science*, *71*(11), 1533-1535.

Oiıveria, P., & Mavropoulou, A. (2014). Advances in canine cardiology. *Veterinary Times*, *44*(24), 6-9.

Olgaard, K., Lewin, E., & Silver, J. (2011). Calcimimetics, vitamin D and ADVANCE in the management of CKD-MBD. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *26*(4), 1117-1119.

Olive, J., Javard, R., Specchi, S., Bélanger, M. C., Bélanger, C., Beauchamp, G., & Alexander, K. (2015). Effect of cardiac and respiratory cycles on vertebral heart score measured on fluoroscopic images of healthy dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *246*(10), 1091-1097.

Opie, L. H., & Messerli, F. H. (2001). The choice of first-line therapy: rationale for low-dose combinations of an angiotensin converting enzyme inhibitor and a diuretic. *Journal of hypertension. Supplement: Official Journal of the International Society of Hypertension*, *19*(3), S17-21.

Orvalho, J. (2012). Principles of Electrocardiography. Advanced Monitoring and Procedures for Small Animal Emergency and Critical Care, 82-88.

Orvalho, J. S., Cowgill, L. D. (2017). Cardiorenal syndrome: diagnosis and management. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, *47*(5), 1083-1102.

Ostergaard, M. V., Secher, T., Christensen, M., Salinas, C. G., Roostalu, U., Skytte, J. L., ... & Fink, L. N. (2021). Therapeutic effects of lisinopril and empagliflozin in a mouse model of hypertension-accelerated diabetic kidney disease. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, *321*(2), F149-F161.

Ouellet, M., Bélanger, M. C., Difruscia, R., & Beauchamp, G. (2009). Effect of pimobendan on echocardiographic values in dogs with asymptomatic mitral valve disease. *Journal of veterinary internal medicine*, *23*(2), 258-263.

Oyama, M. A. (2004). Advances in echocardiography. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, *34*(5), 1083-1104.

Oyama, M. A. (2015). Using cardiac biomarkers in veterinary practice. *Clinics in laboratory medicine*, *35*(3), 555-566.

Oyama, M. A., & Sisson, D. D. (2004). Cardiac troponin-I concentration in dogs with cardiac disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *18*(6), 831-839.

Oyama, M. A., Peddle, G. D., Reynolds, C. A., & Singletary, G. E. (2011). Use of the loop diuretic torsemide in three dogs with advanced heart failure. Journal of Veterinary Cardiology, 13(4), 287-292.

Oyama, M. A., Peddle, G. D., Reynolds, C. A., & Singletary, G. E. (2011). Use of the loop diuretic torsemide in three dogs with advanced heart failure. *Journal of Veterinary Cardiology*, *13*(4), 287-292.

Packer, M. (2001). Current role of beta-adrenergic blockers in the management of chronic heart failure. *The American journal of medicine*, *110*(7), 81-94.

Parker, H. G., & Kilroy-Glynn, P. (2012). Myxomatous mitral valve disease in dogs: does size matter?. *Journal of Veterinary Cardiology*, *14*(1), 19-29.

Paulin, A., Schneider, M., Dron, F., & Woehrlé, F. (2016). A pharmacokinetic/pharmacodynamic model capturing the time course of torasemide-induced diuresis in the dog. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, *39*(6), 547-559.

Peddle, G. D., Singletary, G. E., Reynolds, C. A., Trafny, D. J., Machen, M. C., & Oyama, M. A. (2012). Effect of torsemide and furosemide on clinical, laboratory, radiographic and quality of life variables in dogs with heart failure secondary to mitral valve disease. Journal of Veterinary Cardiology, 14(1), 253-259.

Petersen, L. J., Petersen, J. R., Ladefoged, S. D., Mehlsen, J., & Jensen, H. Æ. (1995). The pulsatility index and the resistive index in renal arteries in patients with hypertension and chronic renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *10*(11), 2060-2064.

Petersen, L. J., Petersen, J. R., Talleruphuus, U., Ladefoged, S. D., Mehlsen, J., & Jensen, H. A. (1997). The pulsatility index and the resistive index in renal arteries. Associations with long-term progression in chronic renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*, *12*(7), 1376-1380.

Petric, A. D. (2015). Myxomatous mitral valve disease in dogs− An update and perspectives. *Maced. Vet. Rev*, *38*, 13-20.

Pipers, F. S. (1978). *Echocardiography in the horse*. The Ohio State University.

Poad, M. H., Manzi, T. J., Oyama, M. A., & Gelzer, A. R. (2020). Utility of radiographic measurements to predict echocardiographic left heart enlargement in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease. Journal of Veterinary Internal Medicine, 34(5), 1728-1733.

Poelzl, G., & Auer, J. (2015). Cardiohepatic syndrome. *Current heart failure reports*, *12*(1), 68-78.

Polichnowski, A. J., Griffin, K. A., Long, J., Williamson, G. A., & Bidani, A. K. (2013). Blood pressure-renal blood flow relationships in conscious angiotensin II-and phenylephrine-infused rats. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, *305*(7), F1074-F1084.

Popov, D., Krasteva, R., Ivanova, R., Mateva, L., & Krastev, Z. (2012). Doppler parameters of hepatic and renal hemodynamics in patients with liver cirrhosis. International journal of nephrology, 2012.

Pouchelon, J. L., Atkins, C. E., Bussadori, C., Oyama, M. A., Vaden, S. L., Bonagura, J. D., ... & Van Israël, N. (2015). Cardiovascular–renal axis disorders in the domestic dog and cat: a veterinary consensus statement. *Journal of small animal practice*, *56*(9), 537-552.

Priyanka, M., Jeyaraja, K., & Thirunavakkarasu, P. S. (2018). Abnormal renovascular resistance in dogs with diabetes mellitus: correlation with glycemic status and proteinuria. *Iranian Journal of Veterinary Research*, *19*(4), 304.

Prosek, R., & Ettinger, S. J. (2010). Biomarkers of cardiovascular disease. *Textbook of veterinary internal medicine*, 1187-1195.

Pugliese, N. R., Masi, S., & Taddei, S. (2020). The renin-angiotensin-aldosterone system: a crossroad from arterial hypertension to heart failure. *Heart Failure Reviews*, *25*(1), 31-42.

Rabozzi, R., Oricco, S., Meneghini, C., Bucci, M., & Franci, P. (2020). Evaluation of the caudal vena cava diameter to abdominal aortic diameter ratio and the caudal vena cava respiratory collapsibility for predicting fluid responsiveness in a heterogeneous population of hospitalized conscious dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, *82*(3), 337-344.

Raja, K., Kochhar, R., Sethy, P. K., Dutta, U., Bali, H. K., & Varma, J. S. (2004). An endoscopic study of upper-GI mucosal changes in patients with congestive heart failure. *Gastrointestinal endoscopy*, *60*(6), 887-893.

Reece, W. O., Erickson, H. H., Goff, J. P., & Uemura, E. E. (Eds.). (2015). *Dukes' physiology of domestic animals*. John Wiley & Sons.

Reynolds, C. A., Brown, D. C., Rush, J. E., Fox, P. R., Nguyenba, T. P., Lehmkuhl, L. B., ... & 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*(1), 193-202.

Richardson, P. (1996). Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation*, *93*, 841-842.

Rishniw, M., Corda, A., Spina, F., & Caivano, D. (2021). Two-dimensional echocardiographic measures of left ventricular dimensions agree with M-mode measurements in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, *33*, 69-75.

Ronco, C., Bellasi, A., Di Lullo, L. (2018). Cardiorenal syndrome: an overview. *Advances in chronic kidney disease*, *25*(5), 382-390.

Ronco, C., Cicoira, M., & McCullough, P. A. (2012). Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, *60*(12), 1031-1042.

Ronco, C., Haapio, M., House, A. A., Anavekar, N., & Bellomo, R. (2008). Cardiorenal syndrome. *Journal of the American college of cardiology*, *52*(19), 1527-1539.

Rossanese, M., Ferreira, A., & Maddox, T. W. (2019). Morphometric evaluation of the portal vein by means of abdominal computed tomographic angiography in dogs free of vascular anomalies. *American Journal of Veterinary Research*, *80*(1), 69-73.

Rush, J. E., Freeman, L. M., Fenollosa, N. K., & Brown, D. J. (2002). Population and survival characteristics of cats with hypertrophic cardiomyopathy: 260 cases (1990–1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *220*(2), 202-207.

Rutgers, H. C., Haywood, S., & Kelly, D. F. (1993). Idiopathic hepatic fibrosis in 15 dogs. *The Veterinary Record*, *133*(5), 115-118.

Sabbah, H. N., Zhang, K., Gupta, R. C., Xu, J., & Singh-Gupta, V. (2020). Effects of angiotensin-neprilysin inhibition in canines with experimentally induced cardiorenal syndrome. Journal of cardiac failure, 26(11), 987 997.

Safian, A. M., Menciotti, G., Lahmers, S. M., Jeong, H., Franchini, A., & Borgarelli, M. (2022). Performance of Different Echocardiographic Measurements of Left Atrial Size in Dogs by Observers with Different Levels of Experience. *Animals*, *12*(5), 625.

Sartor, R., Mamprim, M. J., Takahira, R. F., & de Almeida, M. F. (2010). Hemodynamic evaluation of the right portal vein in healthy dogs of different body weights. *Acta Veterinaria Scandinavica*, *52*(1), 1-5.

Sartor, R., Maprim, M. J., & Takahira, R. K. (2010). Morphometric evaluation, by ultrasonographic exam, of the portal vein, caudal vena cava and abdominal aorta in healthy dogs of different body weights. *Archives of Veterinary Science*, *15*(3).

Saunders, A. B., & Gordon, S. G. (2015). Heart Failure in Dogs. *Today's Vet Prac*, 23-28.

Saunders, H. M. (1991). Ultrasonography of the pancreas. *Probl Vet Med, 3*, 583-603.

Savarese, A., Probo, M., Locatelli, C., Zanzani, S. A., Gazzonis, A. L., Papa, M., & Brambilla, P. G. (2018). Reliability of symmetric dimethylarginine in dogs with myxomatous mitral valve disease as kidney biomarker. *Open Veterinary Journal*, *8*(3), 318-324.

Scheinfeld, M. H., Bilali, A., & Koenigsberg, M. (2009). Understanding the spectral Doppler waveform of the hepatic veins in health and disease. *Radiographics*, *29*(7), 2081-2098.

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.

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.

Sebastián-Marcos, P., Santarelli, G., Gómez, S., & Fernández-del Palacio, M. J. (2019). Canine leishmaniasis associated with pericardial effusion in a 4-year-old dog. *Journal of veterinary cardiology*, *23*, 32-37.

Seo, J., Matthewman, L., Xia, D., Wilshaw, J., Chang, Y. M., & Connolly, D. J. (2020). The gut microbiome in dogs with congestive heart failure: a pilot study. Scientific reports, 10(1), 1-9.

Sergeeva, I. A., & Christoffels, V. M. (2013). Regulation of expression of atrial and brain natriuretic peptide, biomarkers for heart development and disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, *1832*(12), 2403-2413.

Shah, S. C., & Sass, D. A. (2015). Cardiac hepatopathy: a review of liver dysfunction in heart failure. *Liver Res Open J*, *1*(1), 1-10.

Shaw, S. P., & Rush, J. E. (2007). Canine pericardial effusion: pathophysiology and cause. Compendıum On Contınuıng Educatıon For The Practısıng Veterınarıan-North Amerıcan Edıtıon-, 29(7), 400.

Shokeir, A. A., Nijman, R. J., El-Azab, M., & Provoost, A. P. (1997). Partial ureteral obstruction: effect of intravenous normal saline and furosemide upon the renal resistive index. *The Journal of urology*, *157*(3), 1074-1077.

Silva, V. B. C., Froes, T. R., Wolf, M., Lucina, S. B., & Sousa, M. G. (2022). Characterization of Doppler spectrum of hepatic veins in dogs with pulmonary hypertension. Research in Veterinary Science, 150, 131-136.

Silva, V. B. C., Rodrigues Froes, T., Gil, E. M. U., Wolf, M., Lucina, S. B., & Sousa, M. G. (2020). Characterization of Doppler spectrum of hepatic veins and correlation with structural and functional variables of the right ventricle in healthy dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, *34*(1), 45-52.

Silverberg, D. S., Wexler, D., Iaina, A., & Schwartz, D. (2006, July). The interaction between heart failure and other heart diseases, renal failure, and anemia. In *Seminars in nephrology, 26*(4), 296-306.

Simonetto, D. A., Yang, H. Y., Yin, M., de Assuncao, T. M., Kwon, J. H., Hilscher, M., ... & Shah, V. H. (2015). Chronic passive venous congestion drives hepatic fibrogenesis via sinusoidal thrombosis and mechanical forces. *Hepatology*, *61*(2), 648-659.

Sisson, D.D., (2010). Pathophysiology Of Heart Failure. In: Textbook Of Veterinary Internal Medicine, Elsevier Inc, St. Louis, 1143 – 1151.

Smith, F. W., Tilley, L. P., Oyama, M., & Sleeper, M. M. (2015). Manual of canine and feline cardiology-E-Book.

Smith, F. W., Tilley, L. P., Oyama, M., & Sleeper, M. M. (2015). *Manual of canine and feline cardiology*. Elsevier Health Sciences, 49-50.

Sokal, P., Jastrzębski, Z., Jaskulska, E., Sokal, K., Jastrzębska, M., Radzimiński, Ł., ... & Zieliński, P. (2013). Differences in blood urea and creatinine concentrations in earthed and unearthed subjects during cycling exercise and recovery. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, *2013*.

Sonya G. Gordon, DVM, DVSc, DACVIM (Cardiology); Risa Roland, DVM, DACVIM (2008). Managing End Stage Canine Heart Failure: Canine Hospice Care

Spodick, D. H. (1998). Pathophysiology of cardiac tamponade. *Chest*, *113*(5), 1372-1378.

Srivastava, M., Ahuja, A., Velhankar, R. D., Bihani, D. K., Chahar, A., Gaikwad, R. V., ... & Khangal, P. (2015). Cardio-renal syndrome in dilated cardiomyopathy of dogs. *Indian Journal of Canine Practice Volume*, *7*(2), 94.

Stanford, A. H., Reyes, M., Rios, D. R., Giesinger, R. E., Jetton, J. G., Bischoff, A. R., & McNamara, P. J. (2021). Safety, Feasibility, and Impact of Enalapril on Cardiorespiratory Physiology and Health in Preterm Infants with Systemic Hypertension and Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Journal of clinical medicine*, *10*(19), 4519.

Stern, J. A., Hinchcliff, K. W., & Constable, P. D. (2013). Effect of body position on electrocardiographic recordings in dogs. Australian veterinary journal, 91(7), 281-286.

Sturtz, R., & Asprea, L. (2012). *Anatomy and physiology for veterinary technicians and nurses: A clinical approach*. John Wiley & Sons.

Suhling, M., Arigovindan, M., Jansen, C., Hunziker, P., & Unser, M. (2005). Myocardial motion analysis from B-mode echocardiograms. *IEEE Transactions on image processing*, *14*(4), 525-536.

Surawicz, B., & Knilans, T. (2008). *Chou's electrocardiography in clinical practice: adult and pediatric*. Elsevier Health Sciences.

Suzuki, R., Matsumoto, H., Teshima, T., & Koyama, H. (2013). Clinical assessment of systolic myocardial deformations in dogs with chronic mitral valve insufficiency using two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Journal of Veterinary Cardiology*, *15*(1), 41-49.

Suzuki, S., Fukushima, R., Ishikawa, T., Hamabe, L., Aytemiz, D., Huai-Che, H., ... & Tanaka, R. (2011). The effect of pimobendan on left atrial pressure in dogs with mitral valve regurgitation. Journal of Veterinary Internal Medicine, 25(6), 1328-1333.

Swift, S. (2009). Canine congestive heart failure. *Veterinary Times*, *39*(12), 12-13.

Swift, S. (2017). Approach to incidental finding of a heart murmur in an adult dog or cat. In *BSAVA Congress Proceedings 2017*, 136-136.

Szalus-Jordanow, A., Lobaczewski, A., Sapierzynski, R., Czopowicz, M., Frymus, T. (2017). Concentric Left Ventricular Hypertrophy in a Dog Secondary to a Pheochromocytoma and Systemic Hypertension-Case Report. Cardio-respiratory Medicine & Surgery.

Szaluś-Jordanow, O., Stabińska-Smolarz, M., Czopowicz, M., Moroz, A., Mickiewicz, M., Łobaczewski, A., ... & Frymus, T. (2021). Focused Cardiac Ultrasound Examination as a Tool for Diagnosis of Infective Endocarditis and Myocarditis in Dogs and Cats. *Animals*, *11*(11), 3162.

Szatmari, V., Sótonyi, P., & VÖRÖS, K. (2001). Normal duplex Doppler waveforms of major abdominal blood vessels in dogs: a review. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, *42*(2), 93-107.

Szczepankiewicz, B., Paslawska, U., Paslawski, R., Gebarowski, T., Zasada, W., Michalek, M., & Noszczyk-Nowak, A. (2019). The urine podocin/creatinine ratio as a novel biomarker of cardiorenal syndrome in dogs due to degenerative mitral valve disease. *J Physiol Pharmacol*, *2*(10.26402).

Szczepankiewicz, B., Pasławska, U., Siwińska, N., Plens, K., & Pasławski, R. (2021). Evaluation of the diagnostic value of the renal resistive index as a marker of the subclinical development of cardiorenal syndrome in MMVD dogs. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, *22*(1), 1470320321995082.

Thangapandiyan, M., Mohanapriya, T., Balachandran, C., Jeyaraja, K., Arulanandam, K., & Sridhar, R. (2016). Study on pathomorphological changes in 21 cases of canine dilated cardiomyopathy. *Int. J. Sci Environ. Technol*, *5*(6), 46124617.

Thomas, W. P., Gaber, C. E., Jacobs, G. J., Kaplan, P. M., Lombard, C. W., Vet, M., ... & Moses, B. L. (1993). Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. *Journal of veterinary internal medicine*, *7*(4), 247-252.

Thrall, D. E. (2017). *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology-E-Book*. Elsevier Health Sciences.

Tidholm, A., & Jönsson, L. (2005). Histologic characterization of canine dilated cardiomyopathy. *Veterinary Pathology*, *42*(1), 1-8.

Tidholm, A., Häggström, J., & Hansson, K. (2005). Vasopressin, cortisol, and catecholamine concentrations in dogs with dilated cardiomyopathy. *American journal of veterinary research*, *66*(10), 1709-1717.

Tidholm, A., Häggström, J., Borgarelli, M., & Tarducci, A. (2001). Canine idiopathic dilated cardiomyopathy. Part I: aetiology, clinical characteristics, epidemiology and pathology. *The Veterinary Journal*, *162*(2), 92-107.

Tollefson, C. R., Seitz, M. A., Natalini, C. C., & Lee, A. M. (2022). Sildenafil does not have a significant effect on the portal vein velocity, cross-sectional area, and congestion index in the dog. Frontiers in Veterinary Science, 9.

Uesugi, M., Ojima, A., Taniguchi, T., Miyamoto, N., & Sawada, K. (2014). Low-density plating is sufficient to induce cardiac hypertrophy and electrical remodeling in highly purified human iPS cell-derived cardiomyocytes. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, *69*(2), 177-188.

Unger, T. (2002). The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. The American journal of cardiology, 89(2), 3-9.

Unger, T., & Li, J. (2004). The role of the rennin-angiotensin-aldosterone system in heart failure. *Journal of the renin angiotensin aldosterone system*, *5*, 7-10.

Vakili, B. A., Okin, P. M., & Devereux, R. B. (2001). Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *American heart journal*, *141*(3), 334-341.

Valente, C., Guglielmini, C., Domenech, O., Contiero, B., Zini, E., & Poser, H. (2020). Symmetric dimethylarginine in dogs with myxomatous mitral valve disease at various stages of disease severity. *Plos one*, *15*(9), e0238440.

Van Der Vleuten, P. A., Rasoul, S., Huurnink, W., van der Horst, I. C., Slart, R. H., Reiffers, S., ... & Zijlstra, F. (2008). The importance of left ventricular function for long-term outcome after primary percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovascular Disorders*, *8*(1), 1-7.

Vanderheyden, M., Bartunek, J., & Goethals, M. (2004). Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *European journal of heart failure*, *6*(3), 261-268.

Varshney, J. P. (2020). *Electrocardiography in Veterinary Medicine*. Springer Singapore.

Varshney, J. P., Deshmukh, V. V., & Chaudhary, P. S. (2011). Congestive Heart Failure in Dogs-A Prospective study. Intas Polivet, 12(2).

Vatnikov, Y. A., Rudenko, A. A., Usha, B. V., Kulikov, E. V., Notina, E. A., Bykova, I. A., ... & Zharov, A. N. (2020). Left ventricular myocardial remodeling in dogs with mitral valve endocardiosis. *Veterinary World*, *13*(4), 731.

Velarde, J. E. R. (2018). *Servet Uptdate: Insuficiencia cardíaca congestiva*. Servet.

Voigt, J. U., Pedrizzetti, G., Lysyansky, P., Marwick, T. H., Houle, H., Baumann, R., ... & Badano, L. P. (2015). Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, *16*(1), 1-11.

Walsh, C. R., Cupples, L. A., Levy, D., Kiel, D. P., Hannan, M., Wilson, P. W., & O'Donnell, C. J. (2002). Abdominal aortic calcific deposits are associated with increased risk for congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *American heart journal*, *144*(4), 733-739.

Wang, K. H. J. L. M. (2012). *Atlas of electrocardiography*. JP Medical Ltd.

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.

Ware, W. A., Bonagura, J. D., & Scansen, B. A. (2021). Exercise Intolerance. In Cardiovascular Disease in Companion Animals (pp. 189-194). CRC Press.

Ware, W. A., Cheney, A. B., & Murphy, S. (2021). Biventricular Pulsus Alternans in a Dog with Pulmonic Stenosis and Sepsis. *CASE: Cardiovascular Imaging Case Reports*, *5*(2), 105.

Waseem, N., & Chen, P. H. (2016). Hypoxic hepatitis: a review and clinical update. *Journal of clinical and translational hepatology*, *4*(3), 263.

Weemhoff, J. L., Woolbright, B. L., Jenkins, R. E., McGill, M. R., Sharpe, M. R., Olson, J. C., ... & Jaeschke, H. (2017). Plasma biomarkers to study mechanisms of liver injury in patients with hypoxic hepatitis. *Liver International*, *37*(3), 377-384.

Wells, S. M., & Sleeper, M. (2008). Cardiac troponins. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *18*(3), 235-245.

Wess, G. (2022). Screening for dilated cardiomyopathy in dogs. Journal of Veterinary Cardiology, 40, 51-68.

Wielicka, M., Neubauer-Geryk, J., Kozera, G., & Bieniaszewski, L. (2020). Clinical application of pulsatility index. *Medical Research Journal*, *5*(3), 201-210.

Williams, K., Hammond, H., & Pierce, K. V. (2022). High-output cardiac failure in a dog secondary to hepatic vascular malformation. Veterinary Record Case Reports, e371.

Willis, R., Oliveira, P., & Mavropoulou, A. (Eds.). (2018). *Guide to Canine and Feline Electrocardiography*. John Wiley & Sons.

Witt, A. L., Mathews, K. A., & Holmberg, D. L. (2000). Successful management of traumatic right atrial rupture. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *10*(2), 85-89.

Woodbrige, N. J. (1994). International Small Animal Cardiac Health Council Recommendations for the diagnosis and treatment of hearth failure in small animals. *ISACHC Publication*, *5*.

Xanthopoulos, A., Starling, R. C., Kitai, T., & Triposkiadis, F. (2019). Heart failure and liver disease: cardiohepatic interactions. *JACC: Heart Failure*, *7*(2), 87-97.

Xiao, Y., Yang, H., Lu, J., Li, D., Xu, C., & Risch, H. A. (2019). Serum gamma-glutamyltransferase and the overall survival of metastatic pancreatic cancer. *Bmc Cancer*, *19*(1), 1-7.

Yöntem, M., Erdoğdu, B. S., Akdoğan, M., & Kaleli, S. (2017). Akut miyokard infarktüsü tanısında kardiyak markörlerin önemi. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, *2*(4), 11-17.

Zakeri, R., Moulay, G., Chai, Q., Ogut, O., Hussain, S., Takahama, H., ... & Redfield, M. M. (2016). Left atrial remodeling and atrioventricular coupling in a canine model of early heart failure with preserved ejection fraction. Circulation: Heart Failure, 9(10), e003238.

Zakeri, R., Moulay, G., Chai, Q., Ogut, O., Hussain, S., Takahama, H., ... & Redfield, M. M. (2016). Left atrial remodeling and atrioventricular coupling in a canine model of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation: Heart Failure*, *9*(10), e003238.

ETİK KURUL KARARI

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : 68489742-604.01.03-E.12337 10/06/2019
Konu : HADYEK izin onayı gerekmediği Hk.

PROF.DR.MURAT GÜZEL
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ

Sahipli Hayvanlar üzerinde Araştırma amaçlı çalışma yapmak üzere başvuran Prof. Dr. Murat GÜZEL'in 2019/25 Kabul nolu **" Konjestif kalp yetmezlikli köpeklerde hepatik ve renal doppler ultrasonografik değişiklikler ve yeni nesil konvensiyonel tedavinin etkisi"** başlıklı projesi 31.05.2019 tarihli Kurul toplantısında OMU- HADYEK 'in yönergesi kapsamında değerlendirilmiştir. Çalışmanın yapılması için HADYEK kapsamında izin gerekmemektedir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ
HADYEK Başkanı

Adres: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlüğü
Telefon: 0362 312 19 19 Faks: 0362 457 60 91
Elektronik Ağ: http://www.omu.edu.tr/ Kep Adresi: omu@hs01.kep.tr
Hayriye ÇELİK
Dahili Tel: 2588

5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile üretilmiştir.
Evrak teyidi https://ebyssorgu.omu.edu.tr adresinden 80Y2-2871-0ZH7 kodu ile yapılabilir.

ÖZ GEÇMİŞ

Çağatay Esin, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden 2015 yılında mezun oldu. 2016 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Lisansüstü Doktora programına Veterinerlik İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında başladı. 2017 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veterinerlik İç Hastalıkları Anabilim Dalına Araştırma Görevlisi olarak atanmıştır. Eğitim hayatına Araştırma Görevlisi olarak devam etmektedir.

İletişim Bilgileri

ORCID ID : 0000-0002-7029-9066

Yayınlar:

Projelerde Yaptığı Görevler:

1. Konjestif kalp yetmezlikli köpeklerde hepatik ve renal doppler ultrasonografik değişiklikler ve yeni nesil konvansiyonel tedavinin etkisi, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Yürütücü:MURAT GÜZEL, Araştırmacı:ÇAĞATAY ESİN.

2. Köpeklerde İki Farklı Trombositçe Zengin Plazma (Prp) Kit Sisteminin Özellikleri Iile Terapötik Başarı Potansiyellerinin Karşılaştırılması, Araştırma Projesi, Yürütücü:DALĞIN DUYGU,Araştırmacı:MERAL YÜCEL,Araştırmacı:PEKMEZCİ DİDEM,Araştırmacı:ÇENESİZ METİN,Araştırmacı:ESİN ÇAĞATAY, , 03/07/2017 -12/12/2017.

Uluslararası Makaleler:

1. ESİN ÇAĞATAY, AĞAN UMUT BURAK, RAOUF SEBA (2022). A Comparison of the Efficacy of Selamectin and Fluralaner in the Treatment of the Canaries Infected with Dermanyssus gallinae. Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi, 28(5), 621-625., Doi: 10.9775/kvfd.2022.27807 (Yayın No: 7847335).

2. DALĞIN DUYGU, MERAL YÜCEL, ÇENESİZ METİN, ESİN ÇAĞATAY, SAYILKAN BAŞAR ULAŞ, ÖZCAN ÜMİT, ÇOLAK ZEYNEP NURSELİN, KÜLLÜK EMRE (2020). Comparison of platelet counts in platelet-rich plasma (PRP) obtained by two methods from dogs. Medycyna Weterynaryjna, 76, Doi: 10.21521/mw.6431 (Yayın No: 7284609)

3. PEKMEZCİ DİDEM, YETİŞMİŞ GAMZE, ESİN ÇAĞATAY, DÜZLÜ ÖNDER, ÇOLAK ZEYNEP NURSELİN, İNCİ ABDULLAH, PEKMEZCİ GÖKMEN ZAFER, YILDIRIM ALPARSLAN (2020). Occurrence and molecular identification of zoonotic microsporidia in pet budgerigars (Melopsittacus undulatus) in Turkey. Medical Mycology, Doi: 10.1093/mmy/myaa088 (Yayın No: 6896040)

4. YAVUZ OĞUZHAN,YAVUZ HANDAN HİLAL,ESİN ÇAĞATAY,DAŞ YAVUZ KÜRŞAD,AKSOY ABDURRAHMAN (2018). Determination of plasma concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in pet cats

and dogs. Toxicology and Industrial Health, 34(8), 541-553., Doi: 10.1177/0748233718773182 (Yayın No: 4733556)

5. ESİN ÇAĞATAY, ÇETİNER HALİS, ÖZKILIÇ GAMZE NUR, PEKMEZCİ DİDEM (2022). Canine Distemper Virus Infection in Two Badgers (Meles meles) from the Black Sea Region of Türkiye. Editöre Mektup, Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi, 28(4), Doi: 10.9775/kvfd.2022.27680 (Yayın No: 7847340)

Bildiriler:

1. ESİN ÇAĞATAY (2022). Ivermectin And Selamectin Treatment In Rabbits Infested Wıth Sarcoptic Mange. Cukurova 9th Internatıonal Scıentıfic Researches Conference (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)

2. ESİN ÇAĞATAY (2022). Abdominal Doppler Ultrasonography In Cats And Dogs. Cukurova 9th Internatıonal Scıentıfic Researches Conference (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)

3. ÖZKÖK ARDA ONUR, ESİN ÇAĞATAY (2022). Effects Of Hair Loss On The Reproductive Season In Canarians. 5. Hagia Sophia Internatıonal Conference On Multıdıscıplınary Scıentıfic Studıes (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)

4. ESİN ÇAĞATAY (2022). Wildlife Originated Zoonoses. ANADOLU 10TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON APPLIED SCIENCES (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)

5. ESİN ÇAĞATAY (2022). A Case of Encephalomalacia in Cockatiel (Nymphicus hollandicus). 9th International Hippocrates Congress on Medical and Health Sciences (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)

6. ESİN ÇAĞATAY, ÖZBAKIR BİRSEN DENİZ, NACAR CAN, ABADAN Serap, NİSBET HATİCE ÖZLEM (2022). Dört Karacada Stres İndikatörleri ve Asepromazinin Etkisi. 2. Ulusal Yaban Hayvanları Kongresi (Tam Metin Bildiri/Poster)(Yayın No:8075942)

7. ÖZTÜRK MEHMET, ESİN ÇAĞATAY, TUYGUN TUĞÇE, ÖZBAKIR BİRSEN DENİZ, NİSBET HATİCE ÖZLEM, UMUR ŞİNASİ (2022). Samsun Yöresinde Yabani Kuşlarda Capillarid Nematod Türleri; Capillaria tenuissima'nın (Nematoda: Capillariidae) Türkiye'den ilk bildirimi. 2. Ulusal Yaban Hayvanları Kongresi (Tam Metin Bildiri/Poster)

8. ESİN ÇAĞATAY, ÖZBAKIR BİRSEN DENİZ, ABADAN Serap, NACAR CAN, NİSBET HATİCE ÖZLEM (2022). Martılarda Hepatik Doppler Ultrasonografi. 2. Ulusal Yaban Hayvanları Kongresi (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)

9. ÖZBAKIR BİRSEN DENİZ, ABADAN Serap, NACAR CAN, ESİN ÇAĞATAY, NİSBET HATİCE ÖZLEM (2022). Kuşlarda Ultrasonografi ile Oküler Biyometrik Ölçüm ve Normal Gözyaşı ve Göz İçi Basıncı Değerlerinin Belirlenmesi. 2. Ulusal Yaban Hayvanları Kongresi (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)

10. ESİN ÇAĞATAY, ÇETİNER HALİS, ÖZKILIÇ GAMZE NUR, PEKMEZCİ DİDEM (2021). First Report of Canine Distemper Virus Infection in a Badger (Meles meles) from Turkey. Internationel Congress on Biological and Healt Sciences (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)

11. ESİN ÇAĞATAY, GÜZEL MURAT (2021). Hepatic and Renal Doppler Ultrasonographic Changes and New Generation Treatment Effects in Dogs with Heart

Failure. Internationel Congress on Biological and Healt Sciences (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)

12. ÇOLAK ZEYNEP NURSELİN,SEZENER MERVE GİZEM,ESİN ÇAĞATAY,ÇİFTCİ ALPER,PEKMEZCİ DİDEM (2019). Bir Köpekte Enterococcus Faecalis'e Bağlı Gelişen Nadir Septik Perikardit Olgusu. 2.Uluslararası-13 Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, 247-248. (Özet Bildiri/Poster)

13. ÖZCAN ÜMİT,ESİN ÇAĞATAY,GÜZEL MURAT (2019). Doramektin Zehirlenmesinin İntravenöz Lipid Emülsiyonu ile Tedavisi: Beş Amerikan Pitbull Terrier Yavrusu. 2. Uluslararası-13. Ulusal VETERİNER İÇ HASTALIKLARI KONGRESİ (Özet Bildiri/Poster)

14. GENÇAY TOPÇU ELİF BURCU, AL-SALİHİ SEMAN, BARILI ÖYKÜ, ESİN ÇAĞATAY (2019). Samsun'da Spor Atlarında Dışkı Bakısında Tespit Edilen Helmint Türleri. I.Internatıonal Equıne Medıcıne &Amp; Training Congress (Özet Bildiri/Poster)

15. PEKMEZCİ DİDEM,MERAL YÜCEL,ESİN ÇAĞATAY,KOT ZEYNEP NURSELİN,SEZENER MERVE GİZEM,ÇİFTCİ ALPER (2018). Successful Management of Bartonella henselae Infection in Two Scottish Fold Cats. International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)

16. DALĞIN DUYGU,MERAL YÜCEL,PEKMEZCİ DİDEM,ÇENESİZ METİN,ESİN ÇAĞATAY (2018). Comparısıon of therapeutıc potansıals of two dıfferent platelet rıch plasma (PRP) kıt systems. International Veterinary Biochemistry and Clinical Biochemistry Congress (Özet Bildiri/Poster)

17. ESİN ÇAĞATAY,ÇAKIR KÜBRA,PEKMEZCİ DİDEM (2017). Successful Management of an Ocular, Oral and Cutaneous Papillomatosis with Azithromycin Therapy in a Dog. I. Uluslararası Türkiye Veteriner İç Hastalıkları Kongresi (Özet Bildiri/Poster)

Kitaplar:

1. Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri, Bölüm adı:(Küçük Hayvanlarda Edinsel Kalp Hastalıkları) (2021)., GÜZEL MURAT, ESİN ÇAĞATAY, ÖZCAN ÜMİT, Türkiye Klinikleri (Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş.), Editör:Bakırel Utku, Basım sayısı:1, Sayfa Sayısı 1, ISBN:978-625-401-549-6, Türkçe(Bilimsel Kitap), (Yayın No: 7308310)

2. Rebhun'un Sığır Hastalıkları, Bölüm adı:(Teşhis Laboratuvarına Örnek Gönderimi) (2020)., ESİN ÇAĞATAY, GÜZEL MURAT, Medipres, Editör:Güzel Murat, Basım sayısı:1, Sayfa Sayısı 848, ISBN:978-605-9720-39-7, Türkçe(Kitap Tercümesi), (Yayın No: 7253979)

3. TÜRKİYE KLİNİKLERİ VETERİNER BİLİMLERİ, Bölüm adı:(İnorganik Madde ve Bitkisel Zehirlenmeler ve Tedavileri) (2018)., GÜZEL MURAT, ÖZCAN ÜMİT, ESİN ÇAĞATAY, Türkiye Klinikleri (Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş.), Editör:KAYA ABDULLAH, Basım sayısı:1, ISBN:978-605-7597-10-6, Türkçe(Bilimsel Kitap), (Yayın No: 7308324)

Ulusal Makaleler:

1. GÜZEL MURAT,ESİN ÇAĞATAY (2018). Kedi Lösemi Virüs Enfeksiyonu. Turkiye Klinikleri J Vet Sci Intern Med-Special Topics, 4(3), 82-86. (Kontrol No: 4559288)

2. DALĞIN DUYGU,ESİN ÇAĞATAY (2017). Köpek ve Kedilerde Pemfigus Kompleksi. Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri, 3, 258-263. (Kontrol No: 4017850)

Çalıştay:

1. Yaban Hayvanlarına Doğru Yaklaşım, Yaban Hayatı ve Egzotik Topluluğu tarafından düzenlenmiş Ulusal Çalıştay, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, 26.03.2022 - 27.03.2022.