



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**



DOKTORA TEZİ

**KÖPEKLERDE MİTRAL KAPAK HASTALIĞI İLE SERUM ESER
ELEMENT DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ**

BELGİ NASİBOĞLU

**DANIŞMAN
PROF. DR. MEHMET ERMAN OR**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
DOKTORA PROGRAMI**

İSTANBUL-2019

TEZ ONAYI

Bu çalışma 23.05.2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İç Hastalıkları Doktora Programı Doktora Tezi olarak kabul
edilmiştir.

TEZ JÜRİSİ

Prof. Dr. M. Erman OR
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Veteriner Fakültesi



Prof. Dr. Utku BAKIREL
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Veteriner Fakültesi



Prof. Dr. Ü. Bora BARUTÇU
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi



Prof. Dr. Zeki YILMAZ
Bursa Uludağ Üniversitesi
Veteriner Fakültesi



Prof. Dr. Süleyman KOZAT
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Veteriner Fakültesi

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün saffhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.



"Belgi NASİBOĞLU"

İTHAF

Başta eşim Melek NASİBOĞLU olmak üzere tüm aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Çalışmam ve eğitimim sırasında emek ve desteğini hiç esirgemeyen danışmanım Prof. Dr. M. Erman OR'a,

Doktora eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım İst. Üni. – Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Alev Akdoğan KAYMAZ'a, Prof. Dr Utku BAKIREL'e, Prof Dr. Remzi GÖNÜL'e, Prof. Dr. Abdullah KAYAR'a, Doç Dr. Sinem Ülgen SAKA'ya, Doç. Dr. Banu DOKUZEYLÜL'e, Araş. Gör. Dr. Lora KOENHEMSİ'ye ve Araş. Gör. Dr. Alper BAYRAKAL'a,

Ekokardiyografi yönünden ultrason kullanımında bilgisi ve tecrübesinden fazlasıyla yararlandığım Araş. Gör. Dr. Onur İSKEFLİ'ye,

Tezin eser element ölçümleri ile ilgili kısımda yardımları için İst. Üni. – Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik ABD. Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ü. Bora BARUTÇU'ya ve Araş. Gör. Duygu TARHAN'a,

İstatistiki verilerin oluşturulmasında yardımlarından ötürü İst. Üni. - Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi Zootekni ABD. Öğretim Üyesi Prof. Dr. Bülent EKİZ'e,

Son olarak girdiğim bu yolda desteğini hiç esirgemeyen babam Talay, annem Ayşe, kardeşim Özkay ve eşim Melek NASİBOĞLU'na teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN	İİİ
İTHAF	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİ
ÖZET.....	XV
ABSTRACT.....	XVI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Köpeklerde Kalbin Anatomisi.....	3
2.1.1. Mitral Kapağın Anatomisi.....	5
2.1.2. Mitral Kapağın Histolojisi.....	6
2.2. Mitral Kapağın Fizyolojisi	7
2.3. Mitral Kapağın Dejeneratif Hastalığı	8
2.3.1. Mitral Kapak Hastalığının Etiyolojisi	8
2.3.2. Mitral Kapak Hastalığının Patolojisi.....	9
2.3.3. Mitral Kapak Hastalığının Patofizyolojisi.....	11
2.4. Mitral Kapak Dejenerasyonu Saptanan Köpeklerde Klinik Muayene	13
2.4.1. Anamnez ve Klinik Bulgular	13
2.4.2. Fiziksel Muayene	13
2.4.2.1. Mukoz Membranların Muayenesi	13
2.4.2.2. Arteriyel Nabzın ve Juguler Venin Muayenesi.....	14
2.4.2.3. Oskültasyon.....	14
2.4.3. Paraklinik Muayeneler	17
2.4.3.1. Laboratuvar Analizleri.....	17
2.4.3.2. Elektrokardiyografik Muayene	17
2.4.3.3. Toraks'ın Radyografik Muayenesi.....	19

2.4.3.4. Ekokardiyografik Muayene	20
2.4.3.4.1. Mitral Kapakların Ekokardiyografik Değerlendirilmesi.....	21
2.4.3.4.2. Sol Atriyum ve Aortun Ekokardiyografik Değerlendirilmesi.....	21
2.4.3.4.3. Mitral Regürjitasyonun Ekokardiyografik Değerlendirilmesi	22
2.4.3.4.4. Sol Ventrikül Fonksiyonlarının Ekokardiyografik Değerlendirilmesi .	25
2.5. Mitral Kapak Hastalığının Komplikasyonları	27
2.5.1. Kardiyorenal Sendrom	27
2.5.2. Korda Tendinea Rupturu	27
2.5.3. Sol Atriyal Ruptur	29
2.5.4. Pulmoner Hipertansiyon.....	30
2.6. Konjestif Kalp Yetmezliğinin Sınıflandırılması.....	31
2.6.1. New York Heart Association (NYHA) Göre Kalp Yetmezliğinin Sınıflandırılması	31
2.6.2. Uluslararası Küçük Hayvan Kalp Sağlığı Komitesi'ne (International Small Animal Cardiac Health Council - ISACHC) Göre Kalp Yetmezliğinin Sınıflandırılması	31
2.6.3. Amerikan Koleji Veteriner İç Hastalıkları (American College of Veterinary Internal Medicine - ACVIM) Konsensüs Sınıflandırması	33
2.7. Mitral Kapak Hastalığında Sağaltım	34
2.8. Eser Elementler	36
2.8.1. Bakır (Cu).....	38
2.8.2. Çinko (Zn)	40
2.8.3. Demir (Fe)	41
2.8.4. Magnezyum (Mg)	43
2.8.5. Mangan (Mn)	45
2.8.6. Selenyum (Se).....	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
3.1. Hayvan Materyali ve Gruplandırılması	48
3.2. Anamnez	49
3.3. Klinik Muayene	49
3.4. Radyografik Muayene.....	50
3.5. Elektrokardiyografik Muayene.....	51
3.6. Ekokardiyografik Muayene.....	51

3.7. Laboratuvar Muayeneleri	53
3.8. Eser Element Ölçümleri	53
3.8.1. Kullanılan Kimyasallar	53
3.8.2. Analizin yapılışı	54
3.9. İstatistik Uygulamaları	58
4. BULGULAR	59
4.1. Anamnez ve Klinik Muayene Bulguları	59
4.2. Radyolojik Bulgular	66
4.3. Elektrokardiyografi Bulguları	70
4.4. Ekokardiyografi Bulguları	70
4.5. Kan Analiz Bulguları	78
4.5.1. Hemogram Bulguları	78
4.5.2. Serum Biyokimyasal Analiz Bulguları	81
4.5.3. Serum Eser Element Ölçüm Bulguları	84
5. TARTIŞMA	89
KAYNAKLAR	105
FORMLAR	137
ETİK KURUL KARARI	139
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	140
ÖZGEÇMİŞ	141

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: NYHA Sınıflandırması (Atkins ve ark. 2009).....	31
Tablo 2-2: ACVIM Konsensüs Sınıflandırması (Atkins ve ark. 2009).....	33
Tablo 3-1: Hayvan Materyalinin Gruplandırılması (Atkins ve ark. 2009).....	48
Tablo 3-2: Şiddetine Göre Üfürümün Sınıflandırılması (Häggsström ve ark. 1995).....	50
Tablo 3-3: Element tayini için gerekli dalga boyu (CETAC 2010).....	54
Tablo 3-4: Eser elementlerin standart değerleri.....	54
Tablo 4-1: Sağlıklı köpeklerin genel özellikleri	59
Tablo 4-2: B safhasındaki köpeklere ait genel özellikler	60
Tablo 4-3: C safhasındaki köpeklere ait genel özellikler	61
Tablo 4-4: D safhasındaki köpeklere ait genel özellikler	62
Tablo 4-5: Farklı safhalardaki köpeklerin canlı ağırlık ve yaş bakımından tanımlayıcı bilgileri.....	63
Tablo 4-6: C ve D safhasındaki köpeklerde görülen klinik belirtilere ilişkin tanımlayıcı bilgiler.....	64
Tablo 4-7: Sağlıklı ve hasta köpeklere ilişkin vücut sıcaklığı, dakikadaki kalp atım sayısı ve solunum sayısı	65
Tablo 4-8: Farklı safhalardaki köpeklerde üfürümün şiddeti	66
Tablo 4-9: Farklı gruplardaki köpeklerde Vertebral Kalp Skoru değerleri	67
Tablo 4-10: Farklı safhalardaki köpeklerin M-mode ekokardiyografik verileri.....	71
Tablo 4-11: Farklı safhalardaki köpeklere ait PW ve CW Doppler ölçümlerine ilişkin veriler.....	72
Tablo 4-12: Farklı safhalardaki köpeklere ait hemogram bulguları.....	79
Tablo 4-13: Farklı safhalardaki köpeklere ait lökogram bulguları	80
Tablo 4-14: Farklı safhalardaki köpeklerin serum biyokimyasal analiz sonuçları	82
Tablo 4-15: Farklı safhalardaki köpeklere ait serum eser element değerleri.....	84
Tablo 4-16: Eser elementler arasındaki korelasyon	85
Tablo 4-17: Eser elementler ile hemogram parametreleri arasındaki korelasyon	86
Tablo 4-18: Eser elementler ile biyokimya parametreleri arasındaki korelasyon	87
Tablo 4-19: Eser element düzeyleri ile ekokardiyografi parametreleri arasındaki korelasyon.....	88

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Köpeklerde kalbin anatomisi (Budras ve ark. 2007).	3
Şekil 2.2: Mitral, triküspid, aort ve pulmoner kapaklar, kraniodorsal açı (Bezuidenhout 2013).	4
Şekil 2.3 Mitral kapağın normal histomorfolojisi (Aupperle ve Disation 2012).	7
Şekil 2.4: Mitral kapakta kalınlaşma ve nodüllerin postmortem atriyal (A) ve lateral (B) görüntüsü (Ljungvall ve Häggström 2017).	9
Şekil 2.5: Whitney'e göre mitral kapak lezyonlarının klasifikasyonu (Borgarelli ve Buchanan 2012).	11
Şekil 2.6: Murmur şekilleri ile normal ve anormal kalp seslerinin kardiyak siklus içindeki yerleri (Prošek 2017).	16
Şekil 2.7: Bir köpeğe ait normal sinus ritim (25 m/s ve 10 mm/mV) (Martin 2015).	18
Şekil 2.8: LL radyografide Vertebral Kalp Skoru hesaplanması (Buchanan ve Bücheler 1995).	20
Şekil 2.9: Sağ parasternal kısa eksen basis görüntüsünde Sol Atriyum/Aort (LA/Ao) oranının iki farklı köpekte ölçümü (Chetboul ve Tissier 2012).	22
Şekil 2.10; İki farklı köpekte MR oranının semikantitatif olarak renkli Doppler metodu ile sol apical dört boşluk görüntüsünde belirlenmesi (Chetboul ve Tissier 2012).	23
Şekil 2.11; Mitral regürjitasyonun (MR) CW Doppler metodu ile belirlenmesi (Bonagura ve Schober 2009).	24
Şekil 2.12: MKH saptanan bir köpekte M mode ekokardiyografide sol ventrikülün azalmış FS oranı (De Madron, 2016).	25
Şekil 2.13: Normal (A), gecikmiş gevşeme (B), psödonormal (C) ve restriktif (D) paterne ilişkin mitral E ve A hızları (Fuentes 2016).	27
Şekil 2.14: Korda tendinea rupturuna bağlı anterior mitral kapak yaprakçığının sol atriyum içine prolapsusu (Serres ve ark. 2007).	28
Şekil 2.15: Anterior mitral kapağın korda tendinea rupturu kaynaklı mitral annulus içine hareketi (solda) ve renkli doppler görüntüsü (sağda) (Abbott 2016).	29
Şekil 2.16: Sağ parasternal kısa eksen ve uzun eksen görüntülerinde sol artiyal rupturunun belirtileri (Reineke ve ark. 2008).	30
Şekil 2.17: ICP-OES cihazı (Uğurlu 2006)	37

Şekil 3.1: Bakır elementine ait kalibrasyon grafiği.....	55
Şekil 3.2: Çinko elementine ait kalibrasyon grafiği.....	55
Şekil 3.3: Demir elementine ait kalibrasyon grafiği	56
Şekil 3.4: Magnezyum elementine ait kalibrasyon grafiği	56
Şekil 3.5: Mangan elementine ait kalibrasyon grafiği.....	57
Şekil 3.6: Selenyum elementine ait kalibrasyon grafiği	57
Şekil 4.1: A safhasında, 11 yaşlı, pekinez ırk, erkek köpeğe ait sağ laterolateral toraks radyografisi	68
Şekil 4.2: B safhasında, 9 yaşlı, CKCS ırk, dişi köpeğe ait sağ laterolateral toraks radyografisi	68
Şekil 4.3: C safhasında, 10 yaşlı, terrier ırkı, dişi köpeğe ait sağ laterolateral toraks radyografisi	69
Şekil 4.4: D safhasında, 13 yaşlı, CKCS ırk, erkek hastaya ait sağ laterolateral toraks radyografisi	69
Şekil 4.5: Çalışmaya katılan köpeklerde II. derivasyona ait EKG örnekleri.....	70
Şekil 4.6: 2D sağ parasternal uzun eksen görüntüsünde anteriyor mitral kapakta kalınlaşma.	74
Şekil 4.7: Sağ parasternal kısa eksen görüntüsünde M mode ölçümü ile sol ventrikül fonksiyonlarının belirlenmesi.	74
Şekil 4.8: Sağ parasternal kısa eksen mitral kapak görüntüsünde EPSS ölçümü.	75
Şekil 4.9: 2D sağ parasternal kalbin basis görüntüsünde sol atriyumun aorta oranı.....	75
Şekil 4.10: Sağ parasternal dört boşluk görüntüde mitral regürjitasyonun Renkli Doppler ile görünümü.....	76
Şekil 4.11: Sol apikal dört boşluk görüntüsünde mitral regürjitasyon maksimum velositesinin CW Doppler metodu ile belirlenmesi.	76
Şekil 4.12: Sol apikal dört boşluk mitral kapak hizasından PW Doppler ile transmitral E ve A velositelerinin ölçümü.	77
Şekil 4.13: Sağ parasternal kalbin basis görüntüsünde PV Max. Velositesinin PW Doppler metodu ile ölçümü.	77
Şekil 4.14: Sol apikal görüntüde AV Max. Velositesinin PW doppler metodu ile ölçümü	78

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- %EF: Ejeksiyon Fraksiyonu
%FS: Fraksiyonel Kısalma
ACVIM: Amerikan Koleji Veteriner İç Hastalıkları
ADEi: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri,
ALP: Alkalen Fosfataz
ALT: Alanin Amino Transferaz
ANP: Atriyal Natriüretik Peptit
AST: Aspartat Aminotransferaz
A-V: Atriyo-ventriküler
A_{vel}: A Velositesi
BARA: β Adrenerjik Reseptör Antagonistleri
BNP: B-tip Natriüretik Peptit
CKCS: Cavalier King Charles Spaniel
Cu,Zn-SOD: Bakır-çinko superoksit dismutaz
Cu: Bakır
CW: Devamlı Atım
DV: Dorsoventral
EKG: Elektrokardiyografi
EKO: Ekokardiyografi
EPSS: E Noktası Septal Ayrımı
EROA: Etkili Regürgitan Açıklık Alanı
E_{vel}: E Velositesi
Fe: Demir
GGT: Gama Glutamil Transferaz
GSH-Px: Selenoenzim glutatyon peroksidaz
Hct: Hematokrit
Hgb: Hemoglobin
HR: Dakikada Kalp Atım Sayısı
ICP-OES: İndüktif Eşleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektroskopisi-iCAP 6000-Termo
ISACHC: Uluslararası Küçük Hayvan Kalp Sağlığı Komitesi
IVS: İnterventriküler septum
IVSd: İnter Ventriküler Septumun Diyastolik Kalınlığı

IVSs: İnter Ventriküler Septumun Sistolik Kalınlığı
KDS: Kapıllar Dolum Süresi
KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği
KTR: Korda Tendinea Rupturu
LA: Sol Atriyum
LAA: Sol Atriyum Alanı
LL: Laterolateral
LV: Sol Ventrikül
LVIDd: Sol Ventrikülün Diyastolik İç Çapı
LVIDs: Sol Ventrikülün Sistolik İç Çapı
LVPWd: Sol Ventrikül Serbest Duvarının Diyastolik Kalınlığı
LVPWs: Sol Ventrikül Serbest Duvarının Sistolik Kalınlığı
MCH: Alyuvarlardaki Ortalama Hemoglobin Miktarı
MCHC: Alyuvarlardaki Ortalama Hemoglobin Yoğunluğu
MCV: Alyuvar Hacmi
Mg: Magnezyum
MKH: Mitral Kapak Hastalığı
Mn: Mangan
Mn-SOD: Manganez superoksit dismutaz
MPV: Ortalama Trombosit Hacmi
MPV: Ortalama Trombosit Hacmi
MR: Mitral Regürgitasyon
NYHA: New York Heart Association
PCT: Trombosit Platekriti
PDW: Trombosit Dağılım Genişliği
PH: Pulmoner Hipertansiyon
PİSA: Proksimal İzovelsite Yüzey Alanı
PLT: Trombositler
PW: Pulse Wave
RA: Sağ Atriyum
RAAS: Renin-anjjiyotensin Aldosteron Sistemi
RBC: Eritrositler
RDWc: Eritrosit Dağılım Genişliği
Retic: Retikülosit

RJA: Regürgitant Jet Alanı
RV: Sağ Ventrikül
S₁: Birinci kalp sesi
S₂: İkinci kalp sesi
S₃: Üçüncü kalp sesi
S₄: Dördüncü kalp sesi
Se: Selenyum
SS: Dakikada Solunum Sayısı
SV: İleri Atış Volümü
T₄: Torakal 4
TR: Triküspid Regürgitasyon
VD: Ventrodorsal
VKS: Vertebral Kalp Skoru
VS: Vücut Sıcaklığı
WBC: Lökositler
Zn/Cu: Çinko Bakır Oranı
Zn: Çinko

ÖZET

Nasiboğlu, B. (2019). Köpeklerde Mitral Kapak Hastalığı ile Serum Eser Element Düzeylerinin İlişkisi. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, "Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları" ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Mitral kapak hastalığı kardiyovasküler hastalıklar içerisinde küçük ve orta boy köpek ırklarında en sık görülen hastalıktır. Köpeklerde yaş, ırk, genetik gibi mitral kapak hastalığına yatkınlık yaratan faktörler belirtilse bile, serum eser element düzeyleri üzerine bir çalışma günümüze kadar yapılmamıştır. Bu çalışmada mitral kapak hastası köpeklerde hastalığın oluşumu ve şiddeti ile serum eser elementlerinin ilişkisi araştırıldı. Bu amaçla, 20'si sağlıklı ve 60'ı mitral kapak hastası toplam 80 köpek çalışmaya katıldı ve hasta grubundaki köpekler ACVIM klasifikasyonuna göre kendi içinde B (n:19), C (n:34) ve D (n:7) safhalarına ayrıldı. Köpeklere ait klinik, ekokardiyografik, elektrokardiyografik, radyografik muayeneleri, hemogram ve biyokimyasal analiz bulguları ile serum bakır, çinko, demir, magnezyum, mangan ve selenyum elementlerine ilişkin veriler değerlendirildi. Hasta gruplar ile sağlıklılar arasında serum eser element düzeyleri bakımından farklılıklar saptanmasına rağmen, bu bulgular tek yönlü varyans analizi testine göre gruplar arasında istatistiki önemlilik göstermedi. Serum, bakır, çinko, demir, magnezyum, mangan ve selenyum elementlerinin ilaç almayan köpeklerde mitral kapak hastalığının oluşumu ve şiddeti için bir marker olarak kullanılamayacağı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Mitral Kapak Hastalığı, Eser Element, Ultrasonografi, Veteriner Hekimliği, Köpek

ABSTRACT

Nasiboğlu, B. (2019). The Relationship Between Mitral Valve Disease and Serum Trace Element Levels in Dogs. İstanbul University-Cerrahpasa, Institute of Graduate Studies, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Internal Medicine. Doktora Tezi. İstanbul.

Mitral valve disease is the most common disease among small and medium-sized dogs in cardiovascular diseases. Even if the predisposing factors for mitral valve disease such as age, race and genetics are mentioned in dogs, a study on serum trace element levels has not been studied yet. In this study, the relationship between the occurrence and severity of the mitral valve disease and serum trace elements were investigated in dogs. For this purpose, a total of 80 dogs, 20 healthy and 60 patients with mitral valve disease, participated in the study and dogs in the patient group were divided into B (n: 19), C (n: 34) and D (n: 7) stages according to the ACVIM classification. Clinical, echocardiographic, electrocardiographic, radiographic examinations; hemogram and biochemical analysis findings and the serum copper, zinc, iron, magnesium, manganese and selenium elements values were evaluated in dogs. Although there were differences in serum trace element levels between the patient and healthy groups, these findings did not show statistical significance among the groups according to one-way analysis of variance. It was concluded that serum, copper, zinc, iron, magnesium, manganese and selenium elements could not be used as a marker for the occurrence and severity of mitral valve disease in dogs that do not received drugs.

Key Words: Mitral Valve Disease, Trace Element, Ultrasonography, Veterinary Medicine, Dog

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Miksomatöz mitral kapak hastalığından kaynaklanan mitral yetersizlik köpeklerde, konjestif kalp yetmezliği ve kardiyak ilişkili mortalitede en yaygın neden olarak ortaya çıkmaktadır (Häggström ve ark. 2009).

Köpeklerde kardiyovasküler hastalıklar içerisinde %75-80'ini mitral kapak hastalığı (MKH) oluşturur (Ljungvall ve Häggström 2017). MKH kronik progresyon ile karakterize olup yıldan yıla kötüleşme gösterir (Kvart ve ark. 2002) ve etkilenen köpeklerde doğumsal bir kapak anomalisi olmadığı fakat yaş ilerledikçe belirtilerin ortaya çıktığı bildirilmiştir (Ljungvall ve Häggström 2017).

Mitral kapak hastalığının %90 oranında 8 yaş üzerindeki köpeklerde görüldüğü ve erkeklerde hastalık prevalansının dişilere oranla daha fazla olduğu belirtilmektedir (Borgarelli ve ark. 2008). Tüm ırk köpeklerde görülebilmemesine rağmen, MKH'nın özellikle küçük ve orta büyüklükteki köpek ırklarında prevalansının daha yüksek olduğu saptanmıştır (Zois ve ark. 2014).

Ekokardiyografik muayenede mitral kapaklarda kalınlaşma ve anormal hareketlerle ilişkili olan mitral kapak hastalığının sağaltımı yapılmazsa sol ventriküler sistolik disfonksiyona, sol atriyal duvar yırtılmasına, korda tendinea rupturuna ve kalp yetmezliğine neden olabileceği bildirilmiştir (Chetboul ve Tissier 2012; Zois ve ark. 2014).

Eser elementlerin bazı antioksidan enzimlerin zorunlu komponenti olarak [Manganez superoksit dismutaz (Mn-SOD), bakır-çinko superoksit dismutaz (Cu,Zn-SOD), selenoenzim glutatyon peroksidaz (GSH-Px) vb.] görev aldığı saptanmıştır. Kalp yetmezliklerinde artan oksidatif strese dolaylı olarak lipit membran peroksidasyonunun ve protein yıkımının arttığı ve antioksidan rezervlerin azalmasının kalp yetmezliğinin gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Yücel ve ark. 1998; Fields 1999).

Çinko canlı metabolizmasında pek çok enzimi aktive eden kofaktör olarak kilit role sahip eser elementtir. Pek çok araştırmacı miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği ve kalp transplantasyonlarında kanda düşük çinko düzeyi saptanan vakalarda

daha düşük tedavi başarısına sahip olduğunu bulmuştur (Coudray ve ark. 1991; Powell ve ark. 1995). Mangan eser elementinin tavşanlarda deneysel ateroskleroz oluşumunu önlediği (Masironi 1969), bakır eksikliğinin miyokard yırtılmasına ve nekrozuna neden olduğu (Atlıhan ve ark. 1990), selenyum eksikliğinin insanlarda juvenil kardiyomiyopati ile karakterize Keshan Hastalığına ve hayvanlarda Beyaz Kas Hastalığına neden olduğu (Oster ve Prellwitz 1990) çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

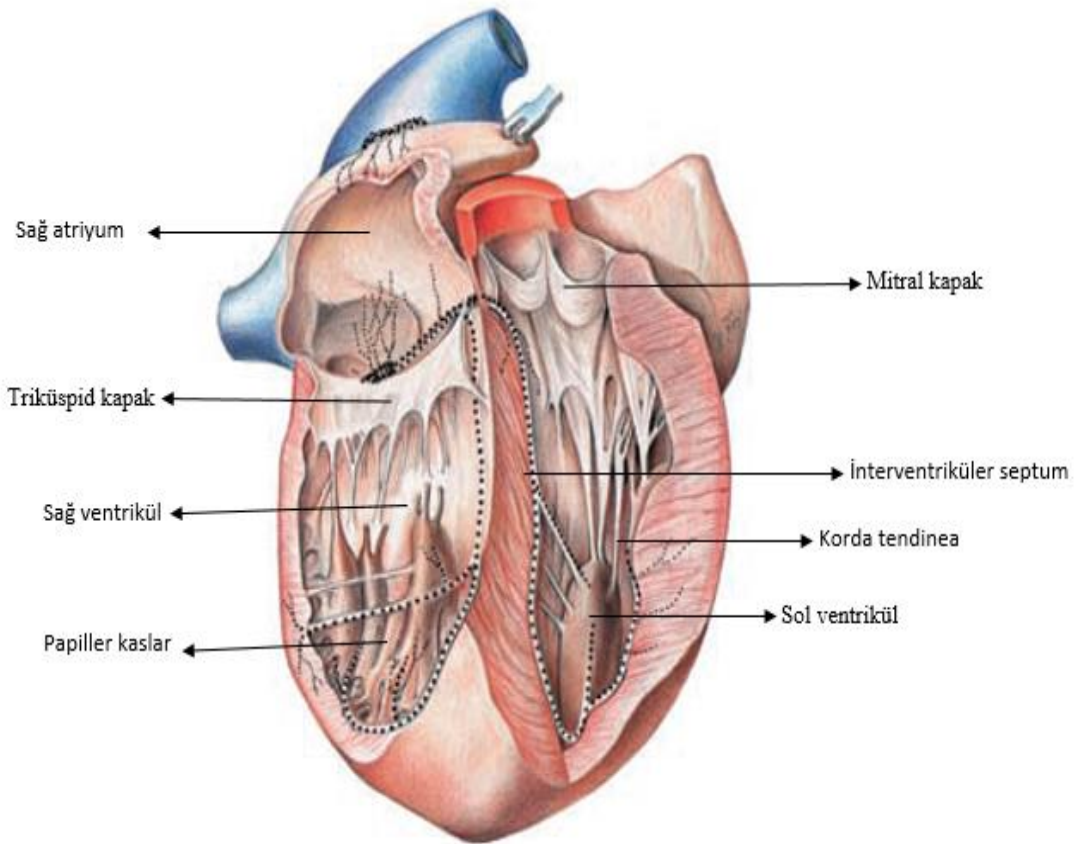
Mitral kapak hastalığında ırk, yaş, cinsiyet gibi faktörlerin hastalık oluşumunda etkili olduğu açık olsa da, eser elementlerin pek çok enzim sisteminin çalışmasına etki ettiği göz önüne alındığında, bu eser elementlerin eksiklik veya fazlalığının kalp hastalıklarının oluşumu ve progresyonunda etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca MKH kaynaklı şekillenen kalp yetmezliğinin farklı evrelerinde olan insanlarda ve köpeklerde sağaltım amacı ile kullanılan ilaçların serum eser element düzeylerine etki ettiği çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (Golik ve ark. 1998; Thomason ve ark. 2007; Trasobares ve ark. 2007).

Bu çalışmada farklı safhalardaki mitral kapak hastalığına sahip ilaç kullanmayan köpekler ile sağlıklı köpekler arasında serum eser element düzeylerinin karşılaştırılarak, MKH'nın oluşumu ve şiddeti ile serum bakır, çinko, demir, magnezyum, mangan ve selenyum eser elementleri arasındaki ilişki varlığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

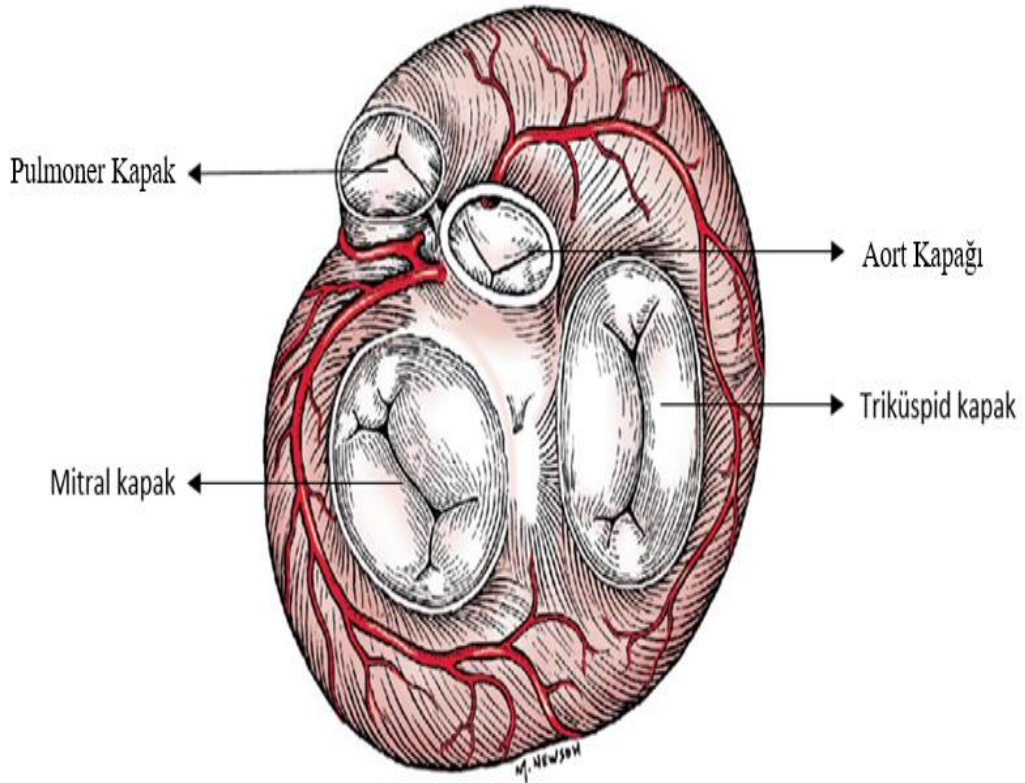
2.1. Köpeklerde Kalbin Anatomisi

Kalp, kan dolaşımını sağlamak amacı ile basınç ve emme pompasının işlevlerini birleştiren organdır (Langer 1974). Uzunlamasına eksenini boyunca 45-50 derece arasında kaudal açı oluşturur ve mediastinal boşlukta yer alır. Kalp köpeklerde 4/7'si orta hattın solunda, 3/7'si sağında olacak şekilde, 3. ve 7. kaburgalar arasında uzanır. Tabanı dorsokraniyale döner ve tepesi ventrokaudal olarak sol tarafa yönelir. Dorsokaudal yüzeyinin üçgen bir bölümü diyafram ile ilişkidir. Çevresinin kalan kısmı büyük oranda akciğerler tarafından kaplanır ve göğüs kafesi ile kaburgalara bakar (Budras ve ark. 2007).



Şekil 2.1: Köpeklerde kalbin anatomisi (Budras ve ark. 2007).

Kalbin sol dorsal, lateral ve kaudodorsal kısımları, sol atriyumdan (LA) ve sol ventrikülden (LV) oluşurken; sağ dorsal, lateral ve kranioventral kısımları sağ atriyumdan (RA) ve sağ ventrikülden (RV) oluşur. Sol ve sağ ventriküller, içten solda kranioventral konumdan sağda kaudodorsale enine kavisli ve oblik uzanan interventriküler septum (IVS) tarafından birbirlerinden ayrılır (Şekil 2.1). Atriyumlar, interventriküler septuma benzer şekilde çapraz kavisli ince bir kas olan interatriyal septum aracılığı ile birbirinden ayrılmıştır. Atriyumlar kan alma, ventriküller ise kan pompalama odalarıdır. LA akciğerlerden kanı alır ve LV vücudun her yerine kanı pompalar (sistemik dolaşım). RA vücudun her yerinden dönen kanı alır ve RV akciğerlere kanı pompalar (pulmoner dolaşım) (Bezuidenhout 2013).



Şekil 2.2: Mitral, triküspid, aort ve pulmoner kapaklar, kraniodorsal açı (Bezuidenhout 2013).

Atriyoventriküler kapaklar, atriyoventriküler ostiada bulunan düzensiz tırtıklı dişlerdir ve kalp atışlarının sistolik fazı sırasında kanın atriyuma geri dönmesini engellerler (Şekil 2.2). Atriyoventriküler kapaklar insanlarda olduğu gibi köpeklerde de sağda Triküspid ve solda Mitral kapak olarak adlandırılırlar (Bezuidenhout 2013). Triküspid kapaklar insanlarda üç uca sahipken köpeklerin %68'inde iki, dört ya da beş uca sahip olabileceğini fakat köpeklerde temel olarak septal ve parietal iki ana uca sahip olduğunu Alves ve ark. (2008) tarafından bildirilmiştir. Mitral kapak, triküspid kapağa benzer şekilde aortik (anteriyor) ve mural (posteriyor) olmak üzere iki uca sahiptir (Frater ve Ellis 1961).

Semilunar kapaklar (Aortik kapak ve Pulmoner kapak) her biri pakete benzeyen üç bireysel uca sahiptir (Budras ve ark. 2007). Aortik kapak sağ, sol ve septal semilunar uçtan oluşurken; pulmoner kapak sağ, sol ve intermedial semilunar uçtan oluşmaktadır (Bezuidenhout 2013).

2.1.1. Mitral Kapağın Anatomisi

Mitral kapaklar, doğumsal ya da edinsel hastalıklarla bozulabilen, hassas bir uyum içinde çalışan dört farklı anatomik elemanın işlevsel bütünlüğünü gerektiren karmaşık bir mekanizmadır. Bu anatomik yapılar; anterior ve posteriyor yapraklar, mitral kapak annulusu, korda tendinealar ve papillar kaslardır (Ho 2002). Perloff ve Roberts (1972) mitral kapağın düzgün çalışabilmesi için, tüm bileşenlerin bağlantılı olduğu atriyal ve ventriküler kas dokusunun da önemli olduğunu vurgulamıştır.

Anterior mitral yaprak, annulus çevresinin kabaca üçte birini kaplar, posterior yapraktan daha geniştir ve trapez veya yarı dairesel bir taslağı tasvir eder (Muresian 2009). İki yaprağın alanları neredeyse aynı olmasına rağmen anterior yaprağın serbest kenar uzunluğu, posterior yaprağın serbest kenar uzunluğundan iki veya daha fazla kat uzundur. Sonuç olarak, anterior yaprak daha hareketli iken, posterior yaprak sekonder olarak destekleyici bir rol oynamaktadır ve mitral mekanizmanın temel hedefi yaprakların uygun şekilde kapatılmasıdır (Dal-Bianco ve Levine 2013).

Annulus, mitral kapakların fibröz desteğini; korda tendinea ise germe tertibatını temsil eder. Korda tendinealar, papiller kaslardan köken alarak, mitral yapraklar ile ventrikül duvarı arasındaki bağlantıyı kurar (Loukas ve ark. 2007) ve sistol sırasında

mitral kapak yaprakçıklarını düz bir hatta ve kapalı tutmaya destek sağlarlar (Borgarelli ve ark. 2011).

Papiller kaslar ve sol ventrikül duvarı, mitral kompleksin kas bileşenlerini temsil ederler. Fonksiyonel ünite olarak papiller kaslar bitişik oldukları LV duvarının bir bölümünü içerir ve tek vücut olarak ortaya çıkarak her bir korda tendinea için bir çapa görevi gören değişken sayıda uca bölünürler. Papiller kas kontraksiyonu normalde LV kontraksiyonu ile eş zamanlı olarak devam eder ve böylece korda tendineayı destekleyip ventriküler sistol sırasında yaprakların aşırı salınmasını önler (Perloff ve Roberts 1972).

2.1.2. Mitral Kapağın Histolojisi

Mikroskopik incelemede, normal mitral kapağın histolojik olarak atriyalis, spongioza ve fibroza olmak üzere üç iyi tanımlanmış katmana sahip olduğu belirlenmiştir. (Şekil 2.3) (Aupperle ve Disatian 2012). Yapraklar fibröz bir iskelete sahiptir ve fibröz doku mitral kapak yapraklarının yüzeyine paralel olarak korda tendinealara kadar uzanan kollajen elyaflardan oluşur. Fibrozanın atriyal kısmı, değişken miktarda gevşek bağ dokusuna (spongiosa) sahiptir. Spongiosa tabakası atriyal ve ventriküler yüzeylerin yaklaşık üçte ikisini kaplar ve glikozaminoglikan bakımından zengindir. Atriyalis katmanı ise elastik liflerden oluşur. Kardiyak kas ve kan damarları köpeklerde atriyal yüzeyin proksimal ve orta üçte birine kadar uzanabilir. Atriyal ve ventriküler endokardiyum, yaprak yüzeyinde devam eder; atriyal miyokard, değişik derinliklerde, özellikle posteriyor yaprakta, endokard ile spongiosa arasına yapışabilir (Borgarelli ve ark. 2011; Muresian 2009). Mitral kapakların miksomatöz dejenerasyonu çeşitli çalışmalarda histopatolojik olarak interstisyel hücre proliferasyonu, kollajen ve elastin matriks mimarisinin bozulması ve glikozaminoglikan birikimi ile karakterize yangısal olmayan patolojik bir koşul olarak saptanmıştır (Olson ve ark. 1987; Pedersen ve Häggström 2000; Rajamannan ve ark. 2001; Disatian ve ark. 2008; Hadian ve ark. 2010; Han ve ark. 2013).



Şekil 2.3 Mitral kapağın normal histomorfolojisi (Aupperle ve Disation 2012).

Atriyalis (A), Spongiosa (S) ve Fibroza (F) katmanları

2.2. Mitral Kapağın Fizyolojisi

Mitral kapak atriyum ve ventrikül yüzeyinin üzerindeki dinamik basınç değişimine bağlı olarak mitral annulusu açar ve sızdırmaz bir şekilde kapatır (Silverman ve Hurst 1968). Gabriel ve Klein (2009) normal kalp fonksiyonunun sistolik ejeksiyon ile diyastolik dolum arasındaki etki ile oluştuğunu ve diyastolik dolumun etkinliğinin transmitral LA ve LV basınçları arasındaki ilişkiye bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Bu ilişki miyokardiyal sertlik, oda geometrisi ve duvar kalınlığı gibi LV uyumluluğunun intrinsik pasif özellikleri ile perikardiyal baskı ya da ventriküler etkileşim gibi ekstrinsik pasif özellikler ve aktif miyokardiyal gevşemeden etkilenmektedir (Gabriel ve Klein 2009).

Kalbin diyastolü; izovolümik gevşeme fazı, erken hızlı dolum, diyastaz ve atriyal kontraksiyon olmak üzere dört aşamada gerçekleşir. Kalbin diyastolü sırasında gerçekleşen, aort kapağının kapanıp mitral kapağın açıldığı izovolümik gevşeme fazında, miyokardın aktif olarak gevşemesi hacim değişikliği olmaksızın LV basıncında düşüşe neden olur. LV basıncı LA basıncına eşitlendiğinde, mitral kapak açılır ve erken hızlı diyastolik dolum başlar. Miyokardiyal gevşemeyle üretilen basınç değişimi LV ve LA basınç gradyanını artıran bir emme etkisi oluşturur (Kittleson ve Kienle 1998). Gabriel ve Klein (2009) normal kalpte diyastolün bu fazı boyunca dolumun %70-

80'inin gerçekleştiğini bildirmiştir. Hızlı ventriküler dolum ilerledikçe LV basıncı kademeli olarak yükselir ve LA basıncını kısmen aşar böylece mitral akış yavaşlar ve diyastaz dönemi başlar. Geç diyastolde atriyal kontraksiyonun başlangıcı transmitral gradiyente kısa bir artışa neden olur ve LV'ye akışın artması dolun hacminin kalan %20'sine yardımcı olur. LV kontraksiyonu sırasında basıncın hızlı artışı mitral kapağın kapanmasına ve diyastolün sona ermesine neden olur (Kittleson ve Kienle 1998).

2.3. Mitral Kapağın Dejeneratif Hastalığı

Kronik dejeneratif MKH köpeklerde kardiyovasküler hastalıkların %75-80'ini oluşturan edinsel bir hastalıktır. Sol taraflı konjestif kalp yetmezliğinin en yaygın sebebi olmasına rağmen, MKH'nın uzun bir prelinik periyoda sahip olması nedeni ile pek çok köpek konjestif kalp yetmezliği şekillenmeden farklı sebeplerden ölmektedir (Borgarelli ve Häggström 2010). Borgarelli ve ark. (2008) MKH'ya sahip ve konjestif kalp yetmezliğinin farklı aşamasında olan 558 köpeği kapsayan bir çalışmada asemptomatik köpeklerin %70'ten fazlasının 6.6 yıldan daha uzun süre hayatta kaldığını saptamışlardır.

2.3.1. Mitral Kapak Hastalığının Etiyolojisi

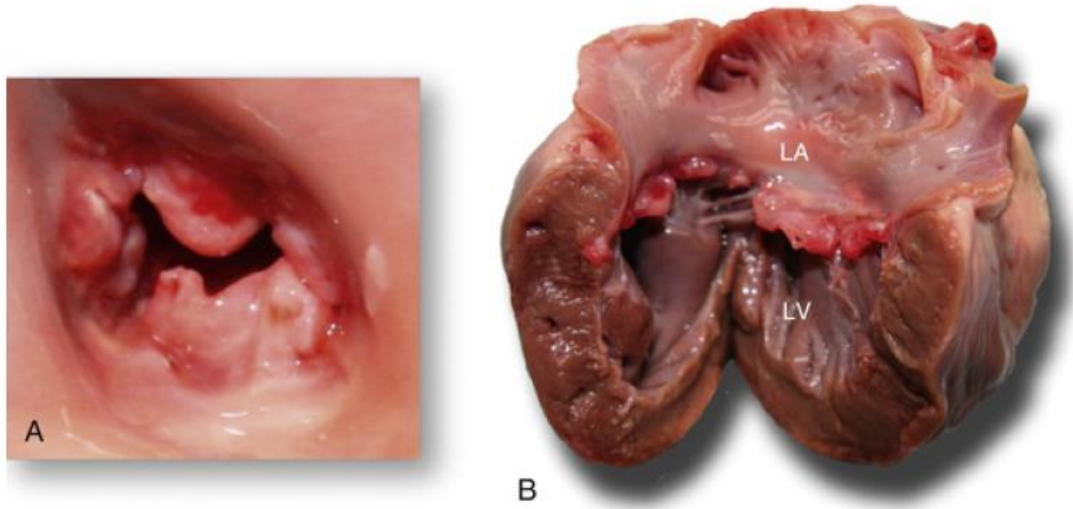
Mitral kapak hastalığının etiyolojisi tam olarak tespit edilememesine rağmen, küçük ve orta büyüklükteki köpek ırklarında daha sık görülmesi nedeni ile genetik faktörlerin hastalık oluşumunda büyük role sahip olduğu düşünülmektedir. Poligenik kalıtımın MKH'nın oluşumunda etkili olduğu (Swenson ve ark. 1996) ve Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) ırkında 13 ve 14'üncü kromozomlarda bulunan iki lokusun hastalığın erken yaşta oluşması ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Madsen ve ark. 2011). Çoğunlukla etkilenen ırklar arasında CKCS, Toy ve Minyatür Kaniş, Minyatür Schnauzer, Chihuahua, Pomeranian, Fox Terrier, Cocker Spaniel, Pekinez, Dachshund, Boston Terrier, Minyatür Pinscher ve Whippet'ler bulunmaktadır (Ware 2014a).

Genetik yanında yaş ve cinsiyetin de MKH'nın oluşumunda etkisi olduğu belirtilmiş ve sıklıkla 8 yaş üzerindeki köpeklerde görüldüğü bildirilmiştir (Borgarelli ve Buchanan 2012). Whitney (1974) postmortem yaptığı çalışmada 5 yaşın altındaki köpeklerde %35 oranında ve 9 yaşın üzerindeki köpeklerde %97 oranında MKH'ya rastlamıştır. Beardow ve Buchanan (1993) CKCS ırk köpeklerde bir yaşın altında %9'unda, dört yaşın üzerinde %56'sında ve 10 yaşın üzerinde ise %100'ünde mitral

üfürüm saptandığını bildirmişlerdir. Erkeklerde dişilere oranla MKH daha erken yaşta ve daha fazla görüldüğü belirtilmektedir (Olsen ve ark. 2003).

2.3.2. Mitral Kapak Hastalığının Patolojisi

Mitral kapağın dejenerasyonu; iskemi, regürgitasyon ve miksomatöz mitral kapak hastalığı gibi bazı durumlara işaret edebilir ve bunların hepsi de normal işlevi bozulan kapaktaki yapısal değişiklikleri içerir. Mitral kapak dejenerasyonu sıklıkla mitral regürgitasyona ve prolapsusa sebep olan, kapak yaprakçıklarında kalınlaşma ile kendini gösteren nodüler distensiyon ve bazen de korda tendinealarda uzama ile karakterizedir (Richards ve ark. 2012). Kapaçıkların serbest duvarında az sayıda küçük nodülün görülmesinin ilk patoloji olduğu ve bu nodüllerin sayısının artması ve birleşmeleri ile şekillenen boyut değişiklikleri ile hastalığın ilerlemesi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.4), (Abbott 2016; Ljungvall ve Häggström 2017).



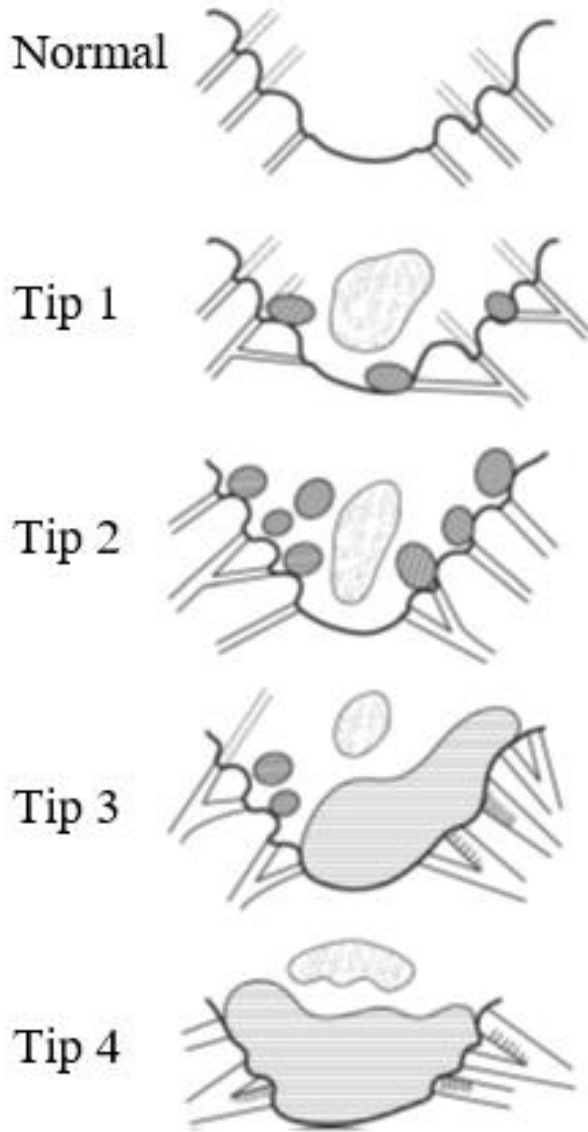
Şekil 2.4: Mitral kapakta kalınlaşma ve nodüllerin postmortem atriyal (A) ve lateral (B) görüntüsü (Ljungvall ve Häggström 2017).

LA: Sol artiyum, LV: Sol ventrikül

Histopatolojik lezyonlar yaprakların distal üçte birlik bölümünde daha fazla şekillenir ve yaşla birlikte sıklığı ve insidensi artar. Kapak yaprakçıklarının spongiyöz katmanı ekstrasellüler matriksin içerdiği glikozaminoglikan ve proteoglikanların artması nedeni ile kalınlaşır. Fibröz katmanda ise kollajen liflerin düzeninin bozulduğu ve zayıflamaya başladığı görülür (Fox 2012).

Whitney (1967) görsel bir etki yöntemi kullanarak kalp kapakçıklarını 5 grupta sınıflandırmıştır (Şekil 2.5).

- Normal kalp kapakları
- Tip 1 lezyon: Kapaklarda birkaç küçük lezyonun olduğu ve korda tendinealarda patolojik bir anormalliğin olmadığı aşamadır.
- Tip 2 lezyon: Nodüllerin daha büyük, daha fazla sayıda olduğu ve birbirleri ile temaslarının arttığı; fakat korda tendinealarda anormalliğin olmadığı aşamadır.
- Tip 3 lezyon: Nodüllerin boyut olarak büyük olduğu ve birleşerek temas alanlarında düzensiz plak benzeri şekil bozukluklarına sebep olduğu aşamadır. Kapakçıkların proksimalinde opak ve düzensiz alanlar saptanır. Kalınlaşan ve daha az esnek olan kapaklar içinde kireçlenme ve kanama odakları görülür.
- Tip 4 lezyon: Nodüller birbiri ile birleşmiştir ve kapaklar kasılmış durumda, serbest uçları çok kalın ve yuvarlak görünümündedir. Korda tendineaların ana hatları kalınlaşmış ve düzensizdir. Bazen korda tendinea rupturu görülebilir.



Şekil 2.5: Whitney'e göre mitral kapak lezyonlarının klasifikasyonu (Borgarelli ve Buchanan 2012).

2.3.3. Mitral Kapak Hastalığının Patofizyolojisi

Mitral regürjitasyon (MR), mitral kapakların kötü koaptasyonu dolayısı ile kanın sol ventrikülden sol atriyuma doğru akışı ile karakterize mitral kapağın sistolik sızıntısıdır (De Madron 2016). Normal kapakların kapanması sırasında korda tendinealar mitral kapakların LA içine sarkmasını ya da eğilmesini engeller. Yapısı bozulan mitral kapaklar sol ventrikülün atım hacminin tamamını aorta iletmez ve oluşan mitral regürjitasyon alanından kanın bir kısmı LA'ya geçer (Abbott 2016).

Mitral regürgitasyon volümünün mitral kapağın açıklık alanına ve LV ile LA arasındaki sistolik basınç gradyanına bağlı olduğu; sistemik kan basıncından, intraatriyal basınçtan ve LV fonksiyonundan etkilendiği bildirilmiştir (Pierpont ve Talley 1982; Mihalatos ve ark. 2007).

Mitral regürgitasyon primer ve sekonder olmak üzere iki şekilde oluşur. Mitral kapakların miksomatöz dejenerasyonuna bağlı normal olmayan yaprakçık apozisyonu primer mitral regürgitasyonu oluştururken, kalbin sol tarafının dilatasyonu kapakların kapanmasındaki anormalliği artırarak sekonder mitral regürgitasyona sebep olur (Buchanan 1977; Ahmed ve ark. 2009).

Kapak regürgitasyonu zaman içinde aynı tarafa ait atriyum, ventrikül ve kapak annulusunda dilatasyona neden olur. Vücudun ihtiyacı olan kan sirkülasyonunu sağlamak amacı ile telafi mekanizmaları devreye girer ve erken dönemde salgılanan atriyal natriüretik peptidler (ANP) Renin-Anjiyotensin Aldosteron Sistemini (RAAS) aktive ederek kan volümünü artırır ve eksantrik hipertrofi gelişir. Bu değişiklikler ile birlikte oldukça iyi korunmuş ventriküler fonksiyon, çoğu köpeğin uzun süre asemptomatik kalmasına izin verir (Ware 2007).

Sol ventrikül hipertrofisi, dilatasyonu ya da artan nörohormonal sistem aktivitesi gibi telafi mekanizmaları başlangıçta mitral regürgitasyona karşı hemodinamik basıncın korunmasında etkili mekanizmalar olarak görülmesine rağmen, hastalığın ilerlemesi ile kalpte şekillenen kollajen lif birikimi ve miyosit hasarı konjestif kalp yetmezliğine neden olan etkenler olarak görülür (Grossman ve Paulus 2013). Kardiyak remodeling kronik volüm aşırı yüküne bağlı şekillenir ve kalbin işlevini etkiler. Artan önyük Frank-Starling mekanizmasına göre kasılma gücünde artışa sebep olur (Komamura ve ark. 1993). Kronik hacim aşırı yükü ve bunun neden olduğu hipertrofi sayesinde oluşan patolojik remodeling, miyokard kontraktilesinin yavaş yavaş, ancak kademesiz ve inatçı bir şekilde azalmasına neden olur (Lord ve ark. 2003). Artan miyokardiyal fibrozun, kalp yetmezlikli köpeklerde Frank-Starling mekanizmasını etkilediği ve böylece sistolde miyositlerin oluşturduğu kasılma kuvvetinin optimal transdüksiyonunu devre dışı bıraktığı öne sürülmüştür. Buna rağmen MKH'lı köpeklerde normal olmayan kardiyopulmoner fonksiyonun ana nedeninin artan pulmoner kan hacmi ve stroke volümdeki azalma olmadığı belirlenmiştir (Eriksson ve ark. 2010).

Korda tendinea rupturu gibi mitral regürgitasyonun akut ve hızlı artışına sebep olan durumlarda LA adaptasyonu sağlanamaz ve akut artan atriyal, venöz pulmoner ve kapillar hidrostatik basınç pulmoner lenfatik akımı artırır. Pulmoner lenfatik sistemin kapasitesi aşıldığında pulmoner ödem şekillenir ve sol taraflı konjestif kalp yetmezliği bulguları oluşur. Triküspid regürgitasyonun şekillenmesi ve kronik olarak artan LA basıncı etkisi ile şekillenen pulmoner hipertansiyon (PH) ise sağ taraflı konjestif kalp yetmezliği bulgularının görülmesine neden olur (Ware 2014a; Borgarelli ve ark. 2015).

2.4. Mitral Kapak Dejenerasyonu Saptanan Köpeklerde Klinik Muayene

2.4.1. Anamnez ve Klinik Bulgular

Dejeneratif atriyoventriküler kapak hastalıkları yıllarca klinik belirti göstermeden seyredebilir ve ilk belirtiler genellikle azalan egzersiz toleransı, pulmoner konjesyon ve ödem ile ilişkilidir. Gece ve sabahın erken saatlerinde ve egzersizle birlikte artan kuru ve sert öksürük hasta sahibi tarafında farkedilen ilk belirtidir (Ware 2014a). Häggström (2010), orta ya da ileri derece mitral regürgitasyonun kardiyomegaliye sebep olduğunu ve büyüyen kalbin bronş ana köklerine yaptığı baskının öksürüğü tetiklediğini belirtmiştir ve öksürük dışında taşipne, letarji, anoreksi, azalan egzersiz toleransı, senkop ve kilo kaybı mitral regürgitasyonun sebep olduğu konjestif kalp yetmezliğinin diğer klinik bulgularıdır.

2.4.2. Fiziksel Muayene

2.4.2.1. Mukoz Membranların Muayenesi

Mukoz membranların rengi ve kapiller dolum süresi (KDS) periferel perfüzyonun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ware (2009) kalp hastalıklarında yüksek periferel sempatik uyarım, vazokonstriksiyon kaynaklı kardiyak çıkışın azalması ve dehidrasyon nedeni ile kapillar dolum süresinin uzadığını belirtmiştir. Anemi ve periferel vazokonstriksiyon mukoz membranların solgun olmasına neden olurken KDS'nin belirlenmesini güçleştirir. Hipoksi kaynaklı şekillenen siyanoz ise mukoz membranların mavi-mor renk almasıdır ve kalp hastalıklarında şekillenen periferel sirkülasyon yetersizliği ile kapillar damarlardaki kanın durgunlaşmasının siyanoza sebep olduğu belirtilmiştir (Turgut 2017).

2.4.2.2. Arteriyel Nabzın ve Juguler Venin Muayenesi

Periferik arter basınç dalgasının kuvveti, düzenliliği ve nabız oranı femoral veya diğer periferik arterlerin palpasyonu ile değerlendirilmektedir. Nabzın öznel değerlendirmesi sistolik ve diyastolik arteriyel basınç arasındaki farka göre belirlenir. Fark fazla ise palpasyonda nabız kuvvetli hissedilir ve hiperkinetik nabız olarak adlandırılır. Fark az ise nabız zayıf hissedilir ve hipokinetik nabız olarak adlandırılır (Ware 2014b). Mitral regürgitasyonun az olduğu dönemde femoral arteriyel nabız gücü genellikle normaldir; fakat MR hızı artış gösterebilir ve çok şiddetli mitral regürgitasyon olguları nabız gücünde azalma ile ilişkilendirilir (Abbott 2016).

Venöz basınç her zaman arteriyel basınçtan çok düşüktür ve hissedilmez. Juguler ven muayenesinde; MR'nin ileri aşamasında sağ kalp yetmezliğinin de şekillenmesi ile birlikte RA'da ve RV'de basıncın artması sonucu juguler venöz distensiyon şekillenir. Normal hayvanlarda juguler pulzasyon göğüs kafesinin kraniyal girişinden boyuna doğru olan alt üçte birlik alanı yukarıya geçmez. Önemli triküspid yetersizliklerde gözle görülebilir juguler pulzasyonlar şekillenebilir. Hepatojuguler reflüks ya da abdominojuguler reflüks testi ile abdomene 30 saniye boyunca yapılan basınç sağ kalp yetmezliği olan hayvanlara juguler venöz distensiyonun şiddetini artırır (Little 2017).

2.4.2.3. Oskültasyon

Kardiyovasküler sesler normal ve normal olmayan sesler olarak sınıflandırılır. Her normal kalp atışı, birinci (S₁) ve ikinci (S₂) kalp sesleri olmak üzere en az iki geçiş oluşturur. Bunlar "lub-dub" olarak özetlenebilir. S₁ ve S₂'ye ek olarak, ventriküler diyastol sırasında bazen diğer iki kalp sesi de duyulabilir. Bunlar üçüncü (S₃) ve dördüncü (S₄) kalp sesleridir. S₁ kalp sesi ventriküler ejeksiyonun başlangıcını işaret eder ve elektrokardiyografide (EKG) QRS kompleksinin başlangıcına denk gelir. Miyokardiyumun kontraksiyonuna bağlı, sistolde atriyoventriküler kapakların kapanması ve gerilmesi ile S₁ sesi oluşur ve en iyi kardiyak apekten dinlenir. S₂ kalp sesi mekanik sistolün bitişinin işaretçisi olup EKG'de T dalgası ile çakışır. İkinci kalp sesi semilunar kapakların kapanması ile oluşur. S₃ kalp sesi hızlı ventriküler dolunun sonuna yakın, erken diyastol fazında şekillenir. Üçüncü kalp sesi korda tendineaların ani gerilmesi ve ventrikül duvarında oluşan titreşim ile ilişkilidir fakat köpeklerde nadiren oskulte edilebilen düşük frekanslı bir sestir. S₄ kalp sesi atriyumların kasılmasıyla

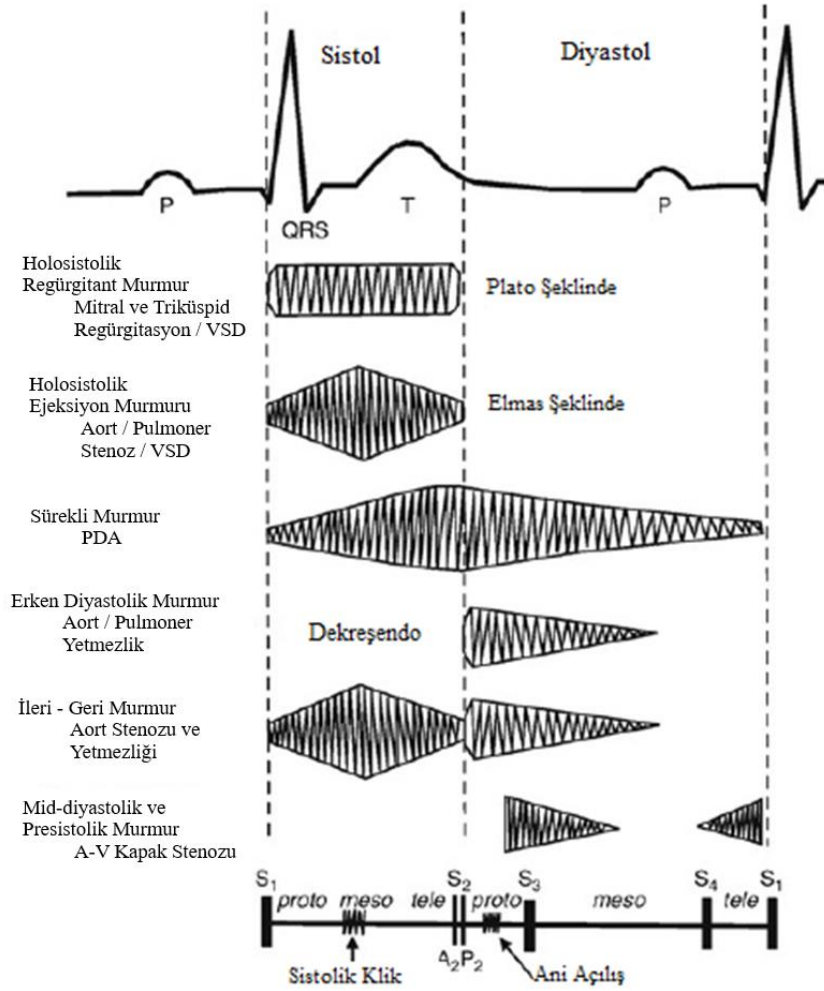
ilişkili kardiyak yapıların titreşimi ile oluşan düşük frekanslı, nadiren duyulan sestir ve EKG’de P dalgasından hemen sonra meydana gelir (Borgarelli ve Häggström 2015).

Üfürüm ya da murmur, kalpten veya kan damarlarından çıkan kanın türbülans oluşturması sonucu şekillenen, uzun süreli işitsel titreşimler serisi olarak tanımlanır. Kalp kapakçıklarının herhangi birinde oluşan morfolojik değişiklik, Patent Duktus Arteriosus, ventriküler ya da atriyal septal defekt gibi konjenital anomaliler ve normal olmayan kapak annulusu ya da damar yolu nedeni ile artan kan akış hızı, kardiyak nedenli türbülans oluşumuna sebep olurken; şiddetli anemi nedeni ile şekillenen kan yoğunluğundaki azalma kardiyak olmayan nedenlerle türbülans oluşmasına neden olur (Häggström ve ark. 2004).

Murmurlar zamanına, şiddetine, lokalizasyonuna, kalitesine ve yayılımına göre sınıflandırılır. Häggström ve ark. (1995) kardiyak üfürümleri şiddetine göre altı sınıfta değerlendirmişlerdir. Birinci derece üfürüm çoğunlukla steteskopla duyulamayan en yumuşak üfürümdür. İkinci derece üfürüm, yumuşaktır fakat oskültasyon ile duyulabilir. Üçüncü derece üfürüm oskültasyonda belirgindir fakat şiddeti normal kalp seslerinden fazla değildir. Dördüncü derece üfürüm yüksek yoğunlukta murmur olarak tanımlanır, fakat kardiyak tril yoktur. Beşinci ve altıncı derece üfürümler yüksek şiddette murmur olarak tanımlanırlar ve prekordiyal triller saptanır. Altıncı derece üfürümde farklı olarak kardiyak tril steteskop tamburu göğüs duvarına değdirilmeden de saptanabilir.

Hafif mitral regürgitasyonda mid-sistolik klik duyulabilir ya da hiç üfürüm duyulmayabilir. Fakat kardiyak oskültasyonda MR tipik olarak sol apekte duyulabilen üfürüme neden olur ve murmur herhangi bir yönde yayılabilir (Pedersen ve ark. 1999). Ljungvall ve ark. (2009) oskülte edilebilir üfürümün saptanamaması mitral regürgitasyonun olmadığı anlamına gelmediğini belirtmişlerdir. Egzersiz ve heyecan hafif MR’nin şiddetini artırıp duyulmasını sağlayabilir. MR’da karakteristik üfürüm plato (bant) şeklinde ve holosistoliktir. Bununla birlikte MR’nin erken evrelerinde üfürüm protosistolik olabilir ve mitral kapak prolapsusu ile orta ve geç sistol arasında üfürüm gelişebilir (Ware 2007). MKH üfürümü tipik olarak karışık frekanslı ve sert sesli olmakla birlikte, kalitede tiz veya müzikal (whooping) olabilir (Şekil 2.6), (Prošek 2017). MKH’da üfürümün, toraksın sol tarafındaki beşinci interkostal aralığa denk

gelen mitral kapak alanı üzerinden maksimal yoğunluk derecesi ile oskulte edilebildiği bildirilmiştir (Ljungvall ve Häggström 2017).



Şekil 2.6: Murmur şekilleri ile normal ve anormal kalp seslerinin kardiyak siklus içindeki yerleri (Prošek 2017).

A₂: Aort kapağının kapanışı, P₂: Pulmoner kapağın kapanışı, A-V: Atriyoventriküler, Proto: erken, Meso: orta, Tele: geç

Klinik bulguların şekillenmediği MKH'ya sahip hayvanlarda akciğer oskültasyonu ve dinlenme sırasındaki solunum sayısı normaldir. Konjestif kalp yetmezliği bulguları şekillenen orta ve ileri derece MKH'ya sahip köpeklerde inspirasyonun sonuna doğru akciğer oskültasyonunda çıtırtı, patlama ve çarpma sesleri duyulabilir. Pulmoner konjesyon ve ödemin şekillendiği hastalarda dinlenme sırasındaki

solunum sayısının da dakikada 30'un üzerine çıktığı çeşitli çalışmalarda saptanmıştır (Ohad ve ark. 2013; Schober ve ark. 2011).

2.4.3. Paraklinik Muayeneler

2.4.3.1. Laboratuvar Analizleri

Hematoloji ve biyokimyasal parametreler hastalığın erken döneminde genellikle dikkate değer bir değişiklik göstermez, fakat ileri olgularda artmış karaciğer enzimleri saptanabilir ve prerenal azotemi geliştiği bildirilmiştir (Olsen ve ark. 2010). Hafif olgularda serum Troponin I düzeyi normal saptanırken, orta ve şiddetli hastalığa sahip olgularda miyokardiyal iskemi ve miyokardite bağlı olarak troponin düzeyinde belirgin artış görülmektedir (Spratt ve ark. 2005; Bakirel ve Güneş 2009). Häggström ve ark. (2000) A-tip Natriüretik Peptit, (ANP), B-tip Natriüretik peptit (BNP) ve NT-proANP düzeylerinin kalp yetmezliği olan hayvanlarda sağlıklılara oranla üç ile yedi kat daha yüksek saptamışlardır. NT-proBNP'nin de mitral regürjitasyon saptanan köpeklerde hastalığın şiddeti ile uyumlu olarak artış gösterdiği bildirilmiştir (Turgut ve ark. 2016). Natriüretik peptitlerin önemli düzeyde artışı ilerlemiş kalp yetmezliğinin habercisi olarak görülmektedir (Moonarmart ve ark. 2010). BNP ventriküler dolum basıncının artmasına bağlı olarak atriyal ve ventriküller kardiyomiyositlerden salınır ve artmış serum BNP düzeyinin MKH'nın şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Abbott 2016). Olsen ve ark. (2001) MKH'da platelet fonksiyonlarında artma veya azalma görülebileceğini rapor etmişler, fakat sonucun ırka ve farklı laboratuvar tekniklerinin kullanımına bağlı olarak değişebileceğini saptamışlardır. Pedersen ve ark. (2003) nitrik oksit metabolitlerinin plazma ve serum konsantrasyonunun mitral regürjitasyona sahip köpeklerde değiştiğini belirtmişlerdir. Buna rağmen MKH'na sahip köpeklerde tanımlanan hemostatik ve endotel değişikliklerin klinik sonuçları net olarak bilinmemektedir.

2.4.3.2. Elektrokardiyografik Muayene

Elektrokardiyograf, kalpteki değişen elektriksel aktivitenin pozitif ve negatif elektrotlarla kaydeden bir voltmetredir. Elektrokardiyografi (EKG) ise değişen potansiyel farkların kaydedilmesi işlemidir (Şekil 2.7) (Martin 2015).

Mitral kapak hastalığında EKG bulguları normal olabileceği gibi, komplekslerin hız, ritim ve biçimlerinde anormallikler de şekillenebilir. Bu nedenle EKG belirgin bir

aritmiyi belgelemek ve sınıflandırmak dışında MKH'nın tanı ve tedavisinde sınırlı kullanıma sahiptir (Ljungvall ve Häggström 2017). MKH'nın erken aşamasında sinüs aritmi sık görülürken, Konjestif Kalp Yetmezliği'nde (KKY) sinüs taşikardi görülür. Supraventriküler prematüre kompleks MKH'ya sahip köpeklerde sık görülür, fakat bu bulgu köpeklerde düşük hemodinamik öneme sahiptir (Crosara ve ark. 2010; Rasmussen ve ark. 2014). Atriyal fibrilasyon, paroksizmal supraventriküler taşikardi, atriyoventriküler dissosiyasyon, ventriküler prematüre kompleks ve ventriküler taşikardi MKH'da daha nadir saptanan bulgulardır. Bu bulgular hastalığın ilerlemiş vakalarında saptanmakta ve çoğunlukla kötü prognozla eş tutulmaktadır (Jung ve ark. 2016).



Şekil 2.7: Bir köpeğe ait normal sinus ritim (25 m/s ve 10 mm/mV) (Martin 2015).

Gönül ve ark. (2002) yaptıkları çalışmada EKG'nin aritmi yanında kardiyak bölümlerin büyümesi ile ilgili de bilgi verdiğini belirtmişlerdir. Buna göre MKH yada dilate kardiomyopati gibi LA'nın önemli derecede genişlediği hastalıklarda EKG'de P dalgasının süresinin uzadığı (P mitrale), önemli LV dilatasyonu şekillenen olgularda ise QRS kompleksinin süresinin uzadığı ve R dalgasının amplitüdünün ikinci derivasyonda arttığı bildirilmiştir. MKH saptanan köpeklerde sekonder olarak oluşan TR ve pulmoner

hipertansiyon kaynaklı meydana gelen RA dilatasyonunun P amplitüdünde artmaya (P pulmonale) neden olabileceği belirtilmiştir (Lord ve ark. 2010).

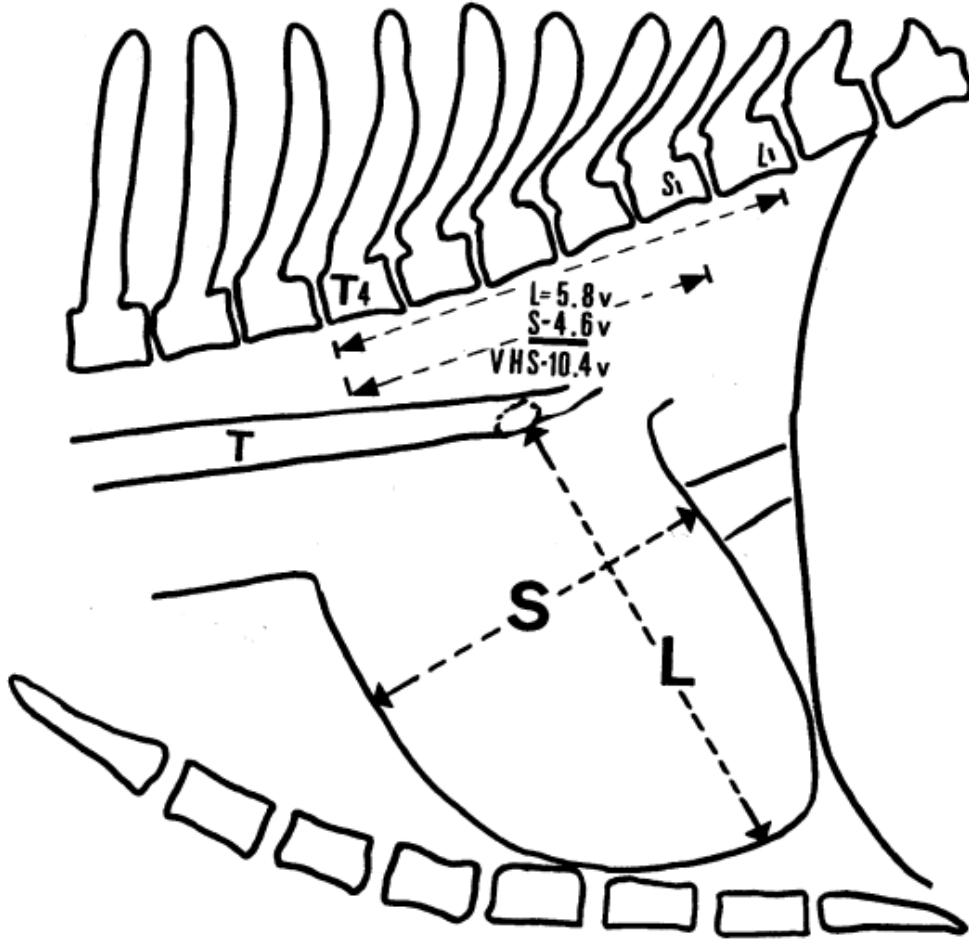
2.4.3.3. Toraks'ın Radyografik Muayenesi

Toraks radyografisi kalbin şekil ve boyutunu, pulmoner damarları, akciğerlerin parankim dokusunu, bunları çevreleyen iskelet yapısını ve diğer dokuları değerlendirmek amacı ile kullanılır. İyi bir kardiyak değerlendirme için hem lateral hem de ventrodorsal (VD) ya da dorsoventral (DV) görüntü alınmalıdır (Ware 2014c).

Mitral regürjitasyonun erken döneminde ya da asemptomatik hastalarda toraks radyografisinde normal kardiyak silüet saptanır. MR'nin şiddetlenmesi ile birlikte LA ve ardından LV genişlemesi kademeli olarak trake ve ana bronşlara dorsale doğru bası uygular ve LA dilatasyonu özellikle sol ana kök bronşunun sıkışmasına neden olur. Sol taraflı kalp yetmezliğinin neden olduğu pulmoner venöz konjesyon ve interstisyel ödemin ilerleyen olgularda progresif intersitisyel ödem ve alveoler pulmoner ödeme dönüştüğü bildirilmiştir (Ware 2007). Göğüs radyografisinde ayrıca pulmoner konjesyon, pulmoner ödem, plevral efüzyon, pulmoner neoplazi ve pulmoner fibroz varlığı da saptanabilmektedir (Hamlin 2005).

Buchanan ve Bücheler (1995) yaptıkları çalışmada köpeklerde vücut uzunluğu ile kalp boyutu arasında korelasyon olduğunu belirlemişlerdir. Latero-lateral (LL) çekilen toraks radyografisinde karinadan kalbin apeksine, uzun eksen boyunca çekilen çizgi ile bu hatta dik olacak şekilde vena cava kaudalisin ventralinde, kalbin bazisinin en geniş yerinden, kaudalden kraniyale çizilen çizgi kalbin uzun ve kısa eksen boyutlarını verir. Belirlenen kısa ve uzun eksen boyutları Torakal 4. (T₄) vertebranın kraniyal hizasından başlanarak vertebral hat boyunca kaudale doğru çizilir ve bu çizgilere denk gelen vertebra sayısı hesaplanarak Vertebral Kalp Skoru (VKS) oluşturulur (Şekil 2.8). Buchanan (2000) farklı ırktan 100 köpekte yaptığı çalışmada VKS değerini 8.5 ile 10.6 vertebra arasında saptamış ve ortalama 9.7 ± 0.5 vertebra olarak bulmuştur. Lamb ve ark. (2001) ırk spesifik olarak yaptıkları çalışmada altı ırktan üçünde ortalama VKS değerlerini 10.5 vertebranın üzerinde saptadılar. Özellikle VKS değerinin Cavalier King Charles Spaniel'lerde 10.6 ± 0.5 , Labrador Retriever'lerde 10.8 ± 0.6 ve Boxer'lerde 11.6 ± 0.8 vertebra olarak saptanmıştır. Guglielmini ve ark. (2009) ise yaptıkları çalışmada kardiyojenik öksürüğe sahip köpeklerin kardiyojenik

olmayan öksürüğe sahip köpeklere oranla daha yüksek VKS değerine sahip olduğunu bildirmişlerdir.



Şekil 2.8: LL radyografide Vertebral Kalp Skoru hesaplanması (Buchanan ve Bücheler 1995)

Poteet (2008) göğüs radyografisinin kardiyovasküler muayenenin kilit bileşenlerinden biri olduğunu, fakat destekleyici klinik bulgular olmadan sadece radyografi ile kesin bir tanıya ulaşmanın yeterli olmadığını açıklamıştır.

2.4.3.4. Ekokardiyografik Muayene

Ekokardiyografi (EKO) kapaklardaki lezyonların varlığı, MR'nin sıklığı, kardiyak remodeling derecesi, sistolik ya da diyastolik disfonksiyon varlığı ve

intravasküler basınç değişimlerinin saptanmasında bilgi sağlayan non-invaziv bir metottur (Bakırel 1999; O'Gara ve ark. 2008).

2.4.3.4.1. Mitral Kapakların Ekokardiyografik Değerlendirilmesi

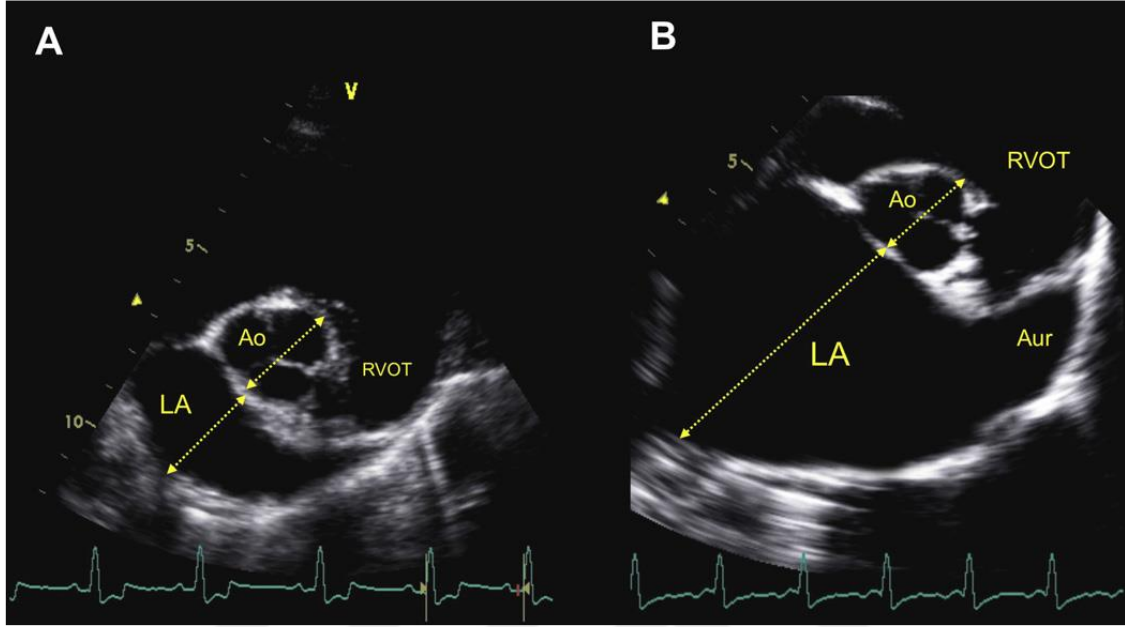
Mitral kapak lezyonlarının identifikasyonu amacı ile iki boyutlu (2D) ve M-mode ekokardiyografi teknikleri kullanılır. EKO'da 2D görüntülemeye sağ parasternal dört boşluk görüntüsünde makroskopik mitral kapak lezyonları mitral kapak yaprakçıklarında küçük nodüler lezyonlar ve korda tendinealarda kalınlaşma şeklinde gözlenir (Boon 1998). İleri derece MR'na sahip hastalarda kalınlaşan ve genişleyen yaprakçıklar, interkordal alanın daralması ve uzayan korda tendinealar nedeni ile mitral kapak yaprakçıklarının LA içerisine doğru normal olmayan sistolik protrüzyonuna yani mitral prolapsusa neden olur (Pedersen ve Häggström 2000). Chetboul, Tissier ve ark. (2004) mitral kapak prolapsusunun köpeklerde anterior yaprakçıkta %48.4, posteriyor yaprakçıkta %7.1 ve her iki yaprakçıkta %44.5 oranında görüldüğünü saptamış ve anterior yaprakçıkta daha fazla görülmesinin sebebini köpeklerde anterior yaprakçığın posteriyore oranla iki kat daha uzun olmasına bağlamışlardır.

2.4.3.4.2. Sol Atriyum ve Aortun Ekokardiyografik Değerlendirilmesi

Mitral regüritasyonunun neden olduğu kardiyak remodeling, önyükün artışı ile birlikte LA dilatasyonuna ve egzantrik LV hipertrofisine sebep olur. Sol atriyumun mekanik yükünün artışı LA yetersizliği ve atriyal fibrilasyonun oluşumunu tetikler. LA rezervuar, kanal ve kasılma işlevleri yolu ile LV dolumunu sağlar ve kalp performansında önemli bir role sahiptir. Bir başka deyişle LA boyutu MKH'lı köpeklerde prognozun güçlü bir belirteci olarak çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Borg ve ark. 2009; Höllmer ve ark. 2017).

Sol atriyum dilatasyonu en iyi sağ parasternal beş boşluk ya da sağ parasternal kısa eksen basis 2D ya da M mode görüntülerinde değerlendirilir. Aort kapağının kapanmasından sonraki 1. görüntü üzerinden öncelikle nonkoroner ve sağ koroner aort kapak yaprakçıkları arasındaki kommissur boyunca aortun kısa eksen çapı ölçülür. Daha sonra koroner arter ve sol koroner aort kapak kıvrımlarının arasından sol atriyumun uzak kenarına kadar uzanan ve ilk çizgiye paralel olan uzunluktan sol atriyumun iç çapı ölçülür. Bu iki değerden sol atriyum iç çapının aortun iç çapına bölümü LA/Ao oranını verir (Şekil 2.9) (Rishniw ve Erb 2000; Chetboul ve Tissier 2012). Yapılan çalışma sonucunda LA/Ao oranının az MR'ye sahip köpeklerde 1,7'den küçük, orta MR'ye sahip

köpeklerde 1,7 – 2,4 arasında ve çok fazla MR'ye sahip olanlarda ise 2,4'ten büyük olduğunu saptamışlardır (Kittleson ve Brown 2003).



Şekil 2.9: Sağ parasternal kısa eksen basis görüntüsünde Sol Atriyum/Aort (LA/Ao) oranının iki farklı köpekte ölçümü (Chetboul ve Tissier 2012).

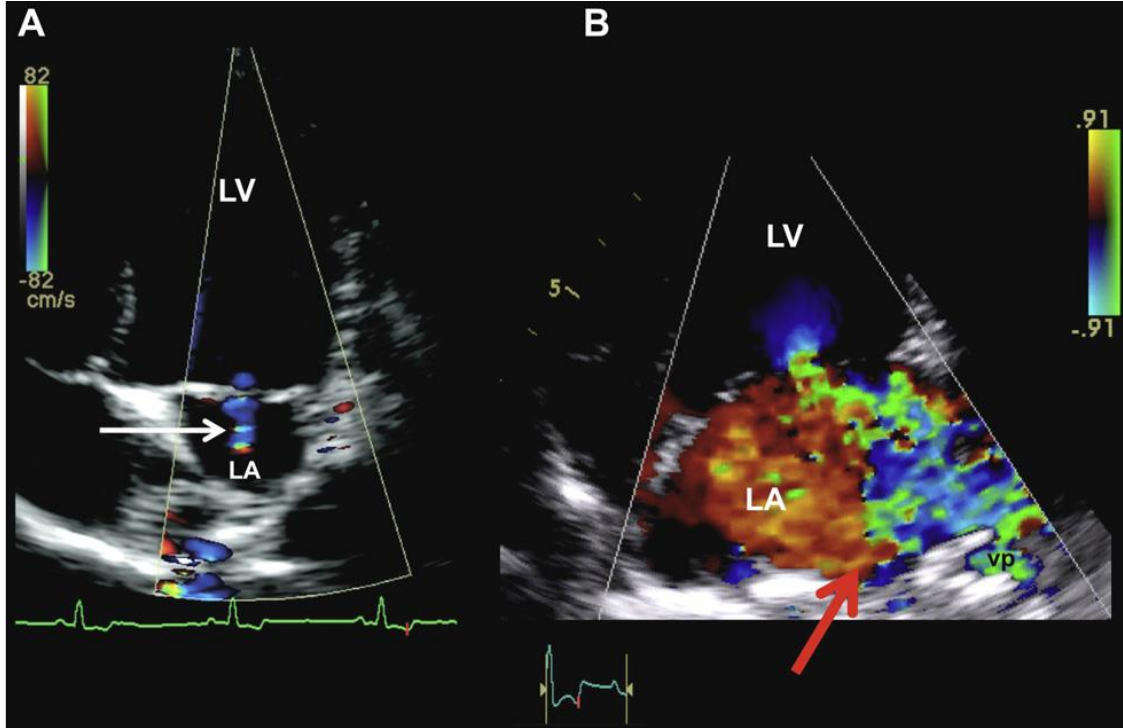
RVOT; sağ ventrikül çıkış yolu, LA; sol atriyum, Ao; Aort, Aur; Aurikül

2.4.3.4.3. Mitral Regürjitasyonun Ekokardiyografik Değerlendirilmesi

Regürjitasyonun varlığının ve miktarının belirlenmesinde en çok kullanılan metot doppler ekokardiyografidir. Renkli doppler, pulse wave doppler (PW) ve devamlı atım (CW) doppler metotları regürjitasyon miktarının belirlenmesinde bilgi sağlar (Zoghbi ve ark. 2003).

Chetboul ve Tissier (2012) mitral regürjitasyon miktarının semikantitatif, kantitatif ve dolaylı yollardan ölçülebileceğini belirtmişlerdir. Semikantitatif metot, renkli doppler modunda sol atriyum içerisinde oluşan regürjitant jet alanı (RJA) ile sol atriyum alanının (LAA) oranlanması ile belirlenir. RJA/LAA oranı %20-30'dan az ise düşük MR oranı olarak belirlenir. RJA/LAA oranı %20-30'dan büyük fakat %70'ten küçükse orta derecede MR olarak, %70'ten büyükse çok fazla MR olarak değerlendirilir (Şekil 2.10). Sahn (1988) ölçümü basit ve hızlı değerlendirme amacı ile uygun bir metot olsa da RJA/LAA oranının sistemik arteriyel kan basıncı, LA basıncı, nabız tekrarlama

sıklığı, gain (kazanç) ayarları ve jet alanının merkezi mi yoksa egzantrik mi olduğu gibi fizyolojik, teknik ve anatomik faktörlerden etkilendiğini bildirmiştir. Özellikle egzantrik duvara çarpan jetler benzer hemodinamik etkiye sahip olsa da merkezi jetlerden daha küçük alana sahip görülürler.

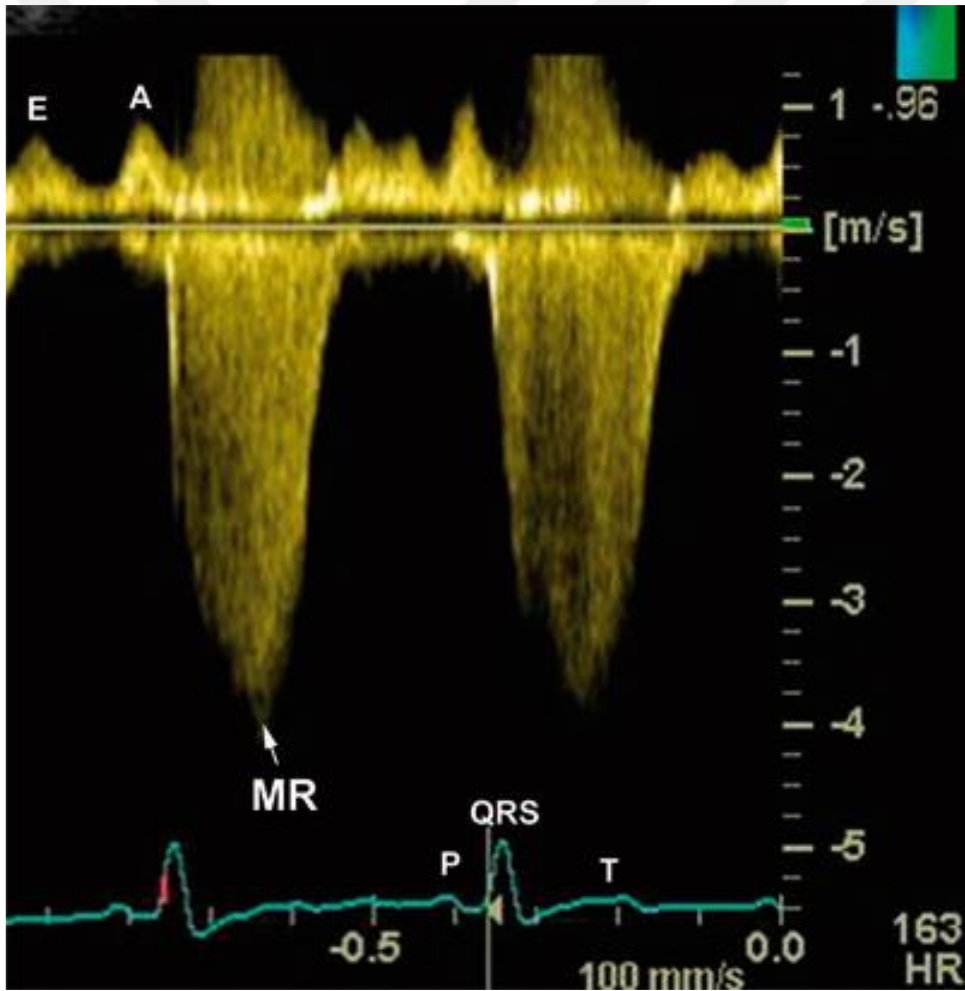


Şekil 2.10; İki farklı köpekte MR oranının semikantitatif olarak renkli Doppler metodu ile sol apical dört boşluk görüntüsünde belirlenmesi (Chetboul ve Tissier 2012).

LV; Sol ventrikül, LA; Sol atriyum

Zoghbi ve ark. (2003) MR miktarının kantitatif olarak belirlenmesinde Proksimal İzovelsite Yüzey Alanı (PISA) metodunun daha iyi sonuç vereceğini, fakat uygulama zorluğunun yanında bu metotla merkezi regürgitan jetlerin egzantrik olanlara oranla daha doğru hesaplanabildiğini bildirmişlerdir. Bu metotla elde edilen Etkili Regürgitan Açıklık Alanı (EROA), 0.4 cm^2 'den büyükse şiddetli, $0.20\text{-}0.39 \text{ cm}^2$ arasında ise orta ve 0.20 cm^2 'den az ise hafif MR olarak değerlendirilir. Gouni ve ark. (2007) mitral regürgitasyonun kantitatif olarak belirlenmesinde PISA metodunun noninvaziv ve güvenilir bir yol olduğunu bildirmişlerdir.

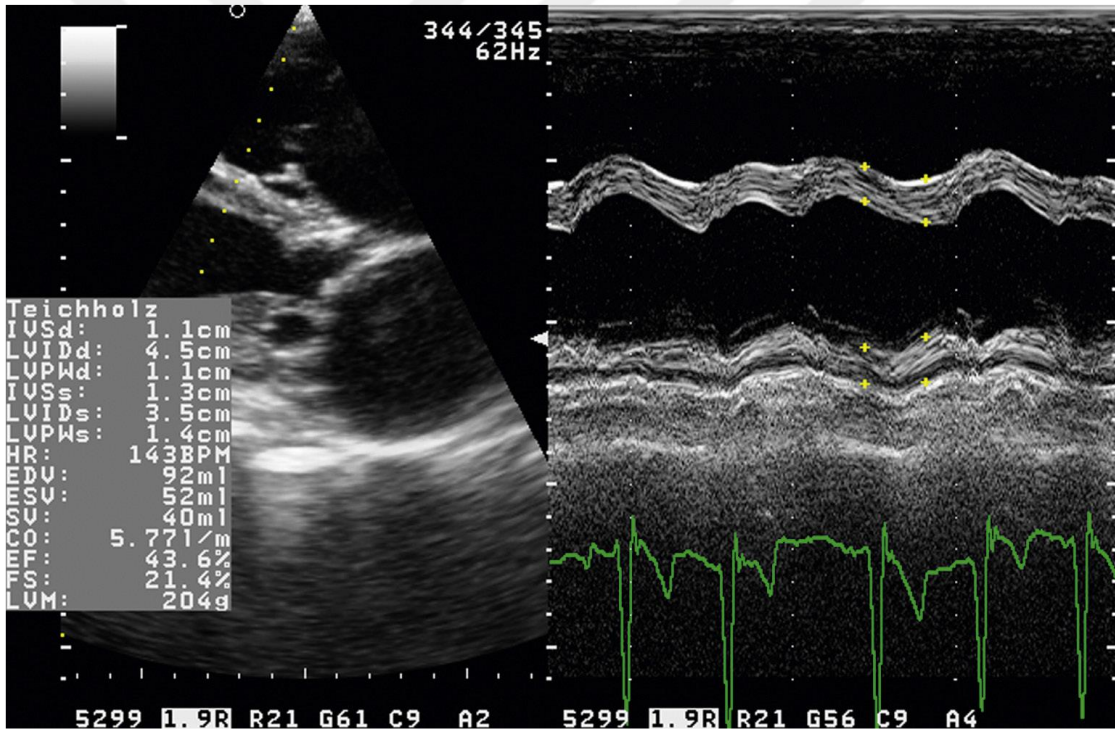
Mitral Regürjitasyonun belirlenmesinde CW Doppler metodu artan LA basıncını ve LV'nin sistolik ve diyastolik disfonksiyonunu belirlemede kullanılır (Şekil 2.11). MR, mitral kapak açıklığından sol atriyum içerisine doğru kaydedilen yüksek hızlı, türbülanslı sistolik jetlerle karakterizedir (Chen ve ark. 1991). Çoğu normotansif köpekte MR'nin en yüksek CW hızı 5 ile 6 m/s aralığında ölçülür. Sistolik hipertansiyon varlığında pik regürjitant velositesinin 6.5 m/s'yi aşabildiği bildirilmiştir. Tersine şiddetli sistolik disfonksiyon ve sistemik hipotansiyon ya da aşırı diürezle birlikte sekonder hacim azalması olduğunda ya da LA iç basıncı çok yükseldiğinde pik velositesinde azalma görülebileceği bildirilmiştir (Bonagura ve Schober 2009).



Şekil 2.11; Mitral regürjitasyonun (MR) CW Doppler metodu ile belirlenmesi (Bonagura ve Schober 2009).

2.4.3.4.4. Sol Ventrikül Fonksiyonlarının Ekokardiyografik Değerlendirilmesi

Düşük dereceli MR, sol ventrikül fonksiyon ve duvar boyutunda önemli bir değişikliğe sebep olmazken, ilerleyen kapak lezyonları ile birlikte şekillenen şiddetli MR ileri atış volümünde (SV) potansiyel kaybına neden olarak; SV ve kontraksiyon kuvvetinin artışı, LA ve LV'nin hipertrofi ya da dilatasyonu ile yeniden şekillenmesi, kalp atım hızının artışı, ekstrasellüler sıvı volümünün ve sistemik vasküler tonun modülasyonu gibi kompenzasyon mekanizmalarının oluşmasına neden olmaktadır (Häggsström ve ark. 1997). MR'nin oluşturduğu düşük basınçlı volüm aşırı yükü LA'da hemodinamik stresin artmasına, kronik volüm aşırı yükü ve şekillenen hipertrofinin ise miyokardiyal kontraktilitede azalmaya neden olduğu belirtilmiştir (Lord 1974).



Şekil 2.12: MKH saptanan bir köpekte M mode ekokardiyografide sol ventrikülün azalmış FS oranı (De Madron, 2016).

MKH: Mitral Kapak Hastalığı

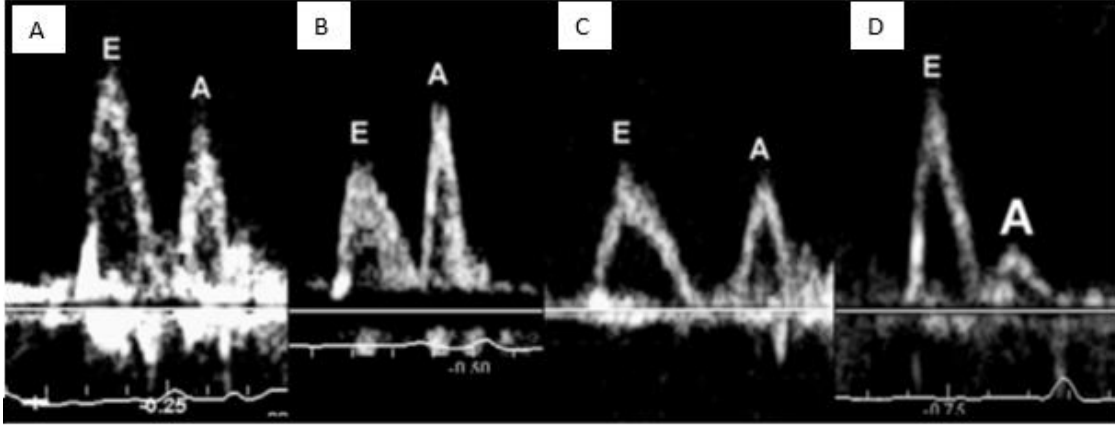
MKH'nın insan ve köpeklerde sistolik disfonksiyona neden olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (O'Gara ve ark. 2008; Serres ve ark. 2008; Rosenhek ve Maurer 2010). Ejeksiyon Fraksiyonu (%EF) ve Fraksiyonel Kısalması (%FS) sistolik miyokardiyal fonksiyonun belirlenmesinde köpeklerde kullanılmaktadır (Şekil 2.12).

%EF sistol sırasında sol ventrikülden ejekte edilen kan volümünün yüzdesini ifade etmektedir. %FS ise diyastolik ve sistolik fazlar arasındaki sol ventrikül iç çaplarındaki değişim yüzdesi olarak tanımlanmakta ve düşük %FS'si azalmış kontraktile ile eş tutulmaktadır (Bonagura ve Schober 2009; De Madron 2016). Serres ve ark. (2008), Simpson metodunu kullanarak yaptıkları çalışmada 15 kg'ın altındaki vücut ağırlığına sahip sağlıklı köpeklerde EF'yi %55-75 ve FS'yi ise %30-49 arasında saptamışlardır. Fakat MKH'ya sahip köpeklerde erken dönemde EF ve FS oranlarında bir değişme olmazken ilerlemiş MR'ye sahip hayvanlarda bu değerlerin artan sistolik LV duvar stresine bağlı olarak önce yükseldiği ve daha sonra MKH'nın son evresinde düşmeye başladığı bildirilmiştir (Boon 1998).

PW Doppler kullanılarak sol apikal dört boşluk görüntüsünde mitral kapak yaprakçıklarının ucundan ölçülen Mitral E_{vel} 'sinin (Mitral E hızı) sol ventrikülün diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılabileceği ve şiddetli mitral regürjitasyonlu hastalarda, sol atriyal basınçta artış olsun ya da olmasın, artan diyastolik akımın etkisi ile çarpazlaşan mitral kapaklardan dolayı şekillenen baskın erken dolumun yani E_{vel} değerinin artabileceği bildirilmiştir (Garcia ve ark. 1998). PW doppler ile ölçülen transmitral akımlar farklı diyastolik dolum paternine sahip olabilir. Normal transmitral akımda E velositesi, A velositesinden daha büyüktür. E dalgasının A'dan küçük olduğu ve süresinin uzadığı patern gecikmiş gevşemeyi işaret etmektedir. Psödonormal transmitral flow gecikmiş gevşeme, artmış LA basıncı ve LV duvar sertliğindeki artış olmasına rağmen normal E/A velosite oranına sahip olunmasıdır. Yüksek LA basıncı E velositesinin amplitütünde artış ile birlikte restriktif paternin oluşmasına neden olur (Şekil 2.13) (Fuentes 2016).

Erken diyastolik fazda şekillenen maksimum Mitral E_{vel} ile atriyal kasılma sonucunda, geç diyastolde oluşan maksimum Mitral A_{vel} 'inin birbirine oranı köpeklerde yapılan çeşitli çalışmalarda 0,92 ile 2,72 m/s arasında değişebileceği belirlenmiş ve normal olarak $E/A > 1$ olması gerektiği belirtilmiştir (Kirberger ve ark. 1992; Chetboul ve ark. 2005). Pek çok çalışmada mitral E_{vel} değeri prognostik bir öneme sahip olarak bulunmuştur ve bu değer 1.2 m/s' nin üzerinde olması zayıf prognoz ile eş tutulmaktadır (Borgarelli ve ark. 2008; Borgarelli ve ark. 2012). Sargent ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada mitral E_{vel} 'sinin 1.4 m/s üzerinde olmasının kötü prognozla eş tutulabileceğini ve mitral E_{vel} 'indeki artışın, artan regürjitasyon hacim ile sol atrium ve sol

ventrikül arasındaki basınç farklılıklarının kötüleşmesini yansıtan, MR şiddetinin dolaylı bir ölçümü olduğunu bildirmişlerdir.



Şekil 2.13: Normal (A), gecikmiş gevşeme (B), psödonormal (C) ve restriktif (D) paterne ilişkin mitral E ve A velositeleri (Fuentes 2016).

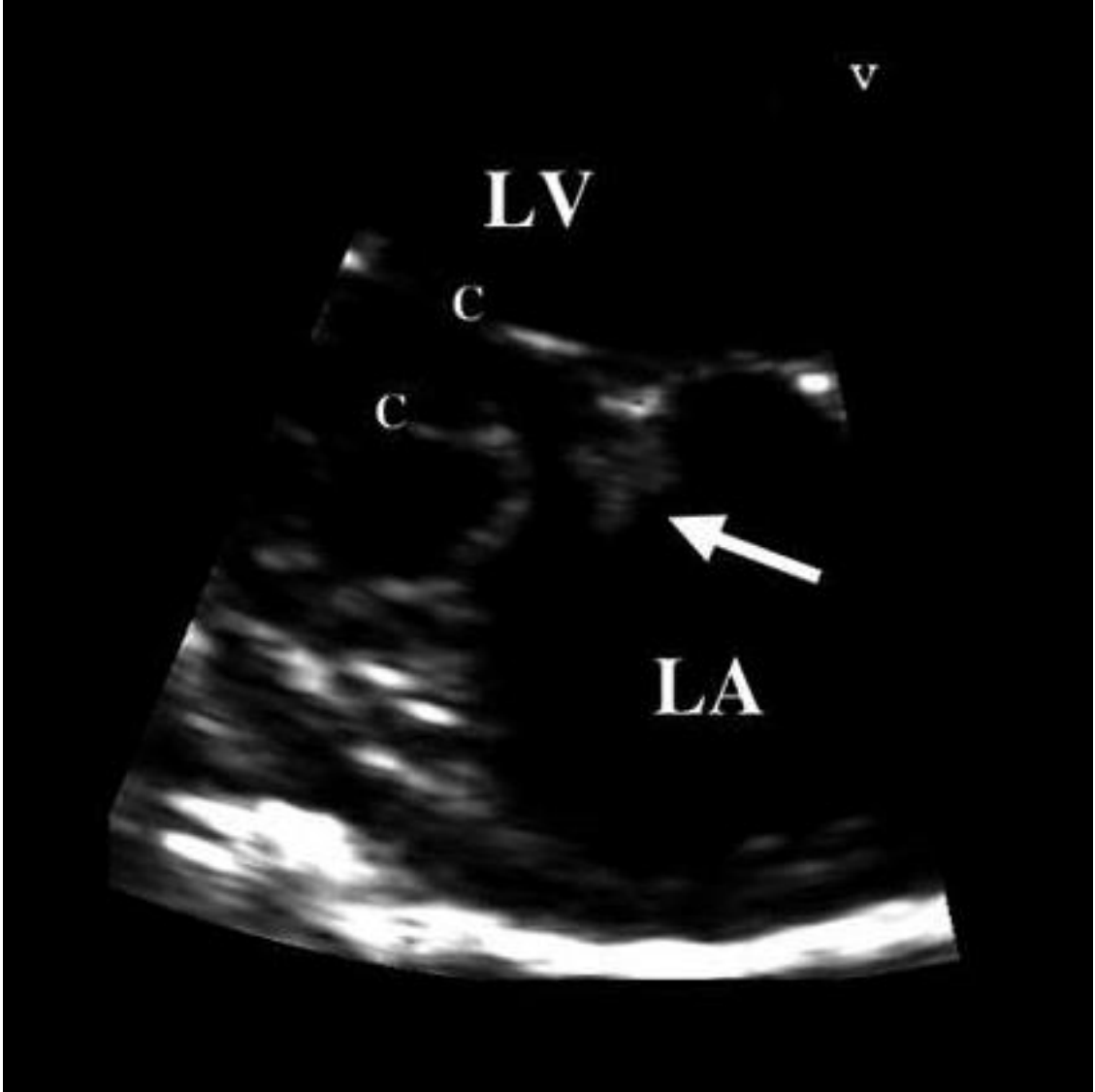
2.5. Mitral Kapak Hastalığının Komplikasyonları

2.5.1. Kardiyorenal Sendrom

Kardiyak probleme sahip hastalarda renal fonksiyonların kötüleşmesi olarak tanımlanan kardiyorenal sendrom; kalp performansının azalmasına bağlı şekillenen kardiyak atım hacmindeki azalmanın azotemi gelişiminde etkili olduğu bildirilmiştir. Özellikle C ve D safhası kalp hastalarında tedavi amaçlı kullanılan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEi) direkt olarak nefrotoksik olmasalar da; nefronlardaki efferent arteriyollerde oluşturdukları dilatasyon ve hemodinamik etki nedeni ile prerenal azotemi oluşumuna yatkınlığı artırmaktadır (Abbott 2016).

2.5.2. Korda Tendinea Rupturu

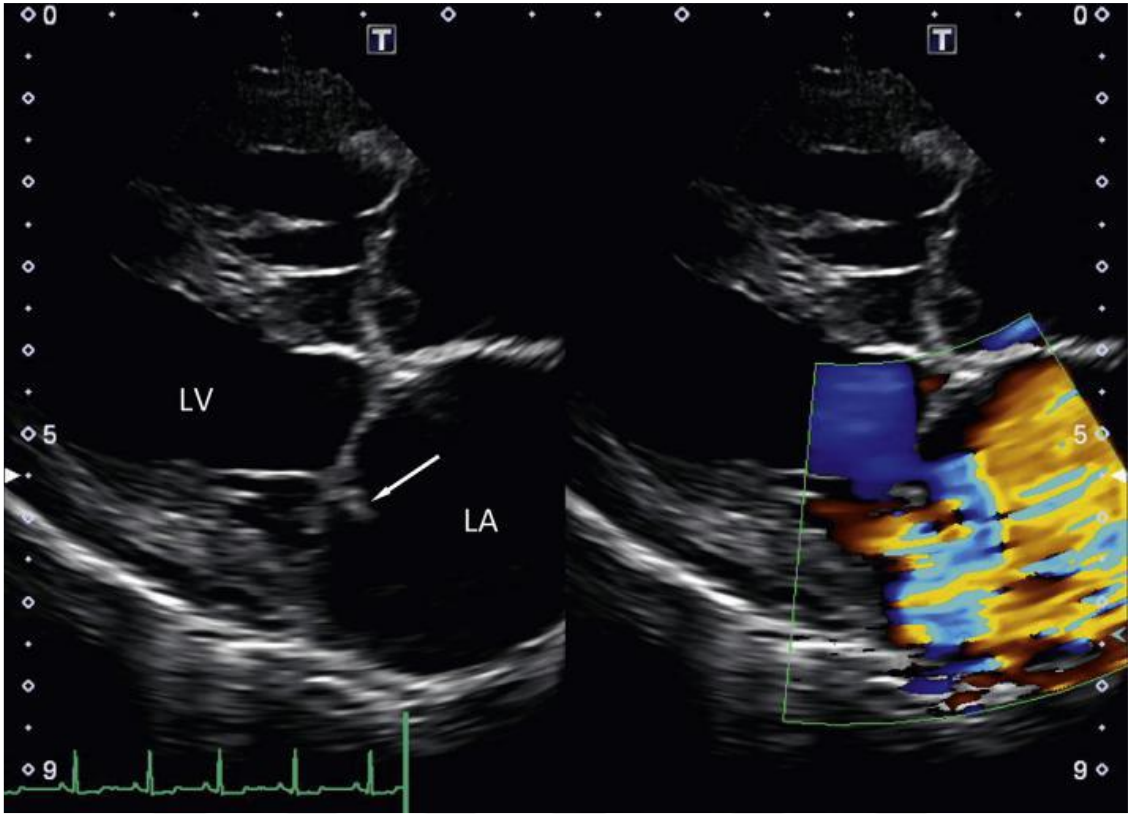
Kapakların sistol sonunda gergin şekilde tutulmasını sağlayan korda tendineaların kopması olayına korda tendinea rupturu (KTR) denir ve 2D görüntüleme tekniği ile sağ parasternal dört boşluk görüntüde saptanır (Chetboul ve Tissier 2012). Serres ve ark. (2007) yaptıkları araştırmada MKH'ya sahip köpeklerin %16'sında KTR şekillendiğini, bu vakaların %96'sında anterior mitral kapak yaprağında, %3.5'inde ise posterior yaprakçıkta KTR şekillendiğini saptamışlardır (Şekil 2.14).



Şekil 2.14: Korda tendinea rupturuna bağlı anterior mitral kapak yaprakçığının sol atriyum içine prolapsusu (Serres ve ark. 2007).

C: Korda tendinea, LV: Sol Ventrikül, LA: Sol Atriyum, OK: Anteriyot Mitral Kapak Yaprakçığı

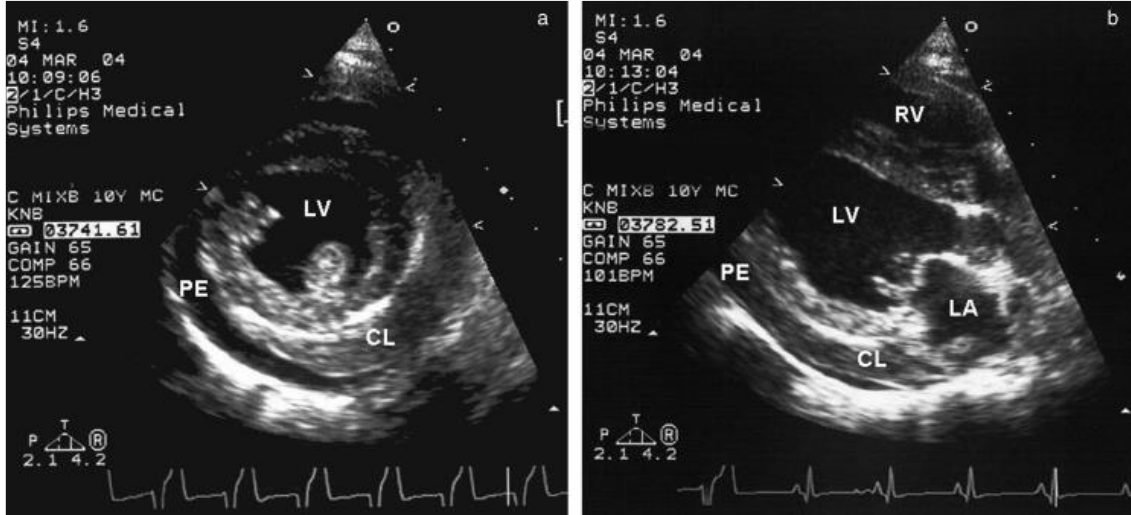
MKH kaynaklı primer korda tendinea yırtılmalarında etkilenen mitral yaprakçıkta şekillenen düzensiz hareketler sonucunda şiddetli MR ile birlikte ventriküler dolun basıncında artış ve şiddetli pulmoner ödem şekillendiği görülmektedir. Minör korda tendinea rupturlarında ise daha önemsiz klinik semptomlar ile birlikte subklinik seyredebilir (Şekil 2,15) (Abbott 2016).



Şekil 2.15: Anteriyor mirtal kapağın korda tendinea rupturu kaynaklı mitral annulus içine hareketi (solda) ve renkli doppler görüntüsü (sağda) (Abbott 2016).

2.5.3. Sol Atriyal Ruptur

Mitrak kapak hastalığı ile ilişkili sol atriyum yırtılması ya da rupturu veteriner literatüründe ilk olarak 1964 yılında bildirilmiştir (Buchanan ve Kelly 1964). Antemortem tanıda ekokardiyografik muayene sol atriyum rupturunun tanımlanmasında kullanılmaktadır. Sol atriyum rupturu şekillenen hastalarda ekokardiyografik olarak sol atriyal ve ventriküler dilatasyon, hiperekoik dansitede görüntülenen trombüsün eşlik ettiği perikardiyal efüzyon ve mitral kapaklarda dejenerasyon ve kalınlaşma saptandığı bildirilmiştir (Şekil 2,16)(Reineke ve ark. 2008).



Şekil 2.16: Sağ parasternal kısa eksen ve uzun eksen görüntülerinde sol artiyal rupturunun belirtileri (Reineke ve ark. 2008).

LV: Sol ventrikül, PE: Perikardiyal Efüzyon, CL; Pıhtı, LA: Sol atriyum, RV: sağ ventrikül

2.5.4. Pulmoner Hipertansiyon

Mitral kapak hastalığının köpeklerde en sık karşılaşılan komplikasyonlarından biri pulmoner hipertansiyondur. Veteriner literatüründe, ekokardiyografik olarak pulmoner arterin sistolik basıncının 30 mmHg'dan daha yüksek olması olarak tanımlanmaktadır (Kellihan ve Stepien 2010). Sol taraftaki kalp yetmezliğinin neden olduğu PH, ilk olarak sol ventrikül dolum basıncındaki artışın pulmoner kapillerde pasif geri iletimin bir sonucudur ve bu aşama geri döndürülebilir. Pulmoner venöz basınç artmaya devam ettikçe pulmoner arter vazokonstrüksiyonu ve daha sonra pulmoner arter ve vende yeniden modellenme meydana gelerek dönüşümsüz PH şekillenmesine neden olabilir (Guazzi ve Arena 2010). Borgarelli ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada MKH ile birlikte PH saptanan köpeklerin hayatta kalım süresinin daha az olduğunu bildirmişler ve bu nedenle MKH ile birlikte sekonder PH varlığının artan ölüm riski ile ilişkilendirilebileceğini belirtmişlerdir.

2.6. Konjestif Kalp Yetmezliğinin Sınıflandırılması

2.6.1. New York Heart Association (NYHA) Göre Kalp Yetmezliğinin Sınıflandırılması

NYHA tarafından kalp hastası insanlar için oluşturulan bu sınıflandırma, egzersiz ve dinlenme sırasında oluşan belirti ve klinik bulguların değerlendirilmesini temel alan fonksiyonel bir değerlendirme sunar (Tablo 2-1), (Atkins ve ark. 2009).

Tablo 2-1: NYHA Sınıflandırması (Atkins ve ark. 2009).

NYHA derecesi	Konjestif kalp yetmezliğinin klinik semptomları
Sınıf I	Egzersiz halinde klinik belirti göstermeyen asemptomatik vakaları tanımlamaktadır.
Sınıf II	Normal egzersizde belirti vermeyen fakat yorucu egzersizde belirti gösteren kalp yetmezliğine sahip hastaların oluşturduğu grup.
Sınıf III	Hafif egzersizde ya da günlük rutin aktivite sırasında klinik bulguların görüldüğü hastaları tanımlar.
Sınıf IV	İleri derece kalp hastası olup dinlenme halinde de belirtilerin görüldüğü hastaların oluşturduğu sınıftır

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

ISACHC (1994) ortak karar ile NYHA tarafından insanları değerlendirmek amacı ile oluşturulan sınıflandırmanın köpekleri değerlendirmede yetersiz kalacağını bildirerek kendi sınıflandırmalarını oluşturmuşlardır. Bu sınıflandırmaya göre hastalar asemptomatik, hafif ve orta kalp yetmezliği olanlar ve ileri kalp yetmezliği olanlar şeklinde sınıflandırılmıştır.

Asemptomatik Sınıf: Hastalarda kalp yetmezliği saptanabilir, fakat hasta aşırı etkilenmemiştir ve klinik bulgu göstermez. Diyagnostik tanıda kardiyak üfürümler ve aritmi saptanabilir. Radyografide ve ekokardiyografide sol atriyal ve sol ventriküler

genişleme olabilir. EKG bulguları çoğunlukla normaldir. Bu aşama kendi içinde ikiye ayrılmıştır.

Volüm veya basınç aşırı yükü ile oluşan ventriküler hipertrofi gibi herhangi bir telafi belirtisi yoktur.

Ventriküler hipertrofi gibi volüm ve basınç aşırı yükü ile oluşan kompenzasyon değişiklikleri radyografik ve ekokardiyografik olarak saptanabilir.

Hafif ile Orta Kalp Yetmezliği Sınıfı: Kalp yetmezliğine ilişkin klinik bulgular dinlenme ya da hafif egzersiz sırasında oluşur ve yaşam kalitesini etkiler. Egzersiz intoleransı, öksürük, taşipne, dispne, letarji, hafif ya da orta derece asites bu aşamada oluşabilecek kalp yetmezliği bulgularıdır. İstirahat halinde hipoperfüzyon genellikle yoktur. Sistolik kardiyak üfürüm sol apekten en iyi duyulur. Kardiyak ritim düzenli ya da düzensiz olabilir. Atriyal prematüre kompleks ve ventriküler ekstrasistol tespit edilebilir. EKG'de P dalgasının süresinde ve amplitüdünde artış görülebilir. Arteriyel nabız normaldir. Radyografide kardiyomegali genellikle sol taraf büyümeleri ile kendini gösterir ve trakenin dorsale yer değiştirmesine neden olur. Pulmoner ödem şekillenir. Ekokardiyografide ılımlıdan şiddetli dereceye kadar değişen sol atriyal büyüme ve sol ventrikül hipertrofisi görülür. Mitral kapak yaprakçıklarında kalınlaşma ve doppler ekokardiyografide mitral regürjitasyon saptanır ve evde tedavi edilebilir.

İleri Kalp Yetmezliği Sınıfı: Konjestif kalp yetmezliğinin bulguları belirgindir. Taşipne, solgun mukoz membranlar, kaşeksi, egzersiz intoleransı, pulmoner ödem ve senkop klinik bulguları oluşturur. Şiddetli vakalarda siyanoz ve kardiyojenik şok şekillenir. Sağ kalp yetmezliği şekillendiğinde asites ve periferik ödem şekillenir. Arteriyel nabız zayıf ve düzensizdir. Radyografide kardiyomegali belirgindir. Abdominal radyografide hepatomegali şekillenir. EKG'de ventriküler taşiaritmiler saptanır. Ekokardiyografide mitral kapak yaprakçıkları kalınlaşmıştır, mitral kapak prolapsusu ve korda tendinea rupturu saptanabilir. Sol atriyal ve sol ventriküler genişleme şiddetlidir. Bu aşama kendi içinde; evde tedavi edilebilenler ve hospitalizasyonu gerekli olanlar olarak iki alt gruba ayrılır.

2.6.3. Amerikan Koleji Veteriner İç Hastalıkları (American College of Veterinary Internal Medicine - ACVIM) Konsensüs Sınıflandırması

Amerikan Koleji Veteriner İç Hastalıkları bölümünün Kardiyoloji Uzmanları, köpeklerde kronik kalp kapağı hastalıklarında tanı ve tedavide kılavuz oluşturmak amacı ile kalp yetmezliğini A Safhası, B Safhası, C Safhası ve D Safhası olmak üzere dört temel safhada gruplandırmıştır (Tablo 2-2) (Atkins ve ark. 2009).

Tablo 2-2: ACVIM Konsensüs Sınıflandırması (Atkins ve ark. 2009).

Kalp Yetmezliğinin Sınıflandırılması	Alt Gruplar	Klinik, Radyografik ve Ekokardiyografik Bulgular
A Safhası		<ul style="list-style-type: none"> • Kalp kapağı hastalıklarına genetik olarak yatkın, • Sağlıklı hayvanların oluşturduğu grup.
B Safhası	B ₁ Safhası	<ul style="list-style-type: none"> • Hemodinamik olarak önemsiz mitral regürjitasyona sahip, • Radyografik olarak normal VKS'ye sahip, • Ekokardiyografik olarak normal ya da belli belirsiz LA, LV ya da ikisinde de genişleme olan, • LV sistolik fonksiyonları normal hastalar.
	B ₂ Safhası	<ul style="list-style-type: none"> • LA, LV ya da her iki kompartmada da belirgin büyümenin saptandığı, • Kardiyak remodelingin şekillendiği, • Hemodinamik olarak önemli MR'ye sahip, • Klinik belirti göstermeyen hastalar.
C Safhası		<ul style="list-style-type: none"> • Sol apikal regürjitant üfürümü ve öksürme şikayeti olan, • Radyografide VKS artmış, • Ekokardiyografide LA, LV veya her ikisinde belirgin genişleme saptanan hastalar.
D Safhası		<ul style="list-style-type: none"> • C safhasında tedaviye yanıt alınamayan veya tedavi edilmemiş olan hastalarda son aşama kalp yetmezliği bulgularının şekillendiği safhadaki hastalar.

A Safhası: Genetik olarak kalp hastalığı oluşma riski yüksek, fakat henüz kalbinde belirlenebilen yapısal herhangi bir bozukluk olmayan grubu oluşturur.

B Safhası: Oskültasyonda üfürüm saptanan, kalpte yapısal değişikliklerin olduğu, fakat kalp yetmezliğine ilişkin klinik bulgu göstermeyen grubu oluşturur. B evresinde bulunan hastalar prognoz ve tedavinin yürütülmesi amacı ile B₁ Safhası ve B₂ Safhası olmak üzere iki aşamada değerlendirilir.

- B₁ evresi, üfürüm olmasına rağmen kalp yetmezliğine tepki olarak şekillenen kardiyak remodelinge ait radyografik ya da ekokardiyografik herhangi bir bulguya rastlanmayan asemptomatik vakaları içerir.
- B₂ evresinde ise radyografik ve ekokardiyografik olarak saptanabilen, sol taraflı kalp büyümesine sebep olacak derecede hemodinamik açıdan önemli MR'ye sahip, fakat asemptomatik hastaların oluşturduğu grubu içerir.

C Safhası: Hastalar kardiyak yapısal bir anormalliğe ve klinik olarak öksürük gibi kalp yetmezliği bulgularına sahiptirler. C evresinde olan bazı hastalarda akut olgularda yaşamı tehdit edecek derecede çoklu kalp yetmezliği bulguları şekillendiği ve bu hastalarda agresif bir tedaviye ihtiyaç duyulduğu saptanmıştır. Bu nedenle C safhası tedavi yöntemine göre Akut (Hastahanede) Tedavi Gerektiren C Safhası (C₁ Safhası) ve Kronik (Ayakta) Tedavi Gerektiren C Safhası (C₂ Safhası) olarak iki gruba ayrılmıştır.

D Safhası: Son aşama kalp yetmezliği bulgularının saptandığı hastaları tanımlar. Hastalığa uyum sağlayabilmek adına ileri tedavi stratejilerine ihtiyaç duyarlar ve C evresinde olduğu gibi bu evre de Akut (Hastahanede, D₁ Safhası) ve Kronik (Ayakta, D₂ Safhası) Tedavi gerektiren hastalar olarak sınıflandırılır.

2.7. Mitral Kapak Hastalığında Sağaltım

Mitral kapak hastalığında ideal terapi kapaklardaki dejenerasyonun ilerlemesini durduracak ya da tersine çevirecek şekilde olması gerektiği bildirilmiş, buna rağmen tam anlamı ile bu etkiyi yaratacak bir tedavi henüz bulunamamıştır. İnsanlarda mitral regürgitasyon konjestif kalp yetmezliğine sebep olmadan önce cerrahi olarak mitral kapakların onarımı ya da değiştirilmesi ilk tedavi olarak görülmektedir, fakat köpeklerde cerrahi nadiren başvuru olan bir metottur (Häggström ve ark. 2009). Andrade

ve ark. (2011) mitral kapak dejenerasyonu kaynaklı konjestif kalp yetmezliği şekillenen dokuz köpekte parsiyel eksternal mitral annuloplasti operasyonu ile tedavi başarısını değerlendirmiş ancak sonuç olarak sadece bir köpeğin 48 ay yaşadığını ve diğer sekiz köpeğin kardiyak ya da non kardiyak sebeplerle 1 ay içerisinde öldüğünü bildirmişlerdir. Uechi ve ark. (2012) kardiyopulmoner baypass eşliğinde 48 köpekte operatif olarak mitral kapak onarımı gerçekleştirmiş ve köpeklerden 45'inin hayatta kaldığını ve 3 ay sonra üfürümün derecesinin 3/6 ile 6/6'dan, 0/6 ve 3/6'ya gerilediğini, torasik radyografide VKS'nin azaldığını ve yaşam sürelerinin operasyon sonrası ortalama 38 ay olduğunu saptamışlardır.

Medikal tedavi yönünden ACVIM sınıflandırmasına göre A safhasında herhangi bir tedavi önerilmemektedir. B safhasında yer alan hastalarda ise hastalığın ilerlemesini durdurmaya ya da yavaşlatmaya yönelik tedavi cezbedici görünse de bu etkiyi yaratacak herhangi bir medikal ilaç olmadığı için ACVIM tarafından bu gruba da tedavi önerilmemektedir. B₂ safhası için yapılan çalışmalarda Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri, İnodilatatörler (Pimobendan) ve β Adrenerjik Reseptör Antagonistleri (BARA)'nin hastalığın progresyonuna yönelik yararının olacağı görüşü vardır (Atkins ve Häggström 2012).

C safhasında artan venöz basıncın ve azalan kardiyak outputun şekillendirdiği klinik belirtileri azaltmak, hemodinamik statünün regülasyonu, önyükün, ardyükün, kalp hızının ve miyokardiyal kontraktilitenin optimizasyonu amacı ile medikal tedaviye gerek duyulur. Akut olgularda pulmoner ödemin azaltılması ve diürezin sağlanması amacı ile furosemid kullanılmaktadır. Vazodilatasyonun sağlanması ve miyokardiyal kontraktilitenin artışı için pimobendanın C₁ safhasındaki vakalarda endike olduğu ve ayrıca akut olgularda oksijen desteği ve ADEi'de kullanılması gerektiği Atkins ve ark. (2009) tarafından bildirilmiştir. Chompoosan ve ark. (2014) ADEi kullanımının kardiyak sempatik aktiviteyi azalttığını ve parasempatik tonu artırdığını böylece azalan sempatik aktivitenin kardiyak önyük ve ardyükte azalmaya sebep olduğunu saptamışlardır. Bakirel ve ark. (2008) ise ADEi kullanımının sol ventrikül geometrisi, boyutları ve fonksiyonları üzerine etkili olduğunu ve enalaprilin, benazepril ve ramiprilden daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. C₂ safhasında ise stabil hale getirilen hastaların tedavisine evde devam edilebileceği ACVIM tarafından bildirilmiştir (Borgarelli ve Häggström 2010). İki farklı çalışmada pimobendan kullanımının

köpeklerde mitral kapak hastalığında yaşam kalitesi ve süresine olan etkisinin, sadece ADEi ve furosemid kullanan gruba oranla daha iyi olduğu saptanmıştır. Bunlardan Lombard ve ark. (2006) yaptıkları çalışmada atriyoventriküler kapak hastası köpeklerde pimobendan ile ADEi grubundan benazeprilin yaşam kalitesine ve yaşam süresine olan etkisini, uzun süreli kullanımda araştırıp, sonuç olarak pimobendan kullananlarda ortalama yaşam süresinin 415 gün, pimobendan kullanmayanlarda ise 218 gün olduğunu belirlemişlerdir. Häggström ve ark. (2008) ise yaptıkları çalışmada MKH'nın sebep olduğu KKY'ye sahip 260 köpekte pimobendan ve benazeprilin tedavi başarısı ile yaşam kalitesi ve süresi üzerine etkisini kıyaslayarak, pimobendanın KKY'li köpeklerde hayatta kalma süresini önemli ölçüde artırdığını saptamışlardır.

D safhasına ait akut hastalarda renal yetmezlik yoksa furosemid verilmeli, solunum güçlüğü azalana kadar tedaviye 4 saat devam edilmeli ve diürezisin oluşumu kontrol edilmelidir. Hayvan istirahat halinde tutularak oksijen desteği sağlanmalıdır. Ardyükün düşürülmesi amacı ile nitroprusside, hidralazin ya da amlodipin kullanımının yararlı olabileceği bildirilmiştir. Sistolik basıncın azaltılmasını takiben tedavi ADEi ve pimobendan kullanımı ile devam edilebilir ve stabil hale gelen hastalarda D₂ tedavisine geçilebilir. Spironolakton ve pimobendan eğer C safhasında başlanmadı ise D₂ safhası hastalarda kullanılabilir. β blokörler kalp yetmezliğinin klinik bulguları kontrol altına alınamadığı sürece bu aşamada önerilmemektedir. Digoksin atriyal fibrilasyonun tedavisi amacı ile kullanılabilir. Sildenafil, varsa kronik kapak hastalığı kaynaklı şekillenmiş olan pulmoner hipertansiyonun tedavisi amacı ile kullanılmaktadır (Atkins ve ark. 2009).

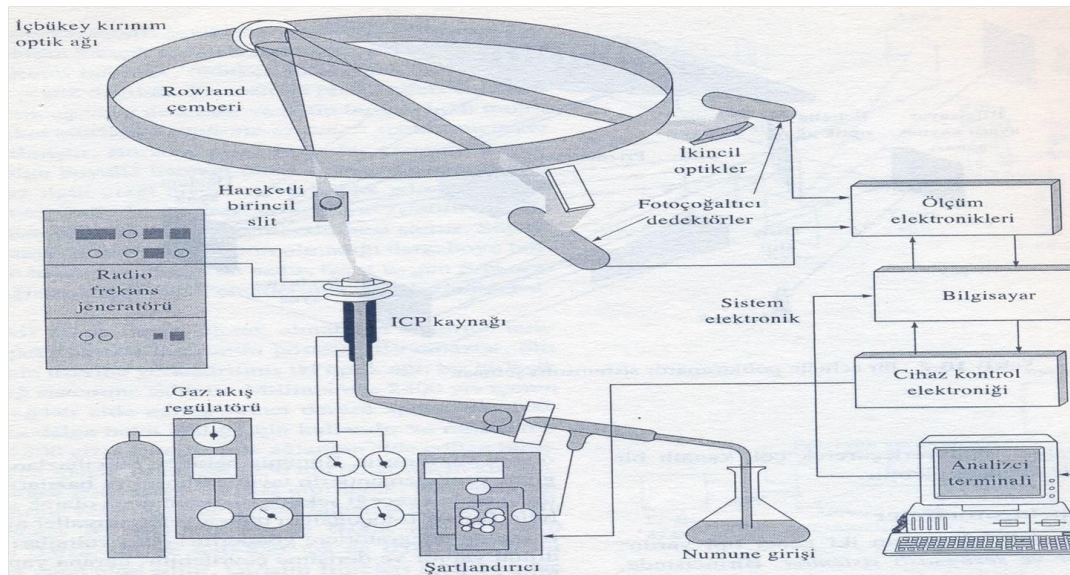
2.8. Eser Elementler

Eser elementler biyolojik, kimyasal ve moleküler düzeyde bir hücrenin fonksiyonlarını yerine getirmesinde etkili yapılardır. Yüz yıldan daha kısa bir süredir canlı vücudunda elementlerin rolü olduğu farkedilmiştir (Kienlen 1977). Günümüzde canlı organizmanın yapısına katılan metal ve metal olmayan 29 element saptanmış ve bu elementler beş grupta kategorize edilmiştir (Frieden 1974).

- Grup I: Karbonhidrat, protein ve lipidlerin temel yapı taşı olan karbon, hidrojen, oksijen ve nitrojen yer almaktadır.

- Grup II: Gıdasal olarak önemli ve günlük 100 mg'ın üzerinde alınması gereken sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, magnezyum ve sülfür gibi elementleri içermektedir.
- Grup III: İnsanlar için günlük ihtiyacı 100 mg'ın altında olan zorunlu elementler olarak sınıflandırılmıştır. Yetersizliğinin ölümlü seyrebilecek hastalıklara sebep olduğu bakır, demir, çinko, krom, kobalt, iyot, molibden ve selenyum gibi elementler bu grupta yer almaktadır.
- Grup IV: Henüz metabolizmadaki rolü, esansiyel olup olmadığı ve önemi tam olarak bilinmeyen kadmiyum, nikel, silika, vanadyum, kalay ve alüminyum içeren gruptur.
- Grup V: Aslen esansiyel olmamakla birlikte organizmaya alınması durumunda toksik de olabilen altın, kurşun, civa gibi metalleri içeren gruptur.

Aşağıda şeması (Şekil 2.17) verilen İndüktif Eşleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektroskopisi-iCAP 6000-Termo (ICP-OES) cihazı element tayinlerinin yapımında kullanılan, küçük konsantrasyonda ve yüksek duyarlılıkla element tayini yapabilen bir cihazdır (Alkan 2014).



Şekil 2.17: ICP-OES cihazı (Uğurlu 2006)

ICP enerji kaynağı iç içe geçmiş kuvarz borulardan oluşur. Bu borular aracılığı ile argon gibi inert gazlar kullanılarak enerjisi ve frekansı yüksek iyonize bir gaz üretilir. Ölçümü yapılacak olan hazırlanmış numune yüksek sıcaklıktaki plazmaya ulaştığı zaman elementlerin uyarılarak ayrışması ve atomlaşması sağlanır. Uyarılan elementlerden saçılan ışınlar her element için ayrı bir dalga boyuna sahiptir ve saçılan bu ışınların şiddeti numunede bulunan element yoğunluğu ile doğru orantılıdır ve fotoçoğaltıcı tüplerin oluşturduğu dedektör her bir elementin yaydığı ışığı dedekte ederek nicel bir sonuç elde edilmesini sağlar (Aslantaş 2007; Yiğenoğlu 2007).

2.8.1. Bakır (Cu)

Bakır insanlık tarihinde önemli bir yer tutan ve varlığımızın ilk çağlarından beridir gerek mutfak malzemeleri gerekse alet yapımında kullanılmış bir mineral olması yanında, medikal yararları da farkedilmiş ve prooksidan özelliği nedeni ile antibakteriyel olarak kullanılmıştır (Medeiros 2017).

Kanda bulunan bakır plazmada ve eritrositlerde dağılmış haldedir. Eritrositlerdeki bakırın %60'ı bakır-çinko metalloenzim süperoksit dismutaz halinde, kalan %40'ı ise diğer protein ve amino asitlere zayıf bir şekilde bağlı olarak bulunur (Mason 1979). Metabolik olarak bakır, özellikle demirin absorpsiyonunda önemli bir role sahiptir ve bakır eksikliği insanlarda hemoglobinin sentezinde meydana gelen defektler nedeni ile mikrositik hipokromik anemiye neden olmaktadır. Diğer yandan fazla miktarda çevresel kontaminasyonun bitkilerde nadiren toksik olması yanında hayvan ve insanların bu gıdaları tüketmesi ile toksikasyona neden olabileceği bilinmektedir. (Valko ve ark. 2005).

Hemoglobin sentezi, bağ doku metabolizması ve kemik gelişiminin yanı sıra; triptofan sentezinde ve seruloplazminin oluşumunda da bakırın görevi bulunmaktadır. Özellikle uzun süre bakır oranı düşük besinlerle beslenmenin anemiye, büyüme geriliğine, saçlarda keratinizasyon ve pigmentasyon bozukluklarına, hipotermiye, mental geriliğe, iskelet sisteminde değişikliklere ve aortun elastin içeriğinin dejenerasyonuna neden olduğu belirtilmiştir (Prashanth ve ark. 2015). İnsanlarda miyokardiyal enfarktüs, lösemi, tek parçalı tümörler, enfeksiyon varlığı, karaciğer sirozu, hemokromatozis ve tirotoksikoziste serum bakır düzeyinin arttığı; nefrotik sendrom, Kwashiorkor, Wilson hastalığı, uzun süreli diyare ve kusmanın etkisi ile azaldığı saptanmıştır (Turnlund ve ark. 2004). Grandis ve ark. (2017) Wilson

hastalığının karaciğer ve beyinde anormal bakır birikimine neden olan bir hastalık olması yanında bu hastalığa sahip insanlarda kalp yetmezliğinin %55 daha fazla görüldüğünü belirtmektedirler.

Bakır özellikle karaciğerde depo edilen bir elementtir ve diyetle bulunan molibden, kalsiyum, sülfür ve çinko gibi elementler absorpsiyonunu etkileyerek yetersizliğine neden olabilir. Bu tarz eksiklikler özellikle ruminantlarda bildirilmesine rağmen yüksek dozda oral çinko alan beagle ırkı köpeklerde de hepatik bakır düzeyinin düştüğü bildirilmiştir (Yamaguchi ve ark. 1996). Gönül ve ark. (2005) köpeklerde post hepatik sarılık olgularında serum bakır düzeyinde artış görülebildiğini bildirirken; çeşitli çalışmalarda da akut hepatik nekroz, subakut hepatit, kronik hepatit ve siroz gibi hastalıklarda hepatik bakır düzeyi yüksek olarak saptanmış ve bakır toksikasyonunun hepatobilier hastalıklara neden olabileceği belirtilmiştir (Thornburg 2000; Mandigers ve ark. 2004; Hoffman ve ark. 2006).

Bakırın kardiyovasküler sistem üzerine etkisi ilk olarak Shields ve ark. (1962) tarafından domuzlarda yapılan çalışma ile bildirilmiştir. Yeni doğan domuz yavruları bakırdan eksik yağsız sütle beslendiğinde anemi ve kardiyak hipertrofinin şekillendiği ve aort, koroner ya da pulmoner arterde meydana gelen ruptur sonucu hemoperikardiyum gelişebileceği saptanmıştır (Sheilds ve ark 1962). Benzer şekilde düşük bakır diyeti ile beslenen farelerde ve sıçanlarda kardiyak hipertrofi, miyokardiyal lezyonlar ve kalp yetmezliğinin şekillendiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Goodman ve ark. 1970; Kelly ve ark. 1974; Lear ve ark. 1996; Jiang ve ark. 2007).

Akut miyokart enfarktüsü geçiren (Vilanova ve ark. 1997) ya da dilate kardiyomiyopatiye sahip (Topuzoğlu ve ark. 2003) insanlarda serum bakır düzeyinin önemli ölçüde arttığı çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir. Martin-Lagos ve ark. (1997) ise serum bakır düzeyi ile kardiyomiyopatiler arasında bir bağlantı olmadığını bildirmişlerdir. Eshak ve ark. (2018) ise diyetle yüksek bakır alımının insanlarda kardiyovasküler hastalıklar kaynaklı mortalite oranını artırdığını saptamışlardır.

Klevay (2000) bakır eksikliğinin plazma kolesterol düzeyini arttırdığını, glikoz intoleransına ve hipertansiyona sebep olduğunu, ayrıca bakır noksanlığında EKG'de aritmi saptanabileceğini belirtmiştir. Yüksek dozda bakır ile beslenen tavuklarda serum total kolesterol ve kreatin kinaz düzeyinde artış olduğu saptanmıştır (Li ve ark. 2018). Bakır ve çinko üzerine yapılan çeşitli çalışmalarda düşük bakırlı diyetle beslenmenin ya

da yüksek çinko/bakır oranının hiperkolesterolemiye sebep olabildiğini ve dolaylı olarak kardiyovasküler ölüm riskini artırdığını saptamışlardır (Allen ve Klevay 1978; Al-Othman ve ark 1994).

2.8.2. Çinko (Zn)

Çinko kardiyovasküler hastalıklar ile potansiyel ilişkisi olduğu düşünülen zorunlu eser elementtir ve yapısında çinko içeren çok sayıda proteinin olması önemini ortaya koymaktadır (Brayer ve Segal 2008). Pek çok proteinin düzenleyici işlevlerinin yönetilmesinde, binlerce enzimin katalitik ve yapısal fonksiyonunu yerine getirmesinde çinkonun rol aldığı; genlerin %10'unun çinko içeren proteinler tarafından kodlandığı ve oksidatif stres altında intrasellüler çinko eksikliğinin protein yıkılmasını arttırdığı bildirilmiştir (Karagulova ve ark. 2007). Çinko, hücre bölünmesini ve proliferasyonu etkileyen enzim sistemleri için gereklidir ve hücre dışı ortamdan Zn'nin uzaklaştırılması, deoksitimidin kinaz aktivitesinde azalmaya ve adenosin (5') ve adenosin (5')-tetrafosfat seviyesine düşüşe neden olarak, DNA sentezini doğrudan etkileyebileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (MacDonald 2000; Yousef ve ark. 2002).

Total vücuttaki çinko konsantrasyonu demir konsantrasyonunun yarısı kadar iken, bakırın yaklaşık 10-15 katı olarak saptanmıştır. Çinko vücutta prostat, deri, karaciğer, pankreas, kemik ve kan dokuda bulunmaktadır. Kan dokusundaki çinkonun %75-88'i eritrositlerde, %12-22'si plazmada ve %3'ü lökositlerde bulunmaktadır. Serum çinko düzeyinin ise plazma düzeyinden yaklaşık %16 daha fazla olduğu bildirilmiştir (Fisher 1975).

Çinko yetersizliğinin neden olduğu parakeratoz özellikle domuzlarda bildirilmiş olmasına rağmen, çinko eksikliği kaynaklı dermatoz olguları köpek, kedi, koyun, keçi, fare ve insanlarda da bildirilmiştir (Colombini 1999). Yapılan çeşitli çalışmalarda demodikosis, egzama ve dermatitis (Or ve ark. 2002) gibi deri hastalıkları yanında meme tümörü saptanan köpeklerde (Enginler ve ark. 2015) ve deneysel olarak hipotiroidi oluşturulan köpeklerde (Dodurka ve ark. 2005) serum çinko düzeyinin azaldığı bildirilmiştir. Kaymaz ve ark. (2002) ise egzama saptanan köpeklerde serum çinko düzeyinin arttığını saptamışlardır.

Çinkonun fazla miktarda tüketiminin köpeklerde intravasküler hemolize, Heinz cisimciği kaynaklı hemolitik anemiye ve hemoglobinüriye neden olduğu, bunun yanında metal toksikasyonunun yarattığı gastrik iritasyonun kusmaya, gastrointestinal

hemorajiye ve pankreatite neden olabileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Gandini ve ark. 2002; Richardson ve ark. 2002; Mikszewski ve ark. 2003; Bexfield ve ark. 2007). Gurnee ve Drobotz (2007) ise küçük ırk köpeklerin toksikasyona daha yatkın olduğunu ve anemi dışında taşikardi, ikterus ve kardiyak üfürümün etkilenen hayvanlarda en sık karşılaşılan muayene bulguları olduğunu belirtmişlerdir.

Kardiyomiyopatiler, aritmiler ve koroner hastalıkların oluşumu ile miyokart enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, ileti bozuklukları ve kalp transplantasyonları gibi çeşitli hastalıklarda kötü prognoz azalan kan çinko seviyesi ile ilişkilendirilmektedir (Coudray ve ark. 1993; Powell ve ark. 1995). Shokrzadeh ve ark. (2009) eser elementler ile iskemik kardiyomiyopati ve kalp yetmezliğinin şiddeti arasında ilişki olduğunu saptamışlar ve NYHA sınıf III'te değerlendirilen hastalarda serum çinko düzeyinin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca akut miyokart iskemisine ya da jinekolojik tümöre sahip hastalarda serum çinko düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna oranla daha düşük saptandığı çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (Martin Lagos ve ark. 1997; Vilanova ve ark. 1997).

Diyabetin sebep olduğu oksidatif stres, fibrozis ve yangının kalp ve böbrek yetmezliğine neden olabileceği, diyabetik kardiyomiyopati ve nefropati gibi komplikasyonların oluşumunun önlenmesinde çinkonun antioksidan özelliğinin önemli bir rolü olduğu belirtilmektedir (Li, B ve ark. 2013). Ayrıca kardiyovasküler tedavi sırasında kullanılan ilaçların çinko atılımına neden olabileceği, özellikle tiazid grubu diüretiklerin uzun süreli kullanımının idrarla çinko atılımına neden olduğu ve dokulardaki çinko düzeyini düşürdüğü Witte ve ark. (2001) tarafından bildirilmiştir. Ayrıca konjestif kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokörleri ve diüretiklerden furosemidin çinko yetersizliğine neden olabileceği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (Golik ve ark. 1993; Cohen ve Golik 2006; Trasobares ve ark. 2007).

2.8.3. Demir (Fe)

Demir hemoglobinin komponenti olarak oksijen transportunda, miyoglobinin komponenti olarak oksijenin depolanmasında, enzim ve proteinlerin bir komponenti olarak da iskelet ve kalp kasının oksidatif metabolizmasında rol alan metabolik olarak aktif bir elementtir (Dunn ve ark. 2007; Anderson ve Vulpe 2009) Vücutta bulunan demirin %65'i eritrositlerde hemoglobinin, %10'u kaslarda miyoglobin ve demir içeren

enzimlerin yapısında aktif olarak, kalan %25'i ise ferritin ve hemosiderin gibi demir ihtiva eden proteinlere bağılı olarak bulunur (Cheng ve Li 2007). Organizmada sitokrom A, B, C, F 450, sitokrom C redüktaz, katalaz, peroksidaz, ksantin oksidaz, triptofan pirolaz, süksinat dehidrogenaz, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz ve kolin dehidrogenaz enzimlerinin yapılarında demir ihtiva ettiği belirlenmiştir (Vasudevan ve ark. 2011).

İnsanlarda dünya nüfusunun %20'sinin demir yetersizliğine bağılı şekillenen anemiden etkilendiğı belirtilmektedir (Martinez-Navarrete ve ark. 2002). Wienbergen ve ark. (2016) ise özellikle kadınlarda demir eksikliğinin daha sık görüldüğünü ve demir eksikliği olan insanların kalp yetmezliği semptomlarını daha şiddetli gösterdiğini belirtmişlerdir. Köpeklerde de yangısal bağırsak hastalıklarında emilim yetersizliğine bağılı ya da kronik kan kaybına neden olan neoplazi, ülserasyon, trombositopeni, trombositopati, endoparaziter enfestasyon gibi olgularda şekillenen demir eksikliğinin anemiye sebep olabileceğı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Ristic ve Stidworthy 2002; Naigamwalla ve ark. 2012).

Kronik kalp yetmezliğine sahip insanlarda anemi olsun ya da olmasın demir eksikliğinin ortak bir bulgu olarak saptanabildiğı ve prognoz üzerine etkili olduğı belirtilmektedir (Saraon ve Katz 2016; Wong ve ark. 2016). Konjestif kalp yetmezliğine sahip insanlarda Fe metabolizması ile ilişkilendirilen anemi durumu ve düşük hemoglobin düzeyinin egzersiz kapasitesini düşürdüğü; normal olmayan Fe düzeyinin ise egzersizden bağımsız olarak NYHA'nın fonksiyonel sınıflandırması ile ilişkilendirilebileceğı bildirilmiştir (Ganga ve ark. 2016). Benzer şekilde çeşitli çalışmalarda anemi varlığına bakılmaksızın, kalp yetmezliğine sahip insanlarda Fe eksikliğinin azalan egzersiz kapasitesi ve kötü yaşam kalitesi ile ilişkili olduğı belirtilmiştir (Enjuanes ve ark. 2014; Ebner ve ark. 2016). İdiyopatik pulmoner hipertansiyona sahip serum demir düzeyi düşük olan insanlarda %46.2'sinin NYHA sınıf 3 ve üzerinde kalp yetmezliğine sahip iken, demir eksikliği görülmeyen grupta bu oranın sadece %12.5 olduğı bildirilmiştir. Aynı çalışmada demir eksikliği olan hastalarda pulmoner arteriyel basınçta artış, kardiyak indekste azalma ve pulmoner vasküler dirençte artış olduğı bulunmuştur (van Empel ve ark. 2014). Jankowska ve ark. (2010) demir eksikliğinin hastahanedeki yatış ve ölüm oranı gibi kötü sonuçlar üzerine güçlü bir belirteç olarak, konjestif kalp yetmezliğine sahip insanlarda üç yıllık

hayatta kalma başarısının demir eksikliği saptananlarda %59, saptanmayanlarda %71 olduğunu belirtmişlerdir.

Demirden fakir besinlerle beslenen sıçanlarda şekillenen aneminin egzantrik hipertrofiye sebep olduğu (Medeiros ve Beard 1998), deneysel olarak demir eksikliği anemisi yaratılan farelerde ise 12 haftada kardiyak hipertrofi ve 20 haftada ise pulmoner konjesyon ile birlikte sol ventrikül dilatasyon şekillendiği belirtilmiştir (Naito ve ark. 2009). Naito ve ark. (2009) bu durumu demir eksikliği anemisinin kardiyak yeniden düzenlenme üzerine zararlı etkisi olarak değerlendirmişlerdir.

Anemi olmaksızın demir eksikliği olan farelerde ise hemogramda MCV ve MCH değerlerinin kontrol grubuna oranla daha düşük saptandığı, sol ventrikül %EF'sinin demir eksikliği olan grupta istatistiki olarak önemli derecede yüksek olduğu Rineau ve ark. (2018) tarafından bildirilmiştir. Toblli ve ark. (2015) ise demir eksikliği ile birlikte kalp yetmezliği saptanan insanlarda intravenöz demir kullanımının altıncı ayında kontrol grubuna göre LVIDd oranını azalttığını saptamışlardır.

Demirin fazla alınması insanlarda koroner hastalıklara ve miyokardiyal enfarktüse yatkınlık yaratabileceği; metabolik sendrom ve obezite ile ilişkilendirilen hipertansiyonun oksidatif stresi artırarak kardiyovasküler hastalıklara predispozisyon yarattığı bildirilmiş ve oluşan reaktif oksijen türlerinde demirin kilit rol oynadığı belirtilmiştir (LaMarca ve ark. 2008). Bunun yanında kalp hastalıklarının gelişimi sırasında, reperfüzyon hasarı ile demir aracılığı ile oluşan süperoksit ve hidroksil radikallerinin demir şelatlayıcılar tarafından inhibe edilebileceği saptanmıştır (Jomova ve Valko 2011).

2.8.4. Magnezyum (Mg)

Organizmada potasyumdan sonra en fazla bulunan intrasellüler katyon magnezyumdur. Çeşitli enzimatik reaksiyonlarda kilit role sahip bir eser element olarak 300'den fazla enzimatik reaksiyonun yapısına katılmaktadır (Reinhart 1988). Metabolik aktivitelerin yürütülmesi sırasında şekillenen transport fonksiyonlarında, reseptörlerin yapısında, sinyal iletiminde, enzim aktivitelerinde, biyolojik membranların korunmasında, enerji metabolizmasında; ayrıca nükleik asit ve protein sentezinin yürütülmesinde magnezyumun rolü olduğu belirtilmektedir (Saris ve ark. 2000; Musso 2009).

İnsanlarda hipermağnezemi üzerine yapılan çalışmalarda serum magnezyum düzeyinin; 3 mmol/l'yi aştığı durumda nöro-muskular iletide ve reflekslerde zayıflama şekillendiği, 5 mmol/l olduğunda solunum frekansında azalma ve solunum depresyonuna neden olduğu, 6 mmol/l'ye ulaştığında koma şekillendiği, 7 mmol/l'nin üzerine yükseldiğinde ise kardiyak arrest şekillendiği bildirilmiştir (Kisters ve Gröber 2013).

Diyetle yeterli Mg alınmaması sonucunda şekillenen hipomagnezemi; iskemik kalp hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği, ani kardiyak ölüm, kardiyak aritmiler, diabetes mellitus, eklampsi ve hipertansiyon gibi hastalıkların patogenezinde önemli bir role sahiptir (Abbott ve ark. 2003; Bo ve Pisu 2008; Shechter 2010). Lutsey ve ark. (2014) yaptıkları çalışmada ortalama 20 yıl boyunca takip ettikleri vakalarda düşük serum magnezyum ile yüksek serum fosfor ve kalsiyum düzeylerinin kalp yetmezliği insidensini büyük oranda artırdığını saptamışlardır. Zhang ve ark. (2012) ise benzer şekilde diyetle magnezyum alımının kardiyovasküler mortalite oranını düşürdüğünü belirtmişlerdir.

Hayvanlarda magnezyum bakımından eksik diyetle beslenmenin vazodilatasyona, sinir sisteminde aşırı duyarlılığa, kardiyak aritmilere ve ölümcül tonik-klonik kasılmalara neden olduğu belirtilmektedir (Martin 1969). Magnezyum yetersizliğinin hayvanlarda anemi, miyopati, kas doku zayıflığı ve kan basıncında değişikliklere de neden olabileceği belirtilmiştir (Laires ve ark. 2004).

Serum magnezyum düzeyi üzerine yapılan bir çalışmada, 2 mEq/L ve altında serum Mg seviyesine sahip kalp yetmezliği olan insanlarda ventriküler aritmi varlığına bağlı mortalitenin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Adamopoulos ve ark. 2009). Uzun süreli oral magnezyum klorid replasmanının asemptomatik ventriküler aritmi varlığını azalttığı (Bashir ve ark. 1993), semptomatik kalp yetmezliği olan hastalarda ise intravenöz magnezyum klorid uygulamasının ventriküler aritmiyi azalttığı bildirilmiştir (Sueta ve ark. 1994). Ceremuzyński ve ark. (2000) ventriküler aritmiye sebep olan hipomagnezeminin oluşum nedenini Mg'nin üriner yolla fazla atılımına bağlamışlardır. NYHA IV sınıfında kalp yetmeliğine sahip hastalardan oral magnezyum orotate kullananların standart tedavi edilen gruba oranla daha uzun yaşam süresine sahip olduğu belirtilmiştir (Stepura ve Martynow 2009). Yapılan çalışmalarda renal yetmezliğe ve şiddetli konjestif kalp yetmezliğine sahip, yüksek doz furosemid kullanan hastalarda

hipermagnezemi saptanmış ve sonuç olarak hipermagnezemiye sahip hastaların hipomagnezemi saptananlara oranla daha kötü prognoza sahip olduğu; fakat serum magnezyum düzeyi ile ani kardiyak ölümler arasında bir bağlantı kurulmadığı bildirilmiştir (Gottlieb ve ark. 1990; Cohen ve ark. 2003). Peacock ve ark. (2010) ise serum magnezyum düzeyinin normal fizyolojik aralığının en düşük çeyreğindeki bireylerde, en yüksek çeyreğe kıyasla daha yüksek ani kardiyak ölüm riski olduğunu ortaya koymuşlardır.

Elektrolitlerin birinde olan eksiklik elektrolit dengesini bozarak diğer elementlerin artış ya da azalışına sebep olabilmekte ve kardiyak fonksiyonları etkileyebilmektedir. Köpeklerde yapılan çalışmalarda magnezyumdan eksik diyetle beslenmenin taşikardiye, coroner arter spazmına ve ani ölümlere neden olabileceği saptanmıştır (Turlapaty ve Altura 1980; Chang ve ark. 1985). Benzer şekilde köpeklerde yüksek dozda magnezyum kloridin sinüs düğümü arterine direk enjeksiyonunun sağ atriyum üzerine negatif kronotropik ve negatif inotropik etki yaptığı bildirilmiştir (Furukawa ve Chiba 1981).

2.8.5. Mangan (Mn)

Mangan hayvanlarda reproduksiyonun düzenlenmesi, bağ dokunun ve kemik iliğinin oluşumu, karbonhidrat ve lipid metabolizmasının ayarlanması ayrıca beyin dokusunun bakımı gibi fizyolojik görevlerde rol alan zorunlu bir eser elementtir (Park ve Park 2010). Bu metal aynı zamanda heksokinaz, süperoksit dismutaz, ksantin oksidaz, oksidoredüktaz, transferaz, hidrolaz, liyaz, izomeraz, ligaz, lektin ve integrin gibi enzim sistemleri için önemli bir kofaktör görevi görmektedir (Pittman 2005, Lima ve ark. 2008).

Mangan eksikliğinin insanlarda ve hayvanlarda iskelet kası anormalliklerine, geri dönüşü olmayan ataksilere ve fertilitate problemlerine neden olduğu bilinmektedir (Keen ve ark. 1999). Fazla mangan alımının ise letarji, tremor gibi fizyolojik ve nörolojik semptomlara sebep olduğu, solunum yolu ile uzun süre mangana maruz kalmanın insanlarda Parkinson benzeri semptomlara ve anksiyeteye neden olduğu belirtilmektedir (Gerber ve ark. 2002).

Fare, tavşan, domuz, kedi ve köpek gibi hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar manganın kardiyovasküler sistemi de etkilediğini göstermiştir (Kostial ve ark. 1974; Wolf ve Baum 1983; Siu ve ark., 1990; Agata ve ark. 1992). Conrad ve ark.

(1966) köpeklerde Mn enjeksiyonu sonrasında vazodilatasyon şekillendiğini, kan basıncının ani azaldığını ve kas kontraktilite gücünde zayıflama olduğunu saptamışlardır. Manganın kardiyovasküler toksisitesi üzerine yapılan çeşitli çalışmalarda ise kardiyak miyositlerde kalsiyum dinamizmini değiştirdiği (Dudek ve Pytkowki 1991) ve yüksek dozda intravenöz mangan kullanımının vazodilatasyon, bradikardi, hipotansiyon ve ölüme sebep olduğu saptanmıştır (Jynge ve ark. 1997; Khan ve ark. 1997; Vander ve ark. 1997).

Tavşanlarda yapılan çalışma ventriküler aritminin tedavisinde manganın antiaritmik etkisini ortaya koymuştur (Horner ve Kligfield 1982). Çeşitli çalışmalar ise yüksek dozda mangana maruz kalmanın kanatlılarda kardiyak kas liflerinde ruptura sebep olduğunu ve köpeklerde ise miyokardiyal kontraksiyonu azalttığını göstermiştir. Aynı çalışmalarda elektrokariyografide P, S, ve T dalgalarının voltajında düşüş saptandığı, P-R ve Q-T aralıklarının uzadığı, QRS kompleksinin genişlediği belirlenmiştir (Charash ve ark. 1982; Shao ve ark. 2012). Muggenburg ve ark. (2005) ise beagle ırkı köpeklerin ard arda üç gün ve günde üç saat $0,05 \text{ mg/m}^3$ dozda Mn solumalarını sağladıktan sonra aldıkları EKG sonuçlarını değerlendirmiş; Mn ile EKG bulguları arasında bağlantı kuramamış ve kısa süre Mn inhalasyonunun EKG değişikliği yapmadığını saptamışlardır.

2.8.6. Selenyum (Se)

Selenyum hava koşullarının etkisi ile yüzeysel ve tortul kayalarda ya da onlardan oluşan topraklarda bulunan zorunlu bir eser elementtir. Selenyum glutatyon peroksidaz ve iyodotironin deiyodinaz enzimlerinin bir bileşeni olarak organizmaya katılıp, hidrojen peroksit ve süperoksit de dahil olmak üzere aktif oksijen türlerinin parçalanmasını katalize eder ve hücreleri serbest radikallerden korumakta görev alır (Marcus 1993; Or ve ark. 2003).

1935 yılında Kuzey Çin'de endemik olarak çoğunlukla genç kadın ve okul öncesi çocukları etkileyen kardiyomiyopati saptanıp Keshan hastalığı olarak tanımlanmış (Li Q ve ark. 2013) ve 40 yıl kadar sonra Keshan hastalığı ile Se arasında bağlantı olduğu keşfedilmiştir (Xu 1979). Keshan hastalığının insanlarda akut ve kronik kalp yetmezliklerine, kardiyak büyümeye, gallop ritme ve ayrıca ventriküler ekstra sistol, atriyal fibrilasyon, ventriküler ve supraventriküler taşikardi gibi aritmilere neden olduğu bildirilmiştir (Oster ve Prellwitz 1990).

Serum selenyum seviyesi ile kardiyovasküler hastalıkların prognozu arasındaki ilişki, düşük serum selenyum konsantrasyonu olan akut koroner sendromlu insanlarda kardiyovasküler mortalitenin daha yüksek olduğu şeklinde bildirilmiştir (Lubos ve ark. 2010). Lymbury ve ark. (2008) ise plazma Se düzeyi ile kardiyovasküler hastalıklar arasında bir ilişki saptamalarına rağmen, 81 yaşın üzerinde olan kardiyovasküler hastalığa sahip insanların sağlıklılara oranla daha düşük Se değerine sahip olduğunu bulmuşlardır.

Canlı vücudunda selenyuma duyulan ihtiyaç, oksidatif aktivitenin derecesi ile birlikte Zn, Cu, Mn, Fe ve E vitamini gibi element ve besin maddelerinin vücuttaki oranına da bağlıdır (Alves 2014). İnsanlarda olduğu gibi Se ve vitamin E bakımından eksik rasyonla beslenen tavuk, hindi, sıçan, domuz, buzağı ve kuzularda da çeşitli hastalıklar olduğu belirtilmektedir (Sharadamma ve ark. 2011). Selenyum ve beraberinde E vitamini yetersizliğinin domuz, fare ve sıçanlarda hepatik nekroza, gastrik ülserasyona ve embriyonik ölümlere; fare, hamster, ginepig, tavşan, köpek, maymun ve tavuklarda testiküler dejenerasyona; kedi, vizon ve taylarda yağ doku iltihabına; maymun, sıçan ve domuzlarda anemiye; civcivlerde pankreatik nekroza; sıçanlarda alopesi, katarakt ve pulmoner hemorajiye ve köpeklerde lipofuksinozise sebep olabileceği bildirilmiştir (van Vleet ve Ferrans 1986).

Selenyumdan eksik rasyonla beslenen kuzularda elektrokardiyografik değişikliklerin şekillendiği ve oluşan Beyaz Kas Hastalığı'nın E vitamini ve Se eksikliği nedeni ile meydana geldiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Higuchi ve ark. 1989; El-Neweehy ve ark. 2001; Beytut ve ark. 2002; Değer ve ark. 2008). Domuzlarda bu hastalık epikardiyal ve miyokardiyal kanamalara neden olduğundan Kırmızı Dut Hastalığı olarak tanımlanmıştır (Falk 2018). Manktelow (1963) kuzulara benzer şekilde köpeklerde de Se yetersizliğinde miyopati şekillenebileceğini ve yavrularda ölümcül miyokardiyal nekroza neden olurken, erişkin köpeklerde iskelet kaslarında dejenerasyon saptandığını bildirmiştir. van Vleet (1975) Beagle ırkı yavru köpeklerin Se ve E vitamini bakımından yetersiz rasyonla beslendiği koşullarda 40-60 gün sonra generalize musküler zayıflık şekillendiğini, Green ve Lemckert (1977) ise Se ve vitamin E yetersizliğinin Dachshunds ırkı yavrularda, miyokardiyal dejenerasyon nedeni ile çoklu ölümlere neden olduğunu saptamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali ve Gruplandırılması

Hayvan materyalini, Eylül 2017 - Şubat 2019 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na getirilen, çeşitli ırk ve cinsiyette, küçük ve orta boy (15 kg altında), en az 8 yaşında kardiyopulmoner muayene formu doldurulan (Form 1), evde bakılan, kuru mama ile beslenen, antiparaziter uygulamaları ve aşıları rutin olarak yapılan köpekler oluşturdu. Hayvan materyallerinin sınıflandırılması Atkins ve ark. (2009) tarafından belirlenen Amerikan Koleji Veteriner İç Hastalıkları Konsensüs Sınıflandırması'na (Tablo 2-2) uygun olarak yapıldı. Tez materyalini oluşturan köpeklerin 20'si sağlıklı ve 60'ı mitral kapak hastası olmak üzere iki ana gruba ayrıldı. Hasta grubuna ait köpekler ise kendi içinde Safha B, C ve D olarak gruplandırıldı. (Tablo 3-1).

Tablo 3-1: Hayvan Materyalinin Gruplandırılması (Atkins ve ark. 2009)

Asemptomatik	Kontrol Grubu	A Safhası	Sağlıklı köpeklerden oluşan grup.
	Hasta Grubu	B Safhası	Radyografide VKS artmış, oskültasyonda üfürüm saptanan fakat klinik belirti olmayan hastaların oluşturduğu grup.
C Safhası		Radyografide VKS artmış, oskültasyonda üfürüm saptanan ve klinik belirti gösteren hastaların oluşturduğu grup.	
D Safhası		İleri derece kalp yetmezliği şekillenmiş hastaların oluşturduğu grup	
Semptomatik			

Hayvan sahibinden alınan anamnezde ve inspeksiyon ile yapılan muayenede endokrin hastalıkları yansıtacak klinik belirti ve herhangi bir deri problemi olmayan, oskültasyonda üfürüm saptanmayan, hemogram ve biyokimya analiz bulguları normal

köpekler sağlıklı grubuna katıldı. Oskültasyonda üfürüm ile birlikte klinik belirtisi olmayan (B) ve olan (C, D) hastalarda ekokardiyografik muayenede CW Doppler metodu ile sol apikal dört boşluk görüntüsünde MR saptanan (Boon 1998) köpekler hasta grubuna dahil edildi.

3.2. Anamnez

Anamnezde dispne, taşipne, egzersiz intoleransı, siyanoz, senkop, öksürük, iştahsızlık, kaşeksi gibi kardiyak hastalık semptomlarından en az birine sahip hasta köpekler ile rutin muayene amacı ile getirilen hiçbir şikayeti olmayan sağlıklı hayvanlar çalışma grubuna katıldı.

Anamnez bulguları, klinik muayene ve hematolojik analizler sırasında dermatolojik (kronik/ alerjik/ atopik dermatit, alopesi gibi), neoplastik (meme tümörü, hemangiosarkom vb.), metabolik (hipotiroidi, diyabetes mellitus vb.) hastalığı olan ya da geçmişinde böyle bir şikayeti geçirmiş hayvanlar çalışmaya katılmadı. Ayrıca daha önce kalp, karaciğer ya da böbrek yetmezliği ile ilgili bir hastalığı saptanmış olup hali hazırda tedavi gören ve kontrol amacı ile getirilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. Klinik Muayene

Anamnez bilgisi alınan ve çalışmaya uygun görülen köpeklerden vücut sıcaklığı, mukoz membranların rengi, kapillar dolum süresi, nabız ve solunum frekansı, trake hassasiyeti testi, pozitif ven nabzının kontrolü, kalp ve akciğer oskültasyon muayeneleri yapıldı.

Vücut sıcaklığı ölçümü amacı ile rektal vücut sıcaklığı ölçüldü. Mukoz membranların rengi gülgünü pembe renkte (normal), solgun (anemik), sarı (ikterik), kırmızı (hiperemik) ve mavi-siyah (siyanotik) olarak, kapillar dolum süresi 2 saniyenin altında veya üstünde olarak değerlendirildi. İnspeksiyon ile dakikadaki solunum sayısı ve palpasyon ile femoral arterden alınan nabzın frekansı belirlendi. Öksürük testi, trakenin ilk iki halkasına elle yapılan palpasyon sonucunda oluşturulan öksürme refleksi ile takip edildi. Ayrıca palpasyonla juguler venin dolgunluğu, pozitif ven nabzının varlığı yönünden muayene edildi.

Steteskop ile yapılan kardiyak oskültasyonda toraksın sol tarafından pulmoner, aort ve mitral kapakların, toraksın sağından ise triküspid kapağın oskültasyonu yapıldı. Sternumun hemen üzerinden, 3-4. interkostal aralıktan pulmoner kapağın oskültasyonu

ve 4. interkostal aralıktan, pulmoner kapak hizasının biraz gerisi ile kostakondral birleşme yerinin hemen üzerinden, aort kapağının oskültasyonu yapıldı. Mitral kapak 5. interkostal aralıktan ve aort kapağı oskültasyon alanı hizasından biraz daha aşağıda, kostakondral eklem hizasından en iyi duyuldu. Sağ toraks alanında 3-5. interkostal aralıkta, kostakondral eklem birleşme bölgesinde triküspid kapağın oskültasyonu yapıldı.

Hasta grubuna dahil edilen vakalarda var olan üfürümün lokalizasyonu ve şiddeti belirlendi. Lokalizasyon olarak mitral kapakta ya da mitral ve triküspid kapakların her ikisinde olup olmadığı değerlendirildi. Şiddetine göre oskültasyon bulgularında üfürüm 6 sınıfa ayrıldı (Tablo 3-2).

Tablo 3-2: Şiddetine Göre Üfürümün Sınıflandırılması (Häggström ve ark. 1995)

Şiddeti	Açıklama
I/VI	Çoğunlukla steteskopla duyulamayan çok hafif üfürümler
II/VI	Oskültasyonda duyulabilen, fakat şiddeti S ₁ ve S ₂ kalp seslerinden az olan üfürümler
III/VI	Oskültasyonda üfürüm belirgindir ve şiddeti kalp sesleri ile aynı düzeyde olan orta şiddette üfürümü tanımlar.
IV/VI	Yüksek yoğunlukta üfürüm olarak tanımlanır ve oskültasyonda kalp seslerinden daha yüksek duyulur fakat tril yoktur.
V/VI	Yüksek yoğunlukta üfürüm olarak tanımlanır ve prekordiyal triller saptanır.
VI/VI	Prekordiyal trillerin steteskop tamburu göğüs duvarına değdirilmeden de duyulabildiği çok şiddetli üfürümleri tanımlar.

3.4. Radyografik Muayene

Röntgen olarak İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi'ne ait ECORAY Dijital Veteriner Xray Sistemi HF-525 Plus Vet model cihaz

kullanıldı. Klinik muayenede sağlıklı bulunan ya da mitral regürjitasyona sahip hasta köpeklerden sağ yan laterolateral (LL) ve dorsoventral (DV) yönde iki poz röntgen çekildi.

Toraks röntgenlerinde kalp, trake, akciğerler ve bronşlar incelendi. Radyografide Buchanan ve Bücheler (1995) tarafından belirlenen Vertebral Kalp Skoru (VKS) skalasına göre kalp boyutları belirlendi; atriyal ve ventriküler genişlemelerin varlığı saptandı. Trakenin pozisyonu ve stenoz varlığı kontrol edildi, ayrıca pulmoner ödem varlığı da değerlendirildi.

Bunlarla birlikte hasta grubuna ait hayvanlarda neoplazi, trakeobronkomalazi, bronşit, trakeit vb. kardiyak olmayan nedenlerle şekillenen öksürük şikayetine sahip hayvanlar belirlenip çalışmaya katılmadı.

3.5. Elektrokardiyografik Muayene

Elektrokardiyografik muayene için İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda bulunan altı derivasyon sistemi ile çalışan (I, II, III, aVL, aVR, aVF), 25-50 milivolt ayarlı "Contec ECG600G Elektrokardiyograf" cihazı kullanıldı. Uygulama öncesi hayvanlara herhangi bir sedatif madde uygulanmadı.

Muayene masasına alınan köpekler sağ lateral pozisyonda yatırılarak deri iletkenliğini artırmak amacı ile timsah ağızlı elektrotların takılacağı alan önce alkolle nemlendirildi sonra jel sürüldü. Kırmızı elektrot sağ ön, sarı ise sol ön ayakta; tuber olecraninin hemen üzerine deriyi tutacak şekilde siyah elektrot sağ arka, yeşil elektrot ise sol arka ayakta diz ekleminin hemen üzerine deriye temas edecek pozisyonda yerleştirildi.

50 mm/s kâğıt hızında ve 10 mm/mV kalibrasyonunda, standart bipolar ekstremite derivasyonları (I, II, III) ve artırılmış unipolar ekstremite derivasyonları (aVR, aVL, aVF) otomatik olarak kaydedildi ve her hastada aritmi varlığı değerlendirildi.

3.6. Ekokardiyografik Muayene

Ekokardiyografik muayene için İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda bulunan "SIUI Apogee 3500V Veteriner Dijital Renkli Doppler Ultrason Görüntüleme Cihazı" ve bu cihaza ait "3.0 MHz'lik

SIUI P3F14C Kardiyak Phased Array Prob” kullanıldı. Tüm muayeneler hastaların muayene amacı ile fakülte hastanesine getirildikleri aynı gün içerisinde yapıldı. Alınan kayıtlar dijital olarak USB’ye kaydedildi.

Ekokardiyografik muayene amacı ile sağ taraftan 4-6’ncı interkostal aralıkta palpasyonda kalp atımının en iyi hissedildiği bölgenin tıraşı yapıldı. Hayvan sağ yanı üzerine lateral pozisyonda yatırılarak sessiz ve sakin bir ortamda rahatlaması sağlandı. Tıraşı yapılan bölge alkol ile nemlendirildikten sonra ultrason jeli kullanılarak probun tıraşlı bölgeye yerleştirilmesi sureti ile muayeneye başlandı. Öncelikle sağ parasternal dört boşluk görüntüsü ile kalbin dört odacığının yapısı, mitral ve triküspid kapakların morfolojisi değerlendirildi. Aynı pozisyonda probun rotasyonu ile elde edilen beş boşluk görüntüsünde aort ile sol ventrikül çıkış yolu görüntülendi. Her iki pozisyonda da renkli doppler akımları ile regüritasyon varlığı kontrol edildi.

Sağ parasternal kısa eksen görüntüsünde musculus papillarisler hizasından M-mode ölçümü ile sol ventrikülün sistolik ve diyastolik iç çapı, interventriküler septum ve sol ventrikül serbest duvarının sistolik ve diyastolik duvar kalınlıkları belirlendi (Cornell ve ark. 2004; Oyama ve Sisson 2005). Belirlenen değerlerden yararlanılarak Ejeksiyon Fraksiyonu ve Fraksiyonel Kısalması Teicholz metodu kullanılarak hesaplandı ve her köpek için ayrı ayrı kaydedildi (De Madron 2016).

Sağ parasternal kısa eksen mitral kapak hizası görüntüsünden anteriyör mitral kapağın E-Noktası Septal Ayrımı (EPSS) ve sağ parasternal kısa eksen kalbin bazisi görüntüsünde sol atriyumun çapının aort çapına oranı (LA/Ao) 2D modu kullanılarak belirlendi. Yine aynı görüntüden pulmoner kapak hizasından Pulse Wave (PW) Doppler modu ile pulmoner arter maksimum akım velositesi ölçüldü (De Madron 2016).

Sol toraksta palpasyonda kalp atımlarının en iyi hissedildiği alana denk gelen 5-6’ncı interkostal aralık tıraş edilerek alkolle temizlendi ve ultrason jeli kullanılarak muayeneye hazırlandı. Sol apikal dört boşluk görüntüsünden mitral kapak ve triküspid kapak regüritasyonlarının varlığı renkli akım doppler modu ile belirlendi ve varsa regüritasyonun şiddetinin belirlenmesi amacı ile CW Doppler modu kullanıldı. Aynı görüntüden mitral kapak ve triküspid kapağın E ve A velositeleri PW Doppler modu ile ölçüldü ve E/A oranları kaydedildi. Sol apikal beş boşluk görüntüsünden aortik kapak akımlarının maksimum velositesi PW-Doppler modu ile ölçüldü (Boon 1998).

3.7. Laboratuvar Muayeneleri

Hematolojik muayene amacı ile Vena Jugularis kullanılarak yöntemine uygun olarak alınan 4 ml kandan 1 ml hemogram amacı ile mor kapaklı antikoagulanlı (K₂EDTA) tüpe konuldu. Kalan 3 ml kan sarı kapaklı antikoagulansız tüpe alındı ve 3000 devirde 10 dk santrifüj edilerek serum ayrıldı. Kan örneklerinin hematolojik ve biyokimyasal analizleri İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi Hastahanesi'ndeki Merkez Laboratuvarı'nda IDEXX Procyre Dx™ Hemogram Cihazı ve IDEXX Catalyst One™ Biyokimya Cihazı kullanılarak yapıldı. Hemogramda RBC, Hct, Hgb, MCV, MCH, MCHC, RDWc, %Retic, Retic, PLT, MPV, PDW, PCT, WBC, Nötrofil, Lenfosit, Monosit, Eozinofil, Bazofil değerleri ile kan serumunda Glikoz, Kreatinin, BUN, Fosfor, Kalsiyum Total Protein, Albumin, Globulin, ALT, AST, ALP, GGT, Total Bilurubin, Kolesterol değerlerinin ölçümü yapıldı.

3.8. Eser Element Ölçümleri

Eser element ölçümü amacı ile çalışmaya uygun olduğu saptanan hayvanlardan elde edilmiş olan kan serumu ependorf içerisinde -22 °C'ta derin dondurucuda eser element ölçümlerinin yapılacağı İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı'na ulaştırılana kadar muhafaza edildi. Alınan serum örnekleri, Bakır, Çinko, Demir, Magnezyum, Mangan ve Selenyum eser element düzeyi analizleri yapılması amacı ile soğuk zincirde Biyofizik Anabilim Dalı'na taşındı. Eser element ölçümleri “İndüktif Eşleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektroskopisi-iCAP 6000-Termo (ICP-OES)” cihazı kullanılarak yapıldı (Fassel ve Kniseley 1974).

3.8.1. Kullanılan Kimyasallar

- Bakır Standart Çözeltisi (CHEM-LAB)
- Çinko Standart Çözeltisi (CHEM-LAB)
- Demir Standart Çözeltisi (CHEM-LAB)
- Magnezyum Standart Çözeltisi (CHEM-LAB)
- Mangan Standart Çözeltisi (CHEM-LAB)
- Selenyum Standart Çözeltisi (CHEM-LAB)
- Deiyonize Su

3.8.2. Analizin yapılışı

ICP-OES’de elementlerin tayinlerini yapmak için her bir elemente uygun dalga boyları seçilerek analizler yapıldı (Tablo 3-3), (CETAC 2010).

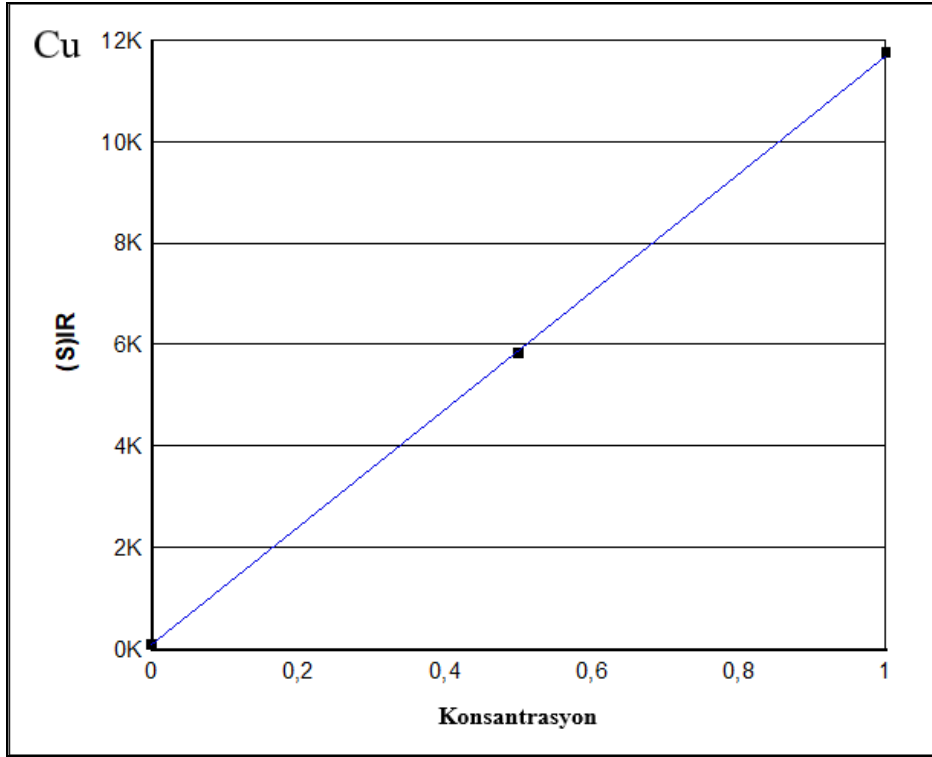
Tablo 3-3: Element tayini için gerekli dalga boyu (CETAC 2010).

$\lambda_{Cu}= 327,396$ nm	$\lambda_{Zn}= 206,200$ nm	$\lambda_{Fe}= 259,940$ nm
$\lambda_{Mg}= 285,213$ nm	$\lambda_{Mn}= 257,610$ nm	$\lambda_{Se}= 196,09$ nm

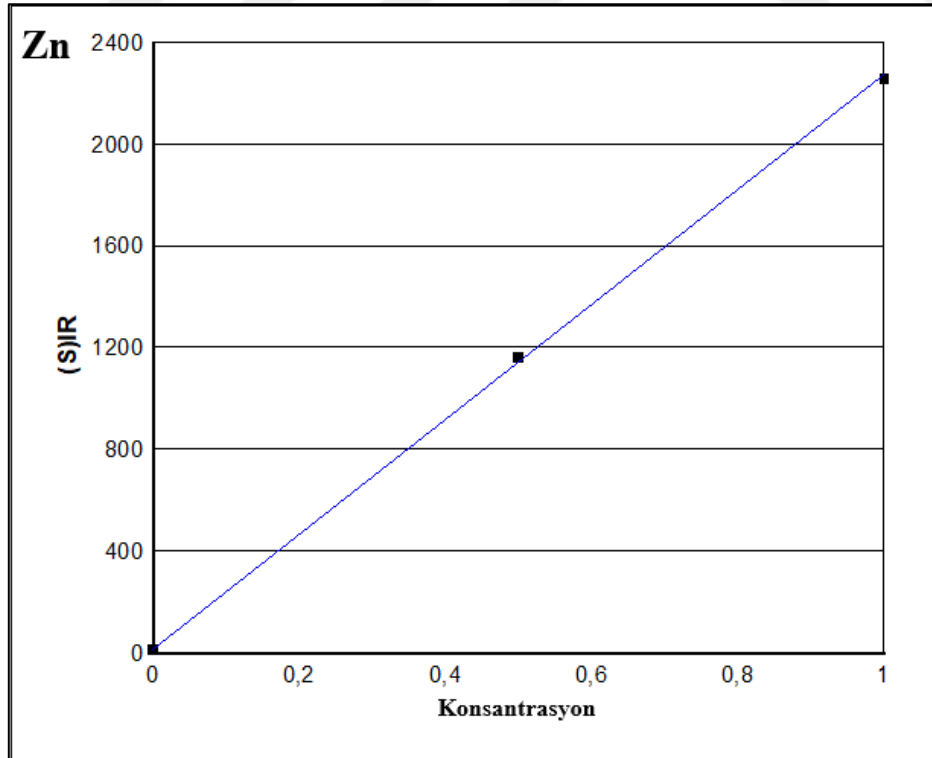
Standart stok solüsyonlar (1000 $\mu\text{g}/\text{dl}$) kullanılarak her bir elementin Tablo 3-4’de gösterilen çalışma standart solüsyonları hazırlandı. Bu standart çözeltiler ve deiyonize su kullanılarak her bir element için cihaz kalibrasyonu yapıldı ve kalibrasyon grafikleri çizildi (Şekil 3.1-3.6). Ölçüme hazır hale getirilen ICP-OES cihazında elde edilen standart çizelgesi kullanılarak serum eser element konsantrasyonları belirlendi.

Tablo 3-4: Eser elementlerin standart değerleri.

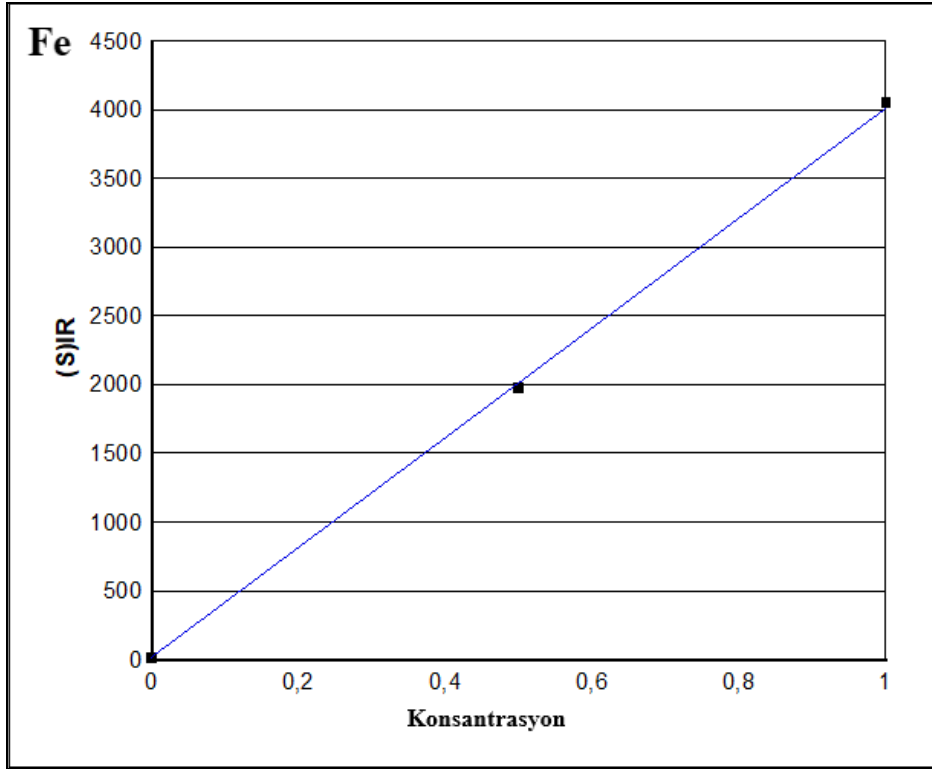
Eser Element	Standart-1 (ppm)	Standart-2 (ppm)
Bakır (Cu)	0,50	1,00
Çinko (Zn)	0,50	1,00
Demir (Fe)	0,50	1,00
Magnezyum (Mg)	0,50	1,00
Mangan (Mn)	0,05	0,10
Selenyum (Se)	0,05	0,10



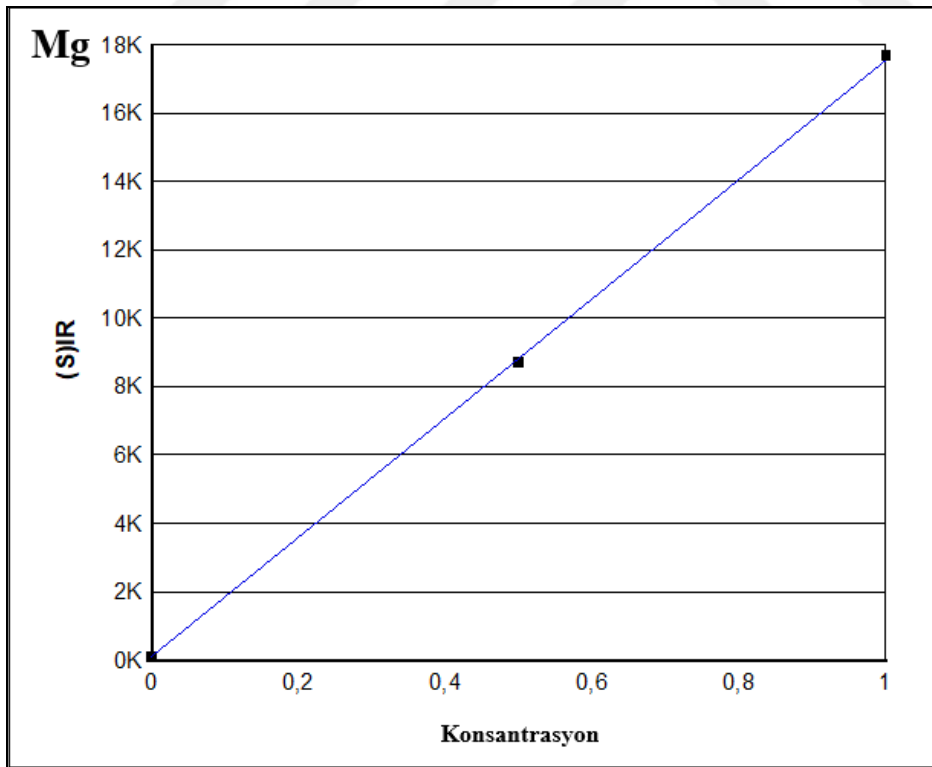
Şekil 3.1: Bakır elementine ait kalibrasyon grafiği



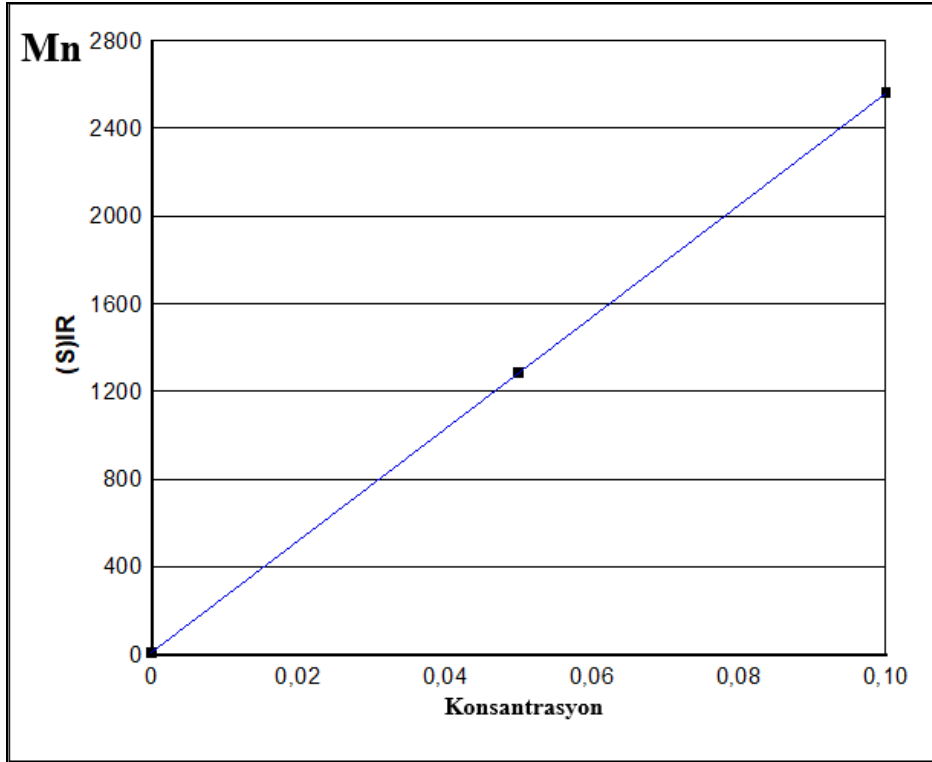
Şekil 3.2: Çinko elementine ait kalibrasyon grafiği



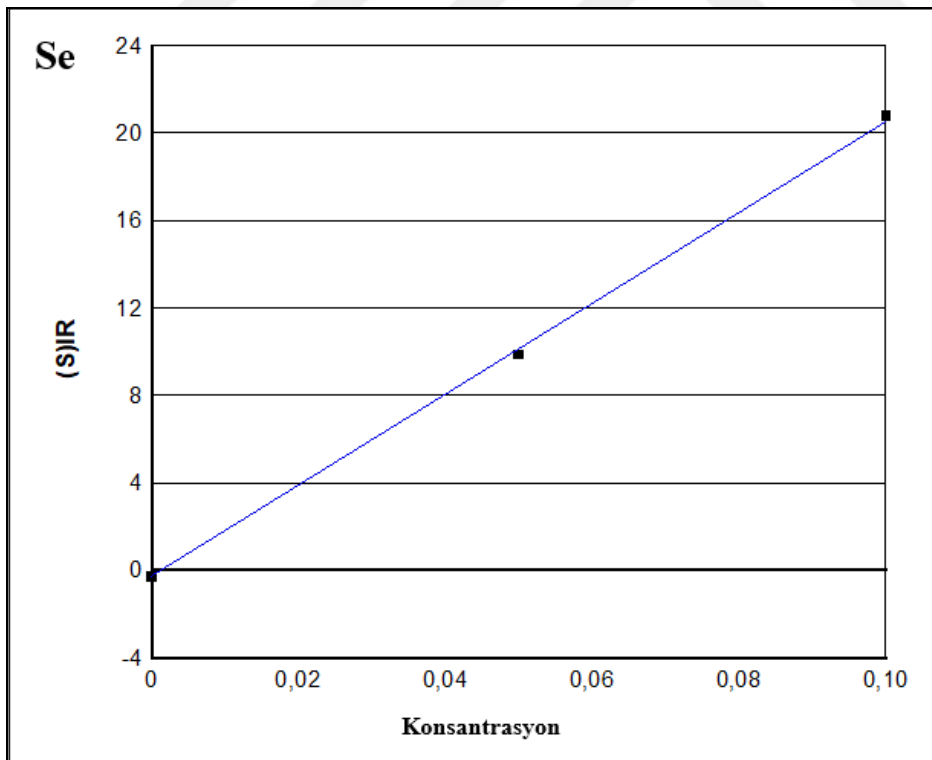
Şekil 3.3: Demir elementine ait kalibrasyon grafiği



Şekil 3.4: Magnezyum elementine ait kalibrasyon grafiği



Şekil 3.5: Mangan elementine ait kalibrasyon grafiği



Şekil 3.6: Selenyum elementine ait kalibrasyon grafiği

3.9. İstatistik Uygulamaları

Çalışma kapsamında elde edilen bulgular SPSS 13.0 paket programında $p < 0,05$ önem düzeyi baz alınarak analiz edildi. Öksürük, egzersin intoleransı, senkop vb. klinik bulguları gösteren köpek oranı bakımından C ve D gruplarının karşılaştırılması amacı ile Ki Kare testi kullanıldı. Analiz öncesinde normal dağılımın sergilendiği skewness ve kurtosis değerlerine bakılarak ortaya konuldu. Vücut sıcaklığı, kalp atım sayısı, yaş, canlı ağırlık gibi köpeklere ilişkin genel bilgiler ile hemogram ve biyokimya parametreleri, ekokardiyografi bulguları ve eser element ölçümleri Tek Yönlü Varyans Analizi Testi ile değerlendirildi. Tek Yönlü Varyans Analizi Testi'nde gruplar arası istatistiki fark elde edilen bulgular için post hoc Tukey's Honestly Significant Difference testinden yararlanıldı. Eser elementler ile diğer bulgular arasındaki korelasyon ise Pearson Korelasyon Testi ile belirlendi.

Hayvanlar üzerinde yapılan tüm uygulamalar İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 04.08.2017 tarih ve 295823 sayılı etik kurul onayı ile gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Anamnez ve Klinik Muayene Bulguları

Bu çalışmada 20'si sağlıklı ve 60'ı mitral kapak hastası olmak üzere toplam 80 adet köpek ACVIM sınıflandırmasına göre gruplandırıldı ve hastaların %31,67'si (n:19) B safhasında, %56,67'si (n:34) C safhasında ve %11,66'sı (n:7) D safhasında değerlendirildi.

Tamamı ev içerisinde ve kuru mama ile beslenen sahipli köpeklere ait ırk, yaş, canlı ağırlık ve cinsiyet verileri Tablo 4-1, Tablo 4-2, Tablo 4-3 ve Tablo 4-4'te verildi.

Tablo 4-1: Sağlıklı köpeklerin genel özellikleri

Vaka No	İrk	Yaş (yıl)	Canlı Ağırlık (kg)	Cinsiyet	Vaka No	İrk	Yaş (yıl)	Canlı Ağırlık (kg)	Cinsiyet
1.	Terrier	8	10,8	♀	11.	French Bulldog	8	13	♂
2.	Pekinez	13	3,6	♂	12.	Pekinez	9	3,8	♂
3.	Beagle	8	15	♀	13.	Terrier	8	8	♀
4.	Cocker Spaniel	10	10	♀	14.	Terrier	8	7	♂
5.	Terrier	10	5	♀	15.	Cocker Spaniel	8	15	♂
6.	Pekinez	11	7	♂	16.	Pinscher	8	3,5	♀
7.	Pekinez	11	5,9	♂	17.	Terrier	10	7	♀
8.	Jack Russel Terrier	9	10	♀	18.	Yorkshire Terrier	8	5	♂
9.	Yorkshire Terrier	11	4,5	♂	19.	Terrier	10	9	♂
10.	Pug	10	8	♂	20.	Terrier	12	7,3	♀

Erkek: ♂ , Dişi: ♀

Tablo 4-2: B safhasındaki köpeklere ait genel özellikler

Vaka No	İrk	Yaş (yıl)	Canlı Ağırlık (kg)	Cinsiyet	Vaka No	İrk	Yaş (yıl)	Canlı Ağırlık (kg)	Cinsiyet
21.	CKCS	8,5	8	♂	31.	Terrier	8	9	♀
22.	Pekinez	9	4	♀	32.	Shih Tzu	8	6,8	♀
23.	Terrier	11	8,1	♂	33.	Cocker Spaniel	13	14	♂
24.	Cocker Spaniel	9	12	♂	34.	Terrier	14	7	♂
25.	CKCS	8	6	♀	35.	Shih Tzu	9	6,3	♀
26.	Pekinez	9	5,5	♂	36.	CKCS	9	10	♀
27.	Cocker Spaniel	13	12	♂	37.	Yorkshire Terrier	10	6	♂
28.	Rus Finosu	14	8,2	♂	38.	CKCS	8	7,2	♂
29.	CKCS	8	11	♂	39.	Pekinez	8,5	6	♀
30.	Pinscher	8	3	♂					

Erkek: ♂ , Dişi: ♀, CKCS: Cavalier King Charles Spaniel

Tablo 4-3: C safhasındaki köpeklere ait genel özellikler

Vaka No	İrk	Yaş (yıl)	Canlı Ağırlık (kg)	Cinsiyet	Vaka No	İrk	Yaş (yıl)	Canlı Ağırlık (kg)	Cinsiyet
40.	CKCS	8	11	♀	57.	Terrier	16	10	♂
41.	CKCS	9,5	6,2	♂	58.	CKCS	8,5	7	♂
42.	Terrier	15	7,8	♀	59.	Terrier	8	10	♂
43.	Terrier	10	9	♀	60.	Terrier	16	8	♀
44.	CKCS	10	9	♂	61.	Terrier	10	10	♀
45.	CKCS	8	13	♂	62.	Terrier	12	5	♀
46.	CKCS	8	7	♂	63.	Terrier	17	4	♀
47.	CKCS	9	5,5	♀	64.	Terrier	11	13	♂
48.	Terrier	13	5	♀	65.	CKCS	8	6	♂
49.	Terrier	15	7	♀	66.	Terrier	12	5,6	♀
50.	Terrier	13	7,5	♀	67.	Pekinez	14	5	♂
51.	Terrier	12	1	♂	68.	Pekinez	8	5	♂
52.	Beagle	10	15	♂	69.	CKCS	8	7,2	♀
53.	Pinscher	13	3,8	♀	70.	Pekinez	8	5	♂
54.	Pinscher	10	8	♂	71.	CKCS	12	11	♂
55.	Terrier	8,3	10	♀	72.	Terrier	8	10	♀
56.	CKCS	9	8,2	♂	73.	Terrier	11	7	♂

Erkek: ♂ , Dişi: ♀, CKCS: Cavalier King Charles Spaniel

Tablo 4-4: D safhasındaki köpeklere ait genel özellikler

Vaka No	İrk	Yaş (yıl)	Canlı Ağırlık (kg)	Cinsiyet
74.	Pekinez	9	6	♂
75.	Pinscher	13	3,8	♀
76.	Pekinez	11	4	♀
77.	Terrier	13	10	♂
78.	Terrier	14	6	♀
79.	Terrier	15	10,4	♂
80.	CKCS	13	11	♂

Erkek: ♂ , Dişi: ♀, CKCS: Cavalier King Charles Spaniel

Çalışmaya katılan köpeklerden 35'inin dişi, 45'inin erkek olduğu belirlendi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı A safhasında 9 erkek, 11 dişi; B safhasında 12 erkek, 7 dişi; C safhasında 18 erkek, 16 dişi ve D safhasında 4 erkek, 3 dişi oldu. Hasta gruplarında erkek köpek sayısının daha fazla olmasına rağmen cinsiyet dağılımına göre safhalar arası fark istatistiki önem göstermedi ($p>0,05$).

Çalışmaya katılan köpek ırkları sırasıyla Terrier (n:30), Cavalier King Charles Spaniel (n:17), Pekinez (n:12), Cocker Spaniel (n:5), Pinscher (n:5), Yorkshire Terrier (n:3), Beagle (n:2), Shih Tzu (n:2), Rus Finosu (n:1), Jack Russel Terrier (n:1), Pug (n:1), French Bulldog (n:1) oldu. Terrierler (n:23) hastalar arasında en yaygın görülen ırk olarak %40'lık bir oranı temsil ederken, ikinci sırada CKCS (n:17) ırkı köpekler %28,33'lük bir oranla yer aldı. Safhalar kendi içinde ırklar bakımından değerlendirildiğinde A safhasının (n:7) %35'ini, B safhasının (n:3) %15,8'ini, C safhasının (n:17) %50'sini ve D safhasının (n:3) %42,9'unu terrier ırkı oluşturdu, fakat gruplar arasında terrier ırkına ait köpeklerin sayısı bakımından fark istatistiki önem göstermedi. CKCS ırkında ise A safhasında (n:0) hiç vaka yokken, B safhasındaki

ırkların %26,3'ünü (n:5), C safhasındakilerin %32,4'ünü (n:11) ve D safhasındakilerin %14,3'ünü (n:1) CKCS ırkı oluşturdu. CKCS ırkı bakımından safhalar arasındaki fark istatistiki olarak önemli bulundu ($p<0,05$).

Çalışmaya katılan köpeklerin canlı ağırlıklarının 3,6 – 15,0 kg arasında ve yaşlarının 8-17 yıl arasında olduğu belirlendi. Canlı ağırlık ve yaş bakımından gruplar arası istatistiki veriler Tablo 4.5'te verildi.

Tablo 4-5: Farklı safhalardaki köpeklerin canlı ağırlık ve yaş bakımından tanımlayıcı bilgileri

Parametre	Gruplar	n	$\bar{x}\pm S_x$	P Değeri
Canlı Ağırlık (kg)	A Safhası	20	7,92±0,78	0,971
	B Safhası	19	7,90±0,65	
	C Safhası	34	7,72±0,50	
	D Safhası	7	7,31±1,16	
Yaş (yıl)	A Safhası	20	9,50 ^a ±0,34	0,010
	B Safhası	19	9,73 ^a ±0,49	
	C Safhası	34	10,83 ^a ±0,47	
	D Safhası	7	12,57 ^b ±0,75	

^{a,b}: Yaş bakımından farklı harflere sahip gruplar arasındaki fark $p<0,05$ 'te önemlidir.

$\bar{x}\pm S_x$: Aritmetik Ortalama± Standart Hata

Canlı ağırlık bakımından gruplar arası fark istatistiki önem göstermedi. Yaş ortalaması A safhasındaki sağlıklı köpeklerde en düşük saptanırken D safhasındaki köpeklerde en yüksek saptandı ve D safhası ile diğer safhalardaki köpeklerin yaş ortalamaları arasındaki fark $p<0,05$ düzeyinde istatistiki açıdan önemli bulundu.

C ve D safhasındaki mitral kapak hastası köpeklerle ait klinik semptomlara ilişkin veriler Tablo 4-6'da verildi.

Tablo 4-6: C ve D safhasındaki köpeklerde görülen klinik belirtilere ilişkin tanımlayıcı bilgiler

Şikayetler		C Safhası (n:34)		D Safhası (n:7)		Ki Kare	P Değeri
		n	%	n	%		
Egzersiz İntoleransı	Var	29	85,3	7	100	1,172	0,279
Pulmoner Ödem	Var	34	100	7	100	*	
Periferel Ödem	Var	0	0,00	5	71,4	**	
Asites	Var	0	0,0	5	71,4	27,659	<0,001
Senkop	Var	8	23,5	7	100	14,631	<0,001
Öksürük	Var	34	100	7	100	*	
Öksürük Testi	Pozitif	34	100	7	100	*	
Anoreksi	Var	4	11,8	5	71,4	12,061	0,001
Juguler Pulzasyon	Var	22	64,7	7	100	3,493	0,062
Kardiyak Kaşeksi	Var	0	0,0	7	100	**	
Dispne	Var	25	73,5	7	100	2,374	0,123

*: Şikayet gruplardaki tüm vakalarda görüldüğünden Ki Kare testi uygulanamamıştır.

** : Şikayet gruplardan birinde hiç görülmediğinden Ki Kare testi uygulanamamıştır.

Sağlıklı grubu oluşturan A safhası köpekler ile mitral regürjitasyona sahip B safhasındaki köpeklerde hiçbir klinik bulgu gözlenmezken, C ve D safhasındaki hastalarda öksürük ve egzersiz intoleransı en sık karşılaşılan belirtiler oldu ve öksürük

testi C ve D safhasındaki hastaların tamamında pozitif olarak saptandı. Periferik ödem, asites, senkop ve anoreksi şikayetlerinin D safhasındaki köpeklerde daha fazla olduğu ve bu farkın gruplar arasında istatistikî öneme sahip olduğu görüldü ($p<0,001$).

Vücut sıcaklığı, dakikadaki kalp atım sayısı ve solunum sayısı ile ilgili gruplar arasındaki istatistikî veriler Tablo 4-7’de verildi

Tablo 4-7: Sağlıklı ve hasta köpeklere ilişkin vücut sıcaklığı, dakikadaki kalp atım sayısı ve solunum sayısı

Parametre	Gruplar	n	$\bar{x}\pm S_x$	P Değeri
Vücut Sıcaklığı	A Safhası	20	38,55±0,06	0,947
	B Safhası	19	38,60±0,06	
	C Safhası	34	38,57±0,05	
	D Safhası	7	38,54±0,10	
Kalp Atım Sayısı	A Safhası	20	133,00 ^a ±5,65	0,011
	B Safhası	19	131,57 ^a ±5,62	
	C Safhası	34	143,55 ^b ±3,83	
	D Safhası	7	163,42 ^c ±7,82	
Solunum Sayısı	A Safhası	20	28,55 ^a ±0,79	<0,001
	B Safhası	19	28,47 ^a ±0,70	
	C Safhası	34	34,58 ^b ±0,99	
	D Safhası	7	44,14 ^c ±1,42	

^{a,b,c}: Farklı harfe sahip gruplar arasındaki fark $p<0,05$ 'te istatistikî olarak önemlidir.

$\bar{x}\pm S_x$: Aritmetik Ortalama ± Standart Hata

Yapılan istatistiklerde vücut sıcaklığı açısından gruplar arasında önemli bir fark bulunmadı. Kalp atım sayısı ve solunum sayısı bakımından C ve D safhasındaki köpeklerde hastalığın şiddeti ile orantılı olarak kalp ve solunum sayısında artış saptandı. Gruplar arası farklar kalp atım sayısı bakımından $p<0,05$; solunum sayısı bakımından ise $p<0,001$ düzeyinde istatistiki önemli bulundu.

Mitral regürjitasyon saptanan köpeklerde kardiyak oskültasyon sırasında duyulan sistolik üfürümün sağlıklı gruba göre safha ilerlemesine bağlı olarak arttığı ve bu artışın gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0,001$). Oskültasyonda duyulan üfürümün şiddeti ile gruplar arasındaki istatistiki veriler Tablo 4-8’de verildi.

Tablo 4-8: Farklı safhalardaki köpeklerde üfürümün şiddeti

Parametre	Gruplar	n	$\bar{x}\pm S_x$	P Değeri
Üfürüm Şiddeti	A Safhası	20	0,00 ^a \pm 0,00	<0,001
	B Safhası	19	2,15 ^b \pm 0,15	
	C Safhası	34	3,61 ^c \pm 0,15	
	D Safhası	7	5,00 ^d \pm 0,37	

^{a,b,c,d}: Farklı harfe sahip gruplar arasındaki fark $p<0,05$ 'te istatistiki olarak önemlidir.

$\bar{x}\pm S_x$: Aritmetik Ortalama \pm Standart Hata

Mukoz membranların rengi ve kapillar dolum süresi ile ilgili yapılan değerlendirmede sağlıklı hayvanlara oranla hasta gruplarında mukoz membranlar daha fazla anemik görüldü ve kapillar dolum süresi hasta gruplarında iki saniyeden uzun olarak belirlendi.

4.2. Radyolojik Bulgular

Radyografik olarak vertebral kalp skoru üzerine yapılan değerlendirmede sağlıklı köpeklerde VKS değerinin ortalaması 9,65 olarak belirlenirken hasta köpeklerin ortalaması sırasıyla B, C ve D safhalarında 10,47, 11,45 ve 12,34 olarak belirlendi. VKS

değeri bakımından gruplar arasındaki artış önemli olarak görüldü ($p<0,001$). Vertebral kalp skoruna ilişkin istatistikî veriler Tablo 4-9’da verildi.

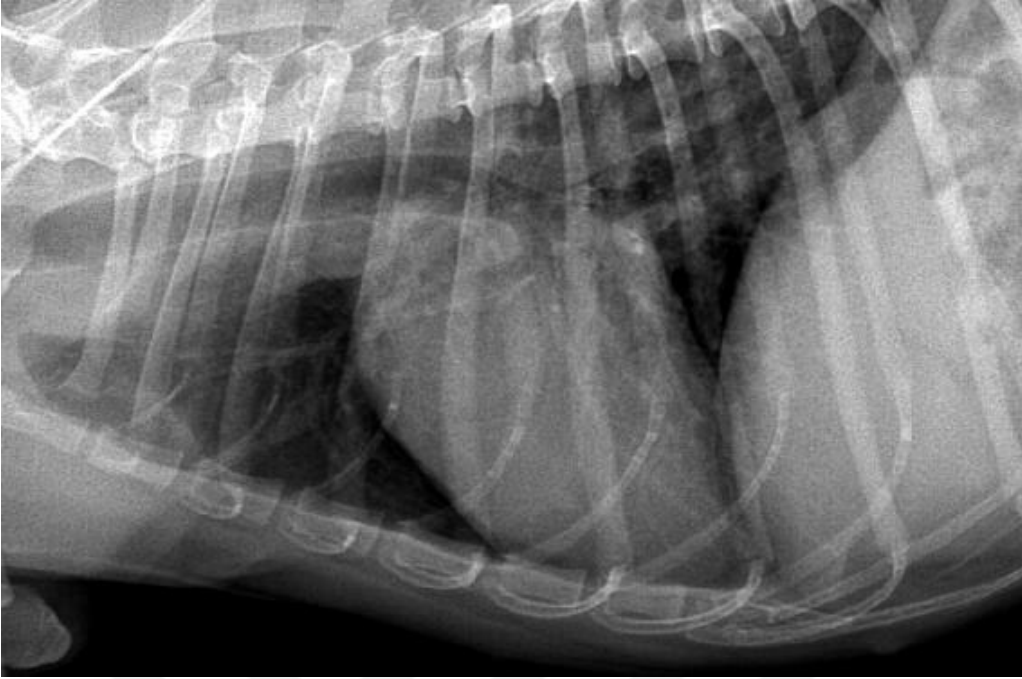
Sağlıklı köpeklerde radyografik değişikliğe rastlanmazken (Şekil 4-1), mitral regürjitasyon tanısı koyulan köpeklerden elde edilen radyografilerde B safhasındaki köpeklerde hafif sol atriyum büyümesi (Şekil 4-2); C ve D safhası köpeklerin tamamında ise belirgin düzeyde sol atriyal büyüme (Şekil 4-3, Şekil 4-4) hem laterolateral hem de dorsoventral radyografilerde saptandı. Bunlar yanında C ve D safhasındaki köpeklerde trake dislokasyonu ve pulmoner ödem bulguları görüldü.

Tablo 4-9: Farklı gruplardaki köpeklerde Vertebral Kalp Skoru değerleri

Parametre	Gruplar	n	$\bar{x}\pm S_x$	P Değeri
Vertebral Kalp Skoru	A Safhası	20	9,65 ^a \pm 0,08	<0,001
	B Safhası	19	10,47 ^b \pm 0,08	
	C Safhası	34	11,45 ^c \pm 0,10	
	D Safhası	7	12,34 ^d \pm 0,36	

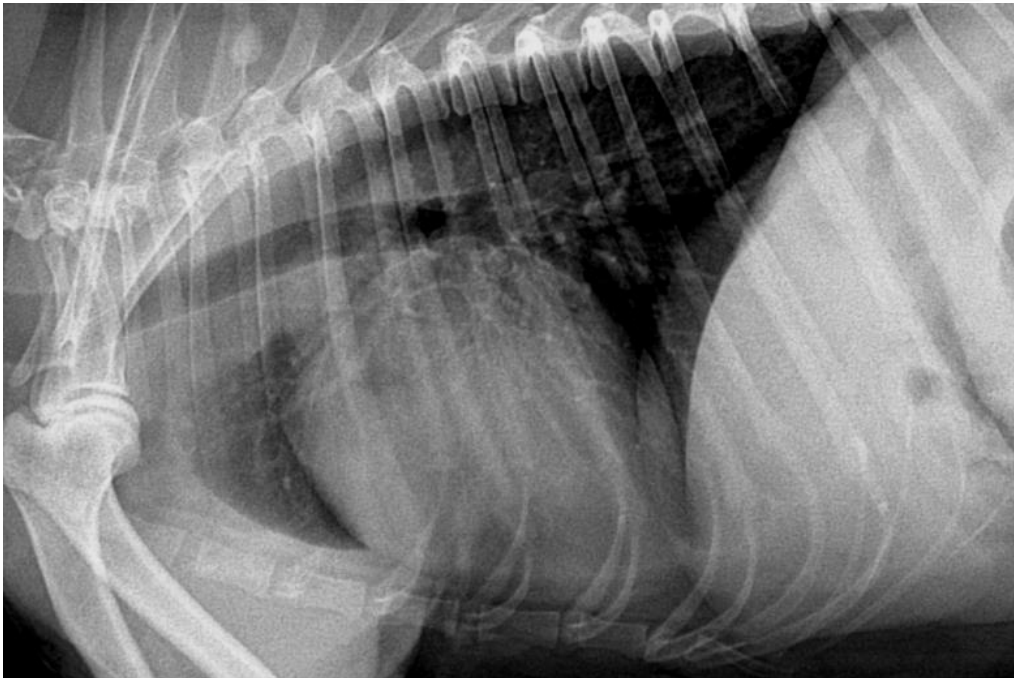
^{a,b,c,d}: Farklı harfe sahip gruplar arasındaki fark $p<0,05$ 'te istatistikî olarak önemlidir.

$\bar{x}\pm S_x$: Aritmetik Ortalama \pm Standart Hata



Şekil 4.1: A safhasında, 11 yaşlı, pekinez ırk, erkek köpeğe ait sağ laterolateral toraks radyografisi

VKS: 9,5, trakeal dislokasyon ve pulmoner ödem bulguları yok.



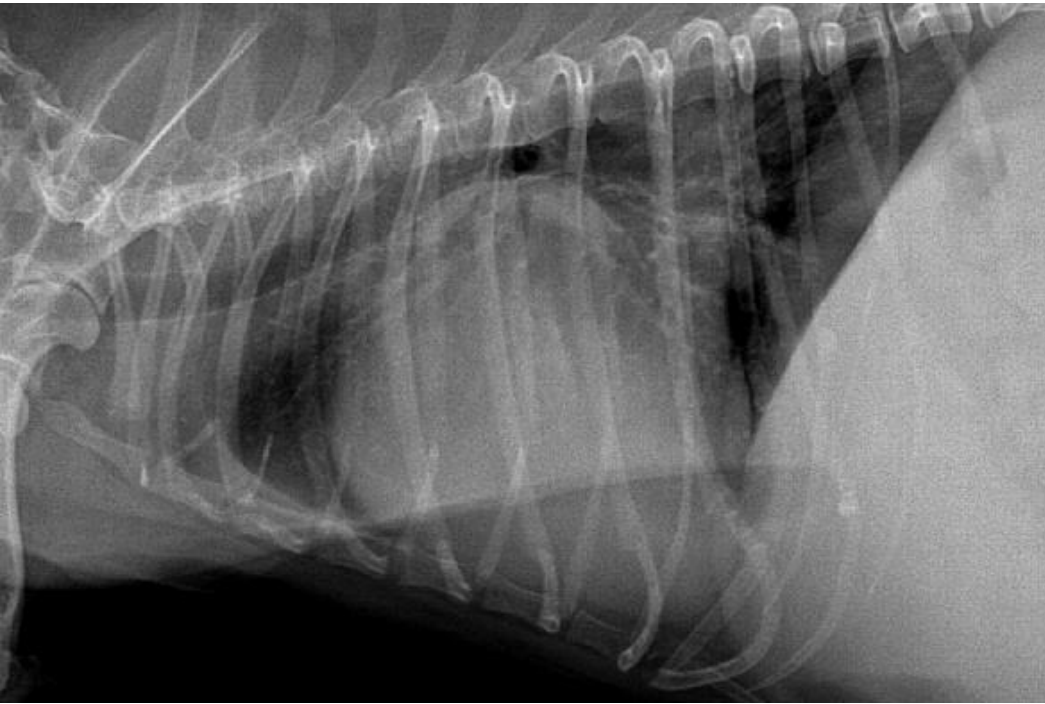
Şekil 4.2: B safhasında, 9 yaşlı, CKCS ırk, dişi köpeğe ait sağ laterolateral toraks radyografisi

VKS: 11,0, hafif LA dilatasyonu bulgusu var.



Şekil 4.3: C safhasında, 10 yaşlı, terrier ırkı, dişi köpeğe ait sağ laterolateral toraks radyografisi

VKS: 13,0, belirgin trakeal dislokasyon ile LA ve LV dilatasyonu, şiddetli pulmoner ödem bulguları var.

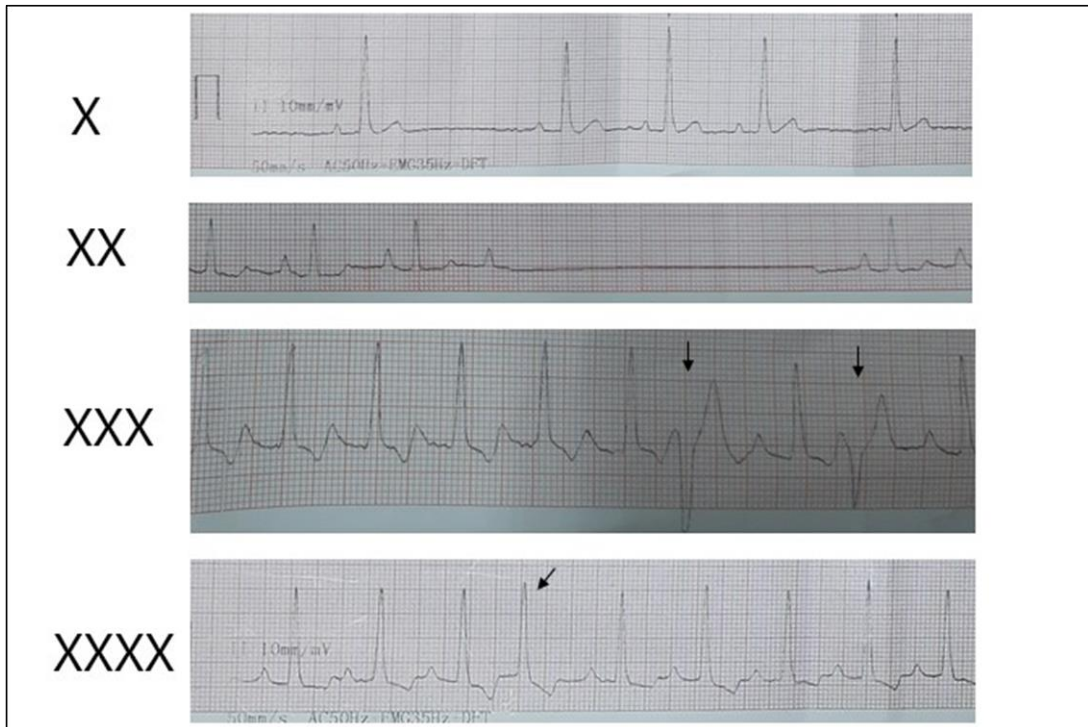


Şekil 4.4: D safhasında, 13 yaşlı, CKCS ırk, erkek hastaya ait sağ laterolateral toraks radyografisi

VKS: 13,5, belirgin trakeal dislokasyon, şiddetli LA ve LV dilatasyonu ve pulmoner ödem bulguları var.

4.3. Elektrokardiyografi Bulguları

Aritminin varlığı yönünden yapılan değerlendirmede çalışmaya katılan köpeklerde en sık karşılaşılan bulgu sinüs aritmi ve sinüs taşikardi oldu. C safhasındaki bir köpekte atriyal prematüre kompleks, bir köpekte de 2° atriyoventriküler blok görüldü. D safhasında bir köpekte ventriküler taşikardi saptanırken, bir köpekte ventriküler taşikardi ile birlikte ventriküler prematüre kompleks görüldü. Çalışmaya katılan köpeklerden elde edilen II. derivasyona ilişkin birkaç EKG örneği Şekil 4-5' te verildi.



Şekil 4.5: Çalışmaya katılan köpeklerde II. derivasyona ait EKG örnekleri

X: Sağlıklı bir köpekte Sinüs Aritmi, XX: C safhasındaki bir köpekte 2° Atriyoventriküler Blok, XXX: D safhasındaki bir köpekte Ventriküler Prematüre Kompleks (siyah oklar), XXXX: C safhasındaki bir köpekte Atriyal Prematüre Kompleks (siyah ok)

4.4. Ekokardiyografi Bulguları

Çalışmaya katılan köpeklere ait sağ parasternal kısa eksen M mode ekokardiyografi ile elde edilen verilere ilişkin istatistik bulgular Tablo 4-10'da, PW ve

CW Doppler ölçümlerinden elde edilen bulgulara ilişkin istatistiki veriler Tablo 4-11'de verildi.

Tablo 4-10: Farklı safhalardaki köpeklerin M-mode ekokardiyografik verileri

Parametre	A Safhası (n:20)	B Safhası (n:19)	C Safhası (n:34)	D Safhası (n:7)	P Değeri
	$\bar{x} \pm S_x$	$\bar{x} \pm S_x$	$\bar{x} \pm S_x$	$\bar{x} \pm S_x$	
EPSS (cm)	0,25±0,01	0,25±0,02	0,26±0,01	0,32±0,06	0,517
LA (cm)	1,69 ^a ±0,07	2,01 ^a ±0,06	2,84 ^b ±0,11	3,45 ^c ±0,18	<0,001
Ao (cm)	1,27±0,05	1,36±0,05	1,31±0,03	1,23±0,08	0,493
LA/Ao	1,33 ^a ±0,03	1,49 ^a ±0,04	2,17 ^b ±0,07	2,83 ^c ±0,13	<0,001
IVSd (cm)	0,73±0,02	0,77±0,03	0,77±0,03	0,71±0,06	0,699
LVIDd (cm)	2,39 ^a ±0,11	2,51 ^a ±0,10	3,37 ^b ±0,16	3,39 ^b ±0,21	<0,001
LVPWd (cm)	0,72±0,03	0,73±0,02	0,80±0,03	0,74±0,04	0,339
IVSs (cm)	1,01±0,03	1,02±0,03	1,19±0,04	1,09±0,02	0,118
LVIDs (cm)	1,36 ^a ±0,09	1,43 ^a ±0,08	1,88 ^b ±0,10	1,91 ^b ±0,21	0,002
LVPWs (cm)	0,91±0,04	0,97±0,04	1,08±0,03	1,09±0,05	0,083
% EF	78,39±2,03	79,51±1,76	81,29±1,35	85,56±1,68	0,192
% FS	43,44±1,98	43,76±1,90	46,08±1,33	49,49±3,21	0,295

$\bar{x} \pm S_x$: Aritmetik Ortalama \pm Standart Hata, EPSS: E Noktası Septal Ayrımı, LA: Sol Atriyum, LA/Ao: Sol Atriyumun Aorta Oranı, IVSd: İnterventriküler Septumun Diyastol Sonu Kalınlığı, LVIDd: Sol Ventrikül Diyastolik İç Çapı, LVPWd: Sol Ventrikül Serbest Duvarının Diyastolik Kalınlığı, IVSs: İnterventriküler Septumun Sistolik Kalınlığı, LVIDs: Sol Ventrikül Sistolik İç Çapı, LVPWs: Sol Ventrikül Serbest Duvarının Sistolik Kalınlığı, % EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, % FS: Fraksiyonel Kısalma,

^{a,b,c}: Farklı harfe sahip gruplar arasındaki fark $p < 0,05$ 'te istatistiki olarak önemlidir.

Tablo 4-11: Farklı safhalardaki köpeklere ait PW ve CW Doppler ölçümlerine ilişkin veriler

Parametre	A Safhası	B Safhası	C Safhası	D Safhası	P Değeri
	(n:20)	(n:19)	(n:34)	(n:7)	
	$\bar{x} \pm S_x$	$\bar{x} \pm S_x$	$\bar{x} \pm S_x$	$\bar{x} \pm S_x$	
PV Max Vel (cm/sn)	97,90±5,53	98,31±5,17	85,17±2,89	78,69±8,52	0,064
AV Max Vel (cm/sn)	104,02±4,26	103,78±4,25	117,46±5,04	120,72±16,93	0,136
MV E Vel (cm/sn)	70,09 ^a ±3,09	76,99 ^a ±5,10	103,96 ^b ±7,40	100,77 ^b ±13,40	0,001
MV A Vel (cm/sn)	58,73 ^a ±16,26	57,50 ^a ±3,05	70,50 ^b ±4,63	76,97 ^b ±8,16	0,045
MV E/A	1,25±0,07	1,35±0,06	1,53±0,06	1,35±0,16	0,057
MR Max Vel (cm/sn)	0,00 ^a ±0,00	493,00 ^b ±30,28	539,45 ^{b,c} ±16,31	624,64 ^c ±33,26	<0,001
TV E Vel (cm/sn)	58,12 ^a ±2,05	69,75 ^{a,b} ±3,44	72,90 ^b ±2,92	72,56 ^b ±9,68	0,012
TV A Vel (cm/sn)	43,42 ^a ±2,00	58,10 ^b ±3,26	57,52 ^b ±2,51	59,68 ^b ±3,91	0,001
TV E/A	1,36±0,04	1,22±0,05	1,29±0,03	1,22±0,13	0,293
TR Max Vel (cm/sn)	0,00 ^a ±0,00	64,23 ^a ±29,38	205,40 ^b ±35,59	348,99 ^c ±20,23	<0,001

$\bar{X} \pm S_x$: Aritmetik Ortalama \pm Standart Hata, PV Max Vel; Pulmanik Arter Maksimum Velositesi, AV Max Vel; Aortik Kapak Maksimum Velositesi; MV E Vel: Transmitral E Velositesi, MV A Vel: Transmitral A Velositesi, MV E/A: Mitral Kapak E/A Oranı, MR Max Vel; Mitral Regürjitasyon Maksimum Velositesi, TV E Vel: Triküspid Kapak E Velositesi, TV A Vel: Triküspid Kapak A Velositesi, TV E/A: Triküspid Kapak E/A Oranı, TR Max Vel; Triküspid Regürjitasyon Maksimum Velositesi

^{a,b,c}: Farklı harfe sahip gruplar arasındaki fark $p < 0,05$ 'te istatistiki olarak önemlidir.

Ekokardiyografik olarak gruplar arasında yapılan değerlendirmede EPSS değeri D safhasındaki köpeklerde diğer safhalara oranla daha yüksek saptandı. Fakat bu fark gruplar arasında istatistiki önemli görülmedi.

Farklı safhalardaki köpeklere ait LA çapı ve LA/Ao oranının A safhasından D safhasına doğru hastalığın şiddeti ile orantılı olarak artış gösterdiği ve hasta gruplar arasında LA çapı ve LA/Ao oranı bakımından farkların istatistiki öneme sahip olduğu saptandı ($p<0,001$).

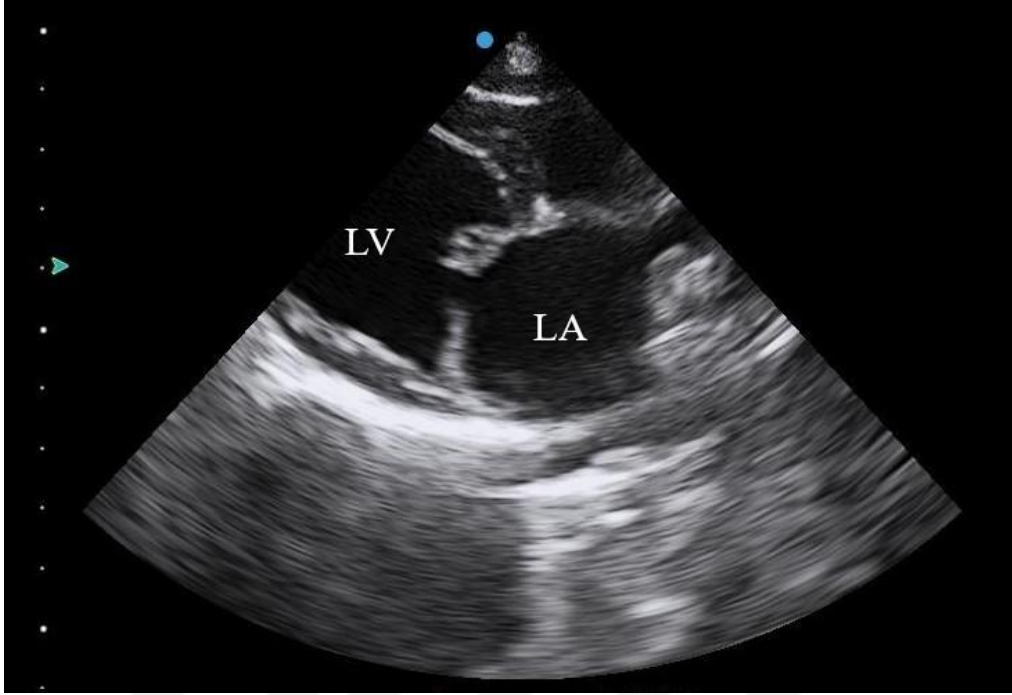
İnterventriküler septum ve sol ventrikül serbest duvarının diyastol ve sistoldeki kalınlıkları arasındaki fark gruplar arasında istatistiki önemli değildi ($p>0,05$). Fakat C ve D safhasındaki köpeklerde sol ventrikül diyastolik ve sistolik iç çaplarında hastalığın şiddeti ile doğru orantılı artış saptandı. Sağlıklı ve asemptomatik köpekler ile semptomatik hastalar arasında LVIDd $p<0,001$ 'de ve LVIDs $p<0,01$ 'de istatistiki olarak anlamlı görüldü.

Fraksiyonel kısalma ve ejeksiyon fraksiyonu sağlıklı gruba göre hasta köpeklerde daha yüksek olduğu; fakat bu farkın gruplar arasında istatistiki bir önem göstermediği belirlendi ($p>0,05$).

Pulse Wave Doppler ölçümlerinde elde edilen MV E ve A velositeleri ile TV E ve A velositelerinin sağlıklı gruba oranla hasta köpeklerde artış gösterdiği ve gruplar arası farkın $p<0,05$ 'te istatistiki öneme sahip olduğu görülürken; PV max vel., AV max vel, MV E/A ve TV E/A oranlarına ilişkin değerler gruplar arasında istatistiki önem göstermedi.

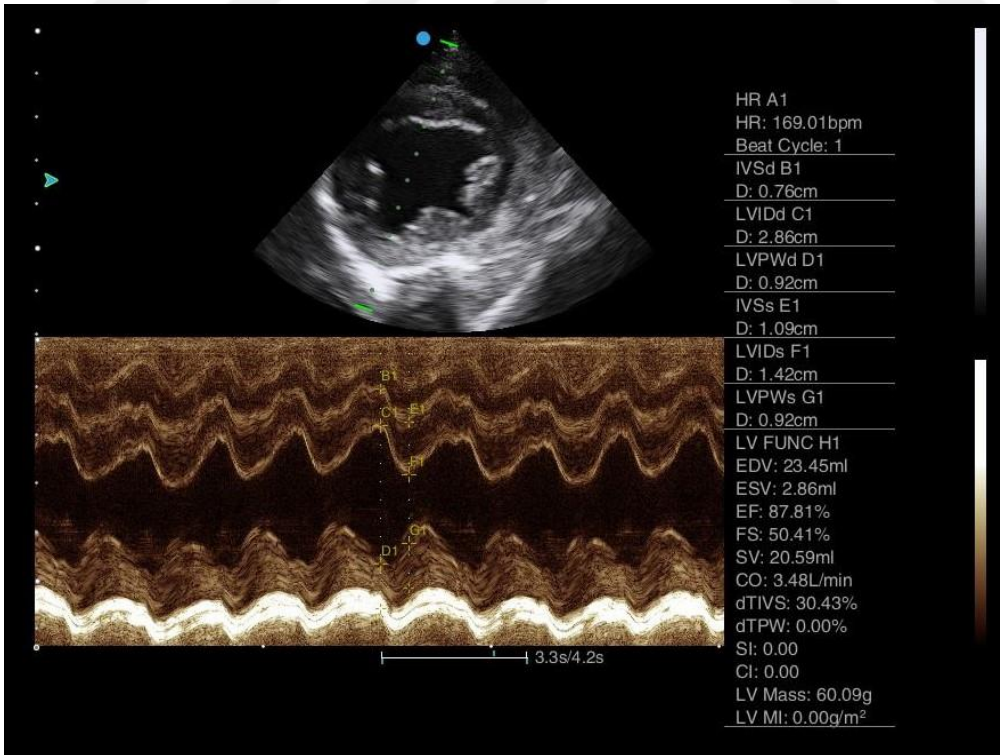
Mitral regürgitasyon B, C ve D safhasındaki tüm köpeklerde görülürken, triküspid regürgitasyon saptanan vaka sayısı B safhasında n:4, C safhasında n:19 ve D safhasında n:7 olarak belirlendi. MR ve TR max velositeleri gruplar arasında istatistiki önem gösterdi ve hastalığın şiddeti ile orantılı olarak maksimum velositelerin arttığı görüldü ($p<0,001$).

Çalışmaya katılan köpeklerden elde edilen ekokardiyografik verilere ilişkin birkaç örnek Şekil 4-6, Şekil 4-7, Şekil 4-8, Şekil 4-9, Şekil 4-10 ve Şekil 4-11, Şekil 4-12, Şekil 4-13 ve Şekil 4-14'te verildi.

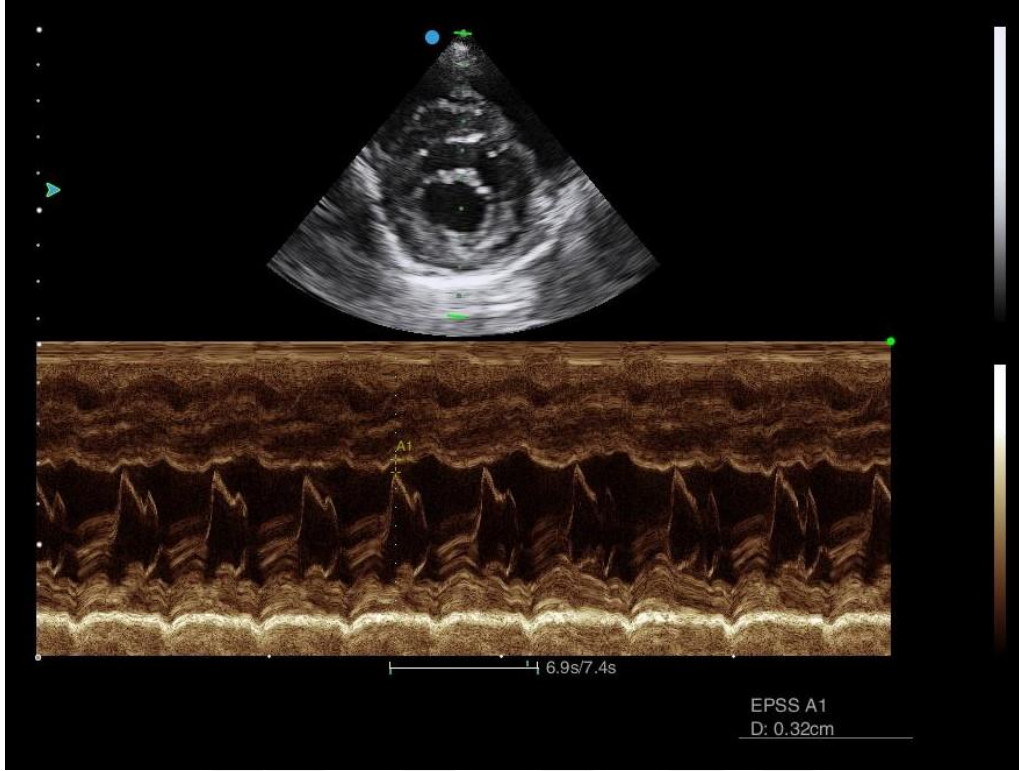


Şekil 4.6: 2D sağ parasternal uzun eksen görüntüsünde anterior mitral kapakta kalınlaşma.

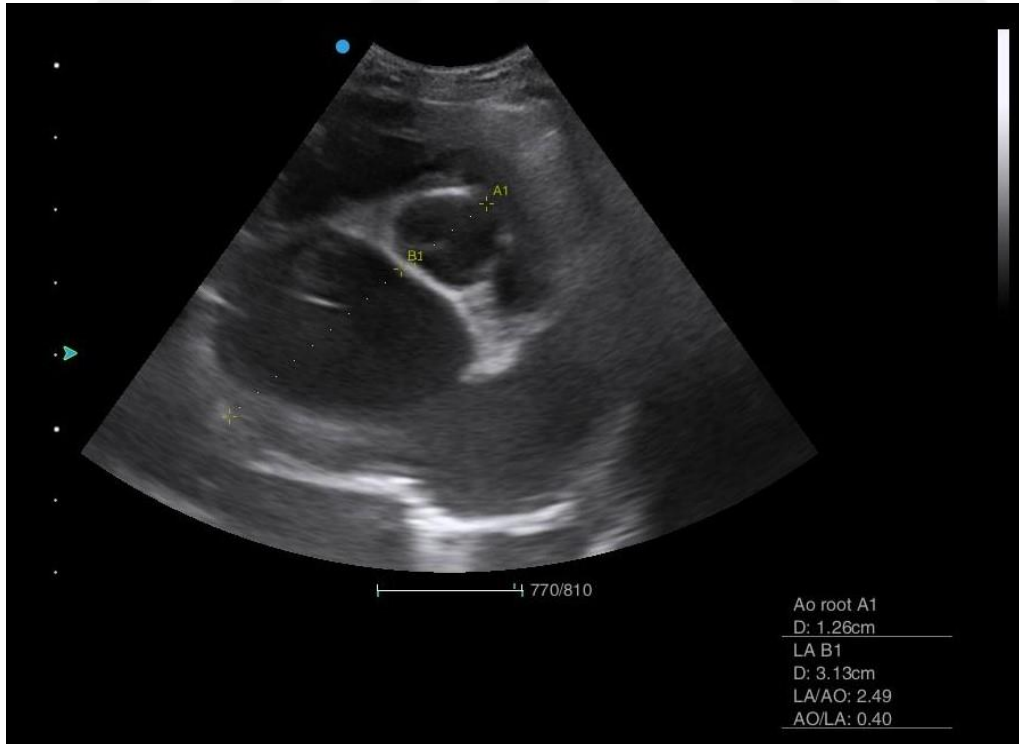
LA: Sol atriyum, LV: Sol ventrikül



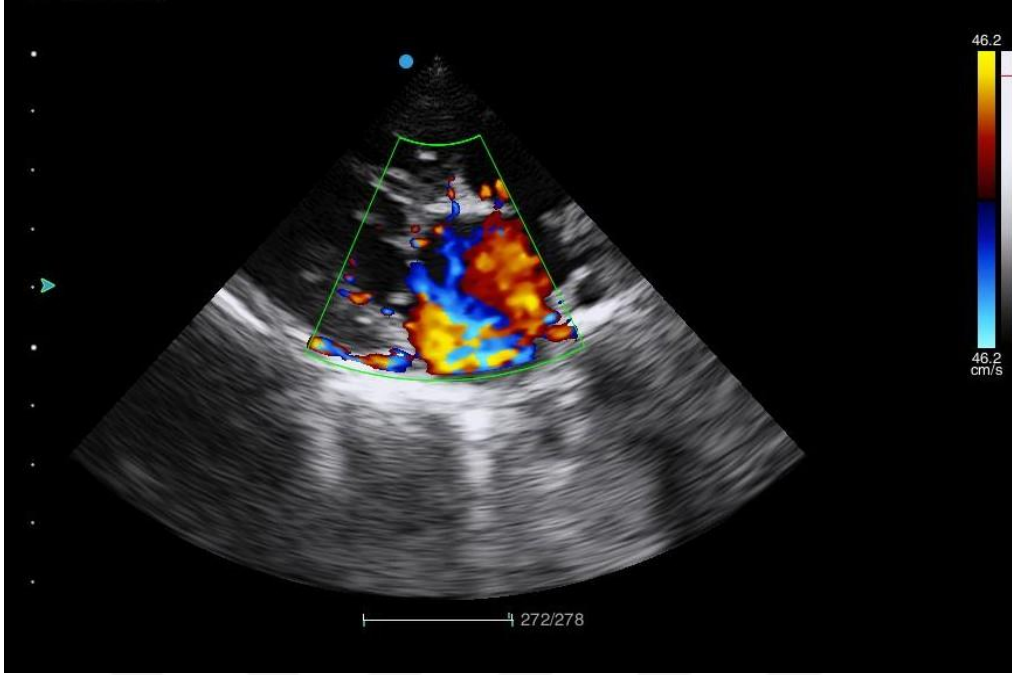
Şekil 4.7: Sağ parasternal kısa eksen görüntüsünde M mode ölçümü ile sol ventrikül fonksiyonlarının belirlenmesi.



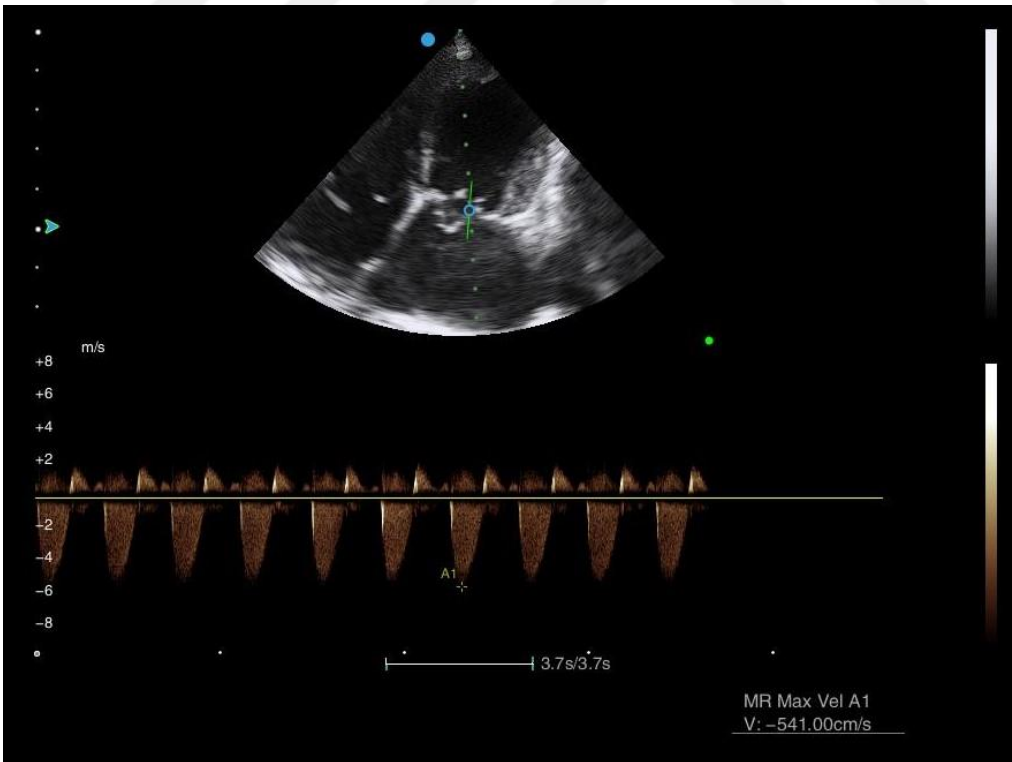
Şekil 4.8: Sağ parasternal kısa eksen mitral kapak görüntüsünde EPSS ölçümü.



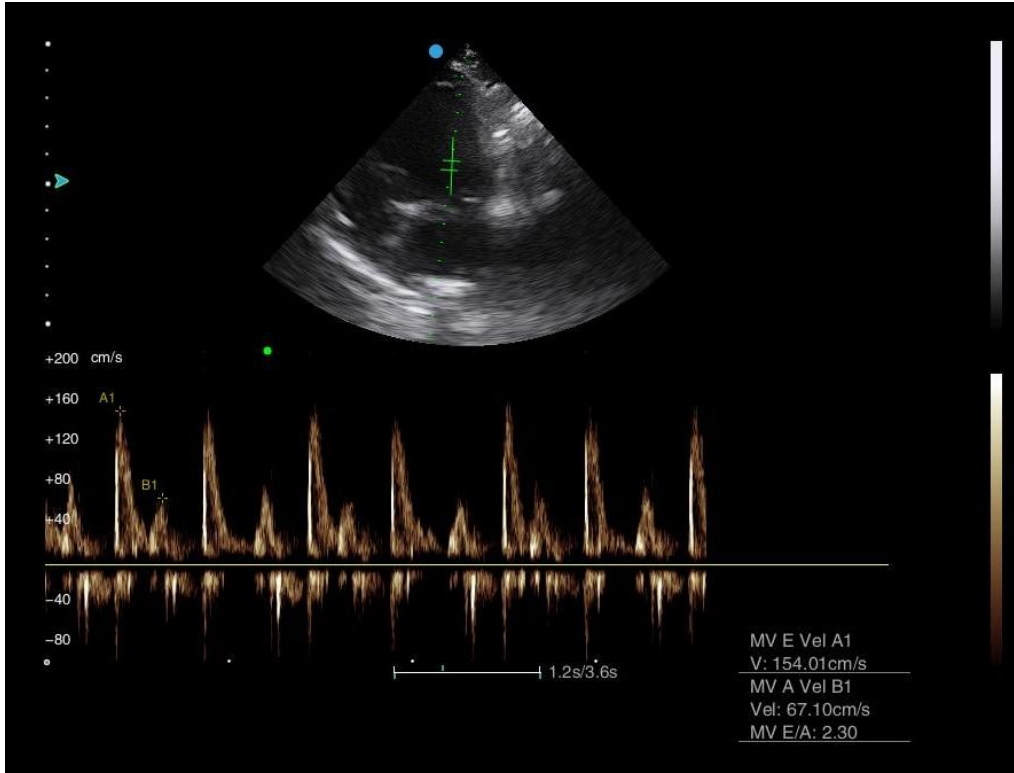
Şekil 4.9: 2D sağ parasternal kalbin basis görüntüsünde sol atriyumun aorta oranı.



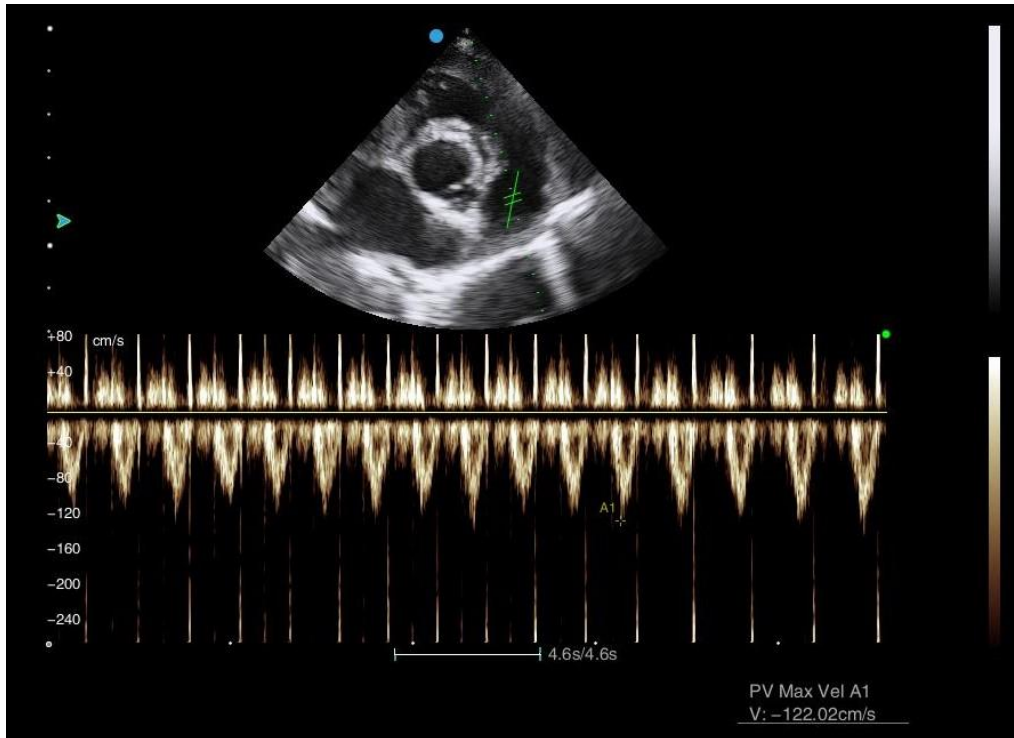
Şekil 4.10: Sağ parasternal dört boşluk görüntüde mitral regürjitasyonun Renkli Doppler ile görünümü.



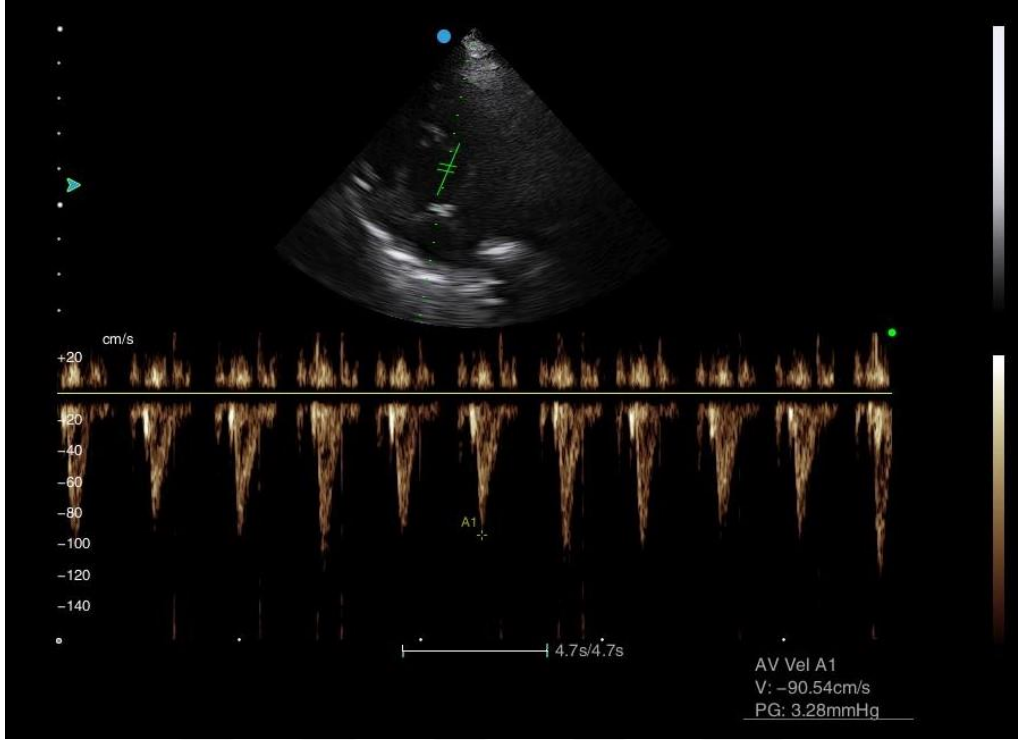
Şekil 4.11: Sol apikal dört boşluk görüntüsünde mitral regürjitasyon maksimum velositesinin CW Doppler metodu ile belirlenmesi.



Şekil 4.12: Sol apical dört boşluk mitral kapak hizasından PW Doppler ile transmitral E ve A velositelerinin ölçümü.



Şekil 4.13: Sağ parasternal kalbin basis görüntüsünde PV Max. Velositesinin PW Doppler metodu ile ölçümü.



Şekil 4.14: Sol apikal görüntüde AV Max. Velositesinin PW doppler metodu ile ölçümü

4.5. Kan Analiz Bulguları

4.5.1. Hemogram Bulguları

Hemogram ve lökogram analizine ilişkin istatistik bulgular Tablo 4-12 ve Tablo 4-13'te verildi.

Tablo 4-12: Farklı safhalardaki köpeklere ait hemogram bulguları

Parametre	A Safhası (n:20)	B Safhası (n:19)	C Safhası (n:34)	D Safhası (n:7)	Referans Değerler *	P Değeri
	$\bar{x} \pm S_x$	$\bar{x} \pm S_x$	$\bar{x} \pm S_x$	$\bar{x} \pm S_x$		
RBC ($\times 10^{12}/L$)	7,22 \pm 0,24	7,46 \pm 0,25	7,00 \pm 0,21	7,18 \pm 0,54	5,5-8,5	0,619
HCT (%)	46,34 \pm 1,80	48,74 \pm 1,97	45,43 \pm 1,52	44,33 \pm 3,84	37-55	0,540
HGB (g/dl)	16,25 \pm 0,51	16,82 \pm 0,56	15,54 \pm 0,45	15,77 \pm 1,37	12,0-18,0	0,383
MCV (fL)	64,12 \pm 0,77	65,27 \pm 0,69	64,93 \pm 0,74	62,88 \pm 0,74	61,6-73,5	0,441
MCH (pg)	22,60 \pm 0,27	22,61 \pm 0,15	22,28 \pm 0,20	22,40 \pm 0,14	21,2-25,9	0,634
MCHC (%)	35,32 \pm 0,38	34,06 \pm 0,74	34,60 \pm 0,29	35,60 \pm 0,35	32-36	0,199
RDWc (%)	17,37 \pm 0,38	17,65 \pm 0,37	17,97 \pm 1,65	18,27 \pm 0,76	13,6-21,7	0,517
RETIC (%)	0,79 \pm 0,12	0,75 \pm 0,10	1,19 \pm 0,16	1,30 \pm 0,30	0,0-1,5	0,091
RETIC ($\times 10^3/\mu L$)	54,05 \pm 7,74	55,98 \pm 8,22	75,68 \pm 8,29	89,08 \pm 16,99	10,0-110,0	0,097
PLT ($\times 10^3/\mu L$)	394,55 \pm 30,13	373,10 \pm 36,55	418,58 \pm 27,69	430,57 \pm 56,04	148-484	0,717
MPV (fL)	9,41 \pm 0,27	9,70 \pm 0,80	10,03 \pm 0,49	9,38 \pm 0,47	8,7-13,2	0,806
PDW (fL)	11,14 \pm 0,45	11,96 \pm 1,14	11,78 \pm 0,41	11,58 \pm 0,32	9,1-19,4	0,794
PCT (%)	0,38 \pm 0,02	0,38 \pm 0,03	0,38 \pm 0,02	0,40 \pm 0,05	0,14-0,46	0,984

$\bar{x} \pm S_x$: Aritmetik Ortalama \pm Standart Hata

*: Rizzi ve ark. (2010); Harvey (2012)

Tablo 4-13: Farklı safhalardaki köpeklere ait lökogram bulguları

Parametre	A Safhası (n:20)	B Safhası (n:19)	C Safhası (n:34)	D Safhası (n:7)	Referans Değerler *	P Değeri
	$\bar{x}\pm S_x$	$\bar{x}\pm S_x$	$\bar{x}\pm S_x$	$\bar{x}\pm S_x$		
WBC ($\times 10^9/L$)	11,11 \pm 0,77	11,27 \pm 0,98	12,76 \pm 0,82	15,11 \pm 2,39	5,05-16,76	0,156
NEU (%)	70,41 \pm 2,60	67,91 \pm 1,87	68,37 \pm 1,24	73,52 \pm 4,31		0,463
LYM (%)	17,66 \pm 1,89	19,98 \pm 1,38	18,11 \pm 1,00	15,01 \pm 2,78		0,399
MONO (%)	11,82 \pm 3,51	7,82 \pm 0,55	8,95 \pm 0,58	7,95 \pm 0,87		0,447
EOS (%)	3,23 \pm 0,59	4,05 \pm 0,71	4,33 \pm 0,49	3,15 \pm 1,44		0,530
BASO (%)	0,37 \pm 0,07	0,22 \pm 0,05	0,21 \pm 0,07	0,34 \pm 0,018		0,474
NEU ($\times 10^3/\mu L$)	8,02 \pm 0,74	7,95 \pm 0,93	9,30 \pm 0,73	11,58 \pm 2,19	2,95-11,64	0,173
LYM ($\times 10^3/\mu L$)	1,85 \pm 0,18	2,03 \pm 0,11	2,21 \pm 0,12	1,98 \pm 0,31	1,05-5,10	0,336
MONO ($\times 10^3/\mu L$)	0,89 ^a \pm 0,06	0,89 ^a \pm 0,06	1,19 ^b \pm 0,07	1,12 ^{ab} \pm 0,19	0,16-1,12	0,020
EOS ($\times 10^3/\mu L$)	0,31 \pm 0,05	0,47 \pm 0,09	0,53 \pm 0,06	0,29 \pm 0,09	0,06-1,23	0,107
BASO ($\times 10^3/\mu L$)	0,03 \pm 0,00	0,02 \pm 0,00	0,02 \pm 0,00	0,04 \pm 0,01	0,00-0,10	0,801

^{a,b}: Farklı harfe sahip gruplar arasındaki fark $p < 0,05$ 'te istatistiki olarak önemlidir.

$\bar{x}\pm S_x$: Aritmetik Ortalama \pm Standart Hata

*: Rizzi ve ark. (2010); Harvey (2012)

Hemogram parametreleri içerisinde RBC ve HCT değerleri tüm gruplarda referans aralığında saptandı ve gruplar arasında istatistiki bir fark görülmedi.

C ve D safhasındaki köpeklerde HGB ve MCH değerlerinin diğer safhalara göre referans aralığında kalsa da daha düşük olduğu, fakat gruplar arasındaki farkın istatistiki önemli olmadığı belirlendi. MCV değeri ise D safhasında diğer gruplardan daha düşük saptandı ve gruplar arası fark istatistiki önemli değildi.

RDWc düzeyi bakımından gruplar arası fark istatistiki öneme sahip olmasa da A safhasından D safhasına doğru hastalığın şiddeti ile orantılı olarak RDWc düzeyinin artış gösterdiği ancak yine referans değerleri arasında olduğu belirlendi ($p>0,05$).

Retikülosit yüzdesi ve miktarı bakımından gruplar arası fark istatistiki öneme sahip değilken C ve D safhalarında mitral kapak hastası köpeklerde retikülosit miktarının referans değerleri içerisinde arttığı görüldü.

WBC ve PLT değerleri bakımından da D safhasındaki hastaların diğer gruplara oranla referans değerleri içerisinde en yüksek değerlere sahip olduğu, ancak bu farkın gruplar arası istatistiki önem göstermediği belirlendi.

MPV, PDW, PCT parametreleri de tüm gruplarda referans değerleri içerisinde saptandı ve gruplar arasında istatistiki olarak önemli fark saptanmadı.

Lökogramda sadece C safhasındaki köpeklerde monositler referans değerleri üzerinde saptandı ve A ile B safhasındaki köpeklere oranla bu farkın istatistiki öneme sahip olduğu görüldü ($p<0,05$). Diğer lökogram parametreleri ise tüm gruplarda referans değerleri içerisinde saptandı ve gruplar arası fark istatistiki önemli bulunmadı.

4.5.2. Serum Biyokimyasal Analiz Bulguları

Farklı safhalardaki köpeklerde biyokimyasal parametrelere ait istatistiki veriler Tablo 4-14'te verildi.

Tablo 4-14: Farklı safhalardaki köpeklerin serum biyokimyasal analiz sonuçları

Parametre	A Safhası (n:20)	B Safhası (n:19)	C Safhası (n:34)	D Safhası (n:7)	Referans Değerler *	P Değeri
	$\bar{x}\pm S_x$	$\bar{x}\pm S_x$	$\bar{x}\pm S_x$	$\bar{x}\pm S_x$		
Glu (mg/dl)	105,20±3,95	105,47±2,90	106,52±2,89	108,42±7,08	53-117	0,968
Cre (mg/dl)	0,82±0,05	0,77±0,06	0,84±0,04	0,81±0,18	0,5-1,4	0,891
BUN (mg/dl)	18,05 ^a ±2,58	19,42 ^{ab} ±1,57	22,23 ^{ab} ±1,93	32,28 ^b ±8,49	7-32	0,049
BUN/Cre	22,90 ^a ±2,95	27,00 ^a ±2,94	28,23 ^a ±2,77	45,57 ^b ±12,64		0,029
Phos (mg/dl)	3,46±0,17	4,12±0,22	4,07±0,19	4,27±0,40	1,9-7,9	0,102
Ca (mg/dl)	10,02 ^a ±0,16	10,08 ^a ±0,22	9,79 ^{ab} ±0,12	8,98 ^b ±0,45	9,0-11,9	0,027
TP (g/dl)	7,25 ^a ±0,15	7,23 ^a ±0,16	7,14 ^a ±0,11	6,17 ^b ±0,49	5,3-7,6	0,012
Alb (g/dl)	3,36±0,09	3,43±0,07	3,27±0,07	2,98±0,28	3,2-4,7	0,117
Glob (g/dl)	3,89±0,11	3,79±0,17	3,87±0,12	3,18±0,29	1,5-3,5	0,122
ALT (IU/L)	86,15±11,49	76,00±4,77	81,14±8,37	108,85±16,29	10-94	0,393
AST (IU/L)	30,60±2,14	29,68±3,20	29,11±1,97	36,28±3,53	10-62	0,517
ALP (IU/L)	84,80±18,07	68,89±12,58	110,17±18,06	143,57±63,31	0-90	0,253
GGT (IU/L)	1,40±0,43	2,26±0,60	3,23±0,49	1,14±0,85	1-6	0,052
Tbil (mg/dl)	0,35±0,09	0,24±0,02	0,26±0,02	0,31±0,07	0,1-0,6	0,543
Chol (mg/dl)	215,70±16,20	203,36±14,47	195,94±10,65	167,85±20,62	116-317	0,384

^{a,b,c}: Farklı harfe sahip gruplar arasındaki fark p<0,05'te istatistiki olarak önemlidir.

$\bar{x}\pm S_x$: Aritmetik ortalama ± Standart Hata, *: Tvedten 2012

Çalışmaya katılan köpeklerde serum glukoz ve kreatinin değerlerinin tüm gruplarda referans aralıkları içerisinde olduğu ve gruplar arası farkın istatistiki önemsiz olduğu görüldü.

Serum biyokimyasal analiz bulgularına göre BUN değeri A safhasındaki köpeklerle oranla hasta gruplarında daha yüksek saptandı ve A ile D grupları arasındaki fark $p<0,05$ 'te istatistiki öneme sahip bulundu. BUN/Cre oranı da benzer şekilde D safhasındaki köpeklerde daha yüksek bulundu ve diğer gruplara oranla bu fark istatistiki öneme sahipti ($p<0,05$).

Fosfor bakımından gruplar arasında fark istatistiki öneme sahip olmamasına rağmen A safhasındaki sağlıklı köpeklerle oranla B, C ve D safhalarındaki köpeklerde serum fosfor düzeyinde referans değerleri içerisinde artış görüldü.

Kalsiyum bakımından D safhasındaki köpeklerin referans aralığından daha düşük değerlere sahip oldukları ve bu düşüşün A ve B safhasındaki köpeklerle oranla $p<0,05$ 'te istatistiki önem gösterdiği belirlendi.

Total Protein bakımından gruplar arası fark $p<0,05$ 'te istatistiki önemli bulundu ve D safhasındaki köpeklerin total protein düzeyinin referans değerleri içerisinde diğer gruplara oranla daha düşük saptandı. Albumin bakımından D safhasındaki köpeklerin referans aralığından daha düşük değerlere sahip oldukları fakat bu farkın istatistiki önem göstermediği belirlendi ($p>0,05$).

D safhasındaki köpeklerde ALT düzeyi referans değerlerinin üzerinde saptandı, fakat ALT bakımından gruplar arası fark istatistiki bir öneme sahip görülmedi. AST düzeyi ise tüm gruplarda referans aralığında belirlendi ve gruplar arası fark istatistiki öneme sahip değildi.

Serum ALP düzeyi C ve D safhasındaki köpeklerde referans değerlerin üzerinde bir artış göstermesine rağmen gruplar arası fark istatistiki önem göstermedi.

GGT ve Total Bilirubin değerleri gruplar arasında farklılık göstermesine rağmen referans değerleri içerisinde saptandı ve bu farklar gruplar arası istatistiki önem göstermedi ($p>0,05$).

Kolesterol düzeyi bakımından gruplar arası fark istatistiki önemli olmamasına rağmen sağlıklı köpeklerle oranla hastalığın şiddeti ile orantılı olarak serum kolesterol düzeyinin azaldığı görüldü.

4.5.3. Serum Eser Element Ölçüm Bulguları

Serum eser element ölçümlerine ilişkin farklı safhalardaki köpeklere ait bulgular Tablo 4-15'te verildi.

Tablo 4-15: Farklı safhalardaki köpeklere ait serum eser element değerleri

Parametre	A Safhası	B Safhası	C Safhası	D Safhası	P Değeri
	(n:20)	(n:19)	(n:34)	(n:7)	
	$\bar{x}\pm S_x$	$\bar{x}\pm S_x$	$\bar{x}\pm S_x$	$\bar{x}\pm S_x$	
Bakır (mg/L)	0,51±0,03	0,63±0,06	0,60±0,04	0,42±0,04	0,173
Çinko (mg/L)	0,51±0,05	0,68±0,10	0,51±0,03	0,52±0,04	0,188
Demir (mg/L)	2,78±0,31	2,45±0,32	2,51±0,23	2,69±0,55	0,867
Magnezyum (mg/L)	16,23±1,30	17,22±1,23	17,04±1,12	17,89±2,34	0,920
Mangan (mg/L)	0,0027±0,00	0,0026±0,00	0,0022±0,00	0,0026±0,00	0,848
Selenyum (mg/L)	0,58±0,05	0,65±0,05	0,59±0,03	0,45±0,08	0,247
Zn/Cu	1,03±0,09	1,23±0,17	1,00±0,08	1,30±0,016	0,354

$\bar{x}\pm S_x$: Aritmetik ortalama± Standart Hata

Sağlıklı gruba oranla hasta köpeklerde serum demir düzeyinin daha düşük olduğu, serum magnezyum düzeyinin ise hasta gruplarında daha yüksek değerlere sahip olduğu görüldü. Bakır ve selenyum düzeylerinde ise sağlıklı gruba oranla B ve C safhalarında artış saptanırken, D safhasında azalma görüldü. Çinko düzeyleri ise B safhasındaki köpeklerde en yüksek ortalamaya sahip görülürken; diğer gruplar arasında bir fark gözlenmedi. Bu farklılıklara rağmen serum bakır, demir, magnezyum, mangan,

selenyum ve çinko düzeyleri açısından farklı gruplardaki köpekler arasında istatistiki önemli bir fark saptanmadı.

Eser elementlerin kendileri aralarındaki korelasyon Tablo 4-16'da, hemogram parametreleri ile korelasyonları Tablo 4-17'de, biyokimya parametreleri ile korelasyonları Tablo 4-18'de ve ekokardiyografi parametreleri ile korelasyonları Tablo 4-19'da verilmiştir.

Tablo 4-16: Eser elementler arasındaki korelasyon

n:80		Cu	Fe	Mg	Mn	Se	Zn
Cu	Pearson korelasyonu	1					
	P Değeri						
Fe	Pearson korelasyonu	-0,68	1				
	P Değeri	0,546					
Mg	Pearson korelasyonu	0,593*	0,188	1			
	P Değeri	<0,001	0,095				
Mn	Pearson korelasyonu	0,407*	0,076	0,376*	1		
	P Değeri	<0,001	0,546	0,001			
Se	Pearson korelasyonu	0,404*	0,218	0,627*	0,064	1	
	P Değeri	<0,001	0,052	<0,001	0,574		
Zn	Pearson korelasyonu	0,252**	-0,007	0,134	0,390*	0,113	1
	P Değeri	0,024	0,951	0,237	<0,001	0,319	

*: p<0,01 düzeyinde korelasyon istatistiki öneme sahiptir.

** : p<0,05 düzeyinde korelasyon istatistiki öneme sahiptir.

Eser elementler içerisinde bakır ile magnezyum, mangan ve selenyum arasında $p<0,01$ düzeyinde ve bakır ile çinko arasında da $p<0,05$ düzeyinde pozitif korelasyon olduğu görüldü. Benzer şekilde magnezyum ile mangan, çinko ile mangan ve selenyum ile magnezyum arasında da $p<0,01$ düzeyinde pozitif korelasyon olduğu görüldü.

Kalp atım sayısı, solunum sayısı, vücut sıcaklığı, üfürüm şiddeti ve canlı ağırlık gibi köpeklere ilişkin klinik bulgular ve genel özellikler ile serum eser elementleri arasında korelasyon saptanmamasına rağmen, çalışmaya katılan köpeklerin yaşları ile selenyum arasında (-0,281) pearson korelasyonuna göre $p<0,05$ 'te negatif korelasyon saptandı.

Tablo 4-17: Eser elementler ile hemogram parametreleri arasındaki korelasyon

n:80		Cu	Fe	Mg	Mn	Se	Zn
RBC	Pearson korelasyonu	-0,197	0,012	-0,195	-0,173	-0,149	-0,012
	P Değeri	0,079	0,917	0,083	0,126	0,188	0,916
HCT	Pearson korelasyonu	-0,164	0,044	-0,163	-0,195	-0,165	-0,041
	P Değeri	0,147	0,700	0,150	0,083	0,143	0,719
HGB	Pearson korelasyonu	-0,243**	0,080	-0,216	-0,196	-0,137	-0,001
	P Değeri	0,030	0,482	0,054	0,081	0,225	0,996
MCV	Pearson korelasyonu	-0,045	0,074	-0,042	-0,217	-0,161	-0,116
	P Değeri	0,690	0,515	0,710	0,053	0,154	0,305
MCH	Pearson korelasyonu	-0,233**	0,221**	-0,145	-0,158	-0,025	-0,001
	P Değeri	0,038	0,049	0,198	0,163	0,827	0,993
MCHC	Pearson korelasyonu	-0,101	0,154	-0,045	0,006	0,073	-0,124
	P Değeri	0,374	0,177	0,693	0,960	0,525	0,276
RDWc	Pearson korelasyonu	0,008	-0,016	0,013	-0,056	-0,068	0,091
	P Değeri	0,944	0,891	0,912	0,622	0,552	0,424
RETİC	Pearson korelasyonu	0,121	0,100	0,205	0,031	0,009	0,095
	P Değeri	0,284	0,379	0,069	0,786	0,937	0,402
PLT	Pearson korelasyonu	-0,108	0,005	-0,040	0,152	-0,237**	0,072
	P Değeri	0,341	0,966	0,728	0,178	0,034	0,528

** : $p<0,05$ düzeyinde korelasyon istatistiki öneme sahiptir.

Hemogram bulguları içerisinde bakır ile HGB ve MCH arasında ve selenyum ile trombositler arasında $p<0,05$ düzeyinde önemli negatif korelasyon saptanırken; demir

ile MCH arasında ise $p<0,05$ düzeyinde önemli pozitif korelasyon olduğu görüldü. Lökogramda ise eser elementler ile WBC, nötrofil, lenfosit, eozinofil, monosit ve bazofil değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 4-18: Eser elementler ile biyokimya parametreleri arasındaki korelasyon

n:80		Cu	Fe	Mg	Mn	Se	Zn
Glu	Pearson korelasyonu	-0,070	-0,047	-0,105	-0,198	-0,060	-0,076
	P Değeri	0,535	0,681	0,354	0,078	0,597	0,504
Cre	Pearson korelasyonu	-0,102	-0,099	-0,056	-0,103	-0,145	-0,006
	P Değeri	0,368	0,383	0,623	0,363	0,199	0,955
BUN	Pearson korelasyonu	0,103	-0,033	0,167	-0,031	-0,015	-0,121
	P Değeri	0,362	0,770	0,139	0,782	0,894	0,286
P	Pearson korelasyonu	-0,070	-0,047	-0,105	-0,198	-0,060	-0,076
	P Değeri	0,535	0,681	0,354	0,078	0,597	0,504
Ca	Pearson korelasyonu	-0,102	-0,099	-0,056	-0,103	-0,145	-0,006
	P Değeri	0,368	0,383	0,623	0,363	0,199	0,955
TP	Pearson korelasyonu	0,103	-0,033	0,167	-0,031	-0,015	-0,121
	P Değeri	0,362	0,770	0,139	0,782	0,894	0,286
Alb	Pearson korelasyonu	-0,030	0,125	0,129	-0,185	0,277**	0,178
	P Değeri	0,794	0,269	0,255	0,101	0,013	0,113
ALT	Pearson korelasyonu	-0,026	0,200	0,040	0,050	-0,010	0,053
	P Değeri	0,817	0,075	0,724	0,662	0,932	0,640
AST	Pearson korelasyonu	0,027	0,007	0,153	0,055	0,070	-0,084
	P Değeri	0,809	0,952	0,176	0,627	0,539	0,458
ALP	Pearson korelasyonu	0,022	-0,075	-0,014	-0,112	0,069	-0,017
	P Değeri	0,847	0,511	0,900	0,321	0,545	0,880
GGT	Pearson korelasyonu	0,144	0,057	0,100	-0,015	0,016	-0,130
	P Değeri	0,204	0,614	0,380	0,896	0,886	0,250
Tbil	Pearson korelasyonu	-0,018	0,233**	0,099	0,035	0,155	0,027
	P Değeri	0,871	0,038	0,381	0,757	0,169	0,815
Chol	Pearson korelasyonu	0,114	-0,014	0,206	0,011	0,299*	0,117
	P Değeri	0,316	0,901	0,067	0,926	0,007	0,299

*: $p<0,01$ düzeyinde korelasyon istatistiki öneme sahiptir.

** : $p<0,05$ düzeyinde korelasyon istatistiki öneme sahiptir.

Biyokimya parametreleri ile eser elementler arasında yapılan korelasyon analizlerinde demir ile total bilirubin ve selenyum ile albumin arasında $p<0,05$ düzeyinde önemli pozitif korelasyon saptandı. Selenyum ile kolesterol düzeyleri arasında ise $p<0,01$ düzeyinde pozitif korelasyon olduğu görüldü.

Tablo 4-19: Eser element düzeyleri ile ekokardiyografi parametreleri arasındaki korelasyon

n:80		Cu	Fe	Mg	Mn	Se	Zn
EPSS	Pearson korelasyonu	-0,025	-0,174	-0,146	0,003	-0,048	-0,050
	P Değeri	0,829	0,123	0,197	0,982	0,673	0,659
LA	Pearson korelasyonu	-0,079	-0,112	0,043	0,067	-0,033	-0,062
	P Değeri	0,487	0,323	0,706	0,557	0,771	0,588
LA/Ao	Pearson korelasyonu	0,032	-0,061	0,156	0,046	-0,036	-0,056
	P Değeri	0,779	0,593	0,167	0,684	0,749	0,623
IVSd	Pearson korelasyonu	-0,061	-0,060	-0,046	0,099	-0,055	-0,035
	P Değeri	0,590	0,597	0,687	0,381	0,631	0,757
LVIDd	Pearson korelasyonu	-0,026	-0,077	0,016	-0,024	0,139	-0,104
	P Değeri	0,818	0,497	0,885	0,830	0,218	0,358
LVPWd	Pearson korelasyonu	-0,214	-0,019	-0,193	-0,014	-0,157	-0,063
	P Değeri	0,057	0,869	0,078	0,904	0,164	0,579
IVSs	Pearson korelasyonu	-0,056	-0,037	0,005	0,022	-0,053	-0,112
	P Değeri	0,619	0,746	0,967	0,849	0,637	0,323
LVIDs	Pearson korelasyonu	-0,123	-0,103	-0,156	-0,105	0,120	-0,060
	P Değeri	0,278	0,365	0,167	0,353	0,288	0,600
LVPWs	Pearson korelasyonu	-0,075	-0,141	-0,157	0,005	-0,174	-0,093
	P Değeri	0,506	0,213	0,166	0,965	0,123	0,414
EF	Pearson korelasyonu	0,092	-0,063	0,133	0,087	-0,183	-0,084
	P Değeri	0,419	0,579	0,240	0,443	0,104	0,461
FS	Pearson korelasyonu	0,179	-0,013	0,271**	0,178	-0,063	-0,083
	P Değeri	0,113	0,910	0,015	0,114	0,577	0,466

*: $p < 0,01$ 'de korelasyon istatistiki öneme sahiptir.

** : $p < 0,05$ 'te korelasyon istatistiki öneme sahiptir.

Çalışmaya katılan köpeklerde ekokardiyografi parametreleri içerisinde sadece magnezyum ile %FS'si arasında $p < 0,05$ düzeyinde önemli pozitif korelasyon olduğu saptandı.

5. TARTIŞMA

Mitral kapak hastalığı köpeklerde kardiyovasküler hastalıkların içerisinde %75-80 düzeyinde bir paya sahiptir (Ljungvall ve Häggström 2017). Güncel veriler köpeklerde kardiyovasküler mortalite ve morbidite üzerine en etkili sebebin dejeneratif MKH'nın neden olduğu mitral regürjitasyon olduğunu belirtmekte ve köpeklerdeki ölümlerin en büyük dört sebebi olarak travmalar, neoplaziler, teşhis edilemeyen hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar gösterilmektedir (Egenvall ve ark. 2006). Benzer şekilde Haydardedeoğlu ve Kalınbacak (2015) yaptıkları çalışmada geriatric hayvanlarda en sık rastlanan hastalığın kronik valvuler kapak hastalığı olduğunu bildirmişlerdir.

Mitral kapak hastalığı LA ve LV dilatasyonunun şekillendiği döneme kadar geçen sürede, klinik semptom göstermeden seyredilen ve şiddeti yıllar içerisinde yavaş yavaş ilerleyen bir hastalıktır (Kvart ve ark 2002; Borgarelli ve ark. 2008). Köpeklerde konjestif kalp yetmezliğinin en sık nedeni olmasına rağmen MKH'nın ilerlemesindeki doğal geçmişi ve potansiyel risk faktörlerini değerlendiren çok az sayıda çalışma vardır. Köpeklerde hastalığın ilerlemesi için bildirilen en önemli risk faktörleri yaş, cinsiyet, kalp üfürümünün şiddeti, kapak prolapsusunun derecesi, kapak lezyonlarının ciddiyeti ve mitral kapak yetersizliğinin derecesidir (Buchanan 1977; Häggström ve ark 1992; Olsen ve ark 1999; Olsen ve ark 2003).

Glowaski (2002) küçük ve orta boy ırk köpeklerde yaşlılığın başlangıcını 10 kg'dan daha küçük köpekler için 9-13 yaş, 11-25 kg arası köpekler için ise 9-11,5 yaş olarak belirtmiştir. Whitney (1974) yaptığı çalışmada 9 yaş üzerindeki köpeklerde %97 oranında postmortem olarak ileri derece kapak lezyonlarının saptanabileceğini bildirmiştir. Başka bir çalışmada ise mitral kapak hastalığına yakalanan köpeklerin %95'inin 8,98-10,14 yaş aralığında ve ortalama yaşın 9,52 yıl olduğunu saptanmıştır (Mattin ve ark. 2015). Bu çalışmada Tablo 4-5'te belirtildiği gibi, A safhasında sağlıklı 20 köpeğin yaş ortalaması $9,5 \pm 0,34$; B safhasında klinik semptom göstermeyen 19 mitral kapak hastası köpeğin yaş ortalaması $9,73 \pm 0,49$; C safhasındaki klinik semptom gösteren mitral kapak hastası 34 köpeğin yaş ortalaması $10,83 \pm 0,47$ ve ileri derece kalp yetmezliği şekillenmiş D safhasındaki 7 köpeğin yaş ortalaması ise $12,57 \pm 0,75$ olarak belirlendi. Çalışmada kullanılan köpeklerde A safhasından D safhasına doğru yaşın

kademeli olarak artış gösterdiği ve D safhasındaki köpeklerin yaş ortalamasının diğer gruplar ile $p < 0,05$ 'te istatistiki önemli bulunması Buchanan (1977) ile Kvart ve ark. (2002) belirttikleri şekilde MKH'nın progresif karakterde bir hastalık olması ve hastalığın şiddetinin de zaman içerisinde artmasının bir sonucu olarak değerlendirildi.

Buchanan (1977) köpeklerde kardiyovasküler hastalıkların erkeklerde dişilere oranla daha sık görüldüğünü, Swenson ve ark. (1996) ile Serfass ve ark. (2006) ise MKH'nın erkeklerde dişilere oranla daha erken yaşta şekillendiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada cinsiyet bakımından sağlıklı grupta dişilerin erkeklerden, tüm hasta gruplarında ise erkeklerin dişilerden daha fazla sayıda olduğu dikkat çekti. Ayrıca yaş ortalamasının daha az olduğu sağlıklı grupta dişi köpek sayısının daha fazla olması erkeklerde hastalığın daha erken yaşta oluştuğunu gösterdi. Fakat bu çalışmada cinsiyet bakımından gruplar arası farkın istatistiki önemli bulunmaması vaka sayısının cinsiyet bakımından mitral kapak hastalığına yatkınlığı belirtecek kadar fazla olmadığı şeklinde yorumlandı.

Çeşitli çalışmalarda tüm ırklarda görülmesine rağmen özellikle küçük ve orta boy ırk köpeklerin kronik kapak hastalıklarına daha yatkın olduğu bildirilmiştir (Detweiler ve Patterson 1965; Taylor ve Sittnikow 1968; Thrusfield ve ark. 1985). Özellikle Cavalier King Charles Spaniel ırkında MKH'ya genetik yatkınlığın olduğunu (Swenson ve ark. 1996) ve daha erken yaşlarda bu hastalığa ilişkin semptomların ortaya çıktığı bildirilmiştir (Häggström ve ark. 1992; Beardow ve Buchanan 1993). Alihosseini (2014) ise Ankara'da mitral regürgitasyon saptanan 30 köpek ile yaptığı çalışmada, köpeklerden 18'inin terrier ırkından olduğunu bildirmiştir. Bursa'da köpeklerde kardiyovasküler hastalıkların prevalansına yönelik yapılan çalışmada ise kardiyovasküler hastalıkların en sık terrier ırkında rastlandığını bildirmişlerdir (Cihan ve Yılmaz 2011). Bu çalışmada yer alan köpekler 15 kg ağırlığa kadar olan, küçük ve orta boy ırklarından seçildi. Hasta grubu içerisinde 28 köpek ile en sık karşılaşılan ırk Terrier'ler olurken ikinci sırada 17 hasta ile Cavalier King Charles Spaniel ırkı yer aldı. Her ne kadar bu ırkların İstanbul'daki yoğunluğu ile ilgili bir araştırma olmasa da çalışma içerisinde en sık karşılaşılan ırkın Terrier olması Alihosseini (2014) ile Cihan ve Yılmaz (2011)'in bulguları ile uyumlu bulundu ve bu durum Türkiye'de Terrier ırkının yoğun olarak beslenmesi ile ilişkili olabileceği yönünde değerlendirildi. İkinci en sık görülen ırkın ise CKCS olması, ayrıca yaş ortalamaları daha düşük olan A

safhasındaki sağlıklı köpekler arasında hiç CKCS ırkı köpeğin olmaması ise Beardow ve Buchanan (1993) ve Häggström ve ark. (1992) tarafından da belirtildiği şekilde CKCS ırkının mitral kapak hastalığına daha erken yaşlarda yakalandığını ve daha yatkın olduğunu gösterdi.

Köpeklerde MKH kaynaklı şekillenen kardiyomegalinin bronş ana köklerine yaptığı basınç öksürüğe sebep olduğu bildirilmiştir (Häggström 2010). Benzer şekilde MKH saptanan köpeklerde radyografide belirlenen anormal solunum yolu paterni ve sol atriyal büyüme ile ilişkili olarak öksürüğün oluştuğu Ferasin ve ark. (2013) tarafından bildirilmiştir. Kalp yetmezliğinin semptomu olarak egzersiz intoleransının iskelet kasları ve damarlardaki değişiklikler ya da kardiyak disfonksiyon kaynaklı olabileceği (Packer 1990), ayrıca sol ventrikül volüm artışı ve artan önyükün canlılarda egzersiz intoleransına sebep olabileceği belirtilmiştir (Little ve ark. 2000). Ljungvall ve Häggström (2017) MKH'da klinik bulguların hastalığın şiddeti ve patolojik değişikliklere bağlı olarak geliştiğini, sol atriyum ve pulmoner venöz basınç artışının pulmoner ödemini şekillendirdiğini ve bronşiyal kompresyonun öksürüğü tetiklediğini, azalan sol ve sağ ventrikül ileri akışının egzersiz intoleransına ve zayıflamaya sebep olduğunu; artan sağ atriyum ve sistemik venöz basıncın ise pleural efüzyona ve asitese neden olduğunu belirtmişlerdir. MKH'ya sahip köpeklerde ilk görülen bulguların egzersiz intoleransı ve öksürük olduğu Çolakoğlu ve ark. (2017) tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmada diğer çalışmalara benzer şekilde C ve D safhalarındaki klinik semptom gösteren köpeklerde en sık karşılaşılan bulgu öksürük ve egzersiz intoleransı olarak saptandı. Öksüren köpeklerde trake dislokasyonu, LA dilatasyonu ve pulmoner ödem radyografide saptanan ortak bulguları. Bu bulgulara bakılarak köpeklerde mitral kapak hastalığının ilk semptomunun diğer araştırmacıların (Häggström 2010; Çolakoğlu ve ark. 2017) sonuçları ile benzer şekilde sol atriyum dilatasyonu ve bronşiyal kompresyon kaynaklı şekillenen öksürük olduğu görüldü.

Köpeklerde MKH'nın şiddeti ile dakikadaki kalp atım sayısı arasındaki ilişki Rasmussen ve ark. (2012) tarafından bildirilmiş ve hastalığın şiddeti arttıkça kalp atım sayısının da arttığı belirtilmiştir. Borgarelli ve ark. (2008) yaptıkları çalışmada ise artan sempatik dürtü ve nörohormonal aktivite nedeni ile 140 atım/dk'nın üzerinde kalp atımı olan hasta köpeklerde ölüm oranının %68 olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada kalp atım sayısı ortalamaları A ve B safhasındaki sağlıklı ve asemptomatik köpeklerde

sırasıyla $133,00 \pm 5,65$ ve $131,57 \pm 5,62$ atım/dk olarak saptanırken; C ve D safhasındaki klinik semptom gösteren köpeklerde $143,55 \pm 3,83$ ve $163,42 \pm 7,82$ atım/dk olarak saptandı. Diğer araştırmalarla benzer şekilde klinik semptom gösteren köpeklerde kalp atım sayısının 140 atım/dk'nın üzerinde saptanması kalp atım sayısı ile hastalığın şiddeti arasında ilişki olabileceğini gösterdi.

Dakikadaki solunum sayısı sağlıklı ve hasta köpekler arasında farklılık göstermektedir. Dinlenme halindeki sağlıklı köpeklerde solunum sayısının ortalama olarak 19/dk olduğu (Rishniw ve ark. 2012), uyku sırasında solunum sayısının ise dakikada 30'un altında olduğu (Ohad ve ark. 2013) bildirilmiştir. Schober ve ark. (2010) ise klinik muayene sırasında mitral kapak hastası köpeklerde solunum sayısını dakikada 41'in üzerinde saptayarak; veteriner hekimliğinde solunum sayısının kalp yetmezliğinin tanısında bir belirteç olarak kullanılabilceğini savunmuşlardır. Bu çalışmada da muayene sırasındaki solunum sayısı ortalaması sağlıklı ve B safhasındaki asemptomatik hasta köpeklerde sırasıyla dakikada $28,55 \pm 0,79$ ve $28,47 \pm 0,70$ olarak saptanırken; C ve D safhasındaki köpeklerde sırasıyla $34,58 \pm 0,99$ ve $44,14 \pm 1,42$ /dk olarak belirlendi. Muayene sırasında elde edilen dakikadaki solunum sayısına ilişkin bulgular Schober ve ark. (2010) ile uyumlu bulunarak, hastalığın şiddeti ile birlikte şekillenen kardiyomegali ve pulmoner ödemin sebep olduğu dispnenin solunum sayısında artışa neden olduğu kanısına varıldı.

Pedersen ve ark. (1999) yaptıkları çalışmada mitral regürgitasyona sahip köpeklerin oskültasyonda sistolik üfürüme sahip olduğunu belirtmişlerdir. Ware (2007) üfürümün şiddeti ile hastalığın şiddeti arasında bağlantı olduğunu bildirmiştir. Häggström ve ark. (1995) benzer şekilde MKH'da sistolik üfürümlerin duyulduğunu ve hastalığın şiddeti ile üfürümün şiddeti arasında doğru orantılı bir artış olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada da mitral regürgitasyon saptanan köpeklerde sistolik üfürümler saptandı ve B safhasındaki asemptomatik hastalarda üfürüm şiddetinin ortalaması $2,15 \pm 0,15$, C safhasında $3,61 \pm 0,15$ ve D safhasında $5,00 \pm 0,37$ olarak belirlendi. Farklı gruplar arasında üfürümün şiddetine göre farkın $p < 0,001$ 'de istatistiki olarak önemli görülmesi mitral kapak hastası köpeklerde üfürümün şiddeti ile prognozun kötü olması arasında ilişki olduğunu gösterdi. Bu sonuca bakılarak Ware (2007) tarafından da belirtildiği şekilde MKH'da duyulan sistolik üfürümün şiddeti ile hastalığın ilerlemesi arasında bağlantı olduğu görüldü.

Torasik radyografi köpeklerde kardiyomegalinin belirlenmesinde sıklıkla kullanılan bir metottur (Hansson ve ark. 2005). Buchanan ve Bücheler (1995) sağlıklı köpeklerde VKS değerini $9,7\pm 0,5$ vertebra olarak belirlediklerini ve farklı ırklardaki köpekler arasında sağlıklı hayvanların %98'inde VKS'nin 10.5'in altında olduğu bildirmişlerdir. Lamb ve ark. (2001) yorkshire terrierlerde bu değer $9,7\pm 0,5$ iken, CKCS ırkı köpeklerde $10,6\pm 0,5$ olduğunu belirtirlerken, Jepsen-Grant ve ark. (2013) ise puglarda $10,7\pm 0,9$, pomeranianlarda $10,5\pm 0,9$ olduğunu bildirerek ırklar arasında VKS değerleri arasında farklılık olabileceğini ortaya koymuşlardır. VKS değeri ile ilgili olarak cinsiyetin, fiçı ya da uzun göğüslü olmanın önemli bir fark oluşturmadığı çeşitli çalışmalarda (Buchanan ve Bücheler 1995; Buchanan 2000) ortaya konmuş ve vertebral kalp skorunun kardiyomegali tanısının konulmasında etkili bir metot olduğu belirtilmiştir. Guglielmini ve ark. (2009) ise farklı olarak öksürük şikayeti olan köpeklerde VKS $\leq 11,4$ ise öksürüğün sebebinin kalbin bronş köklerine yaptığı bası kökenli olmayabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada VKS değeri ile ilgili veriler Tablo 4-9'da da belirtildiği şekilde gruplar arasında $p < 0,001$ 'de istatistiki önem göstermekle birlikte sağlıklı köpeklerde $9,65\pm 0,08$ olarak bulunmasına rağmen hasta gruplarda $10,47\pm 0,08$ ve üzerinde saptandı. VKS değerinin bu çalışmada hastalığın şiddeti ile orantılı olarak artış göstermesi kardiyomegalinin ve diğer bulgular ile birlikte MKH'nın şiddetinin belirlenmesinde etkili bir metot olduğunu gösterdi. C ve D safhasında öksürük şikayeti olan köpeklerde VKS değerlerinin sırasıyla $11,45\pm 0,10$ ve $12,34\pm 0,36$ olarak saptanması Guglielmini ve ark. (2009) çalışması ile benzerlik göstererek VKS değeri 11,4'ün altında olan hastalarda şekillenen öksürüğün temel sebebinin kardiyomegali olmayabileceği kanısına varıldı.

Standart EKG ölçümlerinde mitral kapak hastası köpeklerde atriyal prematüre kompleks, ventriküler prematüre kompleks, supraventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon saptanabileceği Crosara ve ark. (2010) tarafından bildirilmiştir. Rasmussen ve ark. (2014) senkop şikayeti olan dört mitral kapak hastası köpekten üçünde sinüs ritim saptarken birinde sinüs arresti takip eden escape ritim saptamışlardır. Jung ve ark. (2016) atriyal fibrilasyon saptanan MKH'ya sahip köpeklerin ortalama 28 kg ağırlığında olduğunu bu sebeple orta ve büyük ırk köpeklerde hastalığın ileri devresinde daha sık atriyal fibrilasyon şekillendiğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde Borgarelli ve ark. (2004) da atriyal fibrilasyonun büyük ırk köpeklerde daha sık görüldüğünü belirtmişlerdir. Bu çalışmaya katılan köpeklere ait elektrokardiyografik incelemede en sık sinüs aritmi ve

sinüs taşikardi saptanırken sadece bir köpekte atriyal prematüre kompleks, bir köpekte ventriküler prematüre kompleks ve bir köpekte de 2° atriyoventriküler blok tespit edilmiştir. Crosara ve ark. (2010) belirttikleri şekilde EKG verileri mitral kapak hastası köpekler arasında aritmi bakımından çeşitlilik göstermekte ve aritmi bakımından EKG bulgularının MKH'nın tanısında etkili bir yöntem olmadığı görülmektedir.

Mitral kapak hastalığı kaynaklı şekillenen mitral regürjitasyon LA dilatasyonuna, volüm artışına ve LA fonksiyonlarının azalmasına sebep olmaktadır (Höllmer ve ark. 2017). Kronik ve hemodinamik olarak önemli derecedeki mitral regürjitasyon LA/Ao oranının artışına neden olmaktadır (Chetboul, Athanassiadis ve ark. 2004; Chetboul ve ark. 2005). MKH'nın C safhasında bulunan köpeklerde LA/Ao oranının 1,7'den büyük olduğu (Borgarelli ve ark. 2015) ve bu değer için kötü prognoz ile ilişkilendirilebileceği (Borgarelli ve ark. 2008) çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Ramírez ve ark. (2016) MKH'nın şiddeti ile LA/Ao oranı arasında ilişki olduğunu, Kittleson ve Brown (2003) ise az mitral regürjitasyona sahip köpeklerde LA/Ao oranının 1,7'den küçük, orta düzeyde mitral regürjitasyon saptanan köpeklerde 1,7 – 2,4 arasında ve şiddetli mitral regürjitasyon saptanan olgularda ise bu oranın 2,4'ten büyük olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada Tablo 4-10'da da belirtildiği gibi LA/Ao oranı A safhasında $1,33 \pm 0,03$, B safhasında $1,49 \pm 0,04$, C safhasında $2,17 \pm 0,07$ ve D safhasında $2,83 \pm 0,13$ olarak belirlendi ve bu artışın mitral regürjitasyon nedeni ile şekillenen sol atriyum dilatasyonu kaynaklı olduğu görüldü. Çalışmanın sonucuna bağlı olarak Kittleson ve Brown (2003) tarafından da belirtildiği şekilde LA/Ao oranındaki artışın hastalığın şiddetinin belirlenmesinde kullanılabilir bir metot olduğu kanısına varıldı.

Hägström ve ark. (1995) LV diyastol sonu çapının (LVIDd) köpeklerde MKH'nın şiddeti ile orantılı olarak artış gösterdiğini belirtmişlerdir. Benzer şekilde ISACHC sınıf II ve III'te değerlendirilen köpeklerde LV iç çapının hem sistol hem de diyastolde hastalığın şiddeti ile birlikte arttığı bildirilmiştir (Suzuki ve ark. 2013). Bu çalışmada LVIDd ve LVIDs ortalamalarının hastalığın şiddetine bağlı olarak artış gösterdiği saptandı ve klinik semptom gösteren hasta köpeklerdeki artışın A ve B safhalarına göre istatistiki öneme sahip olduğu görüldü. Mitral regürjitasyonun sebep olduğu volüm aşırı yükünün yani ön yük artışının sol ventrikül iç çapında sistolik ve

diyastolik artışa sebep olduğu ve buna bağlı kardiyomegalinin şekillendiği kanısına varıldı.

Borgarelli ve ark. (2007) yaptıkları çalışmada fraksiyonel kısalmayı sağlıklı küçük ırk köpeklerde $40,06 \pm 8,9$, mitral kapak hastası köpeklerde $45,6 \pm 8,04$ olduğunu bildirmişler ve bu farkın istatistiki öneme sahip olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca fraksiyonel kısalma pek çok konjestif kalp yetmezliğine sahip küçük ırk köpekte 45-55 arasında, ejeksiyon fraksiyonu ise 70'in üzerinde olduğu belirtilmektedir (Bonagura ve Schober 2009). Serres ve ark. (2008) ise hastalığın şiddeti ile birlikte %EF değerinde artış saptandığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada %FS sağlıklı köpeklerde $43,44 \pm 1,98$, B safhasında $43,76 \pm 1,90$, C safhasında $46,08 \pm 1,33$ ve D safhasında $49,49 \pm 3,21$ olarak belirlendi ve gruplar arasındaki fark istatistiki bir önem göstermese de hastalarda FS yüzdesinin arttığı görüldü. Ejeksiyon fraksiyonu ise A safhasından D safhasına doğru hastalığın şiddeti ile orantılı artış gösterdi fakat gruplar arası fark istatistiki öneme sahip bulunmadı. Bu sonuçlar bakımından %EF ve %FS değerlerinin bu çalışmada da diğer araştırmacıların sonuçları ile uyumluluk gösterdiği ve mitral kapak hastası köpeklerde kardiyak yeniden düzenlenmenin sol ventrikül fonksiyonlarında artışa sebep olduğu görüldü.

PW doppler ölçümleri ile elde edilen transmitral E velositesinin sağlıklı köpeklerde $0,87 \pm 0,13$ m/s ve transmitral A velositesinin ise $0,61 \pm 0,12$ m/s olduğu belirtilmiştir (Chetboul ve ar. 2005). Sargent ve ark. (2015) ise mitral yaprakçıklardaki dejenerasyon ya da mitral prolapsus kaynaklı yüksek saptanan transmitral E velositesinin düşük hayatta kalma süresini işaret ettiğini bildirmişlerdir. Oyama ve ark. (2004) transmitral E velositesinin mitral kapak hastası köpeklerde artış gösterdiğini, Borgarelli ve ark. (2012) ise bu değer 1.2 m/sn'nin üzerinde olmasının kötü prognozu işaret ettiğini göstermişlerdir. Schober ve Fuentes (2001) transmitral $E/A > 1,1$ olduğunu; E pik velositesinin ve E/A oranının yaşa bağlı olarak azalabileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada da diğer çalışmalara benzer şekilde transmitral E velositesinin klinik semptomların görüldüğü C ve D safhasındaki köpeklerde daha yüksek saptandı, ayrıca sağlıklı ve asemptomatik gruba oranla istatistiki önem gösterdi ($p < 0,05$). Mitral kapağa ilişkin E/A oranı ise tüm gruplar için 1.1 'in üzerinde saptandı ve gruplar arası fark istatistiki önem göstermedi. Sonuç olarak mitral kapak hastalığında şekillenen

diyastolik fonksiyon bozukluğunun transmitral E velositesinde artışa sebep olduğu görüldü.

Devamlı atım doppler ile saptanan; sol atriyal basıncı, sistolik sol ventrikül fonksiyonunu, önyükü ve sistemik arteriyel basıncı yansıtan MR akış profilinin maksimum velositesi genellikle 500 ve 600 cm/sn arasında olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (Boon 1998; Bonagura ve Schober 2009). Bu çalışmada da MR pik velosite ortalaması B safhasında $493,00 \pm 30,28$ cm/sn, C safhasında $539,45 \pm 16,31$ cm/sn, D safhasında ise $624,64 \pm 33,26$ cm/sn olarak belirlendi. Diğer araştırmacıların belirttikleri şekilde bu çalışmada da MKH'da şekillenen MR maksimum velositesinin LV basıncının artışı ile ilişkili olarak genellikle 5-6 m/s arasında saptandığı görüldü.

Triküspid regürjitasyonun primer miksomatöz kapak değişiklikleri kaynaklı oluşabileceği gibi, MKH'nın oluşturduğu sol kalp yetmezliğine bağlı şekillenen pulmoner hipertansiyon sonucunda sekonder oluşabileceğini belirtilmektedir (Sisson ve ark. 1999). Mitral kapak hastası olup konjestif kalp yetmezliği şekillenen köpeklerin, konjestif kalp yetmezliği bulguları görülmeyenlere oranla daha yüksek TR maksimum velositesine sahip oldukları bildirilmiştir (Reynolds ve ark. 2012). Benzer şekilde bu çalışmada da Tablo 4-11'de verildiği gibi triküspid regürjitasyon saptanan köpeklerde hastalığın şiddeti arttıkça TR pik velositesinin de arttığı görüldü. Triküspid regürjitasyonun MKH'nın ileri safhalarında daha sık görülmesi ve şiddetinin de ileri safhalarda artış göstermesi; mitral kapak hastası köpeklerde triküspid kapak dejenerasyonunun sekonder olarak oluşabileceğini gösterdi.

Hemogram parametreleri bakımından dejeneratif kapak hastalığına sahip köpeklerin sadece %8.1'inde hafif anemi saptandığı, ayrıca hematokrit değerinin kontrol grubuna oranla hasta köpeklerde istatistiki olarak önemli düzeyde düşük olduğu; fakat hemoglobin, RDWc ve MCV düzeylerinde gruplar arasında istatistiki bir fark oluşmadığı bildirilmiştir (Guglielmini ve ark. 2013). Swann ve ark. (2014) pulmoner hipertansiyon şekillenen köpeklerde RDWc düzeyinde artış saptandığını, Prihirunkit ve ark. (2014) ise PLT değerlerinin hasta köpeklerde sağlıklılara oranla artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Çeşitli çalışmalarda ise bakteri kaynaklı şekillenen enfektif endokarditin mitral kapak üzerine tutulumunun köpeklerde mitral regürjitasyona sebep olabileceği fakat bu hastalarda yüksek ateş, halsizlik gibi klinik şikayetler ile birlikte hemogramda anemi, trombositopeni ve lökositoz görülebileceği bildirilmiştir (Chomel ve ark. 2003;

MacDonald ve ark. 2004; Sykes ve ark. 2006). Bu çalışmada da Tablo 4-12’de verildiği gibi diğer çalışmalara benzer şekilde hemogram parametreleri normal referans değerleri içerisinde saptandı ve gruplar arasında hemogram parametreleri açısından istatistiki bir fark görülmedi. Ancak diğer araştırmacıların bulguları ile uyumlu olarak A safhasındaki sağlıklı köpeklere oranla HCT değerinin klinik şikayet gösteren hasta köpeklerde referans değerleri içerisinde azaldığı, PLT değerinin ise arttığı dikkat çekti. RDWc yüzdesinin ise Swann ve ark. (2014) belirttiği şekilde bu çalışmada da D safhasında ve TR kaynaklı pulmoner hipertansiyon şekillenen köpeklerde daha yüksek saptandı, fakat gruplar arasındaki fark istatistiki önemli bulunmadı. Hemogram parametreleri farklı safhalardaki köpekler arasında farklar göstermesine rağmen istatistiki önemli olmaması Deepti ve Yathiraj (2015) tarafından da belirtildiği şekilde kardiyovasküler hastalıkların tanısının konulmasında hemogram parametrelerinin önemli olmadığı; fakat Sykes ve ark. (2006) belirttiği şekilde infektif endokardit gibi farklı hastalıklar kaynaklı oluşan regürgitasyonun ayırıcı tanısında hemogram parametrelerinden yararlanılabileceği kanısına varıldı.

Biyokimyasal analizler bakımından Guglielmini ve ark. (2013) yaptıkları çalışmada mitral kapak hastası köpeklerin sadece yüzde 24.4’ünde azotemi geliştiğini ve bu azoteminin %69.7 oranında prerenal şekillendiğini, serum total protein değerinin ise hasta köpeklerde azaldığını bildirmişlerdir. Farklı bir çalışmada serum albumin değerinin NYHA sınıf II ve III’üncü gruplardaki köpeklerde arttığı saptanırken, NYHA sınıf IV’teki hastalarda albumin düzeyinin azaldığı belirtilmiştir (Prihirunkit ve ark. 2014). İnsanlarda yapılan çeşitli çalışmalar ALT, AST, ALP, bilirubin ve albumin değerlerinin kardiyak yetmezlik kaynaklı asites şekillenmiş pek çok vakada genellikle normal referans değerleri içerisinde saptandığını ortaya koymaktadır (Kubo ve ark. 1987; Naschitz ve ark. 2000). Köpeklerde MKH’da ise ileri safhalarda karaciğer yetmezliğine ilişkin enzimlerde artış saptanabileceği bildirilmiştir (Olsen ve ark. 2010). Schwarz ve ark. (2002) ise torasik radyografide kardiyak mineralizasyon saptanan köpeklerde serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin referans aralığında saptandığını bildirmişlerdir. Buna karşın köpeklerde böbrek yetmezliği, hiperfosfatemi, hipoalbuminemi gibi nedenlerle hipokalsemi şekillenebileceği bilinmektedir (Gökçe 2014). Bu çalışmada ise biyokimyasal parametreler yönünden BUN değerinin hastalığın şiddeti ile orantılı olarak artış gösterdiği ve D safhasındaki köpeklerde referans değerlerinin üzerine çıkarak sağlıklı gruba oranla $p<0,05$ düzeyinde istatistiki önem

gösterdiği görüldü. Buna karşın kreatinin değeri tüm gruplarda normal değerlerde saptandı ve şekillenen azoteminin Guglielmini ve ark. (2013) ile uyumlu olarak prerenal olduğu kanısına varıldı. Total protein değeri hasta köpeklerde referans değerleri içerisinde olmasına rağmen daha düşük saptandı ve özellikle D safhasındaki köpeklerde bu düşüşün hem kontrol hem de B ve C safhalarına göre $p<0,05$ 'te istatistiki öneme sahip olduğu belirlendi. Albumin bakımından D safhasındaki köpeklerde Prihirunkit ve ark. (2014) çalışması ile uyumlu olarak referans değerlerinin altında bir düşüş saptandığı görüldü, fakat bu fark istatistiki önemli bulunmadı ve bu düşüşün ileri kalp yetmezliği kaynaklı şekillenen anoreksi ve kaşeksi semptomları ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Serum kalsiyum düzeyi D safhasındaki köpeklerde referans değerlerinin altında saptandı ve C ile D safhasındaki köpeklerde var olan kalsiyum düşüklüğünün Gökçe (2014) tarafından da belirtildiği şekilde C ve D safhasındaki köpeklerde albümin değerindeki azalma kaynaklı olabileceği kanısına varıldı. Serum ALT, AST, ALP değerleri ise hastalığın ileri dönemlerinde artış gösterdi. Olsen ve ark. (2010) belirttiği şekilde bu çalışmada da MKH'nın erken döneminde herhangi bir biyokimyasal değişiklik saptanmamasına rağmen ileri dönemlerde kardiyovasküler dolaşım bozuklukları ve oluşan konjesyon kaynaklı karaciğer enzimlerinde artış ve prerenal azotemi görülebileceği kanısına varılmıştır.

Bakır üzerine Shokrzadeh ve ark. (2009) yaptıkları çalışmada; sağlıklı kontrol grubunda bakır düzeyini 1,31 mg/L, NYHA sınıf II'de iskemik kardiyomiyopatiye sahip insanlarda 1,36 mg/L ve NYHA sınıf III'tekilerde 1,65 mg/L olarak belirlemişler ve sonuçta iskemik kardiyomiyopatiye sahip insanlarda bakır düzeyinin arttığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde idiyopatik dilate kardiyomiyopatiye sahip insanlar üzerine yapılan çeşitli çalışmalarda (Oster1993; Topuzoğlu ve ark. 2003; Salehifar ve ark. 2008) sağlıklı kontrol gruplarına oranla hastalarda serum bakır düzeyinde artış olduğu saptanmıştır. Cunha ve ark. (2004) dilate kardiyomiyopatiye sahip insanlarda serum bakır oranında bir değişim olmadığını, Çefle ve ark. (2011) ise dilate kardiyomiyopatiye sahip insanlarda bakır düzeyinde artış saptandığını, fakat bu artışın istatistiki öneme sahip olmadığını bildirmişlerdir. Fayed ve Gad (2011) ise farelerde deneysel olarak sildenafil kullanımının bakır düzeyini artırdığını saptamışlardır. Bir diğer çalışmada (Kok ve ark. 1988) ise kardiyovasküler ve kanser kaynaklı ölümlerde serum bakır düzeyinde normalin dört katı artış saptanabildiğini bildirilmiştir. Bu çalışmada serum bakır düzeyi A safhasındaki sağlıklı köpeklerde $0,51\pm 0,03$ mg/L, B safhasında $0,63\pm 0,10$ mg/L, C

safhasında $0,60 \pm 0,04$ mg/L ve D safhasında ise $0,42 \pm 0,04$ mg/L olarak saptandı. Çalışma sonucunda insanlarda yapılan çeşitli çalışmalarla uyumlu olarak, B ve C safhasında kalp yetmezliği saptanan köpeklerde istatistiki önemli olmasada serum bakır düzeyinde artış olduğu görüldü. Fakat D safhasındaki köpeklerdeki serum bakır oranında saptanan düşüşün istatistiki öneme sahip olmaması, grup içerisindeki hasta sayısının yetersiz olması ile ilişkilendirildi. Bu çalışmada farklı gruplardaki mitral kapak hastası köpeklerin serum bakır düzeyleri arasında istatistiki fark olmaması insanlarda Cunha ve ark. (2004) ile Çefle ve ark. (2011) tarafından yapılan çalışmalarla benzerlik gösterdi ve insanlarda yapılan çeşitli çalışmalarda (Oster 1993; Salehifar ve ark. 2008) ve deney hayvanlarında (Fayed ve Gad 2011) elde edilen bakır artışının ilaç kullanımının bir etkisi olarak değerlendirildi.

Topuzoğlu ve ark. (2003) yaptıkları çalışmada sağlıklı insanlarda serum çinko düzeyini $92,51$ mg/L olarak belirlerken dilate kardiyomiyopatiye sahip insanlarda bu değer $81,42$ mg/L olduğunu ve hastaların $p < 0,05$ düzeyinde istatistiki olarak önemli derecede düşük çinkoya sahip olduklarını bulmuşlardır. Farklı bir çalışmada (Huang ve ark. 2017) sol ventrikül hipertrofisine sahip insanlarda serum çinko düzeyi $0,64$ mg/L olarak saptarken sağlıklılarda $0,71$ mg/L olarak saptanmış ve bu farkın $p < 0,05$ düzeyinde istatistiki önemli olduğunu belirtilmiştir. Yine Huang ve ark. (2018) artan serum çinko düzeylerinin akut miyokart iskemisi riskini azalttığını belirtmişlerdir. İskemik kardiyomiyopatiye sahip insanlarda serum çinko düzeyinin sağlıklılara oranla daha düşük saptandığını fakat bu farkın istatistiki önemli olmadığını bildirilmiştir (Shokrzadeh ve ark. 2009). Çinko düzeyini kardiyovasküler hastalığa sahip insanlarda azaldığına dair bulgulara rağmen çeşitli çalışmalar (Golik ve ark. 1993; Cohen ve Golik 2006; Trasobares ve ark. 2007) kardiyovasküler problemlerde kullanılan ADEi, furosemid gibi medikal ilaçların çinko atılımına sebep olduğunu ve bu nedenle kardiyovasküler hastalıklarda serum çinko düzeyinin düşük saptandığını bildirmektedir. Benzer şekilde kalp yetmezliği olan 968 insanda serum çinko düzeyinin mortalite ile ilişkili olduğunu ayrıca diüretik kullanımının serum çinko düzeyini düşürdüğü bildirilmiştir (Yoshihisa ve ark. 2018). Ghaemian ve ark. (2011) ise kalp yetmezliği olan 78 insanın serum çinko düzeyleri ile sağlıklı 40 insanın serum çinko düzeyini karşılaştırdıkları çalışmada hastaların çinko düzeyinin kontrol grubuna oranla azaldığını bildirmişler, fakat bu düşük çinko düzeyinin hastaların kullandıkları diüretikler, anjiyotensin reseptör blokörleri ve anjiyotesin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi

ilaçlardan kaynaklı olabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada Tablo 4-15'te de belirtildiği şekilde serum çinko düzeyi farklı safhalarda mitral kapak hastası köpekler ile sağlıklılar arasında istatistiki fark göstermedi ve serum çinko düzeyinin köpeklerde MKH'nın oluşumu ve şiddeti ile bir ilişkisinin olmadığı saptandı. İnsanlarda yapılan çalışmaların aksine bu çalışmaya katılan hasta köpeklerin tamamı tedaviye henüz başlanmamış köpeklerden oluştu ve bu bulgular insanlarda çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda azalan çinko düzeylerinin Ghaemian ve ark. (2011) tarafından belirtildiği şekilde ilaç kullanımı kaynaklı olabileceği ve bu varsayımın köpeklerde yapılacak ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiği kanısına varıldı.

Çinko ve bakır kandaki lipid düzeyinin belirlenmesinde birlikte katkıda bulunmalarına rağmen biyokimyasal olarak antagosit etki gösterirler (Neri ve ark. 1985). İnsanlarda obezitenin hipertansiyona sebep olduğunu ve hipertansiyon saptanan insanlarda normotensif insanlara oranla Zn/Cu oranının daha düşük saptandığı bildirilmiştir (Canatan ve ark. 2004). Uza ve Vlaicu (1989) serum çinko ve bakır oranının ileri yaşlı ateroskleroza sahip insanlarda Zn/Cu < 1 olduğunu belirtmişlerdir. Reunanen ve ark. (1996) ise yüksek serum bakır düzeyi ile düşük çinko düzeyinin kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada Zn/Cu oranının tüm gruplarda Zn/Cu >1 olduğu saptandı ve insanlarda kalp yetmezliklerinde Zn/Cu oranının azaldığı ile ilgili elde edilen bulguların Neri ve ark. (1985) belirttiği şekilde çinko ile bakırın antagonist etkiye sahip olmasından ve kalp yetmezliğine bağlı ilaç kullanımının çinko atılımını artırması sonucunda Zn/Cu oranının kardiyovasküler hastalıklarda azaldığı şeklinde yorumlandı.

Demirin kardiyovasküler metabolizmaya olan etkisi üzerine yapılan çeşitli çalışmalar (Medeiros ve Beard 1998; Naito ve ark. 2009; Rineau ve ark. 2018), demir eksikliğin anemiye ve hemogramda MCV ve MCH değerlerinde azalmaya sebep olduğunu, aneminin kardiyak hipertrofiyi tetiklediğini; ayrıca anemi olmaksızın şekillenen demir eksikliğinde ise sol ventrikül fonksiyonlarında azalma görüldüğünü bildirmektedir. Altekin ve ark. (2005) yaptıkları çalışmada yüksek serum demir düzeylerinin miyokardiyal hasarın şiddeti ile korelasyona sahip olduğunu bildirmişlerdir. Pek çok kalp yetmezliğine sahip insanda asemptomatik olarak demir eksikliğin bulunabildiği (Silverberg ve ark. 2013) ve anemi olmaksızın şekillenen demir eksikliğin sistolik konjestif kalp yetmezliği olan insanlarda yaşam kalitesini ve

hayatta kalma süresini azalttığı çeşitli araştırmacılar (Jankowska ve ark. 2010; Ebner ve ark. 2016) tarafından bildirilmiştir. Sistolik kalp yetmezliğine sahip yaşlı insanların %45'inde demir eksikliği saptanmasına rağmen demir eksikliğinin mortalite üzerine etkisi olmadığı ise Schou ve ark. (2015) tarafından bildirilmiştir. İdiyopatik pulmoner hipertansiyon saptanan insanların %44'ünde demir eksikliğinin görülebildiği ve demir eksikliği saptananların sıklıkla daha şiddetli pulmoner hipertansiyona sahip oldukları bildirilmektedir (van Empel ve ark. 2014). Nathanson ve ark. (1985) serum demir düzeyini sağlıklı köpeklerde $2,19 \pm 0,27$ mg/L olarak saptamışlardır. Bu çalışmada ise sağlıklı köpeklerde serum demir düzeyi $2,78 \pm 0,31$ mg/L olarak belirlenirken, B safhasında $2,45 \pm 0,32$ mg/L, C safhasında $2,51 \pm 0,23$ mg/L ve D safhasında $2,69 \pm 0,55$ mg/L olarak belirlendi. Serum demir düzeyi bakımından hasta ve sağlıklı gruplar arasında istatistiki önemli bir fark saptanmadı, fakat sağlıklı gruba göre mitral regürjitasyon saptanan köpeklerde serum demir düzeyinin daha düşük olduğu ve bu düşüşün hemogramda MCH değeri ile $p < 0,05$ 'te önemli derecede pozitif korelasyon gösterdiği görüldü. Bu bulgulara dayanarak istatistiki önemli görülmemesine rağmen mitral kapak hastası köpeklerde serum demir düzeylerinin takip edilmesinin yararlı olabileceği kanısına varıldı.

Serum magnezyum düzeyleri ile ilgili yapılan bir çalışmada Thomason ve ark. (2007), dejeneratif mitral kapak hastası köpeklerde serum magnezyum düzeyine ait referans değerlerin 16-24 mg/L arasında olduğunu bildirmişler; ADEi ve spironolakton kullanımının serum magnezyum düzeyini artırdığını belirtmişlerdir. Pedersen ve Mow (1998) kalp yetmezliğine ilişkin klinik bulgusu olmayan MR'ye sahip 30 CKCS ırkı köpekte plazma magnezyum düzeyini ölçmüş ve 15 köpekte hipomagnezemi olduğunu, fakat hipomagnezeminin bu köpeklerde mitral kapak prolapsusu ya da mitral regürjitasyonun şiddeti ile bir ilişkisi olmadığını belirtmişlerdir. Topuzoğlu ve ark. (2003) yaptıkları çalışmada dilate kardiyomiopati saptanan insanlarda magnezyum düzeyinin kontrol grubu ile istatistiki fark göstermediğini bildirmişlerdir. Reunanen ve ark. (1996)'da benzer şekilde çalışmalarında serum magnezyum düzeyinin mortalite ile ilişkisi olmadığını belirtmişlerdir. Obez kadınlarda plazma, eritrosit ve idrardaki magnezyum düzeyi ile kardiyovasküler risk parametreleri arasındaki bağlantının araştırıldığı çalışmada (Cruz ve ark. 2018), obez kadınlarla sağlıklılar arasında bir fark bulamamışlardır. Bu bulguların aksine Shaikh ve Karira (2011) yaptıkları çalışmada ise diyabetes mellitusa sahip kalp yetmezliği olan insanlarda düşük serum magnezyum

değerlerinin saptandığını bildirmişlerdir. Ventriküler aritmi saptanan kalp yetmezliği olan insanlarda hipomagnezeminin şekillenebileceği ve aritminin magnezyum desteği ile önlenebileceği görülmüştür (Ceremuzyński ve ark. 2000). Adamopoulos ve ark. (2009) ise düşük serum magnezyum düzeyinin aritmi kaynaklı ölümlere sebep olabileceğini bildirirken; çeşitli çalışmalarda (Eichhorn ve ark.1993; Cohen ve ark. 2003) hipermagnezeminin renal yetmezlik ve konjestif kalp yetmezliği olup furosemid kullanan insanlarda görülebildiği ve bu vakalarda mortalite oranının arttığı belirtilmiştir. Haigney ve ark. (1997) ise aritmi saptanan fraksiyonel kısalması %40'tan büyük olan insanların dokularında magnezyum oranının artış gösterdiğini ve aralarında pozitif korelasyon olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada serum magnezyum düzeyi sağlıklı ve hasta köpeklerde Thomason ve ark.'nın (2007) verilerine benzer şekilde $16,23 \pm 1,30$ mg/L ile $17,89 \pm 2,34$ mg/L arasında saptandı ve D safhasındaki köpeklerde serum magnezyum düzeyi diğer gruplara oranla yüksek olmasına rağmen istatistiki önem göstermedi. Serum magnezyum düzeyinin Pedersen ve Mow (1998) tarafından da belirtildiği şekilde köpeklerde MKH ile ilişkisinin olmadığı ve Thomason ve ark. (2007) bulguları ile uyumlu olarak da ilaç kullanmayan köpeklerde serum magnezyum düzeyinin istatistiki önemli bir değişim göstermediği görüldü. Bu sonuçlara dayanarak MKH ile serum magnezyum düzeyi arasında ilişki olmadığı ancak Haigney ve ark. (1997) bulguları ile uyumlu olarak %FS'si ile serum magnezyum düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu kanısına varıldı.

İnsanlarda aort darlığının şiddeti ile serum eser elementlerinin düzeyini kıyaslandığı çalışmada (Altunel 2015) hafif aort darlığına sahip hastaların orta şiddette aort darlığına sahip olanlara oranla serum mangan düzeyinin düşük olduğunu saptanmıştır. Farklı bir çalışmada (Cebi ve ark. 2011) koroner arter yetmezliğine sahip insanlarda sağlıklı gruba göre mangan düzeyinde fark görülmediği bildirilmiştir. Sullivan ve ark. (1979) ise kalp yetmezliğine sahip insanlarda kontrol grubuna göre serum mangan düzeyinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Mert ve ark. (2008) serum mangan düzeyinin farklı ırklardaki sağlıklı köpeklerde $0,006 \pm 0,005$ mg/L ile $0,020 \pm 0,004$ mg/L arasında olduğunu bildirmişlerdir. İnsanlarda yapılan çeşitli çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklarda mangan düzeyinin farklılık gösterdiği görülmesine rağmen bu çalışmada farklı safhalardaki köpekler için sağlıklılar ile hastalar arasında serum mangan düzeyi bakımından istatistiki önemli bir fark bulunmamıştır. Ayrıca elde edilen verilerin Mert ve ark. (2008) tarafından sağlıklı

köpeklerde elde edilen veriler ile uyum göstermesi; köpeklerde MKH'nın oluşumu ve şiddeti ile mangan elementi arasında bir ilişkinin olmadığını gösterdi.

Selenyum eksikliğinin insanlarda dilate kardiyomiyopati ile karakterize Keşhan hastalığına sebep olduğu çeşitli vakalarda bildirilmiştir (Reeves ve ark. 1989; Burke ve Opeskin 2002; Yusuf ve ark. 2002). Ju ve ark. (2018) insanlarda yaptıkları çalışmada serum kolesterol ve selenyum düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişler ve yüksek kolesterol düzeylerinin insanlarda arterosklerotik kalp hastalıklarına ve koroner arter yetmezliklerine neden olabileceğinden yüksek selenyum düzeyinin kalp hastalıkları ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Çeşitli çalışmalarda (Lubos ve ark. 2010; Karaye ve ark. 2015) ise düşük serum selenyum düzeylerinin insanlarda kardiyovasküler kaynaklı problemlerden ölüm oranını artırdığı gösterilmiştir. İnsanlardaki Keşhan hastalığına benzer şekilde düşük serum selenyum düzeyine sahip sığınanlarda dilate kardiyomiyopati şekillendiği Shan ve ark. (2015) tarafından bildirilmiştir. Koşar ve ark. (2006) ise kalp yetmezliği saptanan insanlarda serum selenyum konsantrasyonlarının sağlıklılardan düşük olduğunu, fakat dilate kardiyomiyopati ya da iskemik kardiyomiyopatiye sahip gruplar arasında eser elementler bakımından farkın anlamsız olduğunu belirtmişlerdir. Avustralya'da yaşayan insanlarda sağlıklılar ile kalp yetmezliği olanlar arasında selenyum oranı bakımından fark olmadığı, fakat insanların yaşı arttıkça Se düzeyinin azalmasına bağlı olarak yaş ile Se arasında negatif korelasyon saptandığı yapılan çalışma (Lymbury ve ark. 2008) ile gösterilmiştir. Oster ve ark. (1983) yaptıkları çalışmada 20 konjestif kardiyomiyopatiye sahip insanda sağlıklı kontrol grubuna oranla serum selenyum düzeyinin daha düşük olduğunu ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile serum selenyum düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğunu saptamıştır. Robinson ve ark. (1979) ise insanlarda serum selenyum düzeyi ile albumin arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada da D safhasındaki konjestif kalp yetmezliği saptanmış 7 köpekte serum selenyum ortalamasının diğer gruplara göre daha düşük olduğu, fakat bu farkın istatistiki önem göstermediği ve sol ventriküle ait %EF ile selenyum düzeyi arasında korelasyon olmadığı saptandı. Aynı zamanda Ju ve ark. (2018) ile benzer şekilde serum kolesterol, albumin ve selenyum düzeyleri arasında $p < 0,01$ 'de önemli pozitif korelasyon saptandığı; Lymbury ve ark. (2008) ile benzer şekilde de yaş ile Se arasında insanlarda olduğu gibi köpeklerde de negatif korelasyon saptandı. Çalışma sonucunda serum selenyum düzeyinin D safhasında şiddetli mitral

kapak hastası köpeklerde saptanan hipoalbüminemi kaynaklı olarak azaldığı fakat gruptaki vaka sayısının azlığı nedeni ile istatistiki önemli olmadığı kanısına varıldı.

Witte ve ark. (2001) kalp yetmezliğinin kaşeksiye ve kilo kaybına sebep olduğu malnütrisyonla karakterize bir hastalık olduğunu söyleyerek; kalp yetmezliği kaynaklı kalsiyum, magnezyum, mangan, çinko, bakır, selenyum gibi pek çok besinin emilim ve atılımında problem şekillendiğini bildirmişlerdir. Bárány ve ark. (2002) insanlar üzerinde yaptıkları çalışmada serum çinko ile bakır arasında olduğu gibi pek çok eser elementin kan serumunda diğer elementler ile korelasyon içerisinde olduğunu bildirmişler, pozitif korelasyonun aynı proteine bağlanma düzeyi ile ilişkili olabileceğini, negatif korelasyonun ise bir elementin fazla alımı ile diğer elementin daha düşük düzeylerde kalmasına kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Fakat şu ana kadar bildirilen korelasyonların mekanik ya da biyolojik bir açıklamasının olmadığını yine Bárány ve ark. (2002) tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmada da Tablo 4-16' da belirtildiği şekilde bakır ile çinko, magnezyum, mangan ve selenyum arasında, ayrıca selenyum ile magnezyum ve çinko ile mangan arasında pozitif korelasyon olduğu fakat bu korelasyonun Bárány ve ark. (2002)'nin da belirttiği şekilde bilimsel bir temele dayandırılmayacağı görüldü.

Eser elementlerin canlı vücudunda korelasyon içerisinde olduğu ve bir elementteki artış ya da azalışın diğer elementleri etkileyebileceği bulgusu ile birlikte, çeşitli kardiyovasküler hastalıklarla ilgili insanlarda ve deneysel olarak yapılan çalışmalarda, artan veya azalan serum eser element düzeylerinin ilaç kullanımı kaynaklı olabileceği görüşüne paralel olarak, mitral kapak hastalığının farklı safhalarındaki ilaç kullanmayan köpekler ile sağlıklılar arasında serum bakır, çinko, demir, magnezyum, mangan ve selenyum ölçümlerinde gruplar arasında farklılıklar görülmesine rağmen istatistiki önemli bir fark saptanmadı. Sonuç olarak, mitral kapak hastalığına sahip köpeklerde ırk spesifik olarak ilaç kullanımının eser element düzeyleri üzerine etkisinin araştırılacağı farklı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

- Abbott, J.A. (2016). Acquired valvular disease. İçinde Tilley, L.P., Smith, F.W.K., Oyama, M., Sleeper, M.M., (Ed.) *Manual Of Canine And Feline Cardiology* (5th ed.) St. Louis, Missouri, Saunders Elsevier Inc. 111 – 140.
- Abbott, R.D., Ando, F., Masaki, K.H., Tung, K.H., Rodriguez, B.L., Petrovitch, H. ve ark. (2003). Dietary magnesium intake and the future risk of coronary heart disease (the Honolulu Heart Program). *American Journal of Cardiology*, **92(6)**, 665-669.
- Adamopoulos, C., Pitt, B., Sui, X., Love, T.E., Zannad, F. ve Ahmed, A. (2009). Low serum magnesium and cardiovascular mortality in chronic heart failure: a propensity-matched study. *International Journal of Cardiology*, **136(3)**, 270-277.
- Agata, N., Tanaka, H. ve Shigenobu, K. (1992). Effect of Mn²⁺ on neonatal and adult rat heart: initial depression and late augmentation of contractile force. *European Journal of Pharmacology*, **222**, 223–226.
- Ahmed, M.I., McGiffin, D.C., O'Rourke, R.A. ve Dell'Italia, L.J. (2009). Mitral regurgitation. *Current Problems in Cardiology*, **34(3)**, 93-136.
- Alihosseini, H. (2014). Mitral regürgitasyonlu köpeklerde lisinorpil'in kardiyak hemodinami, renal rezistif indeks ve renal pulzatilite indeks'e etkisi. *Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Doktora Tezi, Ankara.
- Alkan, F.A. (2014). Akut böbrek hasarlı hastalarda farklı hemofiltrasyon modellerinin eser elementler üzerine etkilerinin araştırılması. *İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Doktora Tezi, İstanbul.
- Allen, K.G. ve Klevay, L.M. (1978). Cholesterolemia and cardiovascular abnormalities in rats caused by copper deficiency. *Atherosclerosis*, **29(1)**, 81-93.
- Al-Othman, A.A., Rosenstein, F. ve Lei, K.Y. (1994). Pool size and concentration of plasma cholesterol are increased and tissue copper levels are reduced during early stages of copper deficiency in rats. *The Journal of Nutrition*, **124(5)**, 628-635.
- Altekin, E., Çoker, C., Şişman, A.R., Önvural, B., Kuralay, F. ve Kırımlı, Ö. (2005). The relationship between trace elements and cardiac markers in acute coronary syndromes. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **18(3)**, 235-242.
- Altunel, B. (2015). Saç ve serum eser element düzeylerinin aort darlığı şiddeti ve progresyonu ile ilişkisi. *Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı*, Tıpta Uzmanlık Tezi, Kayseri.

- Alves, A.S.P. (2014). Trace elements and cardiovascular diseases evidences from the comparative postmortem analysis of tissues. *Universidade do Porto, Faculdade de Farmacia*, Master's Degree, Portugal.
- Alves, J.R., Wafae, N., Beu, C.C., Tuzuki, L.C., Ruiz, C.R. ve Wafae, G.C. (2008). Morphometric study of the tricuspid valve in dogs. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, **37(6)**, 427-429.
- Anderson, G.J. ve Vulpe, C.D. (2009). Mammalian iron transport. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **66(20)**, 3241-3261.
- Andrade, J.N., Orton, C.E., Boon, J., Nishimori, C.T., Olivaes, C. ve Camacho, A.A. (2011). Partial external mitral annuloplasty in dogs with myxomatous mitral valve degeneration and congestive heart failure: Outcome in 9 cases. *Journal of Veterinary Cardiology*, **13(3)**, 197-201.
- Aslantaş, N. (2007). Demir, Bakır, Krom, Nikel ve Stronsiyumun sulu çözeltilerde aktif karbonla kompleksleştiriciler varlığında zenginleştirilmesi, giderilmesi ve ICP-OES ile tayini. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
- Atkins, C. ve Häggström, J. (2012). Pharmacologic management of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*. **14**; 165-184.
- Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., Fox, P., Gordon, S., Haggstrom, J. ve ark. (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **23(6)**, 1142-1150.
- Atlıhan, F., Söylemezoğlu, T., Gökçe, A., Güvendik, G. ve Satıcı, Ö. (1990). Zinc and copper in congestive heart failure. *The Turkish Journal of Pediatrics*, **32**, 33-38.
- Aupperle, H. ve Disatian, S. (2012). Pathology, protein expression and signaling in myxomatous mitral valve degeneration: Comparison of dogs and humans. *Journal of Veterinary Cardiology*. **14(1)**: 59-71.
- Bakirel, U. (1999). Köpeklerde ekokardiografi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **10(1)**, 118-121.
- Bakirel, U. ve Güneş, S. (2009). Value of cardiac markers in dogs with chronic mitral valve disease. *Acta Veterinaria*, **59**: 223-229.
- Bakirel, U., Güneş, S., Meral, Y. ve Bakirel, T. (2008). Subacute echocardiographic effects of ACE inhibitors in the dogs with severe mitral regurgitation. *Bulletin-Veterinary Institute in Pulawy*, **52**, 471-475.

- Bárány, E., Bergdahl, I.A., Bratteby, L.E., Lundh, T., Samuelson, G., Schütz, A. ve ark. (2002). Relationships between trace element concentrations in human blood and serum. *Toxicology Letters*, **134**, 177-184.
- Bashir, Y., Sneddon, J.F., Staunton, H.A., Haywood, G.A., Simpson, I.A., McKenna, W.J. ve ark. (1993). Effects of long-term oral magnesium chloride replacement in congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *American Journal of Cardiology*, **72(15)**, 1156-1162.
- Beardow, A.W. ve Buchanan, J.W. (1993). Chronic mitral valve disease in cavalier King Charles Spaniels: 95 cases (1987-1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **203(7)**, 1023-1029.
- Bexfield, N., Archer, J. ve Herrtage, M. (2007). Heinz body haemolytic anaemia in a dog secondary to ingestion of a zinc toy: A case report. *The Veterinary Journal*, **174(2)**, 414-417.
- Beytut, E., Karataş, F. ve Beytut, E. (2002). Lambs with white muscle disease and selenium content of soil and meadow hay in the region of Kars, Turkey. *The Veterinary Journal*. **163(2)**:214–217.
- Bezuidenhout, A. (2013). The Heart and Arteries. İçinde Evans, H.E., Lahunta, A. (Ed.). *Miller's Anatomy of the Dog* (4th ed.). St. Louis, Missouri, Elsevier Inc, 428-504.
- Bo, S. ve Pisu, E. (2008). Role of dietary magnesium in cardiovascular disease prevention, insulin sensitivity and diabetes. *Current Opinion in Lipidology*, **19(1)**, 50-56.
- Bonagura, J.D. ve Schober, K.E. (2009). Can ventricular function be assessed by echocardiography in chronic canine mitral valve disease?. *Journal of Small Animal Practice*, **50(1)**, 12-24.
- Boon, J.A. (Ed) (1998). Acquired heart disease: mitral insufficiency. İçinde: *Manual of Veterinary Echocardiography*. Baltimore, Williams ve Wilkins, 261-286.
- Borg, A.N., Pearce, K.A., Williams, S.G. ve Ray, S.G. (2009). Left atrial function and deformation in chronic primary mitral regurgitation. *European Journal of Echocardiography*, **10(7)**: 833-840.
- Borgarelli, M. ve Buchanan, J.W. (2012). Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, **14(1)**, 93-101.

- Borgarelli, M. ve Häggström, 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. ve Häggström, J. (2015). Heart Sounds and Murmurs. İçinde Reece, W.O. (Ed); *Dukes' Physiology of Domestic Animals*. (13th ed). John Wiley ve Sons, Inc. 417-428.
- Borgarelli, M., Abbott, J., Braz-Ruivo, L., Chiavegato, D., Crosara, S., Lamb, K. ve ark. (2015). Prevalence and prognostic importance of pulmonary hypertension in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **29(2)**, 569-574.
- Borgarelli, M., Crosara, S., Lamb, K., Savarino, P., La Rosa, G., Tarducci, A. ve Häggström, J. (2012). Survival characteristics and prognostic variables of dogs with preclinical chronic degenerative mitral valve disease attributable to myxomatous degeneration. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **26(1)**, 69-75.
- Borgarelli, M., Savarino, P., Crosara, S., Santilli, R.A., Chiavegato, D., Poggi, M. ve ark. (2008). Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **22(1)**, 120-128.
- Borgarelli, M., Tarducci, A., Zanatta, R. ve 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.
- Borgarelli, M., Tursi, M., La Rosa, G., Savarino, P. ve Galloni, M. (2011). Anatomic, histologic, and two-dimensional–echocardiographic evaluation of mitral valve anatomy in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, **72(9)**, 1186-1192.
- Borgarelli, M., Zini, E., D'Agnolo, G., Tarducci, A., Santilli, R.A., Chiavegato, D. ve ark. (2004). Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds. *Journal of Veterinary Cardiology*, **6(2)**, 27-34.
- Brayer, K.J. ve Segal, D.J. (2008). Keep your fingers off my DNA: protein-protein interactions mediated by C2H2 zinc finger domains. *Cell Biochemistry and Biophysics*, **50(3)**, 111-131.
- Buchanan, J.W. (1977). Chronic valvular disease (Endocardiosis) in dogs. *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine*. **21**:75-106.

- Buchanan, J.W. (2000). Vertebral scale system to measure heart size in radiographs. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, **30(2)**: 379-393.
- Buchanan, J.W. ve Bücheler, J. (1995). Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **206(2)**: 194-199.
- Buchanan, J.W. ve Kelly, A.M. (1964). Endocardial splitting of the left atrium in the dog with hemorrhage and hemopericardium 1. *Veterinary Radiology*, **5(1)**, 28-38.
- Budras, K.D., McCarthy, P.H., Horowitz, A., Berg, R., Fricke, W. ve Richter, R. (2007). *Anatomy of the dog*. (5th ed). Hannover, Schlütersche, 44-47.
- Burke, M.P. ve Opekin, K. (2002). Fulminant heart failure due to selenium deficiency cardiomyopathy (Keshan disease). *Medicine, Science and The Law*, **42(1)**, 10-13.
- Canatan, H., Bakan, I., Akbulut, M., Halifeoglu, I., Cikim, G., Baydas, G. ve ark. (2004). Relationship among levels of leptin and zinc, copper, and zinc/copper ratio in plasma of patients with essential hypertension and healthy normotensive subjects. *Biological Trace Element Research*, **100(2)**, 117-123.
- Cebi, A., Kaya, Y., Gungor, H., Demir, H., Yoruk, I.H., Soylemez, N. ve ark. (2011). Trace elements, heavy metals and vitamin levels in patients with coronary artery disease. *International Journal of Medical Sciences*, **8(6)**, 456.
- Ceremużyński, L., Gębalska, J., Wołk, R. ve Makowska, E. (2000). Hypomagnesemia in heart failure with ventricular arrhythmias. Beneficial effects of magnesium supplementation. *Journal of Internal Medicine*, **247(1)**, 78-86.
- CETAC Expanding The Scope of Measurement. 2010, Catalog.
- Chang, C., Varghese, P.J., Downey, J. ve Bloom, S. (1985). Magnesium deficiency and myocardial infarct size in the dog. *Journal of the American College of Cardiology*, **5(2 Part 1)**, 280-289.
- Charash, B., Placek, E., Sos, T.A. ve Kligfield, P. (1982). Dose-related effects of manganese on the canine electrocardiogram. *Journal of Electrocardiology*, **15(2)**, 149-152.
- Chen, C., Rodriguez, L., Guerrero, J.L., Marshall, S., Levine, R.A., Weyman, A.E. ve ark. (1991). Noninvasive estimation of the instantaneous first derivative of left ventricular pressure using continuous-wave Doppler echocardiography. *Circulation*, **83(6)**, 2101-2110.

- Cheng, Z. ve Li, Y. (2007). What is responsible for the initiating chemistry of iron-mediated lipid peroxidation: an update. *Chemical Reviews*, **107**(3), 748-766.
- Chetboul, V. ve Tissier, R. (2012). Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, **14**(1), 127-148.
- Chetboul, V., Athanassiadis, N., Concordet, D., Nicolle, A., Tessier, D., Castagnet, M. ve ark. (2004). Observer-dependent variability of quantitative clinical endpoints: The example of canine echocardiography. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **27**(1), 49-56.
- Chetboul, V., Sampedrano, C.C., Concordet, D., Tissier, R., Lamour, T., Ginesta, J ve ark. (2005). Use of quantitative two-dimensional color tissue Doppler imaging for assessment of left ventricular radial and longitudinal myocardial velocities in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, **66**(6), 953-961.
- Chetboul, V., Tissier, R., Villaret, F., Nicolle, A., Dean, E., Benalloul, T. ve ark. (2004). Epidemiological, clinical, echo-Doppler characteristics of mitral valve endocardiosis in Cavalier King Charles in France: a retrospective study of 451 cases (1995 to 2003). *The Canadian Veterinary Journal*, **45**(12), 1012-1015.
- Chomel, B.B., Wey, A.C. ve Kasten, R.W. (2003). Isolation of Bartonella washoensis from a dog with mitral valve endocarditis. *Journal of Clinical Microbiology*, **41**(11), 5327-5332.
- Chomposan, C., Buranakarl, C., Chaiyabutr, N. ve Chansaisakorn, W. (2014). Decreased sympathetic tone after short-term treatment with enalapril in dogs with mild chronic mitral valve disease. *Research in Veterinary Science*, **96**(2), 347-354.
- Cihan, H. ve Yılmaz, Z. (2011). The prevalence of heart disease in dogs in Bursa. *Uludag University Journal of the Faculty of Veterinary Medicine*. **30**(2), 5-9.
- Cohen, N. ve Golik, A. (2006). Zinc balance and medications commonly used in the management of heart failure. *Heart Failure Reviews*, **11**(1), 19-24.
- Cohen, N., Almoznino-Sarafian, D., Zaidenstein, R., Alon, I., Gorelik, O., Shteinshnaider, M. ve ark. (2003). Serum magnesium aberrations in furosemide (frusemide) treated patients with congestive heart failure: pathophysiological correlates and prognostic evaluation. *Heart*, **89**(4), 411-416.
- Colombini, S. (1999). Canine zinc-responsive dermatosis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **29**(6), 1373-1383.

- Conrad, L.L., Trendley, R.L. ve Baxter, D.J. (1966). Positive inotropic effect of manganese on dog myocardium. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, **210(2)**, 357-359.
- Cornell, C.C., Kittleson, M.D., Torre, P.D., Häggström, J., Lombard, C.W., Pedersen, H.D., ve ark. (2004). Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **18(3)**, 311-321.
- Coudray, C., Boucher, F., Richard, M.J., Arnaud, J., De Leiris, J. ve Favier, A. (1991). Zinc deficiency, ethanol, and myocardial ischemia affect lipoperoxidation in rats. *Biological Trace Element Research*, **30(2)**, 103-118.
- Coudray, C., Charlon, V., De Leiris, J. ve Favier, A. (1993). Effect of zinc deficiency on lipid peroxidation status and infarct size in rat hearts. *International Journal of Cardiology*, **41(2)**, 109-113.
- Crosara, S., Borgarelli, M., Perego, M., Häggström, J., La Rosa, G., Santillic R.A. ve ark. (2010). Holter monitoring in 36 dogs with myxomatous mitral valve disease. *Australian Veterinary Journal*. **88(10)**, 386–392.
- Cruz, K.J.C., de Oliveira, A.R.S., Morais, J.B.S., Severo, J.S., Beserra, J.B., dos Santos, L.R. ve ark. (2018). Relationship between magnesium status and cardiovascular risk in obese women. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, **32(1)**, 22-26.
- Cunha, S.D., Filho, F.M.A., Bastos, V.L.F.D.C., Antelo, D.S. ve Souza, M.M.D. (2002). Thiamin, selenium, and copper levels in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy taking diuretics. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, **79(5)**, 460-465.
- Çefle, K., Erçag, E. ve Gezertas, S. (2011). A possible deleterious effect of increased serum copper on myocardial function in patients with dilated cardiomyopathy awaiting transplantation, Nobel Medicus on-line Dergi. *HELICOBACTER*, 53-56.
- Çolakoğlu, E.Ç., Kurtdede, A., Haydardedeoğlu, A.E., Alihosseini, H., Özen, D. ve Aydemir, E. (2017). Kalp hastalığı bulunan 88 köpekte kardiyopulmoner konsültasyon istemlerinin değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **64**, 191-198.
- Dal-Bianco, J.P. ve Levine, R.A. (2013). Anatomy of the mitral valve apparatus: role of 2D and 3D echocardiography. *Cardiology Clinics*, **31(2)**, 151-164.

- De Madron, E. (Ed), (2016). Assessment and Quantification of Acquired Valvular Regurgitation in Dogs. İçinde *Clinical Echocardiography of the Dog and Cat*. St. Louis, Missouri, Elsevier Inc, 159-180.
- Deepti, B.R. ve Yathiraj, S. (2015). Hematological and biochemical variables in congestive heart failure in dogs. *International Journal of Science, Environment and Technology*, **4(3)**, 836-40.
- Değer, Y., Mert, H., Mert, N., Yur, F., Kozat, S., Yörük, İ.H. ve ark. (2008). Serum selenium, vitamin E, and sialic acids concentrations in lambs with white muscle disease. *Biological Trace Element Research*, **121(1)**, 39-43.
- Detweiler, D.K. ve Patterson, D.F. (1965). The prevalence and types of cardiovascular disease in dogs. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **127(1)**, 481-516.
- Disatian, S., Ehrhart III, E.J., Zimmerman, S. ve Orton, E.C. (2008). Interstitial cells from dogs with naturally occurring myxomatous mitral valve disease undergo phenotype transformation. *Journal of Heart Valve Disease*, **17(4)**, 402-412.
- Dodurka, H.T., Kayar, A., Arun, S., Or, M.E., Bakirel, U., Gülyaşar, T. ve ark. (2005). The relationship between dermatological problems and serum zinc and copper levels in experimentally induced hypothyroidism in dogs. *Tropical Veterinarian*, **23(3)**, 83-86.
- Dudek, H. ve Pytkowski, B. (1991). Effects of in vivo manganese administration on calcium exchange and contractile force of rat ventricular myocardium. *Basic Research in Cardiology*, **86(6)**, 515-522.
- Dunn, L.L., Rahmanto, Y.S. ve Richardson, D.R. (2007). Iron uptake and metabolism in the new millennium. *Trends in Cell Biology*, **17(2)**, 93-100.
- Ebner, N., Jankowska, E.A., Sliziuk, V., Elsner, S., Steinbeck, L., Kube, J. ve ark. (2016). The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure. *International Journal of Cardiology*, **205**, 6-12.
- Egenvall, A., Bonnett, B.N. ve Häggström, J. (2006). Heart disease as a cause of death in insured Swedish dogs younger than 10 years of age. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **20(4)**, 894-903.
- Eichhorn, E.J., Tandon, P.K., Dibianco, R., Timmis, G.C., Fenster, P.E., Shannon, J. ve ark. (1993). Clinical and prognostic significance of serum magnesium concentration

- in patients with severe chronic congestive heart failure: the PROMISE Study. *Journal of The American College of Cardiology*, **21(3)**, 634-640.
- El-Newehy, T.K., Abdel-Rahman, H.A. ve Al-Qarawi, A.A. (2001) Some studies on nutritional muscular dystrophy in Qassim region in Saudi Arabia Effect of administration of vitamin E–selenium preparation to pregnant ewes on serum muscle-specific enzymes in their lambs. *Small Ruminant Research*, **41(1)**:87–89.
- Enginler, S.O., Toydemir, T.S.F., Ateş, A., Öztürk, B., Erdoğan, O., Özdemir, S. ve ark. (2015). Examination of oxidative/antioxidative status and trace element levels in dogs with mammary tumors. *Bulgarian Journal of Agricultural Science*, **21(5)**:1086-1091.
- Enjuanes, C., Klip, I.T., Bruguera, J., Cladellas, M., Ponikowski, P., Banasiak, W. ve ark. (2014). Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *International Journal of Cardiology*, **174(2)**, 268-275.
- Eriksson, A., Hansson, K., Häggström, J., Järvinen, A.K. ve Lord, P. (2010). Pulmonary blood volume in mitral regurgitation in Cavalier King Charles Spaniels. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **24(6)**, 1393-1399.
- Eshak, E.S., Iso, H., Yamagishi, K., Maruyama, K., Umesawa, M. ve Tamakoshi, A. (2018). Associations between copper and zinc intakes from diet and mortality from cardiovascular disease in a large population-based prospective cohort study. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **56**, 126-132.
- Falk, M., Bernhoft, A., Framstad, T., Salbu, B., Wisløff, H., Kortner, T.M. ve ark. (2018). Effects of dietary sodium selenite and organic selenium sources on immune and inflammatory responses and selenium deposition in growing pigs. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **50**, 527-536.
- Fassel, V.A. ve Kniseley, R.N. (1974). Inductively coupled plasma optical emission spectroscopy. *Analytical Chemistry*, **46(13)**, 1110-1120.
- Fayed, A.H.A. ve Gad, S.B. (2011). Effect of sildenafil citrate (Viagra®) on trace element concentration in serum and brain of rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **25(4)**, 236-238.
- Ferasin, L., Crews, L., Biller, D.S., Lamb, K.E. ve 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.

- Fields, M. (1999). Role of trace elements in coronary heart disease. *British Journal of Nutrition*, **81**(2), 85-86.
- Fisher, G.L. (1975). Function and homeostasis of copper and zinc in mammals. *Science of the Total Environment*, **4**(4), 373-412.
- Fox, P.R. (2012). Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *Journal of Veterinary Cardiology*, **14**(1), 103-126.
- Frater, R.W. ve Ellis, F.H. (1961). The anatomy of the canine mitral valve: with notes on function and comparisons with other mammalian mitral valves. *Journal of Surgical Research*, **1**(3), 171-178.
- Frieden, E. (1974). The evolution of metals as essential elements [with special reference to iron and copper]. İçinde *Protein-Metal Interactions*, Springer, Boston, MA., 1-31.
- Fuentes, V.L. (2016). Echocardiography and Doppler Ultrasound. İçinde Tilley, L.P., Smith, F.W.K., Oyama, M. Sleeper, M.M., (Ed.) *Manual of Canine and Feline Cardiology*, (5th ed). St. Louis, Missouri, Saunders Elsevier Inc, 77-92.
- Furukawa, Y. ve Chiba, S. (1981). Effects of magnesium on the isolated, blood-perfused atrial and ventricular preparations of the dog heart. *Japanese Heart Journal*, **22**(2), 239-246.
- Gabriel, R.S. ve Klein A.L., (2009). Modern evaluation of left ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *Current Cardiology Reports*, **11**(3), 231-238.
- Gandini, G., Bettini, G., Pietra, M., Mandrioli, L. ve Carpenè, E. (2002). Clinical and pathological findings of acute zinc intoxication in a puppy. *Journal of Small Animal Practice*, **43**(12), 539-542.
- Ganga, H.V., Jantz, J. ve Puppala, V.K. (2016). The impact of iron deficiency on exercise capacity in chronic heart failure patients. *International Journal of Cardiology*. **210**, 179-179.
- Garcia, M.J., Thomas, J.D. ve Klein, A.L. (1998). New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *Journal of the American College of Cardiology*, **32**(4), 865-875.
- Gerber, G.B., Leonard, A. ve Hantson, P. (2002). Carcinogenicity, mutagenicity and teratogenicity of manganese compounds. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **42**(1), 25-34.

- Ghaemian, A., Salehifar, E., Jalalian, R., Ghasemi, F., Azizi, S., Masoumi, S. ve ark. (2011). Zinc and copper levels in severe heart failure and the effects of atrial fibrillation on the zinc and copper status. *Biological Trace Element Research*, **143**(3), 1239-1246.
- Glowaski, M.M. (2002). Anesthesia for the Geriatric Patient. Tufts University North Grafton, MA, USA, 3-5.
- Golik, A., Cohen, N., Ramot, Y., Maor, J., Moses, R., Weissgarten, J. ve ark. (1993). Type II diabetes mellitus, congestive heart failure, and zinc metabolism. *Biological Trace Element Research*, **39**(2-3), 171-175.
- Golik, A., Zaidenstein, R., Dishy, V., Blatt, A., Cohen, N., Cotter, G. ve ark. (1998). Effects of captopril and enalapril on zinc metabolism in hypertensive patients. *Journal of the American College of Nutrition*, **17**(1), 75-78.
- Goodman, J.R., Warshaw, J.B. ve Dallman, P.R. (1970) Cardiac hypertrophy in rats with iron and copper deficiency: quantitative contribution of mitochondrial enlargement. *Pediatric Research*, **4**(3), 244–256.
- Gottlieb, S.S., Baruch, L., Kukin, M.L., Bernstein, J.L., Fisher, M.L. ve Packer, M. (1990). Prognostic importance of the serum magnesium concentration in patients with congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, **16**(4), 827-831.
- Gouni, V., Serres, F.J., Pouchelon, J.L., Tissier, R., Lefebvre, H.P., Nicolle, A.P. ve ark. (2007). Quantification of mitral valve regurgitation in dogs with degenerative mitral valve disease by use of the proximal isovelocity surface area method. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **231**(3), 399-406.
- Gökçe, G. (Ed.) (2014). Veteriner Kardiyoloji. *Kafkas Üniversitesi Yayınları*, Kars, 246-247.
- Gönül, R., Or, M. E. ve Dodurka, T. (2002). Köpeklerde gözlenen kardiyak büyümelerin elektrokardiyografik olarak belirlenmesi. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, **26**, 871-877.
- Gönül, R., Or, M.E., Meral, Y., Özkan, B., Kızıler, A. ve Barutçu, B. (2005). Changes in Serum Copper and Zinc Levels in Dogs with Bile Duct Obstruction. *Indian Veterinary Journal*, **82**(4), 371-373.

- Grandis, D.J., Nah, G., Whitman, I.R., Vittinghoff, E., Dewland, T.A., Olgin, J.E. ve ark. (2017). Wilson's disease and cardiac myopathy. *The American Journal of Cardiology*, **120(11)**, 2056-2060.
- Green, P.D. ve Lemckert, J.W. (1977). Vitamin E and selenium responsive myocardial degeneration in dogs. *The Canadian Veterinary Journal*, **18(10)**, 290.
- Grossman, W. ve Paulus, W.J. (2013). Myocardial stress and hypertrophy: a complex interface between biophysics and cardiac remodeling. *The Journal of Clinical Investigation*, **123(9)**, 3701–3703.
- Guazzi, M. ve Arena, R. (2010). Pulmonary hypertension with left-sided heart disease. *Nature Reviews Cardiology*, **7(11)**, 648-659.
- Guglielmini, C., Diana, A., Pietra, M., Di Tommaso, M. ve 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.
- Guglielmini, C., Poser, H., Pria, A.D., Drigo, M., Mazzotta, E., Berlanda, M. ve ark. (2013). Red blood cell distribution width in dogs with chronic degenerative valvular disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **243(6)**, 858-862.
- Gurnee, C.M. ve Drobatz, K.J. (2007). Zinc intoxication in dogs: 19 cases (1991–2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **230(8)**, 1174-1179.
- Hadian, M., Corcoran B.M. ve Bradshaw, J.P. (2010). Molecular changes in fibrillar collagen in myxomatous mitral valve disease. *Cardiovascular Pathology*, **19(5)**, 141-148.
- Häggström, J. (2010) Myxomatous mitral valve disease. İçinde: Fuentes, V.L., Johnson, L.R., Dennis, S. (Ed.). *BSAVA Manual Of Canine And Feline Cardiorespiratory Medicine*. (2nd ed). BSAVA series. 186-194.
- Häggström, J., Boswood, A., O'grady, M., Jöns, O., Smith, S., Swift, S. ve ark. (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.
- Häggström, J., Hansson, K., Kvart, C. ve Swenson, L. (1992). Chronic valvular disease in the cavalier King Charles spaniel in Sweden. *The Veterinary Record*, **131(24)**, 549-553.

- Häggström, J., Hansson, K., Kwart, C., Karlberg, B., Vuolteenaho, O., Olsson, K. (1997). Effects of naturally acquired decompensated mitral valve regurgitation on the renin-angiotensinaldosterone system and atrial natriuretic peptide concentration in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, **58(1)**, 77–82.
- Häggström, J., Hansson, K., Kwart, C., Pedersen, H. D., Vuolteenaho, O. ve Olsson, K. (2000). Relationship between different natriuretic peptides and severity of naturally acquired mitral regurgitation in dogs with chronic myxomatous valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, **2(1)**, 7-16.
- Häggström, J., Höglund, K. ve Borgarelli, M. (2009). An update on treatment and prognostic indicators in canine myxomatous mitral valve disease. *Journal of Small Animal Practice*, **50(1)**, 25-33.
- Häggström, J., Kwart, C. ve Hansson, K. (1995). Heart Sounds and Murmurs: Changes Related to Severity of Chronic Valvular Disease in the Cavalier King Charles Spaniel. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **9(2)**, 75-85.
- Häggström, J., Pedersen, H.D. ve Kwart, C. (2004). New insights into degenerative mitral valve disease in dogs. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, **34(5)**, 1209-1226.
- Haigney, M. C., Berger, R., Schulman, S., Gerstenblith, G., Tunin, C., Silver, B., ... & Calkins, H. (1997). Tissue magnesium levels and the arrhythmic substrate in humans. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, **8(9)**, 980-986.
- Hamlin, R.L. (2005). Geriatric heart diseases in dogs. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, **35(3)**, 597-615.
- Han, R.I., Clark, C.H., Black, A., French, A., Culshaw, G.J., Kempson, S.A. ve Corcoran, B.M. (2013). Morphological changes to endothelial and interstitial cells and to the extra-cellular matrix in canine myxomatous mitral valve disease (endocardiosis). *The Veterinary Journal*, **197(2)**, 388-394.
- Hansson, K., Häggström, J., Kwart, C. ve Lord, P. (2005). Interobserver variability of vertebral heart size measurements in dogs with normal and enlarged hearts. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, **46(2)**, 122-130.
- Harvey, J.W. (Ed.) (2012). I Tables. İçinde: *Veterinary Hematology: A Diagnostic Guide and Color Atlas*. St. Louis, Missouri, Elsevier Inc. 328-335

- Haydardedeoğlu, A. ve Kalınbacak, A. (2015). Geriatrik hasta köpeklerde fiziksel, biyokimyasal ve radyolojik bulguların değerlendirilmesi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, **10(2)**, 93-101.
- Higuchi, T., Ichijo, S., Osame, S., Ohishi, H. (1989) Studies on serum selenium and tocopherol in white muscle disease of foal. *Nippon Juigaku Zasshi*, **51(1)**, 52–59.
- Ho, S.Y. (2002). Anatomy of the mitral valve. *Heart*, **88(4)**, 5-10.
- Hoffmann, G., Van Den Ingh, T.S.G.A.M., Bode, P. ve Rothuizen, J. (2006). Copper-associated chronic hepatitis in Labrador Retrievers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **20(4)**, 856-861.
- Horner, W.H. ve Kligfield, P. (1982). Antidysrhythmic and dose-related hemodynamic effects of manganese in perfused isolated rabbit hearts. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **4(1)**, 149-156.
- Höllmer, M., Willesen, J.L., Tolver, A. ve 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.
- Huang, L., Teng, T., Bian, B., Yao, W., Yu, X., Wang, Z. ve ark. (2017). Zinc levels in left ventricular hypertrophy. *Biological Trace Element Research*, **176(1)**, 48-55.
- Huang, L., Teng, T., Zhao, J., Bian, B., Yao, W., Yu, X. ve ark. (2018). The relationship between serum zinc levels, cardiac markers and the risk of acute myocardial infarction by zinc quartiles. *Heart, Lung and Circulation*, **27(1)**, 66-72.
- International Small Animal Cardiac Health Council (1994). Recommendations for the diagnosis and treatment of heart failure in small animals. Woodbridge, NJ: ISACHC Publication; p. 5.
- Jankowska, E.A., Rozentryt, P., Witkowska, A., Nowak, J., Hartmann, O., Ponikowska, B. ve ark. (2010). Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *European Heart Journal*, **31(15)**, 1872-1880.
- Jepsen-Grant, K., Pollard, R.E. ve Johnson, L.R. (2013). Vertebral heart scores in eight dog breeds. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, **54(1)**, 3-8.
- Jiang, Y., Reynolds, C., Xiao, C., Feng, W., Zhou, Z., Rodriguez, W. ve ark. (2007). Dietary copper supplementation reverses hypertrophic cardiomyopathy induced by chronic pressure overload in mice. *Journal of Experimental Medicine*, **204(3)**, 657-666.

- Jomova, K. ve Valko, M. (2011). Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*, **283(2-3)**, 65-87.
- Ju, W., Ji, M., Li, X., Li, Z., Wu, G., Fu, X. ve ark. (2018). Relationship between higher serum selenium level and adverse blood lipid profile. *Clinical Nutrition*, **37(5)**, 1512-1517.
- Jung, S.W., Sun, W., Griffiths, L.G. ve Kittleson, M.D., (2016). Atrial fibrillation as a prognostic indicator in medium to large-sized dogs with myxomatous mitral valvular degeneration and congestive heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **30(1)**, 51-57.
- Jynge, P., Brurok, H., Asplund, A., Towart, R., Refsum, H. ve Karlsson, J.O.G. (1997). Cardiovascular safety of MnDPDP and MnCl₂. *Acta Radiologica*, **38(5)**, 740-749.
- Karagulova, G., Yue, Y., Moreyra, A., Boutjdir, M. ve Korichneva, I. (2007). Protective role of intracellular zinc in myocardial ischemia/reperfusion is associated with preservation of protein kinase C isoforms. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **321(2)**, 517-525.
- Karaye, K., Yahaya, I., Lindmark, K. ve Henein, M. (2015). Serum selenium and ceruloplasmin in Nigerians with peripartum cardiomyopathy. *International Journal of Molecular Sciences*, **16(4)**, 7644-7654.
- Kaymaz, A.A., Altuğ, T., Bakirel, U., Gönül, R., Güzel, Ö. ve Tan, H. (2002). Serum zinc, copper and alpha tocopherol concentrations in dogs with eczema. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **28(1)**, 99-104.
- Keen, C.L., Ensunsa, J.L., Watson, M.H., Baly, D.L., Donovan, S.M., Monaco, M.H. ve ark. (1999). Nutritional aspects of manganese from experimental studies. *Neurotoxicology*, **20(2-3)**, 213-223.
- Kelliham, H.B. ve Stepien, R.L. (2010). Pulmonary hypertension in dogs: diagnosis and therapy. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, **40(4)**, 623-641.
- Kelly, W.A., Kesterson, J.W. ve Carlton, W.W. (1974). Myocardial lesions in the offspring of female rats fed a copper deficient diet. *Experimental and Molecular Pathology*, **20(1)**, 40-56.
- Khan, K.N., Andress, J.M. ve Smith, P.F. (1997). Toxicity of subacute intravenous manganese chloride administration in beagle dogs. *Toxicologic pathology*, **25(4)**, 344-350.

- Kienlen, J. (1977). Deficiencies in trace elements during parenteral alimentation. İçinde *Annales de l'anesthesiologie francaise*. **18(12)**, 1019-1034.
- Kirberger, R.M., Bland-vanden Berg, P. ve Darazs, B. (1992). Doppler echocardiography in the normal dog: part I velocity findings and flow patterns. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, **33(6)**, 370-379.
- Kisters, K. ve Gröber, U. (2013). Magnesium in health and disease. *Plant and soil*, **368(1-2)**, 155-165.
- Kittleson, M.D. ve Brown, W.A. (2003). Regurgitant fraction measured by using the proximal isovelocity surface area method in dogs with chronic myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. **17(1)**,84-88.
- Kittleson, M.D. ve Kienle, R.D. (Ed.) (1998). Normal clinical cardiovascular physiology. İçinde *Small Animal Cardiovascular Medicine*. Mosby Inc., 11-14.
- Klevay, L.M. (2000). Cardiovascular disease from copper deficiency - a history. *The Journal of Nutrition*, **130(2)**, 489-492.
- Kok, F.J., Van Duijn, C.M., Hofman, A., Van Der Voet, G.B., De Wolff, F.A., Paays, C.H.C. ve ark. (1988). Serum copper and zinc and the risk of death from cancer and cardiovascular disease. *American Journal of Epidemiology*, **128(2)**, 352-359.
- Komamura, K., Shannon, R.P., Ihara, T., Shen, Y.T., Mirsky, I., Bishop, S.P. ve Vatner, S.F. (1993). Exhaustion of Frank-Starling mechanism in conscious dogs with heart failure. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **265(4)**, 1119-1131.
- Kostial, K., Landeka, M. ve Slat, B. (1974). Manganese ions and synaptic transmission in the superior cervical ganglion of the cat. *British Journal of Pharmacology*, **51(2)**, 231-235.
- Koşar, F., Şahin, I., Taşkapan, C., Küçükbay, Z., Güllü, H., Taşkapan, H. ve ark. (2006). Trace element status (Se, Zn, Cu) in heart failure. *The Anatolian Journal of Cardiology*, **6(3)**, 216-221.
- Kubo, S.H., Walter, B.A., John, D.H., Clark, M. ve Cody, R.J. (1987). Liver function abnormalities in chronic heart failure: influence of systemic hemodynamics. *Archives of Internal Medicine*, **147(7)**, 1227-1230.
- Kvart, C., Häggström, J., Pedersen, H. D., Hansson, K., Eriksson, A., Järvinen, A. K. ve ark. (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.
- Laires, M.J., Monteiro, C.P. ve Bicho, M. (2004). Role of cellular magnesium in health and human disease. *Front Biosci*, **9**, 262-276.
- LaMarca, B.D., Gilbert, J. ve Granger, J.P. (2008). Recent progress toward the understanding of the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *Hypertension*, **51(4)**, 982-988.
- Lamb, C.R., Wikeley, H., Boswood, A. ve Pfeiffer, D.U. (2001). Use of breedspecific ranges for the vertebral heart scale as an aid to the radiographic diagnosis of cardiac disease in dogs. *Veterinary Record*. **148(23)**, 707–711.
- Langer, G.A. (1974). Ionic movements and the control of contraction. İçinde: Langer, G.A., Brady, A.J., (Ed.) *The Mammalian Myocardium*. New York: John Willey and Sons. 193-217.
- Lear, P.M., Heller, L.J. ve Prohaska, J.R. (1996) Cardiac hypertrophy in copper-deficient rats is not attenuated by angiotensin II receptor antagonist L-158,809. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, **212(3)**, 284–292.
- Li, B., Tan, Y., Sun, W., Fu, Y., Miao, L. ve Cai, L. (2013). The role of zinc in the prevention of diabetic cardiomyopathy and nephropathy. *Toxicology Mechanisms and Methods*, **23(1)**, 27-33.
- Li, Q., Liu, M., Hou, J., Jiang, C., Li, S. ve Wang, T. (2013). The prevalence of Keshan disease in China. *International Journal of Cardiology*, **168(2)**, 1121-1126.
- Li, S., Zhao, H., Wang, Y., Shao, Y., Wang, B., Wang, Y. ve ark. (2018). Regulation of autophagy factors by oxidative stress and cardiac enzymes imbalance during arsenic or/and copper induced cardiotoxicity in gallus gallus. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **148**, 125-134.
- Lima, P.D.L., Vasconcellos, M.C., Bahia, M.O., Montenegro, R.C., Pessoa, C.O., Costa-Lotufo, L.V. ve ark. (2008). Genotoxic and cytotoxic effects of manganese chloride in cultured human lymphocytes treated in different phases of cell cycle. *Toxicology in Vitro*, **22(4)**, 1032-1037.
- Little, C. (2017). Pulse Alterations. İçinde Ettinger, S.J., Feldman, E.C., Cote, E. (Ed.) *Textbook Of Veterinary Internal Medicine: Diseases Of The Dog and The Cat*, (8th ed). St. Louis, Missouri, Elsevier Inc. **Vol 1**, 224-227.

- Little, W.C., Kitzman, D.W. ve Cheng, C.P. (2000). Diastolic dysfunction as a cause of exercise intolerance. *Heart Failure Reviews*, **5(4)**, 301-306.
- Ljungvall, I. ve Häggström, J., (2017). Adult-Onset Valvular Heart Disease. İçinde Ettinger, S.J., Feldman, E.C., Cote, E. (Ed.) *Textbook Of Veterinary Internal Medicine: Diseases Of The Dog and The Cat*, (8th ed.). St. Louis, Missouri, Elsevier Inc., **Vol 2**, 1249-1269.
- Ljungvall, I., Ahlstrom, C., Höglund, K., Hult, P., Kvart, C., Borgarelli, M. ve ark. (2009). Use of signal analysis of heart sounds and murmurs to assess severity of mitral valve regurgitation attributable to myxomatous mitral valve disease in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, **70(5)**, 604-613.
- Lombard, C.W., Jöns, O. ve Bussadori, C.M. (2006). Clinical Efficacy of Pimobendan Versus Benazepril for the Treatment of Acquired Atrioventricular Valvular Disease in Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*; **42(4)**, 249-261.
- Lord, P., Eriksson, A., Häggström, J., Järvinen, A. K., Kvart, C., Hansson, K. ve ark. (2003). Increased pulmonary transit times in asymptomatic dogs with mitral regurgitation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **17(6)**, 824-829.
- Lord, P., Hansson, K., Kvart, C. ve Häggström, J. (2010). Rate of change of heart size before congestive heart failure in dogs with mitral regurgitation. *Journal of Small Animal Practice*, **51(4)**, 210-218.
- Lord, P.F. (1974). Left ventricular volumes of diseased canine heart: congestive cardiomyopathy and volume overload (patent ductus arteriosus and primary mitral valvular insufficiency). *American Journal of Veterinary Research*. **35**, 493–501.
- Loukas, M., Louis, R.G., Black, B., Pham, D., Fudalej, M. ve Sharkees, M. (2007). False tendons: An endoscopic and cadaveric approach. *Clinical Anatomy: The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists*, **20(2)**, 163–169.
- Lubos, E., Sinning, C.R., Schnabel, R.B., Wild, P.S., Zeller, T., Rupprecht, H.J ve ark. (2010). Serum selenium and prognosis in cardiovascular disease: results from the AtheroGene study. *Atherosclerosis*, **209(1)**, 271-277.
- Lutsey, P.L., Alonso, A., Michos, E.D., Loehr, L.R., Astor, B.C., Coresh, J. ve ark. (2014). Serum magnesium, phosphorus, and calcium are associated with risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study—. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **100(3)**, 756-764.

- Lymbury, R., Tinggi, U., Griffiths, L., Rosenfeldt, F. ve Perkins, A.V. (2008). Selenium status of the Australian population: effect of age, gender and cardiovascular disease. *Biological Trace Element Research*, **126(1)**, 1-10.
- MacDonald, K.A., Chomel, B.B., Kittleson, M.D., Kasten, R.W., Thomas, W.P. ve Pesavento, P. (2004). A prospective study of canine infective endocarditis in northern California (1999–2001): emergence of Bartonella as a prevalent etiologic agent. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **18(1)**, 56-64.
- MacDonald, R.S. (2000). The role of zinc in growth and cell proliferation. *The Journal of Nutrition*, **130(5)**, 1500-1508.
- Madsen, M.B., Olsen, L.H., Häggström, J., Höglund, K., Ljungvall, I., Falk, T. ve ark. (2011). Identification of 2 loci associated with development of myxomatous mitral valve disease in Cavalier King Charles Spaniels. *Journal of Heredity*, **102(1)**, 62-67.
- Mandigers, P.J.J., Van Den Ingh, T.S.G.A.M., Bode, P., Teske, E. ve Rothuizen, J. (2004). Association between liver copper concentration and subclinical hepatitis in Doberman Pinschers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **18(5)**, 647-650.
- Manktelow, B.W. (1963). Myopathy of dogs resembling white muscle disease of sheep. *New Zealand Veterinary Journal*, **11(3)**, 52-55.
- Marcus, R.W. (1993). Myopathy and cardiomyopathy associated with selenium deficiency: case report, literature review, and hypothesis. *Maryland Medical Journal*, **42(7)**, 669-674.
- Martin, H.E. (1969). Clinical magnesium deficiency. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **162(2)**, 891-900.
- Martin, M. (Ed), (2015). Understanding the electricity of the heart and how it produces an ECG complex. İçinde *Small Animal ECGs: An Introductory Guide*, (3rd ed). JohnWiley & Sons, Ltd., United Kingdom, 1-14.
- Martinez-Navarrete, N., Camacho, M.M., Martinez-Lahuerta, J., Martinez-Monzó, J. ve Fito, P. (2002). Iron deficiency and iron fortified foods—a review. *Food Research International*, **35(2-3)**, 225-231.
- Martin-Lagos, F., Navarro-Alarcon, M., Terres-Martos, C., de la Serrana, H.L.G. ve Lopez-Martinez, M.C. (1997). Serum copper and zinc concentrations in serum from patients with cancer and cardiovascular disease. *Science of the Total Environment*, **204(1)**, 27-35.

- Masironi, R. (1969). Trace elements and cardiovascular diseases. *Bulletin of the World Health Organization*, **40(2)**, 305-312.
- Mason, K.E. (1979). A conspectus of research on copper metabolism and requirements of man. *Journal of Nutrition*, **109**, 1979-2066.
- Mattin, M.J., Boswood, A., Church, D.B., McGreevy, P.D., O'Neill, D.G., Thomson, P.C. ve ark. (2015). Degenerative mitral valve disease: Survival of dogs attending primary-care practice in England. *Preventive Veterinary Medicine*, **122(4)**, 436-442.
- Medeiros, D.M. (2017). Perspectives on the Role and Relevance of Copper in Cardiac Disease. *Biological Trace Element Research*, **176(1)**, 10-19.
- Medeiros, D.M. ve Beard, J.L. (1998). Dietary iron deficiency results in cardiac eccentric hypertrophy in rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, **218(4)**, 370-375.
- Mert, H., Mert, N., Dogan, I., Cellat, M. ve Yasar, S. (2008). Element status in different breeds of dogs. *Biological Trace Element Research*, **125(2)**, 154-159.
- Mihalatos, D.G., Joseph, S., Gopal, A., Bercow, N., Toole, R., Passick, M., ve ark. (2007). Mitral annular remodeling with varying degrees and mechanisms of chronic mitral regurgitation. *Journal of the American Society of Echocardiography*, **20(4)**, 397-404.
- Mikszewski, J.S., Saunders, H.M. ve Hess, R.S. (2003). Zinc-associated acute pancreatitis in a dog. *Journal of Small Animal Practice*, **44(4)**, 177-180.
- Moonarmart, W., Boswood, A., Fuentes, V.L., Brodbelt, D., Souttar, K. ve Elliott, J. (2010). N-terminal pro B-type natriuretic peptide and left ventricular diameter independently predict mortality in dogs with mitral valve disease. *Journal of Small Animal Practice*, **51(2)**, 84-96.
- Muggenburg, B.A., Benson, J.M., Barr, E.B., Kubatko, J. ve Tilley, L.P. (2003). Short-term inhalation of particulate transition metals has little effect on the electrocardiograms of dogs having preexisting cardiac abnormalities. *Inhalation Toxicology*, **15(4)**, 357-371.
- Muresian, H. (2009). The clinical anatomy of the mitral valve. *Clinical Anatomy*, **22(1)**, 85-98.
- Musso, C.G. (2009). Magnesium metabolism in health and disease. *International Urology and Nephrology*, **41(2)**, 357-362.

- Naigamwalla, D.Z., Webb, J.A., ve Giger, U. (2012). Iron deficiency anemia. *The Canadian Veterinary Journal*, **53(3)**, 250.
- Naito, Y., Tsujino, T., Matsumoto, M., Sakoda, T., Ohyanagi, M. ve ark. (2009). Adaptive response of the heart to long-term anemia induced by iron deficiency. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **296(3)**, 585-593
- Naschitz, J.E., Slobodin, G., Lewis, R.J., Zuckerman, E. ve Yeshurun, D. (2000). Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *American Heart Journal*, **140(1)**, 111-120.
- Nathanson, M.H., Muir, A.N.G.U.S. ve McLAREN, G.D. (1985). Iron absorption in normal and iron-deficient beagle dogs: mucosal iron kinetics. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **249(4)**, 439-448.
- Neri, L.C., Johansen, H.L., Hewitt, D., Marier, J. ve Langner, N. (1985). Magnesium and certain other elements and cardiovascular disease. *Science of The Total Environment*, **42**, 49-75.
- O’Gara, P. Sugeng, L., Lang, R., Sarano, M., Hung, J., Raman, S. ve ark. (2008). The Role of Imaging in Chronic Degenerative Mitral Regurgitation. *JACC: Cardiovascular Imaging*, **1(2)**, 221-237.
- Ohad, D.G., Rishniw, M., Ljungvall, I., Porciello, F. ve Häggström, J. (2013). Sleeping and resting respiratory rates in dogs with subclinical heart disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **243(6)**, 839-843.
- Olsen, L. H., Mow, T., Koch, J. ve Pedersen, H. D. (1999). Heart rate variability in young, clinically healthy Dachshunds: influence of sex, mitral valve prolapse status, sampling period and time of day. *Journal of Veterinary Cardiology*, **1(2)**, 7-16.
- Olsen, L.H., Häggström, J. ve Petersen, H.D. (2010). Acquired Valvular Heart Disease. İçinde: Ettinger, S.J., Feldman, E.C. (Ed). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, (7th ed), Elsevier Inc, St. Louis, 1299-1302.
- Olsen, L.H., Kristensen, A.T., Häggström, J., Jensen, A.L., Klitgaard, B., Hansson, H. ve ark. (2001). Increased platelet aggregation response in Cavalier King Charles Spaniels with mitral valve prolapse. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **15(3)**, 209-216.
- Olsen, L.H., Martinussen, T. ve Pedersen, H.D. (2003). Early echocardiographic predictors of myxomatous mitral valve disease in Dachshunds. *Veterinary Record*, **152(10)**, 293-297.

- Olson, L.J., Subramanian, R., Ackermann, D.M., Orszulak, T.A. ve Edwards, W.D. (1987). Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years. *Mayo Clinic Proceedings*, **62(1)**, 22-34.
- Or, M.E., Bakirel, U., Tuncel, H., Arun, S., Karakoç, Y., Dodurka, H. ve ark. (2002). Deri hastalıklı köpeklerde serum, çinko ve bakır düzeyleri ile histopatolojik değişikliklerin ilişkisi. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **28(2)**, 337-345.
- Or, M.E., Dodurka, H.T. ve Kayar, A. (2003). Beyaz kas hastalıklı kuzularda eritrosit glutasyon peroksidaz (GSH-PX) aktivitesi ve bazı serum parametrelerinin diagnostik önemi. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, **27**, 1-6.
- Oster, O. (1993). Trace element concentrations (Cu, Zn, Fe) in sera from patients with dilated cardiomyopathy. *Clinica Chimica Acta*, **214(2)**, 209-218.
- Oster, O. ve Prellwitz, W. (1990). Selenium and cardiovascular disease. *Biological Trace Element Research*, **24(2-3)**, 91-103.
- Oster, O., Prellwitz, W., Kasper, W. ve Meinertz, T. (1983). Congestive cardiomyopathy and the selenium content of serum. *Clinica Chimica Acta*, **128(1)**, 125-132.
- Oyama, M.A. ve Sisson, D.D. (2005). Assessment of cardiac chamber size using anatomic M-mode. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, **46(4)**, 331-336.
- Oyama, M.A., Sisson, D.D., Bulmer, B.J. ve Constable, P.D. (2004). Echocardiographic estimation of mean left atrial pressure in a canine model of acute mitral valve insufficiency. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **18(5)**, 667-672.
- Packer, M. (1990). Abnormalities of diastolic function as a potential cause of exercise intolerance in chronic heart failure. *Circulation*, **81(2)**, 78-86.
- Park, E.J. ve Park, K. (2010). Induction of oxidative stress and inflammatory cytokines by manganese chloride in cultured T98G cells, human brain glioblastoma cell line. *Toxicology in Vitro*, **24(2)**, 472-479.
- Peacock, J.M., Ohira, T., Post, W., Sotoodehnia, N., Rosamond, W. ve Folsom, A.R. (2010). Serum magnesium and risk of sudden cardiac death in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Heart Journal*, **160(3)**, 464-470.
- Pedersen, H.D. ve Häggström, J. (2000). Mitral valve prolapse in the dog: a model of mitral valve prolapse in man. *Cardiovascular Research*, **47(2)**, 234-243.

- Pedersen, H.D. ve Mow, T. (1998). Hypomagnesemia and mitral valve prolapse in Cavalier King Charles spaniels. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, **45(1-10)**, 607-614.
- Pedersen, H.D., Häggström, J., Falk, T., Mow, T., Olsen, L.H., Iversen, L. ve ark. (1999). Auscultation in mild mitral regurgitation in dogs: observer variation, effects of physical maneuvers, and agreement with color Doppler echocardiography and phonocardiography. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **13(1)**, 56-64.
- Pedersen, H.D., Schutt, T., Søndergaard, R., Qvortrup, K., Olsen, L.H. ve Kristensen, A.T. (2003). Decreased plasma concentration of nitric oxide metabolites in dogs with untreated mitral regurgitation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **17(2)**, 178-184.
- Perloff, J.K. ve Roberts, W.C. (1972). The mitral apparatus. *Circulation*, **46(2)**, 227-239.
- Pierpont, G.L. ve Talley, R.C. (1982). Pathophysiology of Valvar Heart Disease: The Dynamic Nature of Mitral Valve Regurgitation. *Archives of Internal Medicine*, **142(5)**, 998-1001.
- Pittman, J.K. (2005). Managing the manganese: molecular mechanisms of manganese transport and homeostasis. *New Phytologist*, **167(3)**, 733-742.
- Poteet, B.A. (2008). Radiology of the heart. İçinde Tilley, L.P., Smith, F.W.K., Oyama, M. Sleeper, M.M., (Ed.) *Manual of Canine and Feline Cardiology*, (4th ed.). St. Louis, Missouri, Saunders Elsevier Inc, 24-48.
- Powell, S.R., Aiuto, L., Hall, D. ve Tortolani, A.J. (1995). Zinc supplementation enhances the effectiveness of St. Thomas' Hospital No. 2 cardioplegic solution in an in vitro model of hypothermic cardiac arrest. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **110(6)**, 1642-1648.
- Prashanth, L., Kattapagari, K.K., Chitturi, R.T., Baddam, V.R.R. ve Prasad, L.K. (2015). A review on role of essential trace elements in health and disease. *Journal of Dr. NTR University of Health Sciences*, **4(2)**, 75-85.
- Prihirunkit, K., Sastravaha, A., Lekcharoensuk, C. ve Chanloinapha, P. (2014). Hemostatic markers in congestive heart failure dogs with mitral valve disease. *Journal of Veterinary Medicine*, 1-6.

- Prošek, R. (2017). Abnormal Heart Sounds and Heart Murmurs. İçinde: Ettinger, S.J., Feldman, E.C., Cote, E. (Ed.) *Textbook Of Veterinary Internal Medicine: Diseases Of The Dog and The Cat*, (8th ed.). St. Louis, Missouri, Elsevier Inc. **Vol 1**, 220-224.
- Rajamannan, N.M., Caplice, N., Anthikad, F., Sebo, T.J., Orszulak, T.A., Edwards, W. D. ve ark. (2001). Cell Proliferation in Carcinoid Valve Disease: A. *The Journal of Heart Valve Disease*, **10(6)**, 827-831.
- Ramírez, V.L., Berrío, A. ve Arias, M.P. (2016). Correlation between the clinical stage, echocardiographic findings and systemic blood pressure in dogs with Degenerative Disease of the Mitral Valve. *CES Medicina Veterinaria y Zootecnia*, **11(2)**, 61-72.
- Rasmussen, C.E., Falk T., Petric, D.A., Schaldemose, M., Zois, N.E., Moesgaard, S.G. ve ark. (2014). Holter monitoring of small breed dogs with advanced myxomatous mitral valve disease with and without a history of syncope. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. **28(2)**, 363–370.
- Rasmussen, C.E., Falk, T., Zois, N.E., Moesgaard, S.G., Häggström, J., Pedersen, H.D. ve ark. (2012). Heart rate, heart rate variability, and arrhythmias in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **26(1)**, 76-84.
- Reeves, W.C., Marcuard, S.P., Willis, S.E. ve Movahed, A. (1989). Reversible cardiomyopathy due to selenium deficiency. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **13(6)**, 663-665.
- Reineke, E.L., Burkett, D.E. ve Drobatz, K.J. (2008). Left atrial rupture in dogs: 14 cases (1990–2005). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, **18(2)**, 158-164.
- Reinhart, R.A. (1988). Magnesium metabolism: a review with special reference to the relationship between intracellular content and serum levels. *Archives of Internal Medicine*, **148(11)**, 2415-2420.
- Reunanen, A., Knekt, P., Marniemi, J., Mäki, J., Maatela, J. ve Aromaa, A. (1996). Serum calcium, magnesium, copper and zinc and risk of cardiovascular death. *European Journal of Clinical Nutrition*, **50(7)**, 431-437.
- Reynolds, C.A., Brown, D.C., Rush, J.E., Fox, P.R., Nguyenba, T.P., Lehmkuhl, L.B. ve ark. (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.

- Richards, J.M., Farrar, E.J., Kornreich, B.G., Moise N.S. ve Butcher J.T. (2012). The mechanobiology of mitral valve function, degeneration, and repair. *Journal of Veterinary Cardiology*, **14(1)**, 47-58.
- Richardson, J.A., Gwaltney-Brant, S.M. ve Villar, D. (2002). Zinc toxicosis from penny ingestion in dogs. *Veterinary Medicine*, **97(2)**, 96-99.
- Rineau, E., Gaillard, T., Gueguen, N., Procaccio, V., Henrion, D., Prunier, F. ve ark. (2018). Iron deficiency without anemia is responsible for decreased left ventricular function and reduced mitochondrial complex I activity in a mouse model. *International Journal Of Cardiology*, **266**, 206-212.
- Rishniw, M. ve Erb, H.N. (2000). Evaluation of Four 2-Dimensional Echocardiographic Methods of Assessing left Atrial Size in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **14(4)**, 429-435.
- Rishniw, M., Ljungvall, I., Porciello, F., Häggström, J. ve Ohad, D.G. (2012). Sleeping respiratory rates in apparently healthy adult dogs. *Research in Veterinary Science*, **93(2)**, 965-969.
- Ristic, J.M.E., ve Stidworthy, M.F. (2002). Two cases of severe iron-deficiency anaemia due to inflammatory bowel disease in the dog. *Journal of Small Animal Practice*, **43(2)**, 80-83.
- Rizzi, T.E., Meinkoth, J.H. ve Clinkenbeard, K.D. (2010). Normal Hematology of the Dog. İçinde Weiss, D.J., Wardrop, K.J., (Ed.) *Schalm's Veterinary Hematology*, (6th ed), Blackwell Publishing Ltd, 799-810.
- Robinson, M.F., Godfrey, P.J., Thomson, C.D., Rea, H.M. ve van Rij, A.M. (1979). Blood selenium and glutathione peroxidase activity in normal subjects and in surgical patients with and without cancer in New Zealand. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **32(7)**, 1477-1485.
- Rosenhek, R., ve Maurer, G. (2010). Management of valvular mitral regurgitation: the importance of risk stratification. *Journal of Cardiology*, **56(3)**, 255-261.
- Sahn, D.J. (1988). Instrumentation and physical factors related to visualization of stenotic and regurgitant jets by Doppler color flow mapping. *Journal of the American College of Cardiology*, **12(5)**, 1354-1365.
- Salehifar, E., Shokrzadeh, M., Ghaemian, A., Aliakbari, S. ve Saravi, S. S. (2008). The study of Cu and Zn serum levels in idiopathic dilated cardiomyopathy (IDCMP)

- patients and its comparison with healthy volunteers. *Biological Trace Element Research*, **125(2)**, 97-108.
- Saraon, T. ve Katz, S.D. (2016). Targeting iron deficiency anemia in heart failure. *Progress in Cardiovascular Diseases*, **58(4)**, 407-415.
- Sargent, J., Muzzi, R., Mukherjee, R., Somarathne, S., Schranz, K., Stephenson, H. ve ark. (2015). Echocardiographic predictors of survival in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, **17(1)**, 1-12.
- Saris, N.E.L., Mervaala, E., Karppanen, H., Khawaja, J.A. ve Lewenstam, A. (2000). Magnesium: an update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clinica Chimica Acta*, **294(1-2)**, 1-26.
- Schober, K.E. ve Fuentes, V.L. (2001). Effects of age, body weight, and heart rate on transmitral and pulmonary venous flow in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research*, **62(9)**, 1447-1454.
- Schober, K.E., Hart, T.M., Stern, J.A., Li, X., Samii, V. F., Zekas, L.J. ve ark. (2010). Detection of congestive heart failure in dogs by Doppler echocardiography. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **24(6)**, 1358-1368.
- Schober, K.E., Hart, T.M., Stern, J.A., Li, X., Samii, V.F., Zekas, L.J. ve ark. (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.
- Schou, M., Bosselmann, H., Gaborit, F., Iversen, K., Goetze, J.P., Soletomas, G. ve ark. (2015). Iron deficiency: prevalence and relation to cardiovascular biomarkers in heart failure outpatients. *International Journal of Cardiology*, **195**, 143-148.
- Schwarz, T., Sullivan, M., Störk, C.K., Willis, R., Harley, R. ve Mellor, D.J. (2002). Aortic and cardiac mineralization in the dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, **43(5)**, 419-427.
- Serfass, P., Chetboul, V., Sampedrano, C.C., Nicolle, A., Benalloul, T., Laforge, H. ve ark. (2006). Retrospective study of 942 small-sized dogs: Prevalence of left apical systolic heart murmur and left-sided heart failure, critical effects of breed and sex. *Journal of Veterinary Cardiology*, **8(1)**, 11-18.

- Serres, F., Chetboul, V., Tissier, R., Poujol, L., Gouni, V., Sampedrano, C.C., ve ark. (2008). Comparison of 3 Ultrasound Methods for Quantifying Left Ventricular Systolic Function: Correlation with Disease Severity and Prognostic Value in Dogs with Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **22(3)**, 566-577.
- Serres, F., Chetboul, V., Tissier, R., Sampedrano, C.C., Gouni, V., Nicolle, A.P. ve ark. (2007). Chorda tendineae Rupture in Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease: Prevalance, Survival, and Prognostic Factors (114 Cases, 2001-2006). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **21(2)**, 258-264.
- Shaikh, S., ve Karira, K. A. (2011). Magnesium deficiency in heart failure patients with diabetes mellitus. *JPMA-Journal of the Pakistan Medical Association*, **61(9)**, 901-903.
- Shan, H., Yan, R., Diao, J., Lin, L., Wang, S., Zhang, M. ve ark. (2015). Involvement of caspases and their upstream regulators in myocardial apoptosis in a rat model of selenium deficiency-induced dilated cardiomyopathy. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **31**, 85-91.
- Shao, J.J., Yao, H.D., Zhang, Z.W., Li, S. ve Xu, S.W. (2012). The disruption of mitochondrial metabolism and ion homeostasis in chicken hearts exposed to manganese. *Toxicology Letters*, **214(2)**, 99-108.
- Sharadamma, K.C., Purushotham, B., Radhakrishna, P.M., Abhilekha, P.M. ve Vagdevi, H.M. (2011). Role of selenium in pets health and nutrition: A review. *Asian Journal of Animal Sciences*, **5(1)**, 64-70.
- Shechter, M. (2010). Magnesium and cardiovascular system. *Magnesium Research*, **23(2)**, 60-72.
- Shields, G.S., Coulson, W.F., Kimball, D.A., Carnes, W.H., Cartwright, G.E. ve Wintrobe, M.M. (1962). Studies on copper metabolism: XXXII. Cardiovascular lesions in copper-deficient swine. *The American Journal of Pathology*, **41(5)**, 603-621.
- Shokrzadeh, M., Ghaemian, A., Salehifar, E., Aliakbari, S., Saravi, S.S.S. ve Ebrahimi, P. (2009). Serum zinc and copper levels in ischemic cardiomyopathy. *Biological Trace Element Research*, **127(2)**, 116-123.
- Silverberg, D.S., Schwartz, D., Schwartz, I. ve Assa, E.B. (2013). The missed opportunities to diagnose and treat iron deficiency in patients hospitalized with heart failure. *International Journal of Cardiology*, **168(3)**, 2164-2166.

- Silverman, M.E. ve Hurst J.W. (1968). The mitral complex: Interaction of the anatomy, physiology, and pathology of the mitral annulus, mitral valve leaflets, chordae tendineae and papillary muscles. *American Heart Journal*, **76(3)**, 399-418.
- Sisson, D., Kwart, C. ve Darke, P. (1999). Acquired valvular heart disease in dogs and cats. İçinde Fox, P., Sisson, D., Moise, N. (Ed). *Textbook of canine and feline cardiology* (2nd ed). WB Saunders, Philadelphia, 536-565.
- Spratt, D.P., Mellanby, R.J., Drury, N. ve Archer, J. (2005). Cardiac troponin I: evaluation of a biomarker for the diagnosis of heart disease in the dog. *Journal of Small Animal Practice*, **46(3)**, 139-145.
- Stepura, O.B. ve Martynow, A.I. (2009). Magnesium orotate in severe congestive heart failure (MACH). *International Journal of Cardiology*, **134(1)**, 145-147.
- Sueta, C.A., Clarke, S.W., Dunlap, S.H., Jensen, L., Blauwet, M.B., Koch, G. ve ark. (1994). Effect of acute magnesium administration on the frequency of ventricular arrhythmia in patients with heart failure. *Circulation*, **89(2)**, 660-666.
- Sui, J.M., Zhou, B.C., Zeng, X.H., Zeng, S.J. ve Yu, W.H. (1990). Influence of manganese on the mobility of mitochondria membrane lipids in the myocardium of rats. *Chinese Journal of Endemiology*, **9**, 277-280.
- Sullivan, J.F., Blotcky, A.J., Jetton, M.M., Hahn, H.K. ve Burch, R.E. (1979). Serum levels of selenium, calcium, copper magnesium, manganese and zinc in various human diseases. *The Journal of Nutrition*, **109(8)**, 1432-1437.
- Suzuki, R., Matsumoto, H., Teshima, T. ve 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.
- Swann, J.W., Sudunagunta, S., Covey, H.L., English, K., Hendricks, A. ve Connolly, D. J. (2014). Evaluation of red cell distribution width in dogs with pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Cardiology*, **16(4)**, 227-235.
- Swenson, L., Häggström, J., Kwart, C. ve Juneja, R.K. (1996). Relationship between parental cardiac status in Cavalier King Charles Spaniels and prevalence and severity of chronic valvular disease in offspring. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **208(12)**, 2009-2012.
- Sykes, J.E., Kittleson, M.D., Chomel, B.B., MacDonald, K.A. ve Pesavento, P.A. (2006). Clinicopathologic findings and outcome in dogs with infective endocarditis:

- 71 cases (1992–2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **228(11)**, 1735-1747.
- Taylor, D.H. ve Sittnikow, K.L. (1968). The diagnosis of canine cardiac disease. *Journal of Small Animal Practice*, **9(12)**, 589-595.
- Thomason, J.D., Rockwell, J.E., Fallaw, T.K. ve Calvert, C.A. (2007). Influence of combined angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone on serum K⁺, Mg²⁺, and Na⁺ concentrations in small dogs with degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, **9(2)**, 103-108.
- Thornburg, L.P. (2000). A perspective on copper and liver disease in the dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **12(2)**, 101-110.
- Thrusfield, M.V., Aitken, C.G.G. ve Darker, P.G.G. (1985). Observations on breed and sex in relation to canine heart valve incompetence. *Journal of Small Animal Practice*, **26(12)**, 709-717.
- Toblli, J.E., Di Gennaro, F. ve Rivas, C. (2015). Changes in echocardiographic parameters in iron deficiency patients with heart failure and chronic kidney disease treated with intravenous iron. *Heart, Lung and Circulation*, **24(7)**, 686-695.
- Topuzoglu, G., Erbay, A.R., Karul, A.B. ve Yensel, N. (2003). Concentrations of copper, zinc, and magnesium in sera from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Biological Trace Element Research*, **95(1)**, 11-17.
- Trasobares, E., Corbaton, A., Gonzalez-Estecha, M., Lopez-Colon, J.L., Prats, P., Olivan, P. ve ark. (2007) Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE i) on zinc metabolism in patients with heart failure. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **21**, 53-55.
- Turgut, K. (Ed) (2017). Kardiyovasküler Klinik ve Laboratuvar Muayene. İçinde: *Klinik Kedi ve Köpek Kardiyolojisi*. Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti. İstanbul, 26-53.
- Turgut, K., Koç, Y., Güzelbekteş, H., Naseri, A., İnce, M.E. ve Sen, İ. (2016). Quantification of Mitral Regurgitation in Anatolian Shepherd Dogs with Asymptomatic Degenerative Mitral Valve Disease. *Pakistan Veterinary Journal*, **36(4)**, 421-424.
- Turlapaty, P.D. ve Altura, B.M. (1980). Magnesium deficiency produces spasms of coronary arteries: relationship to etiology of sudden death ischemic heart disease. *Science*, **208(4440)**, 198-200.

- Turnlund, J.R., Jacob, R.A., Keen, C.L., Strain, J.J., Kelley, D.S., Domek, J.M. ve ark. (2004). Long-term high copper intake: effects on indexes of copper status, antioxidant status, and immune function in young men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **79(6)**, 1037-1044.
- Tvedten, H. (2012) Appendix II: Listing of Selected Reference Values. İçinde Willard M.D. ve Tvedten H. (Ed). *Small Animal Clinical Diagnosis bn Laboratory Methods* (5th ed.), St. Louis, Missouri, Elsevier Inc, 399-402.
- Uechi, M., Mizukoshi, T., Mizuno, T., Mizuno, M., Harada, K., Ebisawa, T. ve ark. (2012). Mitral valve repair under cardiopulmonary bypass in small-breed dogs: 48 cases (2006–2009). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **240(10)**, 1194-1201.
- Uğurlu, G. (2006). Fenton reaktifi ve demir sülfat/dikromat yükseltgenleriyle demir kolonunda sulardan arsenik ve krom giderilmesi. Yüksek Lisans Tezi, *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 9-51.
- Uza, G. ve Vlaicu, R. (1989). Serum zinc and copper in patients with atherosclerosis and thromboangiitis obliterans. *Biological Trace Element Research*, **20(3)**, 197-206.
- Valko, M.M.H.C.M., Morris, H. ve Cronin, M.T.D. (2005). Metals, toxicity and oxidative stress. *Current Medicinal Chemistry*, **12(10)**, 1161-1208.
- van Empel, V.P., Lee, J., Williams, T.J. ve Kaye, D.M. (2014). Iron deficiency in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart, Lung and Circulation*, **23(3)**, 287-292.
- van Vleet, J.F. (1975). Experimentally induced vitamin E-selenium deficiency in the growing dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **166(8)**, 769-774.
- van Vleet, J.F. ve Ferrans, V.J. (1986). Myocardial diseases of animals. *The American Journal of Pathology*, **124(1)**, 98-178.
- Vander Elst, L., Colet, J.M. ve Muller, R.N. (1997). Spectroscopic and metabolic effects of MnCl₂ and MnDPDP on the isolated and perfused rat heart. *Investigative Radiology*, **32(10)**, 581-588.
- Vasudevan, D.M., Sreekumari, S. ve Vaidyanathan, K. (Ed.) (2011). Enzymology: General Concepts and Enzyme Kinetics. İçinde: *Textbook of Biochemistry for Medical Students*. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, New Delhi, 40-59.

- Vilanova, A., Gutiérrez, C., Serrat, N., Raga, X. ve Paternain, J.L. (1997). Metallothionein, zinc and copper levels: relationship with acute myocardial infarction. *Clinical Biochemistry*, **30(3)**, 235-238.
- Ware, W.A. (2009). Clinical Manifestations of Cardiac Disease. İçinde Nelson, R.W., Couto CG. (Ed.) *Small Animal Internal Medicine*, (4th ed), St. Louis, Missouri, Elsevier Inc, 1-11.
- Ware, W.A. (2014a). Acquired Valvular and Endocardial Disease. İçinde Nelson, R.W., Couto C.G. (Ed.) *Small Animal Internal Medicine*, (5th ed.), St. Louis, Missouri, Elsevier Inc, 115-129.
- Ware, W.A. (2014b). Clinical Manifestations of Cardiac Disease. İçinde Nelson, R.W., Couto C.G. (Ed.) *Small Animal Internal Medicine*, (5th ed.), St. Louis, Missouri, Elsevier Inc, 1-12.
- Ware, W.A. (2014c). Diagnostic Tests for the Cardiovascular System. İçinde Nelson, R.W., Couto C.G. (Ed.) *Small Animal Internal Medicine*, (5th ed.), St. Louis, Missouri, Elsevier Inc, 13-52.
- Ware, W.A. (Ed.), (2007). Acquired Valve Disease. İçinde *Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine*, Manson Publishing Ltd., London, 263-279.
- Whitney, J.C. (1967). Cardiovascular pathology. *Journal of Small Animal Practice*, **8(8)**, 459-465.
- Whitney, J.C. (1974). Observation on the effect of age on the severity of heart valve lesions in the dogs. *Journal of Small Animal Practice*, **15(8)**, 511-522.
- Wienbergen, H., Pfister, O., Hochadel, M., Michel, S., Bruder, O., Remppis, B.A. ve ark. (2016). Usefulness of iron deficiency correction in management of patients with heart failure [from the Registry Analysis of Iron Deficiency-Heart Failure (RAID-HF) registry]. *The American Journal of Cardiology*, **118(12)**, 1875-1880.
- Witte, K.K., Clark, A.L. ve Cleland, J.G. (2001). Chronic heart failure and micronutrients. *Journal of the American College of Cardiology*, **37(7)**, 1765-1774.
- Wolf, G.L. ve Baum, L. (1983). Cardiovascular toxicity and tissue proton T1 response to manganese injection in the dog and rabbit. *American Journal of Roentgenology*, **141(1)**, 193-197.
- Wong, C.C., Ng, A.C., Kritharides, L. ve Sindone, A. P. (2016). Iron deficiency in heart failure: looking beyond anaemia. *Heart, Lung and Circulation*, **25(3)**, 209-216.

- Xu, G.L. (1979). The effectiveness of sodium Selenite on prevention of acute attacks of Keshan diseases. *Chinese Medical Journal*, **92(7)**, 471-476.
- Yamaguchi, I., Shibata, K., Takei, M. ve Matsuda, K. (1996). Changes in tissue contents of zinc, copper and iron in rats and beagle dogs treated with polaprezinc. *The Journal of Toxicological Sciences*, **21(3)**, 177-187.
- Yiğenoğlu, A. (2007). Eser element tayini ile ban otu bitkisinin yetiştiği bölgenin tahmini. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
- Yoshihisa, A., Abe, S., Kiko, T., Kimishima, Y., Sato, Y., Watanabe, S. ve ark. (2018). Association of serum zinc level with prognosis in patients with heart failure. *Journal of Cardiac Failure*, **24(6)**, 375-383.
- Yousef, M.I., El Hendy, H.A., El-Demerdash, F.M. ve Elagamy, E.I. (2002). Dietary zinc deficiency induced-changes in the activity of enzymes and the levels of free radicals, lipids and protein electrophoretic behavior in growing rats. *Toxicology*, **175(1-3)**, 223-234.
- Yusuf, S.W., Rehman, Q. ve Casscells, W. (2002). Cardiomyopathy in association with selenium deficiency: a case report. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **26(1)**, 63-66.
- Yücel, D., Aydoğdu, S., Çehreli, S., Saydam, G., Canatan, H., Senes, M. ve ark. (1998). Increased oxidative stress in dilated cardiomyopathic heart failure. *Clinical Chemistry* **44(1)**, 148-154.
- Zhang, W., Iso, H., Ohira, T., Date, C., Tamakoshi, A. ve JACC Study Group. (2012). Associations of dietary magnesium intake with mortality from cardiovascular disease: the JACC study. *Atherosclerosis*, **221(2)**, 587-595.
- Zoghbi, W.A., Enriquez-Sarano, M., Foster, E., Grayburn, P.A., Kraft, C.D., Levine, R.A. ve ark. (2003). American Society of Echocardiography, Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, **16(7)**, 777-802.
- Zois, N.E., Pedersen, H.D., Häggström, J. ve Olsen, L.H., (2014). Echocardiographic assessment of left ventricular function in mitral regurgitation. *Cardiovascular Endocrinology*, **3(1)**, 9-14.

FORMLAR

Form 1: Kardiyopulmoner Muayene Formu

Kardiyopulmoner Muayene Formu

Hasta Bilgileri					Tarih: .../.../.....	
Hasta Sahibi Ad-Soyadı/Tel:					Protokol No:.....	
Tür:	İrk:.....	Yaş:	C.A.....kg	<input type="checkbox"/> Erkek	Diğer Bilgiler:	
.....Ay/yıl		<input type="checkbox"/> Dişi	
Anemnez Bilgisi ve Klinik Muayene						
Dispne / Taşipne / Polipne	<input type="checkbox"/> Var:	<input type="checkbox"/> Yok				
Egzersiz İntöleransı	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok				
Epizodik Güçsüzlük	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok				
Pulmoner Ödem	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok				
Periferik Ödem	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok				
Assit	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok				
Senkop	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok				
	<input type="checkbox"/> 1 kez	<input type="checkbox"/> 2-5 kez	<input type="checkbox"/> > 5 kez			
Öksürük (Gece / Gündüz / Egzersiz Sonrası)	<input type="checkbox"/> Var:	<input type="checkbox"/> Yok				
Topallık / Temparatür	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok				
İştahsızlık	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok				
Kardiyak Kaşeksi	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok				
Hemoptizi	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok				
Mukoz Membran Rengi	<input type="checkbox"/> Pembemsi	<input type="checkbox"/> Anemik				
	<input type="checkbox"/> Siyanoz	<input type="checkbox"/> İkterik				
	<input type="checkbox"/> Hiperemik					
Kapillar Dolum Süresi	<input type="checkbox"/> < 2 sn	<input type="checkbox"/> > 2 sn				
Trakeal Hassasiyet	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok				
Akciğer Oskültasyonu	<input type="checkbox"/> Anormal	<input type="checkbox"/> Normal				
Juguler Pulzasyon	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok				
Kalp Atım Sayısı Atım / dk					
Solunum Sayısı / dk					
Vücut Isısı °C					
Kardiyak Üfürüm	<input type="checkbox"/> Var (..... / 6)	<input type="checkbox"/> Yok				
	<input type="checkbox"/> Sistolik	<input type="checkbox"/> Diyastolik	<input type="checkbox"/> Devamlı			
Toraks Radyografisi (LL / DV)	Kardiyomegali		<input type="checkbox"/> Var			
	Vertebral Kalp Skoru		<input type="checkbox"/> Yok			
Kardiyak Yetmezlik Derecesi(ACVIM)					

Form 2: Kardiyopulmoner Muayene Formu (devamı)

Elektrokardiyografi Bulguları			
P dalgası mv / sn		
P-R İntervali sn		
QRS Kompleksi mv / sn		
ST Segmenti mv <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Artmış <input type="checkbox"/> Azalmış		
T Dalgası mv / sn <input type="checkbox"/> Bifazik		
QT İntervali sn		
HR atım / dk		
Aritmi	<input type="checkbox"/> Var: <input type="checkbox"/> Yok		
EKG Tanısı		
Ekokardiyografi Bulguları			
IVSd cm	IVSs cm
LVIDd cm	LVIDs cm
LVPWd cm	LVPWs cm
EDV ml	ESV ml
EF %	FS %
SV ml	CO L/dk
LA cm	EPSS cm
Ao ml	PV Max Vel cm/s
LA/Ao	AV Max Vel cm/s
TV E Vel cm/s	MV E Vel cm/s
TV A Vel cm/s	MV A Vel cm/s
TR Max Vel cm/s	E/A
TR VTI cm	MRmax Vel cm/s
		MR VTI cm
EKO Tanısı:			
Teşhis ve Yorum			
.....			
.....			

Veteriner Hekim

Ad- Soyad:.....

İmza:.....

ETİK KURUL KARARI



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayın Prof. Dr. Erman OR
İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Basvuru : 13.06.2017

Toplantı Tarihi : 10.07.2017

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, aşağıda çalışma materyali belirtilen, **Doktora Öğrencisi Belgi NASİBOĞLU'** na ait "Köpeklerde Mitral Kapak Hastalığı ile Serum Eser Element Düzeylerinin İlişkisi" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

Çalışılacak Hayvanın	Türü	Köpek
		Cinsiyeti
	Sayısı	80
Proje Başlangıç/Bitiş Tarihi		04.09.2017/ 04.09.2019

Prof. Dr. Alev AKDÜĞÜMÜŞ KAYMAZ
İÜ HADYEK Başkanı

Prof. Dr. Mehmet YALTIKIRIK
Üye

Prof. Dr. Ufuk ÇAKATAY
Üye

Prof. Dr. İhan İLKILIÇ
Üye

Doç. Dr. Alper OKYAR
Üye

Doç. Dr. Aygül EKİCİ
Üye

Doç. Dr. Uğur AKSU
Üye

Yard. Doç. Dr. Altan ARMUTAK
Üye

Yrd. Doç. Dr. Aydın ÇEVİK
Üye

Uzm. Vet. Hek. Fatma TEKELİ
Üye

Dr. Burak OLGUN
Mak. Yük. Müh.
Üye

Avukat Selma DEMİR
Üye

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

KÖPEKLERDE MİTRAL KAPAK HASTALIĞI İLE SERUM ESER ELEMENT DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ

ORJİNALLIK RAPORU

% 2	% 1	% 0	% 1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 1
2	Submitted to Canakkale Onsekiz Mart University Öğrenci Ödevi	<% 1
3	Submitted to Ankara University Öğrenci Ödevi	<% 1
4	Submitted to Kahramanmaraş Sütçü İmam University Öğrenci Ödevi	<% 1
5	GUGLIELMINI, Carlo, Alessia DIANA, Marco PIETRA, Morena DI TOMMASO, and Mario CIPONE. "Use of the Vertebral Heart Score in Coughing Dogs with Chronic Degenerative Mitral Valve Disease", Journal of Veterinary Medical Science, 2009. Yayın	<% 1
6	acikerisim.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Belgi	Soyadı	NASİBOĞLU
Doğ.Yeri	Arabahmet/ LEFKOŞA	Doğ.Tar.	09.09.1991
Uyruğu	Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti	TC Kim No	
Email	belgi.vet.hek@gmail.com	Tel	05338422771 / 05433504884

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Lisans	Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi	2014
Lise	20 Temmuz Fen Lisesi	2009
Ortaokul	Esentepe Ortaokulu	2005
İlkokul	Esentepe İlkokulu	2001

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1. Veteriner Hekim (Yarı zamanlı)	Lima Veteriner Kliniği	2018-2019
2. Veteriner Hekim (Yarı zamanlı)	Beykent Veteriner Kliniği	2016-2018
3. Veteriner Hekim (Yarı zamanlı)	Animate Veteriner Kliniği	2015-2016
4. Intern Hekim (Yaz Stajı)	Pet Cross Veteriner Kliniği	2013-2014

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İYİ	ORTA	İYİ	-	İELTS (4,5)

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	74,06240	71,06183	59,62169
(Diğer) Puanı			

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

1. Yazılı Makaleler:

Nasiboğlu, B., Dokuzeylül, B., Alkan, F. A., Barutçu, Ü. B., ve Or, M. E. (2018). Sistemik Aspergillosis ve Kandidiyazisin Tedavisinde Ekinokandin Grubu Antimikotiklerin Etkinliği ve Veteriner Hekimliğindeki Yeri. *Journal of Advances in VetBio Science and Techniques VetBio*, 3(3), 84-89.

Nasiboglu B., Bayrakal A., Ozer K., Sonmez K. ve Kaymaz A.A. (2018). Portosystemic Encephalopathy in a Dog. *Dairy and Vet Sci J.* 8(1): 555730. DOI: 10.19080/JDVS.2018.08.555730

Nasiboğlu B. (2018). Kedilerde Arteriyel Tromboembolizm. *Khedi*; (2):32-34.

Nasiboğlu B. ve Or M.E. (2017). Underlying Cause Of Untreatable Malassezia Infections And Pododermatitis In A Golden Retriever: Systemic Lupus Erythematosus. *Journal Science & Technologies.* 7(5):20-24.

2. Poster Bildirileri:

Alan E.M, Kömürcüoğlu Y., Nasiboğlu B., Kaya Y., Bayrakal A., Yıldız K. ve Kaymaz A.A. (2018). Korona Virus İle İnfekte Üç Kedide Perirenal Kist Olgusu. *20th International Veterinary Medicine Students Scientific Research Congress*, Istanbul, Turkey, Congress book page 310-311.

Nasiboğlu B., Alkan F.A., Özsoğacı N.P., Dokuzeylül B., Or M.E. ve Barutçu Ü.B. (2017). Konsantre Yem Katkılı Beslenmenin Sütçü İneklerde Element Düzeylerine Etkisi. *19th International Veterinary Medicine Students Scientific Research Congress*, Istanbul, Turkey. Congress book page 177-178.

Nasiboğlu B., Bayrakal A., İskefli O., Özer K., Sönmez K., Arun S.S. ve Kaymaz A.A. (2016). Portosystemic Encephalopathy in a Dog. *7th Days Of Veterinary Medicine-2016*, Struga, Makedonya, Congress book page 1(1):148.

Nasiboğlu B., Dokuzeylül B., Alkan F.A., Barutçu Ü.B. ve Or M.E. (2016). Veteriner Hekimlikte Antifungal Tedavide Yenilikler: Ekinokandin Grubu Antimikotikler, *18th International Veterinary Medicine Students Scientific Research Congress*, Istanbul, Turkey, Congress book page 112-113.

3. Sözlü Bildiriler:

Ayan G., Gürgen H.Ö., Öztürk G.Y., Nasiboğlu B., Yıldırım F. (2019). Metastazik Oral Melanomlu Bir Köpekte Klinik ve Patolojik Bulguların Değerlendirilmesi, *21st International Veterinary Medicine Students Scientific Research Congress*, 17-19 April, Istanbul, Turkey, Congress Book pg. 35-36.

Alan E.M., Nasiboğlu B., Kaya Y., Bayrakal A. ve Kaymaz A.A. (2019). Korona Virus Pozitif Olgularda Perirenal Psödokist Varlığı. Kedi ve Köpeklerde Pediatri, Uluslararası VII. Bahar Sempozyumu, Klivet, Antalya, Türkiye, Kongre Kitapçığı sf. 373-375.

4. Katıldığı Kongre ve Kurslar:

Feline Medicine 1st International Congress “Feline Fitness & Fatness”, 05-07 December 2018, Istanbul, Turkey.

13. Küçük Hayvan Veteriner Hekimler Derneği Uluslararası Sürekli Eğitim Kongresi, 02-04 Kasım 2018, İstanbul, Türkiye.

Veterinary Cardiology and Ultrasonography Conference and Workshop Certificate of Attendance 08-09 November 2017, Kayseri, Turkey.

XXVII International Conference Stara Zagora, 01-02 June 2017, Stara Zagora, Bulgaria.

Birinci Veteriner Tıp Acil & Yoğun Bakım Kongresi Katılım Sertifikası, 27-29 Nisan 2017, İstanbul, Türkiye.

Köpeklerde Konjestif Kalp Yetmezliği Tanı ve Tedavisinde En Son Gelişmeler Eğitim Sertifikası, 25 Kasım 2016, İstanbul, Türkiye.

2. Uluslararası Veteriner Hekimliği Sempozyumu Katılım Sertifikası, 05-08 Ağustos 2016, Konya, Türkiye.

2. Uluslararası Veteriner Hekimliği Çalıştayı“Ekokardiyografi Eğitimi” Sertifikası, 05-08 Kasım 2016, Konya, Türkiye.

18th International Veterinary Medicine Students Scientific Research Congress Certificate of Participation, 26-28 April 2016, Istanbul, Turkey.

1. Küçük Hayvan Veteriner Hekimler Derneği Sürekli Eğitim Kongresi Katılım Sertifikası, 06-07 Kasım 2015, İstanbul, Türkiye.

32nd World Veterinary Congress Certificate Of Attendance, 13-17 September 2015, Istanbul/ Turkey.

Küçük Hayvan Veteriner Hekimler Derneği Leishmaniasis – Tek Tıp Tek Sağlık Eğitim Semineri, 15 Mart 2015, İstanbul, Türkiye.

Küçük Hayvan Veteriner Hekimler Derneği “ Klinik Nöroloji” Meslek İçi Eğitim Semineri, 18 Ocak 2015, İstanbul, Türkiye.

International Vetcamp Career Orientation Days & Open Air Conference, Small Animal Program, 14-16 August 2014, Saarlouis, Germany.

International Vetcamp Career Orientation Days & Open Air Conference, Equine Program, 07-09 August 2014, Saarlouis, Germany.

Radyoloji Sertifikası. 30 Haziran 2014, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Ankara, Türkiye.

Uluslararası Süt Sığır İşletmelerinde Sürü Sağlığı ve Yönetimi Kongresi, 22-25 Mayıs 2014, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti.

GMP (İyi Üretim Uygulamaları) Eğitimi/ Artıbel Certification, 05-06 Ekim 2013, sertifika no:15964, Ankara, Türkiye.

Helal Gıda Eğitimi, 05-06 Ekim 2013, Artıbel Certification, sertifika no: 16048, Ankara, Türkiye.

ISO 22000:2005 Gıda Güvenliği Yönetim Sistemi Eğitimi, 05-06 Ekim 2013, Artıbel Certification, sertifika no: 16132, Ankara, Türkiye.

Kedi ve Köpeklerde Alt Üriner Sistem Rahatsızlıklarında Beslenme Semineri. 10 Nisan 2013. Hill's, Ankara, Türkiye.

13. International Veterinary Medicine Students Scientific Research Congress, 05-07 Mayıs 2011, Istanbul Uni. Faculty of Veterinary Medicine, Istanbul, Turkey.

1st Veterinary Sciences Student Congress, 14-16 October 2010, Ankara Uni. Faculty of Veterinary Medicine, Ankara, Turkey.

Hayvanlarda Yürüyüş Bozuklukları ve Analiz Yöntemleri Uygulamalı Kursu, 14-16 Ekim 2010, 1. Veteriner Bilimsel Öğrenci Kongresi, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Ankara.

Köpeklerde Jinekolojik Operasyonlara Anatomik Yaklaşım Stratejileri Semineri. 2010, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Bilimsel Araştırma Topluluğu, Ankara.

5. Başarı Ödülleri:

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi 2013-2014 Eğitim Öğretim Yılı Mezuniyet Derecesine Göre Fakülte Dördüncüsü, 31 Haziran 2014, Ankara, Türkiye.

Doğu Akdeniz Üniversitesi (DAÜ) 15. Liselerarası Matematik Yarışması “Doç. Dr. Daoud S. Daoud Özel Ödülü” 08 Mart 2010, Magosa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti.

6. Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Yüzmek, Gitar Çalmak

