

**YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GERİATRİK KÖPEKLERDE KALP YETMEZLİĞİ ve KOMORBİTLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

Merve ERTAN DAĞLI

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ege İNCE**

**Lefkoşa
Mayıs, 2023**

Onay

Merve Ertan Dağlı tarafından hazırlanan “**Geriatrik Köpeklerde Kalp Yetmezliği ve Komorbitlerin Değerlendirilmesi**” başlıklı tez, kapsam ve nitelik açısından kalite standartlarına uygunluğu ile ilgili İç hastalıkları Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak 27/03/2019 tarihinde kabul edilmiştir. Tez Savunması yüz yüze ve online (çevrim içi) yapılmıştır. Jüri üyeleri onaylarını sözlü olarak vermişlerdir. Tüm süreç kaydedilmiştir.

Jüri Üyeleri	Adı – Soyadı	İmza
Jüri Başkanı:
Jüri Üyesi:
Jüri Üyesi:
Jüri Üyesi:
Jüri Üyesi:
Danışman:

Anabilim/ Anasanat Dalı Başkanı Onayı

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

.....

Anabilim/Anasanat Dalı Başkanı
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Onayı

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

.....

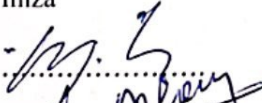


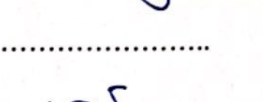
Prof. Dr. Kemal Hüsnü Can Başer

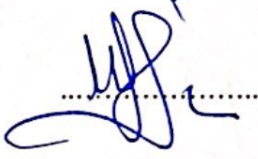
Enstitü Müdürü

*Eğer Doktora Tezi ise 5 jüri üyesi olacak şekilde bu kısım düzenlenir.

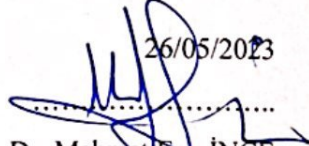
Onay

Merve Ertan Dağlı tarafından hazırlanan “Geriatrik Köpeklerde Kalp Yetmezliği ve Komorbitlerin Değerlendirilmesi” başlıklı tez, kapsam ve nitelik açısından kalite standartlarına uygunluğu ile ilgili iç hastalıkları Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak 26/05/2023 tarihinde kabul edilmiştir. Tez Savunması yüz yüze ve online (çevrim içi) yapılmıştır. Jüri üyeleri onaylarını sözlü olarak vermişlerdir. Tüm süreç kaydedilmiştir.



Jüri Üyeleri	Adı – Soyadı	İmza
Jüri Başkanı:	Prof. Dr. Abdullah BAŞOĞLU	
Jüri Üyesi:	Prof. Dr. Selim ASLAN	
Jüri Üyesi:	Doç. Dr. Serkan SAYINER	
Jüri Üyesi:	Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ege İNCE	
Jüri Üyesi:	Yrd. Doç. Dr. Erdem GÜLERSOY

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ege İNCE 

Anabilim/ Anasanat Dalı Başkanı Onayı


26/05/2023
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ege İNCE
Anabilim/Anasanat Dalı Başkanı

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Onayı

26/05/2023
.....
Prof. Dr. Kemal Hüsnü Can Başer
Enstitü Müdürü



Teşekkür

Doktora eğitimim süresince ve bu tezin hazırlanmasında bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, yardımlarını esirgemeyen ve benimle paylaşan bölüm hocalarım başta Prof. Dr. Kürşad Turgut'a (Merhum), Prof. Dr. Abdullah Başoğlu'na ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ege İnce'ye çok teşekkür ederim.

Tez yazım aşamasında her türlü desteği bana sağlayan, doktora eğitimim süresince manevi destek ve dostluklarıyla her zaman yanımda olan arkadaşlarıma, eğitimimi sürdürmem ve kendimi geliştirebilmem için destek ve imkanlarını benden hiçbir zaman esirgemeyen, aldığım kararları her zaman destekleyen ve yanımda olan aileme, doktora eğitimim süresince her zaman yanımda olan canım eşim İlker Dağlı ve kızım Pera Dağlı'ya sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, çok teşekkür ederim.

Merve Ertan Dağlı

Özet

Geriatrik Köpeklerde Kalp Yetmezliği ve Komorbitlerin Değerlendirilmesi

Ertan Dağlı, Merve

Doktora, İç Hastalıkları Bilim Dalı

Mayıs 2023, 89 sayfa

Bu tez projesinde 75 geriatrik köpekte kalp yetmezliği ve komorbitler klinik, hematolojik-biyokimyasal ve ekokardiyografik olarak değerlendirildi. Çalışmada 61 hasta [kalp yetmezlikli (KY'li 10), komorbit hastalıklı (KH'lı 24) ve komorbit hastalıklı + kalp yetmezlikli (KY'li + KH'lı 27)] ve 14 sağlıklı olmak üzere toplam 75 farklı ırktan geriatrik köpek kullanıldı. KY'li köpeklerde konjestif belirtiler gözlenirken KY + KH'lı köpeklerde bu belirtiler komorbitler tarafından gölgelenmiştir. Bütün hasta gruplarında yüksek tansiyonla birlikte en çok gözlenen komorbit hipertansiyon olurken sıklıklarına göre anemi, hiperlipidemi, KRS, metabolik sendrom da gözlenmiştir. Bunlar hastalarda tekli, ikili, üçlü, dördü ve beşli olarak bulunmaktaydı. Komorbitlerle ilgili bazı hematolojik (Hb, MCHC) ve biyokimyasal (BUN, total kolesterol, P) değişiklikler gözlenmiştir. Ekokardiyografik parametrelerden sistolik hızla (S'), erken ve geç diyastolik hızlarda (E', A') ve E/A oranları ile birlikte ejeksiyon fraksiyon (EF) değişiklikleri dikkate alındığında KY'li hastalarda sistolik disfonksiyon ve sistolik kalp yetmezliği (HF_rEF), KH'lı ve KY'li hastalarda ise diyastolik disfonksiyon ve diyastolik kalp yetmezliği (HF_pEF) geliştiği gözlenmiştir. Sağlıklı grupta EF değerlerinin üst limite oluşu, ırk farklılığı ve çeşitli komorbitlerin farklı sayıda bir arada bulunuşu istatistiksel olarak çalışmanın zayıflığı olarak görülebilir.

Bütün bunlardan geriatrik köpeklerde birden fazla komorbitin bir arada bulunabileceği, fiziksel muayenede tansiyon ölçülmesinin gerekliliği dikkate alınmalıdır. Sadece kalp yetmezlikli hastalarda sistolik kalp yetmezliğine yönelik bakım ve tedaviler, komorbitli + kalp yetmezlikli hastalarda konjestif belirtiler gelişmeden komorbitlerin giderilmesi ile birlikte diyastolik kalp yetmezliğine yönelik bakım ve tedaviler uygulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: ekokardiyografi, geriatrik, kalp yetmezliği, komorbit, köpek.

Abstract

Evaluation of Heart Failure and Comorbidities in Geriatric Dogs

Ertan Dağlı, Merve

PhD, Department of Internal Medicine

May 2023, 89 pages

In this thesis project, heart failure and comorbidities in 75 geriatric dogs were evaluated clinically, hematological-biochemically and echocardiographically. In the study, a total of 75 different breeds of geriatric dogs, 61 patients [with heart failure (10 with HF), comorbid disease (24 with CH) and comorbid disease + heart failure (27 with HF + CH)] and 14 healthy, were used. While congestive symptoms were observed in dogs with HF, these symptoms were overshadowed by comorbidities in dogs with HF + CH. While the most common comorbid hypertension with high blood pressure was observed in all patient groups, anemia, hyperlipidemia, CRS and metabolic syndrome were also observed according to their frequency. These were found in patients as single, double, triple, quadruple and quintuple. Some hematological (Hb, MCHC) and biochemical (BUN, total cholesterol, P) changes related to comorbidities were observed. Considering the changes in systolic velocity (S'), early and late diastolic velocities (E', A'), and E/A ration together with ejection fraction (EF) among echocardiographic parameters, it was observed that systolic dysfunction and systolic heart failure (HF_rEF) developed in patients with HF, and diastolic dysfunction and diastolic heart failure (HF_pEF) in patients with HF and HF. The upper limit of EF values in the healthy group, racial differences and different amount of various comorbidities being together can be statistically seen as the weakness of the study.

From all these, it should be taken into account that more than one comorbidity can coexist in geriatric dogs, and the necessity of measuring blood pressure in physical examination. Care and treatments for systolic heart failure in patients only with heart failure, relief of comorbidities before the development of congestive symptoms in patients with comorbidity + heart failure, and care and treatments for diastolic heart failure should be applied.

Keywords: ecocardiographic, geriatric, heart failure, comorbit, dog.

İçindekiler

Onay	i
Etik İlkeler Uygunluk Beyanı	ii
Teşekkür	iii
Özet	iv
Abstract	v
İçindekiler	vi
Tablolar Listesi	ix
Şekiller Listesi	x
Kısaltmalar	xi

BÖLÜM I

Giriş	1
--------------	----------

BÖLÜM II

Kavramsal Temeller ve İlgili Araştırmalar	3
Yaşlanmanın Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri	3
Geriatrik Köpeklerde Önemli Kardiyovasküler Hastalıklar	3
Geriatriklerde Kalp Yetmezliği	5
KY'nin Tanımı	7
Patofizyoloji	7
Kalp Yetmezliğinin Sınıflandırılması	9
KY Tedavisi	10
HF/düşük EF için tedaviler	10
ACE İnhibitörleri	11
Anjiyotensin Reseptör Blokerleri	11
Pimobendan	12
β-blokerler	12
Diüretikler	13

Aldosteron Antagonistleri	14
Digoksin	15
Vazodilatörler	15
KY/pEF'nin Medikal Tedavisi	16
Diğer HF Tedavileri	17
Supraventriküler Aritmiler	17
Ventriküler Aritmiler, Ani Ölüm	18
Diğer Hususlar	19
Dirençli Son Evre KY'nin Cerrahi Tedavisi (Evre D)	19
Sonuç	20
Komorbitler	21
Kardiyorenal Sendrom	21
Anemi ve Kalp Yetmezliği	21
Hipertansiyon ve Kalp Yetmezliği	22
Diabetes Mellitus ve Kalp Yetmezliği	22
Metabolik Sendrom ve Kalp Yetmezliği	22
Obezite ve Kalp Yetmezliği	23
Hiperlipidemi ve Kalp Yetmezliği	23
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve Kalp Yetmezliği	24
Bilişsel İşlev Bozukluğu ve Kalp Yetmezliği	24

BÖLÜM III

Yöntem	26
Ekokardiyografik Muayene	26
İki boyutlu Değerlendirme	27
PW-Doppler Değerlendirmesi	27
Doppler Doku Görüntüleme	27

Ekokardiyografik İşlem Sonrası	27
Miyokardiyal Gezi Paternleri	27
LV Sistolik Disfonksiyon	27
LV Diyastolik Disfonksiyon	28
EKG	28
Kan Basıncı Ölçümü	28
Komorbid Hastalık Tanımlama	28
Komorbid Hastalık Kriterleri	29
KRS	29
Anemi	30
Hipertansiyon	30
Diabetes Mellitus	30
Metabolik Sendrom	30
Obezite	30
Hiperlipidemi	31
KOAH	31
KD	31
Köpek Sınıflandırılması	33
BÖLÜM IV	
Bulgular ve Yorumlar	35
BÖLÜM V	
TARTIŞMA	43
BÖLÜM VI	
SONUÇ VE ÖNERİLER	47
Kaynakça	49
EKLER	
Ek 1. Etik Kurul İzin Belgesi	67
Ek 2. İntihal Raporu	68
Ek 3. Özgeçmiş	72

Tablolar Listesi

Tablo 1. Yaşlanma sırasında patofizyolojik değişiklikler ve patofizyolojik özellikler.	3
Tablo 2. Geriatrik köpeklerde KY'ye neden olan en yaygın hastalıklar.	5
Tablo 3. Kan (Tam kan ve serum) ve İdrar parametreleri.	29
Tablo 4. Köpeklerde bilişsel durumun değerlendirilmesi için anketler.	31
Tablo 5. Kalp Yetmezliği+Komorbit Grubu Köpeklerdeki Hastalıklar.	35
Tablo 6. Sadece Komorbitli Gruptaki Köpeklerdeki Hastalıklar.	36
Tablo 7. Eko Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması.	38
Tablo 8. Hemogram Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması.	39
Tablo 9. Serum Biyokimyası Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması.	41

Şekiller Listesi

- Şekil 1. Kalp yetmezliği, yaşlanma ve kardiyovasküler hastalık sürekliliği. Kalp yetmezliği, yaşlanmaya paralel olarak ortaya çıkan, sakatlığa ve nihai ölüme yol açan bir hastalık süreci içinde ilerleyici bir bozukluk olarak düşünölebilir. AGE: Advanced glycation end product; CV: Cardiovascular; EF: Ejection fraction; HF: Heart failure; LV: Left ventricular; pEF: Preserved ejection fraction.** 6
- Şekil 2. Kalp yetmezlikli hastalarda 2002'ye göre 2017'de komorbiditelerin prognostik önemi (Screever vd., 2023).** 7

Kısaltmalar

A'	Geç Diyastolik
AF	Atriyal Fibrilasyon
AKI	Akut Böbrek Yetmezliği
BE	Baz açığı
BUN	Kan üre nitrojeni
cTnI	Cardiac Troponin I
KD	Bilişsel işlev bozukluğu (KD, cognitive dysfunction KD)
COPD	KOAH, kronik obstrüktif pulmoner hastalık
KRS	Kardiyorenal sendrom
CRT	Kardiyak resenkronizasyon tedavisi
E'	Erken diyastolik hız
EF	Ejeksiyon fraksiyon
ELISA	Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay
G-CSF	Granülosit koloni Stimüle edici faktör
HR	Heart rate, Kalp frekansı
IV	İntravenöz
KY	Kalp Yetmezliği
HF	Heart failure, Kalp Yetmezliği
HFrEF	HF reduced (düşük) EF
HFpEF	HF preserved (korunmuş) EF
LAP	Sol atriyum basıncı
LVDD	Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyon
LVSD	Sol Ventrikül Sistolik Disfonksiyon
MAP	Mean Atrial Pressure
S'	Septal Mitral Halka Sistolik hız
SBP	Sistolik blood pressure
SpGr	İdrar Özgül ağı.
SpO2	Oksijen Satürasyonu

BÖLÜM I

Giriş

Geriatrik kardiyoloji neden önemlidir? Geriatrik kardiyoloji terimi gereksiz mi? Teknik olarak geriatrik kardiyoloji, 9 yaş ve üstü köpeklerin (dev ırk >7,5 yıl) kardiyovasküler bakımını ifade eder (Haydardedeoğlu, 2012). Bu, yaşlı köpeklerin ihtiyaçlarına göre uyarlanmış olan kardiyovasküler (KV) tıp pratiğidir. Bir dereceye kadar, tüm kardiyologlar bunu bilir, fark eder ve değişen kapasitelerde, bunu uygular.

Yakın Doğu Üniversitesi Veteriner Hastanesi'nde yakın zamanda yapılan bir araştırmada, geçen yıl hastaneye gelen hastaların neredeyse %50'sinin sadece yaş temelinde geriatrik olarak kabul edilebileceğinin ortaya çıkması şaşırtıcı değildir. Ancak, bu yaşlı köpeklerin kardiyovasküler yönetiminin genç kardiyovasküler hastalarinkinden farklı olduğuna inanmak için bir neden var mı? Amerikan Kardiyoloji Koleji'nin (ACC) geriatrik kardiyoloji üye bölümünün misyon bildirisinde, geriatrik kardiyoloji uygulamasının "yaşlanmayla ilişkili olarak kardiyovasküler bakımla ilgili tüm konuları" dikkate alması gerektiği belirtilmektedir (CardioSource.org, 2014).

Yaşlı köpeklerde çoklu tıbbi sorunlar (hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, kırılabilirlik, bilişsel işlev bozukluğu) polifarmasiye yol açmaktadır. Yaşlı hastaların sadece önemli klinik ihtiyaçları değil, aynı zamanda psikolojik ve sosyal ihtiyaçları da vardır. (Goldwater, 2014; Bell vd., 2015; Turgut, 2017). İnsanlarda, 5 veya daha fazla ilacın eşzamanlı kullanımını olarak tanımlanan polifarmasi, yaşlı hastaların %40'ında görülür. Farmakolojik ajanların emilimi, biyoyararlanımı ve dağılım hacmi yaşla birlikte önemli ölçüde değişir ve özellikle polifarmasi hastalarında ilaç etkileşimi riskini önemli ölçüde artırır (McLean AJ & Couteur, 2004). Daha da önemlisi, 4 kronik ilaç kullanan hastalarda advers ilaç etkisi riski yaklaşık %50'dir ve 7'den fazla ilaç kullananlarda %100'e yaklaşmaktadır. Ayrıca, advers ilaç olaylarıyla ilgili hastaneye yatışların neredeyse yarısı kardiyovasküler ilaçlara (özellikle diüretikler, varfarin, beta-blokerler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri) atfedilmektedir (Bonow vd., 2011). Buradaki zorluk, tedavilere öncelik vermek, tehlikeli etkileşimleri en aza indirmek ve yaşam kalitesini optimize etmektir (Goldwater, 2014). Öneriler, her hastanın yaşlanma deneyimine göre hasta merkezli önceliklerin entegre edilmesine dayanan özenli bir bireyselleştirme gerektirir.

Geriatric köpekler, KY, diyabet, mitral kapak hastalığı, tiroid disfonksiyonu, osteoartrit, periodontal hastalık ve davranış sorunları gibi hastalıklar için yüksek risk altındadır. Ancak, geriatric köpeklerde KY prevalansı ve bunun komorbiditeler ile ilişkisi hakkında veri mevcut değildir. Hipotezimiz, KY'nin geriatric köpeklerde yaygın olduğu ve komorbiditelerle yakın ilişkisi olduğudur.

Bu tez çalışmasında; amaçlar (1) geriatric köpeklerde KY prevalansını değerlendirmek ve (2) komorbiditelerle (mevcut KRS, anemi, hipertansiyon, diabetes mellitus, metabolik sendrom, obezite, hiperlipidemi, KOAH ve KD) olası ilişkisini belirlemektir.

BÖLÜM II

Kavramsal Temeller ve İlgili Araştırmalar

Yaşlanmanın Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

Yaşlanmanın doğru bir biyobelirteci eksiktir. Kardiyovasküler yaşlanmanın patofizyolojik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir (Hamlin, 2005; Schwartz & Zipes, 2008; Chen & Frangogiannis, 2010).

Tablo 1.

Yaşlanma Sırasında Patofizyolojik Değişiklikler ve Patofizyolojik Özellikler

- Onarım mekanizmalarında düzensizlik: endotelial nitrik oksit üretiminde azalma ve endotelial apoptoz, süperoksit üretimi ve ileri glikasyon son ürünlerinde artış
- Fibrotik kardiyak yeniden şekillenme: diyastolik ve sistolik disfonksiyon
- Damar duvarının yeniden şekillenmesi: arteriyel sertleşme
- Artmış kolajen, azalmış elastin ve kalsifikasyon: atriyal fibrilasyon, bradiaritmiler
- Fibrinojen, pıhtılaşma faktörleri, trombosit aktivitesi, plazminojen aktivatör inhibitörü-1, protrombotik sitokinlerde artış: ateroskleroz
- Mononükleer hücrelerin endotel yüzeyine yapışmasını artırarak inflamatuvar bir mikrovasküler ortamı teşvik eder: tromboembolizm
- Anormal adrenerjik yanıtlar: körelmiş β 1-adrenerjik miyokardiyal kontraktilite ve β 2-adrenerjik vazodilatasyon
- Sınırlı ATP üretimi: strese yanıt olarak daha az kasılma veya gevşeme

Geriatrik Köpeklerde Önemli Kardiyovasküler Hastalıklar

Konjenital kalp hastalığı ile doğan köpeklerin çoğu gençken öldü ve yaşlılığa ulaşmadı ya da kusur cerrahi olarak düzeltildi (örneğin, patent duktus arteriozus) ve bu nedenle kusur yaşlılıkta endişe yaratmaz.

Hemen hemen her kardiyovasküler hastalık (KVH) KY'ne yol açabilir. Geriatrik köpeklerde KY'ye neden olan yaygın KVH'lar Tablo 2'de verilmiştir (Jessup, 2009; Güneş vd., 2014; Bell vd., 2015; Haydardedeoğlu & Kalımbacak, 2015; Turgut, 2017).

İnsanlarda yaşlı nüfus (65 yaş üstü) artmakta ve bununla birlikte kalp yetmezliği prevalansı ve buna bağlı morbidite, hastaneye yatışlar ve insandaki maliyetler de artmaktadır. Bunun başlıca nedenleri (1) KY'nin ilerleyici bir hastalık olması ve (2) biyolojik faktörlerin ve komorbid durumların çoğunun yaşlanma ile ilişkili olmasıdır (Jugdutt, 2010).

Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, Yakın Doğu Üniversitesi Veteriner Hastanesi'nde yakın zamanda yapılan bir anket, geçen yıl hastaneye gelen hastaların neredeyse %50'sinin sadece yaş temelinde geriatrik olarak kabul edileceğini ortaya koymuştur. Teknik olarak geriatrik kardiyoloji, 9 yaş ve üzeri (dev ırk >7,5 yaş) köpeklerin kardiyovasküler bakımını ifade eder (Haydardedeoğlu, 2012). Yaşlı köpeklerin ihtiyaçlarına göre uyarlanmış kardiyovasküler (KV) tıp uygulamasıdır.

Yaşlanmanın kesin bir biyolojik belirteci eksiktir. Kardiyovasküler yaşlanmanın patofizyolojik özellikleri şunlardır; (1) hayvanlar yaşlandıkça, kalp de diğer kaslar gibi kolajen ve yağ miktarını artırarak işlevinin değişmesine neden olur (fibrotik kardiyak yeniden şekillenme). Sol ventrikül hipertrofisi prevalansında yaşa bağlı bir artış ve buna eşlik eden diyastolik fonksiyonda bir azalma vardır. İstirahat halinde sistolik fonksiyon nispeten korunur; ancak egzersiz kapasitesi azalır. Diyastolik disfonksiyon, yaşlı bireylerde kalp yetmezliği ve bozulmuş egzersiz toleransı patogenezinde baskın bir rol oynar, (2) damar duvarının yaşla ilişkili yeniden şekillenmesi, lümenal dilatasyon ve vasküler sertleşme (vasküler medya ve intimada anormal kolajen birikiminden kaynaklanır) ile sonuçlanır. Arteriyel sertleşme vasküler yükü artırarak kardiyomiyosit hipertrofinin gelişmesine ve sistolik kan basıncının artmasına katkıda bulunabilir, (3) vasküler yaşlanma ayrıca endotelial adezyon moleküllerinin artmış ekspresyonu ve mononükleer hücrelerin endotelial yüzeye daha fazla yapışması ile ilişkilidir, inflamatuvar mikrovasküler ortamı (tromboembolizm) teşvik eder, (4) iletim sisteminin fibrozisi bradiaritmilerin ve iletim anormalliklerinin gelişimine katkıda bulunur, (5) yaşlanma ayrıca kardiyomiyosit sağkalımını, büyümesini ve işlevini etkileyerek kardiyak yapıyı doğrudan etkiler. Artmış kardiyomiyosit nekrozu ve apoptoz gelişir, (6) yaşlı hastaların kalplerindeki mitokondri, strese yanıt olarak kasılma veya gevşemeyi beslemek için artan miktarlarda ATP üretmiyor gibi görünmektedir (Hamlin, 2005; Chen & Frangogiannisu, 2010; Pati vd., 2015).

Geriatriklerde Kalp Yetmezliği

Kalp yetmezliği, yaşlanmaya paralel olarak ortaya çıkan ve nihayetinde sakatlık ve lme yol açan bir hastalık sürekli liğinde ilerleyici bir bozukluk olarak kabul edilir. Bu, küçük hayvanların kardiyolojik kliniklerinde en sık görülen hastalıktır ve genellikle KV hastalığın son evresinde görülür (Turgut vd., 2017). KY hastalarının çoğunda miyokardiyal disfonksiyon vardır. İnsanlarda yaygın nedenler arasında mitral yetersizliğinden kaynaklanan kas hasarı veya kaybı, hipertansif (pulmoner/sistemik) kardiyomiopati, ateroskleroz, diyabetik kardiyomiopati, hipertansiyondan kaynaklanan artmış vasküler direnç ve art yük ve atriyal fibrilasyon gibi taşiaritmilerden kaynaklanan artmış kalp hızı yer almaktadır (Jessup vd., 2009; Bell vd., 2015). Günümüzde KY, ventrikül dolumunu ve ejeksiyonunu bozan yapısal ve işlevsel kardiyak bozuklukların sonucu olarak kabul edilmektedir ve genel olarak şu şekilde sınıflandırılmaktadır: (1) diyastolik kalp yetmezliği, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY (HF/pEF), (2) sistolik kalp yetmezliği, düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (HF/rEF). nemli olarak, HF/pEF tüm KY hastalarının yaklaşık %50'sini oluşturmakta ve prevalansı yaşlılarda daha yüksek orandadır (Jugdutt, 2010; Willems vd., 2017; Turgut vd., 2017) (Tablo 2).

Tablo 2.

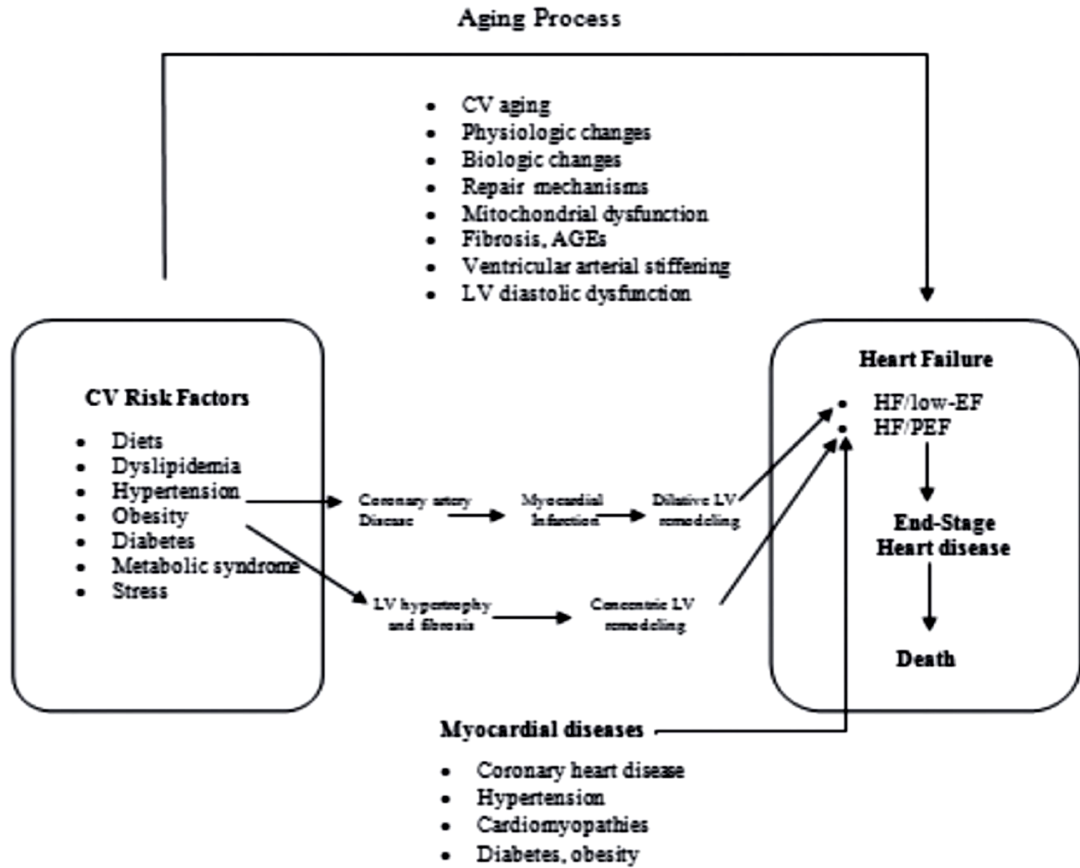
Geriatrik Köpeklerde KY'ye Neden Olan En Yaygın Hastalıklar

- Mitral yetersizliği; kapak hastalıkları, DCM
- Hipertansif (pulmoner/sistemik) kardiyomiopati
- Ateroskleroz
- Diyabetik kardiyomiopati (hiperlipidemi, Tip 2 diyabet)

Kalp yetmezliği (KY, HF), köpeklerde önemli bir sağlık yüküdür ve yaşlı köpeklerde özellikle önemli bir sorundur. Bu, küçük hayvanların kalp-solunum kliniklerinde en sık görülen bozukluktur ve genellikle bir KVH sürecinin son aşamasıdır (şekil 1). Kalp debisinde ve ventriküler dolumunda ilerleyici azalma ile karakterizedir (Jugdutt, 2008; Turgut, 2017).

Şekil 1.

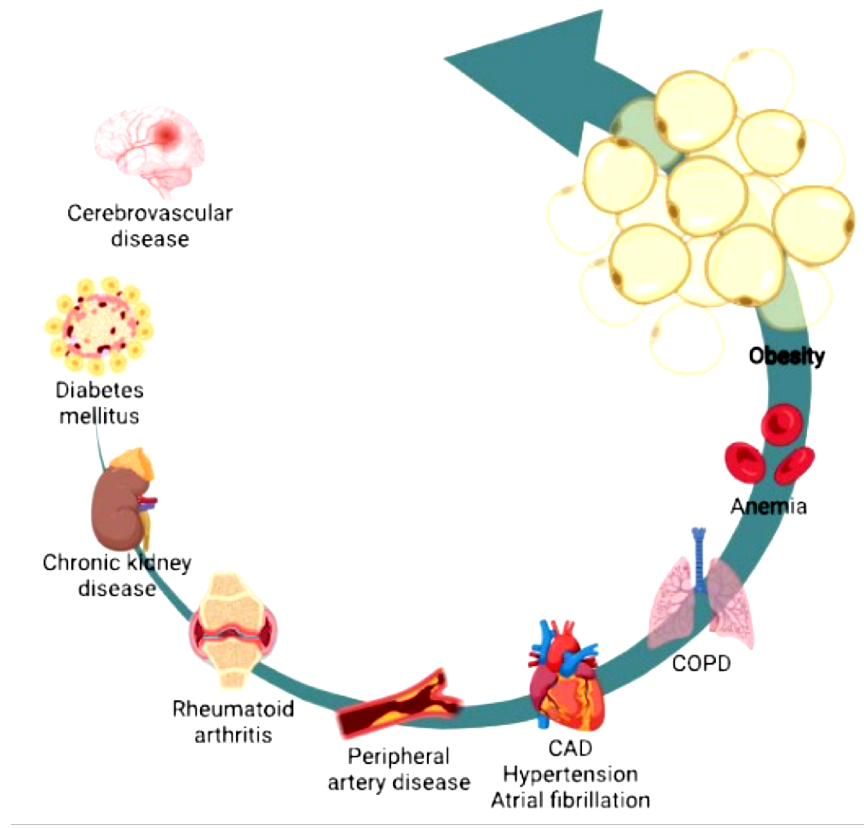
Kalp Yetmezliği, Yaşlanma ve Kardiyovasküler Hastalık Sürekliliği. Kalp Yetmezliği, Yaşlanmaya Paralel Olarak Ortaya Çıkan, Sakatlığa ve Nihai Ölüme Yol Açan Bir Hastalık Süreci İçinde İlerleyici Bir Bozukluk Olarak Düşünülebilir. AGE: Advanced Glycation End Product; CV: Cardiovascular; EF:Ejection Fraction; HF: Heart Failure; LV: Left Ventricular; Pef: Preserved Ejection Fraction.



Son yıllarda insanlarda KY tedavisindeki büyük ilerlemelere rağmen, KY'de komorbidite yükü yüksek olmaya devam etmektedir ve sonucu büyük ölçüde etkiler. Obezite ön plana çıkan bir komorbidite olarak karşımıza çıkmaktadır ve önlenmesi ve tedavisi için çaba sarf edilmelidir (Screever vd., 2023) (Şekil 2).

Şekil 2.

Kalp Yetmezlikli Hastalarda 2002'ye Göre 2017'de Komorbiditelerin Prognostik Önemi (Screever Vd., 2023).



KY'nin Tanımı

Köpeklerde ve insanlarda KY tanımları, belirti ve bulguları vurgulayan klinik bir sendroma dayanmaktadır (Jessup, 2009; Turgut, 2017). Kısaca, KY sendromu bir üçlüden oluşur;

Tipik semptomlar; egzersiz intoleransı, halsizlik, kilo kaybı, kronik öksürük, periferik ödem, ortopne, senkop, iştahsızlık. Tipik belirtiler; taşiritmi, taşipne, pulmoner raller, asit, plevral efüzyon, artmış juguler venöz basınç, hepatomegali. Yapısal ve işlevsel anormalliğin nesnel kanıtı; kardiyomegali, kardiyak üfürümler, anormal ekokardiyogram veya yüksek atriyal natriüretik peptid belirteç seviyesi.

Patofizyoloji

Çoğu KY hastasında miyokard disfonksiyonu vardır. Yaygın nedenler arasında mitral yetersizliğinden kaynaklanan kas hasarı veya kaybı, hipertansif

(pulmoner/sistemik) kardiyomiyopati, ateroskleroz, diyabetik kardiyomiyopati, hipertansiyondan kaynaklanan artmış vasküler direnç ve ardyük ve atriyal fibrilasyon gibi taşiaritmilerden kaynaklanan artmış kalp hızı yer alır (Dickstein vd., 2008; Jessup, 2009; Bell vd.,2015; Turgut, 2017).

Erken kardiyolo-dolaşım, hemodinamik ve kardiyolo-renal KY modelleri, azalmış pompa fonksiyonu, kalp debisi ve renal kan akışını ve artan periferik vazokonstriksiyonu vurgulamış ve diüretikler, inotropolar ve vazodilatörlerin kullanılmasının gerekçesini sağlamıştır (Mann, 2008).

Daha sonra, nörohumoral model asemptomatik KY'nin semptomatik KY'ye gelişimini ve ilerlemesini vurgulamıştır. Bu yapıda hasar, kısa vadede LV fonksiyonunu koruyan adrenerjik sinir sistemi (ANS), renin- anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ve sitokin sistemlerinin aktivasyonuna ve uzun vadede maladaptif LV yeniden şekillenmesi ve kötüleşen KY ile ikincil hasara yol açar. Bundan sonra, LV yeniden şekillenmesi şiddetlidir ve bozulmuş iyileşme yaşlılarda yeniden şekillenmeyi daha da kötüleştirebilir (Bujak vd.,2008; Mann, 2008).

KY'nin ilerlemesi sırasında ANS aktivasyonu norepinefrinin azalması (tükenme fenomeni nedeniyle) ve geri alımıyla sonuçlanacak şekilde azalırken, RAAS aktivasyonu devam eder. Nörohumoral model aldosteron salgılanmasını ve katekolamin salınımını sağlarken, AT2 aktivasyonu vazodilatasyona, hücre büyümesinin inhibisyonuna, natriürezise ve bradikinin salınımına yol açar. KY'de AT1'in AT2 reseptörlerine oranı azalır. Anjiyotensin II'nin sürekli ekspresyonu kardiyak ve renal fibrozise (kısmen aldosteron artışı yoluyla), kardiyak hipertrofiye ve maladaptif kardiyak ve vasküler yeniden şekillenmeye yol açar. Aldosteron, KY'de ACE inhibitörleri, ARB'ler, aldosteron antagonistleri ve β -blokerlerin kullanım gerekçesidir (Mann, 2008).

RAAS'ın ana efektör molekülü olan anjiyotensin II'nin çoğu ACE'ye bağlı yolla oluşurken, anjiyotensin II renin ve ACE'den bağımsız yollarla da üretilebilir. Anjiyotensin II, anjiyotensin II tip 1 (AT1) ve anjiyotensin II tip 2 (AT2) reseptörleri aracılığıyla etki eder. Baskın alt tip damar sisteminde AT1 ve miyokardda AT2'dir; AT1 sinirlerde ve AT2 fibroblastlarda ve interstisyumda lokalize olur. AT1 aktivasyonu vazokonstriksiyona, hücre büyümesine yol açar, ayrıca norepinefrin geri alımının engellenmesine ve KY'nin kötüleşmesine yol açar (Jugdutt, 2006; Mann, 2008; Bell vd., 2015; Turgut, 2017).

Kalp Yetmezliğinin Sınıflandırılması

Amerikan Kardiyoloji Koleji'nden uyarlanan yeni ACVIM (American College of Veterinary Internal Medicine) kalp hastalığı sınıflandırması, A'dan D'ye kadar bir kategorizasyon şeması kullanmaktadır. KY riski olan ancak yapısal değişiklikler veya semptomlar olmayan evre A; yapısal değişiklikler olan ancak belirti veya semptomlar olmayan evre B; yapısal değişiklikler ve önceki veya mevcut semptomlar olan evre C; özel müdahaleler gerektiren ciddi refrakter KY olan evre D (Atkins vd., 2009; Petrič, 2015; Turgut, 2017).

Kalp yetmezliği (KY), klinik pratikte kardiyologlar için zor bir problemdir. Hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen yüksek insidans, yüksek yeniden yatış oranları ve yüksek mortalite özelliklerine sahiptir (Yancy vd., 2017). Sol ventrikül fonksiyonuna bağlı olarak KY, azalmış ejeksiyon fraksiyonlu KY (sistolik KY olarak da bilinen HF reduced EF=HF_rEF) ve preserved (korunmuş) ejeksiyon fraksiyonlu KY (diyastolik KY olarak da bilinen HF preserved EF=HF_pEF) olarak ayrıca kategorize edilebilir. Bu sınıflandırma, farklı altta yatan etiyolojiler, demografik özellikler, komorbiditeler ve tedavilere verilen yanıtlar nedeniyle klinik için gereklidir (Ponikowski vd., 2016). HF_pEF, ventriküler sertliğin artması veya ventriküler gevşemenin azalması nedeniyle dolumu bozan bir miyokardiyal süreci ifade eder (Pfeffer vd., 2019). Hem HF_pEF hem de HF_rEF'de, kardiyak fibroblastların aktivasyonu ve miyofibroblast oluşumu, uyumsuz yeniden şekillenmeye ve ilerleyici kardiyak fonksiyonel düşüşe katkıda bulunur (Gibb vd., 2020). Moleküler düzeyde çok sayıda profibrotik faktör tanımlanmıştır ve kardiyak fibroblast aktivasyonu için gen ekspresyon programlarını düzenler (Sweeney vd., 2020; Deng vd., 2021). Bununla birlikte, HF_pEF'den HF_rEF'e patojenik gelişimde kilit bir sürücü olarak kardiyak fibroblast aktivasyonuna çok daha az vurgu yapılmaktadır. HF_pEF ve HF_rEF arasındaki temel fark, HF_pEF'in (korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği) diyastolik faz sırasında sol ventrikül düzgün şekilde dolmadığında, HF_rEF'in (düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği) kalp kasları sıkışmadığında meydana gelmesidir.

Ejeksiyon fraksiyonu, her kasılma sırasında sol ventrikül tarafından ne kadar kan pompalandığını ifade eder. Kalp durumunuzu ortaya çıkarabilen ve kalp yetmezliği teşhisine yardımcı olan bir ölçümdür. Diyastolik kalp yetmezliği veya HF_pEF ve sistolik kalp yetmezliği veya HF_rEF, ejeksiyon fraksiyonu ile ilgili iki tip kalp yetmezliğidir. Sol ventrikül diyastol sırasında düzgün bir şekilde dolmadığında,

HFpEF oluşur. Sol ventrikül sistol sırasında vücuda yeterli miktarda oksijen açısından zengin kan pompalayamadığında, HFrEF oluşur. Daha sağlıklı ejeksiyon fraksiyon aralığı %50 ila %70 arasında, %75'in üzerinde ise hipertrofik kardiyomyopatiyi gösterir. %40 ile %49 arasında değişiyorsa kalp yetmezliği gelişimini gösterir. Ağır kalp yetmezliklerinde ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altına iner (Simmonds vd., 2020).

Son zamanlarda, geriatric köpeklerde KY'nin, ventriküler dolum ve ejeksiyonu bozan yapısal ve fonksiyonel kardiyak bozuklukların bir sonucu olduğu kabul edilmektedir ve genel olarak şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

- a. Sistolik kalp yetmezliği (SKY), düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (HF/rEF).
- b. Diyastolik kalp yetmezliği (DKY), korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY (HF/pEF).

Daha da önemlisi, HF/pEF tüm KY hastalarının yaklaşık %50'sini oluşturması ve yaşlılarda prevalansının daha yüksek olmasıdır (McCullough vd., 2005; McDonald, 2008).

KY Tedavisi

KY, öncelikle yaşlıların bir bozukluğu olmasına rağmen, özellikle yaşlı hastalarda ve geriatric köpeklerde KY'nin randomize klinik çalışmalarından (RCT'ler) elde edilen kanıta dayalı veriler eksiktir. Daha sıklıkla ilaçların patofizyolojik mantığa göre seçilmesi gerekir. Zarar vermemek için doz ayarlaması gereklidir (Bell vd.,2015; Turgut, 2017).

HFrEF için tedaviler

KY/düşük EF için tedaviler: İnsanlarda, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-I'ler) veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler), β -blokerler ve aldosteron antagonistleri ve ACE inhibitörlerine veya nitratlara toleransı olmayan hastalarda hidralazin-nitrat kombinasyonu ile mortalite ve morbidite faydaları bildirilmiştir. Semptom kontrolü ve morbiditeye yönelik tedaviler arasında diüretikler ve digoksin bulunmaktadır (Bonow vd., 2011; Petrič, 2015).

ACVIM panelistleri tarafından KY'li köpekler için en yaygın ve önerilen tedavi furosemid, ACE-I, pimobendan'dır. Aşağıdaki ilaçlar için bir fikir birliğine varılmamıştır ancak birçok kardiyolog diüretik, potasyum tutucu ve muhtemelen anti-fibrotik özellikleri nedeniyle spironolakton, hız kontrolü için digoksin,

ventriküler hızı veya ventriküler aritmileri kontrol etmek için atriyal fibrilasyon vakalarında beta adrenerjik blokerler kullanılmaktadır. Kullanılabilecek ve bazı veteriner hekimler tarafından kullanılan diğer ilaçlar amlodipin (0,1 mg/kg q12 saate kadar, titre edilmeli ve kan basıncı izlenmelidir), hidroklorotiazid (2-4 mg/kg q12 sa) ve furosemid yerine torsemiddir (0,2 mg/kg q12-24 sa). Bu son üç ilaç genellikle dirençli kalp yetmezliği vakaları için ayrılmıştır (Atkins & Häggström, 2012; Petrič, 2015).

D1 ve D2 sınıfı köpeklerde konjestif ve/veya düşük debili kalp yetmezliğinin klinik belirtileri vardır. Genellikle plevral veya abdominal sentez, oksijen ve hemşirelik bakımına ihtiyaç duyarlar. Öksürük baskılayıcılar, bronkodilatörler, sildenafil gibi diğer ilaçlar eklenebilir, ancak bunlar üzerinde bir fikir birliğine varılmamıştır (Atkins & Häggström, 2012; Petrič, 2015).

ACE İnhibitörleri. ACE-İ'ler KY farmakoterapisinde ilk seçenektir. Randomize klinik çalışmalara (RKC) dayanarak KY semptomlarının varlığına bakılmaksızın KY/düşük EF'li (yani EF <%40) hastalarda önerilmektedir (Giles vd.,1989; Yusuf vd., 1991; Rydén vd., 2000; Cleland vd., 2006).

34 randomize klinik çalışmayla ilgili bir derleme makalesinde mortalite ve hastaneye yatışta azalma olduğu vurgulanmıştır. Enalapril, kaptopril, ramipril, kinapril ve lisinopril ile öncelikle ilerleyici KY'den ölümlerin azaldığı ifade edilmektedir (Garg & Yusuf, 1995). Ancak ACE-I, hastalığın C1 evresinde grup tarafından fikir birliğine varılamamıştır. ACE-I (doz kullanılan ilaca göre değişir) (Enalapril 0,5 mg/kg, 1-2x/d p.o.; Benazepril 0,25-0,5 mg/kg, 1-2x/d p.o.) Class C2 ve D köpeklere verilebilir (Atkins & Häggström, 2012; Petrič, 2015; Turgut, 2017).

Randomize klinik çalışmalarda mortalite yararı sağladığı gösterilen hedef dozları kullanmak için her girişimde bulunulması gerekmesine rağmen, yaşlı hastalarda düşük dozda başlanması ve tolere edilen doza yükseltilmesi tavsiye edilir. Benzer önlemler yaşlı KY hastalarında da gereklidir (Jessup, 2009; Bell vd.,2015). Hastaların %75'inden fazlası hala optimal dozda ACE inhibitörü alamıyor. Hedef dozu tolere edemeyen yaşlı hastalarda, daha düşük bir ACE inhibitörü dozu hala faydalıdır, ancak bir β -bloker başlanmalıdır (Jessup, 2009).

Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB). ARB'ler için çoğu randomize klinik çalışmada karşılaştırmalı olarak ACE inhibitörleri kullanılmış ve hastalar β -

blokerler ve/veya diüretikler gibi diğer arka plan tedavilerini almıştır. Valsartan kalp yetmezliği çalışmasında (Val-HeFT), genel mortalite valsartan ve plasebo gruplarında benzerdi, ancak valsartan ile kombine morbidite ve mortalite daha dūřüktü (Cohn vd., 2001; Bell vd.,2015).

Val-HeFT'nin aksine, kalp yetmezliğinde kandesartan: Mortalite ve morbiditede azalmanın değerlendirilmesi (CHARM)-Bir ACE inhibitörünün üzerine kandesartan eklenmiş çalışmada ve arka plan tedavisinde birincil son noktada (hastaneye yatış veya ölüm) bir azalma görüldü (McMurray vd., 2003). CHARM-alternatif çalışmasında, ACE inhibitörünü tolere edemeyen hastalarda kandesartan kullanımı morbidite ve mortaliteyi azaltmış, ancak hastaların %7.7'sinde anjiyoödem gelişmiştir.

ACE inhibitörlerinde olduğu gibi ARB'lerde de benzer önlemler alınmalıdır (Jessup, 2009). Stabil hastalarda bir ARB'nin hedef dozuna ulaşılmadan önce bir β -bloker eklenmesi mantıklıdır.

Pimobendan. Pimobendan, miyokardiyal oksijen tüketimini artırmadan kontraktilitye artırır. Ek olarak pimobendan, sadece sistemik değil pulmoner dolaşımda da önemli olabilen fosfodiesteraz III inhibisyonu yoluyla periferik bir vazodilatör etki gösterir. Ayrıca vazodilatasyon venleri olduğu kadar arterleri de etkiler, bu nedenle ardyüğü ve önyüğü azaltması beklenir. Son olarak, bir antisitokin etkisine sahip olabilir. ACVIM panelistleri ayrıca KY'li köpeklerde 0.1-0.3 mg/kg/12 saatte bir pimobendan kullanılmasını önermektedir (Atkins & Häggström, 2012; Petri, 2015). Birçok ilaçla kombine edilebilir, örn. furosemid, ACE inhibitörleri, beta blokerler, digoksin ve amlodipin (Turgut, 2017).

β -blokerler. Randomize klinik çalışmaların çoğunluğu, ACE inhibitörlerini içeren arka plan tedavisine bir β -bloker eklemiştir. Semptomları olan veya olmayan klinik olarak stabil evre C hastalarında bir ACE inhibitörü ve bir diüretiğe bir β -bloker eklenmesi önerilmektedir (Jessup, 2009). Bisoprolol, sürekli salınımlı metoprolol süksinat ve karvedilol için mortalite faydalarına dair ikna edici kanıtlar mevcuttur. 4617'si (%36,3) yaşlı olan 12.000'den fazla hastayı içeren beř randomize klinik çalışmalarının meta-analizi, bu üç β -blokerin mortalite açısından fayda sağladığını göstermiştir (Packer vd., 2001; Dulin vd., 2005; Bell vd.,2015). Bu nedenle β -blokerler KY/dūřük EF'li yaşlı hastalarda önerilmektedir.

KY'li köpeklerde, ventriküler hızı veya ventriküler aritmileri kontrol etmek için atriyal fibrilasyon vakalarında β -blokerler kullanılabilir (Petrič, 2015). Yaşlı hastaların kalplerindeki mitokondri, strese yanıt olarak kasılmayı veya gevşemeyi hızlandırmak için artan miktarda ATP üretmiyor gibi görünmektedir. B-adrenerjik bloke edici ajanlar, insanda egzersiz kapasitesini önemli ölçüde artırabilir.

Bu sorunlardan hangisinin yaşlanan evcil hayvan için geçerli olduğu bilinmemektedir (Hamlin, 2005).

Tolere edilen en düşük dozla başlanması ve kademeli olarak artırılması, hipotansiyon ve bradikardi riskini azaltır. Hipotansiyon ve bradikardiye hipoperfüzyon kanıtı eşlik ettiğinde (yani, ekstremitelerin soğuması veya renal veya hepatik fonksiyonun kötüleşmesi), doz azaltılmalı veya ilaç kesilmelidir (Carvedilol, 0,05-0,4 mg/kg, 1-2x/d p.o.; Atenolol, 0,2-1,5 mg/kg, 1-2x/d p.o.) (Bell vd.,2015; Turgut, 2017).

Diüretikler. KY öyküsü veya semptomları ve sıvı retansiyonu kanıtı olan hastalar sodyum kısıtlaması ve loop diüretikleri (furosemid, torsemid ve bumetanid), tiyazidler (metolazon ve hidroklortiyazid) veya aldosteron antagonistleri (spironolakton ve eplerenon) gibi diüretiklerle tedavi edilmelidir. Loop diüretikleri, böbrek fonksiyonu ciddi şekilde bozulmadıkça (kreatinin klirensi <10 mL/L) sodyum atılımını (filtrelenmiş yükün %25'i kadar) ve serbest su klirensini artırır. Tiyazidler fraksiyonel sodyum atılımını artırır (filtre edilen yükün %5-10'u kadar) ve böbrek fonksiyonu orta derecede bozulmadıkça (kreatinin klirensi <30 mL/L) serbest su klirensini azaltır (Pitt vd., 1999; Zannad vd.,2000; Matos & Glaus, 2010; Bell vd.,2015; Turgut, 2017).

ACVIM paneli, C1 köpekler için furosemid 1-4 mg/kg IV, IM veya SC bolus veya 1 mg/kg, sabit hızlı infüzyon (CRI) önermektedir; sonuncusu bolus enjeksiyona yanıt vermeyen köpekler için ayrılmıştır. Bazı durumlarda şiddetli pulmoner ödem vakalarında 4-8 mg/kg gibi daha yüksek dozlarda furosemid verilebilir; doz hayvanın böbrek durumuna, aldığı su miktarına ve yaşına bağlıdır. Solunum hızı, EKG, idrar çıkışı ve içmenin izlenmesi esastır (Matos & Glaus, 2010; Petrič, 2015; Turgut, 2017).

Furosemid (1-2 mg/kg q12 h ila 4-6 mg/kg q 8 h oral), böbrek parametrelerinin dikkatli bir şekilde izlenmesiyle Sınıf C2 ve D1, D2 köpeklere verilebilir; hafif azotemi kaçınılmazdır ve iyi tolere edilir. Diürez, daha yüksek dozaj

veya uygulama sıklığı ile artırılabilir, ayrıca dirençli vakalarda furosemid tablet yerine sahibi tarafından SQ enjeksiyonla verilebilir. Bu durumlarda, hidrokloriyazid (1-2 mg q 12-24 saat), spironolakton (0.5-2 mg/kg q 24 saat) veya torsemid (0.1 × furosemid dozu) gibi ek diüretikler eklenir (Matos & Glaus, 2010; Petrič, 2015; Turgut, 2017). Hidrokloriyazid (2-4 mg/kg q 12 saat) ve torsemid C2 köpeklerde furosemid yerine (0,2 mg/kg q 12-24 saat) kullanılabilir (Matos & Glaus, 2010; Petrič, 2015; Turgut, 2017). Diüretik kullanan hastalar yakından izlenmelidir. Doz, özellikle ortostatik hipotansiyona ve aşırı diürezden kaynaklanan renal disfonksiyona duyarlı olan yaşlılarda bireyselleştirilmelidir. Çok düşük doz sıvı retansiyonuna yol açabilir, bu da ACE inhibitörlerine yanıtı köreltebilir ve β-blokerlerin toleransını azaltabilir. Çok yüksek doz hipovolemiye, ACE inhibitörleri, ARB'ler ve/veya diğer vazodilatörlerden kaynaklanan hipotansiyona duyarlılığın artmasına ve ACE inhibitörleri veya ARB'lerden kaynaklanan böbrek yetmezliğine neden olabilir (Bell vd., 2015).

Yaşlılarda tedaviye düşük dozla başlamak ve diüretik yanıtına ve kilo kaybına bağlı olarak dozu artırmak akıllıca olacaktır. Özellikle digoksin kullanılıyorsa, aritmileri önlemek için hipokalemi ve hipomagnezemi derhal tedavi edilmelidir. Bir döngü diüretiği kullanıldığında, tek başına veya bir aldosteron antagonisti ile kombinasyon halinde bir ACE inhibitörü veya ARB, elektrolit tükenmesi riskini azaltabilir (Matos & Glaus, 2010; Petrič, 2015; Turgut, 2017).

Aldosteron Antagonistleri. RAAS'ın önemli bir yönü, sodyum tutulmasını, magnezyum ve potasyum kaybını, sempatik aktivasyonu, parasempatik inhibisyonu, miyokardiyal ve vasküler fibrozisi, baroreseptör disfonksiyonunu, vasküler hasarı ve bozulmuş arteriyel hasarı destekleyen AT1 reseptör aracılı aldosteron aktivasyonudur. Aldosteron antagonistlerinin kullanılmasının mantığı, anjiyotensin II'nin aldosteron salınımını uyararak mineralokortikoid reseptörünü aktive etmesi ve bu reseptör aktivasyonunun ACE inhibitörleri, ARB'ler ve β-blokerlerin kullanımına rağmen devam etmesidir (Pitt vd., 2003; Pitt vd., 2005; Turgut, 2017).

Aldosteron antagonistleri tipik olarak mortalite yararları için kullanılırken, diğer diüretiklerin KY'de morbidite ve mortalite üzerine uzun vadeli çalışmaları eksiktir (Pitt vd., 2003; Pitt vd., 2005). KY'li köpeklerde spironolakton, diüretik, potasyum tutucu ve muhtemelen anti-fibrotik özellikleri nedeniyle kullanılır (Matos & Glaus, 2010; Petrič, 2015; Turgut, 2017).

İki randomize klinik çalışmasından elde edilen kanıtlara dayanarak, böbrek fonksiyonunun (erkeklerde serum kreatinin $\leq 2,5$ mg/dL ve kadınlarda $\leq 2,0$ mg/dL) ve serum potasyum $\leq 5,0$ mEq/L) dikkatle izlenebilmesi koşuluyla, orta-şiddetli KY ve azalmış EF'si olan hastalarda aldosteron antagonistinin eklenmesi makul kabul edilmektedir (Jessup, 2009; Pitt vd., 1999).

Orta ila şiddetli kalp yetmezliği (EF < 35) olan hastalarda ACE inhibitörleri, β -blokerler, diüretikler ve digoksin ile arka plan tedavisine ek olarak spironolaktonu değerlendiren Konjestif Kalp Yetmezliği için Randomize Aldakton Değerlendirme Çalışması (RALES), erken tüm nedenlere bağlı mortalitede %30'luk bir azalmanın erken bulgusu nedeniyle sonlandırıldı, ancak aynı zamanda morbidite ve hastaneye yatış da azaldı (Pitt vd., 1999).

Digoksin. Bir ACE inhibitörü, β -bloker ve/veya bir diüretik ile optimal tedaviye rağmen KY semptomları devam ediyorsa digoksin eklenmesi önerilir (Jessup, 2009). Randomized Assessment of Digoxin on Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme (RADIANCE) çalışması, sinüs ritminde olan ve digoksin, diüretikler ve ACE inhibitörlerinden oluşan bir rejimde stabil olan KY hastalarında digoksinin çekilmesinden sonra kötüleşme olduğunu bildirmiştir (Packer vd., 1993).

Kalp yetmezliği olan köpeklerde hız kontrolü için digoksin (0.22 mg/m²) kullanılabilir (Petrič, 2015). Digoksinin dar bir terapötik indeksi olduğundan ve böbrekler tarafından atıldığından ve yaşlılarda böbrek fonksiyon bozukluğu ve/veya yağsız vücut kütle kaybı riski bulunduğundan, 70 yaşın üzerindeki hastalarda günlük 0.125 mg'lık düşük bir başlangıç dozu veya gün aşırı kullanılmalıdır (Jessup, 2009). Serum digoksin düzeyi klinik yararlarla ilişkili görünmese de 1 ng/mL'nin üzerindeki serum digoksin düzeyi insanlarda mortalite artışı ile ilişkilidir (Rathore vd., 2003). Bu nedenle köpekler için 1,2 ng/mL'den daha düşük bir seviye daha güvenli olabilir (Turgut, 2017).

Vazodilatörler. Üç RANDOMİZE KLİNİK ÇALIŞMALAR'ına dayanarak, ACE inhibitörü ve β -bloker tedavisine rağmen semptomlar devam ediyorsa veya hastalar ACE inhibitörlerine veya ARB'lere tolerans göstermiyorsa izosorbit dinitrat ve hidralazin kombinasyonunun eklenmesi makul kabul edilir (Jessup, 2009). Val-HeFT I, digoksin ve diüretikler (İzosorbit dinitrat 1/2-1 göbek, tüsüz ciltte ovmak) alan hafif ila şiddetli KY'li (EF < 45) erkek hastalarda izosorbit dinitrat ve

hidralazin eklenmesinin uygun olabileceğini bildirdi. Hidralazin 0.5-3 mg/kg ağızdan 12 saatte bir köpekler için) (Cohn vd., 1986; Bell vd.,2015).

Amlodipin (0.15-0.25 mg/kg SID, titre edilmesi ve kan basıncının izlenmesi gerekir) C2 ve D1 köpeklerde, özellikle böbrek yetmezliği nedeniyle yüksek tansiyonu olan olgularda kullanılabilir (Petrič, 2015; Turgut, 2017).

HF/pEF'nin medikal tedavisi

Kalp yetmezliği, HF/pEF yaşla birlikte artar ve yaşlılarda çok yaygındır (McDonald, 2008). HF/pEF' şöyle bir üçlü olarak kabul edilir (Paulus vd., 2007): (1) KY belirti ve semptomları, (2) normal veya hafif anormal LV sistolik fonksiyonu (LV EF >%50 veya LV diyastol sonu hacim indeksi <97 ml/m²) ve (3) LV diyastolik disfonksiyon kanıtı (ekokardiyografik/Doppler E/E' >15, E' < 8 cm/sn veya anormal ekokardiyografik/Doppler parametreleri ile yüksek NTproBNP konsantrasyonu >450 pmol/L) (Redfield, 2008; Turgut, 2017). HF/rEF'nin aksine, HF/pEF'li hastaların yaşlı ve hipertansif olma olasılığı daha yüksektir ve daha önce ACE inhibitörleri ve ARB'ler ile tedavi görme olasılığı daha düşüktür (Masoudi vd., 2003). Mortalite HF/rEF ile uyumludur. HF/rEF için zamanla hayatta kalma iyileşirken, HF/pEF için değişmeden kalmıştır. Yaşlılarda HF/pEF'nin başlıca nedenleri arasında LV hipertrofisi, hipertrofik kardiyomiyopati, normal EF'li aort darlığı, iskemik kalp hastalığı, idiyopatik nedenlere sahip restriktif kardiyomiyopati veya infiltratif kardiyomiyopati yer alır (Sackner-Bernstein vd., 2005). İnsanlarda sistolik disfonksiyonun, azalan preload nedeniyle diyastolik disfonksiyonun bir sonucu olduğuna inanılmaktadır (Bell vd., 2015).

Farmakolojik olmayan strateji, hipertansiyon, taşikardi ve diğer tetikleyici nedenlerin agresif kontrolü ile birlikte HF/rEF'li hastalar için olana benzer (yani günlük kilo takibi, diyet ve yaşam tarzına dikkat ve yakın tıbbi takip). Ortaya çıkan kanıtlar, egzersiz eğitiminin sonucu iyileştirdiğini (yani yaşam kalitesini iyileştirdiğini, yaşam süresini artırdığını ve semptomları azalttığını) göstermektedir (Bell vd., 2015).

Farmakolojik tedavi, küçük denemelerin sonuçları kesin olmadığı için sınırlıdır. Bugüne kadar HF/pEF hastalarında yapılan klinik deneyler mortalite açısından fayda sağlamamıştır, bu nedenle yönetim semptomların giderilmesine ve alta yatan nedenin tedavisine odaklanmıştır. Bunun ötesinde, en azından kısmen kardiyak fibrozisin zayıflamasına veya diğer anti-fibrotik stratejilere (AGE kesiciler

gibi) bağı olabilen hipertansiyonu olan hastalarda ACE inhibitörlerinin kanıtlanmış yararlı etkileri, yüksek riskli yaşlı hastalarda yararlı etkiler gösterebilir. Diyastolik kalp yetmezliği olan (Chen & Frangogiannis, 2010). Kronik kalp yetmezlikli Yaşlı insanlarda Perindopril (PEP-CHF) çalışmasında, 70 yaş üstü (ortalama: 76 yaş) hastalarda ACE inhibitörü perindopril ve HFpEF birincil son noktayı azaltmadı, ancak olay oranlarını beklenenden daha düşük ise de 1 yılda KY nedeniyle hastaneye yatışta azalmaya yönelik bir eğilim vardı (Cleland vd., 2006).

Hafif-orta şiddette KY ve LV EF'si %40'tan fazla olan hastalarda yapılan CHARM-Preserved çalışmasında, standart tedaviye ek olarak ARB kandesartanın mortalite açısından hiçbir faydası olmamıştır; Kandesartan grubundaki hastaların %22'si ve plasebo grubundaki hastaların %24'ü birincil son noktaya (kardiyovasküler ölüm veya KY nedeniyle hastaneye yatış) ulaştı (Yusuf vd., 2003).

Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda İrbesartan ve Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonu Çalışmasında (I-PRESERVE), 60 yaş ve üstü (ortalama: 72 yaş) 4128 hastada ARB irbesartan hiçbir fayda sağlamadı (Massie vd., 2008).

Digitalis Investigation Group (DIG) çalışmasının bir alt çalışmasında digoksin, KY nedeniyle hastaneye yatış veya kardiyovasküler mortalitenin birincil son noktasını değiştirmede (Ahmed vd., 2006).

Özet olarak, HFpEF için spesifik tıbbi tedavi eksiktir. HFpEF tedavisi için güncel öneriler şunları içerir (Jessup, 2009; Bell vd.,2015): (a) sistolik ve diyastolik hipertansiyonun kontrolü, (b) atriyal fibrilasyonu olan hastalarda ventriküler hızın kontrolü, (c) pulmoner konjesyon ve periferik diüretiklerle ödemin giderilmesi, (d) koroner arter hastalığı ve koroner revaskülarizasyon ile gösterilebilir miyokardiyal iskeminin tedavisi, (e) atriyal fibrilasyonu olan hastalarda sinüs ritminin restorasyonu ve idamesi, (f) seçilmiş hastalarda digoksin kullanımı.

Diğer HF Tedavileri

Supraventriküler Aritmiler. HFpEF ve HFrEF'li her ikisi hasta da atriyal fibrilasyon ve diğer supraventriküler aritmiler geliştirir (Fuster vd., 2006). Supraventriküler taşiaritmilerin zararlı etkileri şunlardan kaynaklanır: (1) ventriküler doluma atriyal katkının kaybı, (2) artan miyokardiyal oksijen ihtiyacı ve azalan perfüzyon, (3) bozulmuş kasılma ve gevşeme, (4) atriyumda kanın durması trombüs oluşumu ve emboli, (5) sürekli taşikardiden kardiyomiyopati gelişimi (Jessup, 2009).

Atriyal fibrilasyon en yaygın tedavi edilebilir supraventriküler veya atriyal aritmidir. Egzersiz kapasitesinde azalmaya yol açar ve uzun vadeli prognozu kötüleştirir. Atriyal fibrilasyon, KY'ne yol açan atriyal fibrilasyonu doğurur. Ayrıca yaşlılarda daha sık görülür (Maisel & Stevenson, 2003).

KY hastalarında tedavinin iki önemli yönü, hız ve/veya ritim kontrolü ve tromboembolizmin önlenmesidir. Amaç, ventriküler hızı istirahatte 80-90 vuru/dk'nın altına ve orta derecede egzersizle 110-130 vuru/dk'nın altına düşürmektir (Jessup, 2009).

Digoksin atriyoventriküler yavaşlamada daha etkilidir.

Egzersiz sırasında olduğundan daha fazla dinlenme halinde AV iletimi. β -blokerler egzersiz sırasında digoksinde daha etkilidir. Hız kontrolü için digoksin ve β -blokerlerin kombinasyonu daha etkili olabilir. β -blokerler KY'ni kontrol edemediğinde veya kontrendike olduğunda, amiodaron (7-14 gün boyunca 12 saatte bir 10 mg/kg veya 7-14 gün boyunca 24 saatte bir 10-15 mg/kg, 5-7.5 mg/kg oral q 24 h köpekler için) kullanılabilir. Farmakoterapi kalp hızını kontrol edemezse, AV düğümü ablasyonu endikedir. İskemi, hipotansiyon anjina veya KY hastalarında hızlı hızın tedaviye yanıt vermediği durumlarda R dalgalı senkronize kardiyoversiyon önerilir (Fuster vd., 2006).

Atriyal fibrilasyonu olan tüm hastalarda, ilişkili embolik riskle birlikte yüksek nöks oranı nedeniyle sinüs ritminin düzelip düzelmediğine bakılmaksızın antikoagülasyon sürdürülmelidir (Turgut, 2017).

Ventriküler Aritmiler, Ani Ölüm. Hem HFpEF hem de HFrEF'li hastalarda ventriküler aritmiler ve ani ölüm gelişebilir. Ani ölüm iki ana nedenden kaynaklanabilir: (1) aritmiler, genellikle sürekli olmayan veya sürekli ventriküler taşikardi (VT) gibi ventriküler taşiaritmiler, ancak daha az sıklıkla özellikle evre D KY'de bradikardi ve nabızsız supraventriküler ritimler, (2) ACS ile iskemi ve akut MI, elektrolit dengesizliği ve pulmoner ve sistemik emboli dahil vasküler olaylar (Jessup, 2009).

Ek olarak, genişlemiş LV yeniden şekillenmesi olan HFrEF hastaları, pompa arızasından ani olmayan ölümün yanı sıra VT (sürekli olmayan veya sürekli) ve ani ölüm geliştirmeye yatkındır (Jessup, 2009).

Miyokardiyal iskemi veya diğer geri dönüşlü faktörler için kesin tedavi, polimorfik VT, sürekli olmayan VT ve ventriküler fibrilasyon gibi taşiaritmilerin

tekrarını önleyebilir. Lidokain (2 mg/kg i.v. 1-2 dakikada (10 dakikada 8 mg/kg'a kadar 2 mg/kg boluslar halinde tekrar) veya 0.8 mg/kg/dak i.v. infüzyon (en fazla 8 mg/kg)), β -blokerler (Hjalmarson vd., 2000; Packer vd., 2001) ve aldosteron antagonistleri (Pitt vd., 2003; Pitt vd., 2005) KY/düşük EF hastalarında ani ölümleri azaltabilir.

Ek olarak, antiaritmik ilaçların negatif inotropik etkileri, HFrEF hastalarında KY'yi ağırlaştırabilecekleri ve ciddi aritmi riskini artıracakları için endişe vericidir (Turgut, 2017).

Daha da önemlisi, insanlarda sürekli aritmileri sonlandıran implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör (IKD) cihazları bu gruptaki ani ölümü daha da azaltabilir. Bu nedenle IKD'ler yaşamı tehdit eden taşiaritmileri olan ve bunun dışında prognozu iyi olan tüm hastalar için önerilmektedir (Jessup, 2009).

D dönemindeki HFrEF 'li hastalarda sıklıkla (%33'te) 0,12 sn'den daha uzun bir QRS süresi ve LV dissenkronisi veya LV serbest duvarının gecikmiş aktivasyonu vardır. Ventriküler dissenkronisi, KY hastalarında artan mortalite ile ilişkilidir. Daha önce biventriküler pacing olarak bilinen kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT), atriyal senkronize biventriküler pacing kateterlerinin yerleştirilmesiyle ventriküler atımı yeniden koordine eder, böylece senkronizasyon bozukluğunu ortadan kaldırır (Jugdutt, 2009). CRT ayrıca sekonder mitral yetersizliğini de azaltabilir.

Diğer Hususlar

Hastanede yatan evre C/D KY hastaları tromboembolik komplikasyonlar açısından yüksek risk altındadır ve kontrendike olmadıkça intravenöz fraksiyone olmayan heparin (Heparin sodyum: 300-500 IU/kg i.v. (yükleme dozu), ardından 100-300 IU/kg s.c. q6-8 saat) veya düşük molekül ağırlıklı heparin (Dalteparin: 100-150 IU/kg s.c. q8 saat) ile profilaktik antikoagülasyon almalıdır. Önceden embolik olayları olan veya paroksizmal veya persistan atriyal fibrilasyonu olan KY hastalarında warfarin makuldür (Geerts vd., 2004).

Dirençli Son Evre KY'nin Cerrahi Tedavisi (Evre D)

Ventriküler destek cihazları (VAD), kardiyak transplantasyon, total yapay kalpler, koroner arter baypas greftleme (CABG) ile miyokardiyal vaskülarizasyon ve

mitral kapak onarımı veya replasmanı, insanda kanıtlanabilir miyokardiyal canlılığı olan evre D hastalarda faydalıdır(Jugdutt, 2009; Bell vd.,2015).

Şiddetli mitral yetersizliği olan köpekler, şu anda var olan tüm farmakolojik seçeneklerle bile kötü prognoza sahiptir (Borgarelli vd., 2012). Kardiyopulmoner baypas tekniklerindeki son gelişmeler, küçük cins köpeklerde kullanılmasını sağlamıştır. Protez kapaklar söz konusu olduğunda, kapağın boyutunu eşleştirmek ve trombozu yenmek, uzun vadeli prognoz için esastır. Son zamanlarda, ciddi miksomatoz mitral kapak hastalığı olan hastalarda uzun süreli sağkalım sağlayan anuloplasti ve kordal replasman ile mitral kapak onarımı için başarılı teknikler kullanılmıştır. Maliyetler ve kullanılabilirlik, bu seçeneğin en önemli dezavantajlarıdır (Kanemoto vd., 2010; Uechi, 2012).

Sonuç

Yaşlanma süreci, ilerleyici KY'ye yol açan bir dizi fizyolojik ve biyolojik değişikliklerle sonuçlanır. Neredeyse herhangi bir KVH, HF'ye yol açabilir. Geriatrik köpeklerde KY, ventriküler dolun ve ejeksiyonu bozan yapısal ve fonksiyonel kardiyak bozuklukların sonucu olarak kabul edilir ve geniş bir şekilde sınıflandırılır: Diyastolik kalp yetmezliği, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu (HFpEF) KY olarak tanımlanır, sistolik kalp yetmezliği düşük ejeksiyon fraksiyonlu (HF/düşük EF) HF olarak da bilinir. Daha da önemlisi, KY/PEF tüm KY hastalarının yaklaşık %50'sini oluşturur ve prevalansı yaşlılarda daha yüksektir.

İnsanlarda, hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-I'ler) veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler), β -blokerler ve aldosteron antagonistleri ve hidralazin-nitrat kombinasyonu ile HFREF için mortalite ve morbidite yararları bildirilmiştir. ACE inhibitörlerine veya nitratlara karşı toleranssız. Semptom kontrolü ve morbidite yararına yönelik tedaviler arasında diüretikler ve digoksin bulunur. ACVIM panelistleri tarafından KY'li köpekler için en yaygın ve önerilen tedavi furosemid, ACE-I, pimobendandır. Farmakolojik tedavi, küçük denemelerin sonuçları kesin olmadığı için sınırlıdır. Bugüne kadar HFpEF hastalarında yapılan klinik deneyler mortalite açısından fayda sağlamamıştır, bu nedenle yönetim semptomların giderilmesine ve altta yatan nedenin tedavisine odaklanmıştır.

Komorbitler

Kronik kalp yetmezliği (KY)'ne sıklıkla eşlik eden komorbiditeler, morbidite ve mortalitenin artmasına ve yaşam kalitesinin bozulmasına katkıda bulunur. Neredeyse her kronik KY hastasının en az bir komorbiditesi vardır (Van Deursen vd., 2014; Van der Wal vd., 2017). Komorbiditeler yaygındır, KY'yi ağırlaştırır, tedaviyi zorlaştırır ve toplam KY yükünü artırır (Turgut vd., 2018).

İnsanlarda hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite, hiperlipidemi ve metabolik sendrom gibi komorbiditeler KY hastalarında yaygındır ve klinik sonuçları etkiler (Ather vd., 2012). İlginç bir şekilde, bu komorbiditeler genel popülasyonda vaka KY gelişimi ile ilişkili olsa da yerleşik KY hastalarında klinik sonuçlara katkıda bulunan rolleri öngörülebilir değildir ve yönetimleri oldukça zordur (Marín-García, 2010; Bozkurt vd., 2016).

Kardiyorenal Sendrom

Böbrek fonksiyon bozukluğu hem prevalans hem de klinik sonuçla ilişkisi açısından kronik KY'deki en önemli komorbiditedir (Van Deursen vd., 2014; Ponikowski vd., 2016). Dahası, kronik KY ve böbrek fonksiyon bozukluğu birçok ortak risk faktörüne sahiptir (örn. diabetes mellitus, dislipidemi ve hipertansiyon). Kronik KY ve böbrek fonksiyon bozukluğu arasındaki güçlü ilişki kardiyorenal sendrom olarak adlandırılmıştır. Böbrek fonksiyon bozukluğu prevalansı HFpEF ve HFrEF arasında benzer görünmektedir (Van Deursen vd., 2014; Van der Wal vd., 2017; Babyak vd., 2017).

Anemi ve Kalp Yetmezliği

Anemi, son on yılda önemli bir komorbidite olarak kabul edilmiştir. Tanım farklılıkları nedeniyle, prevalans endeksleri insanlarda %4 ile %61 arasında değişmektedir (Groenveld vd., 2008). Kronik KY hastalarında anemi, bağımsız olarak bozulmuş kardiyak fonksiyon, daha kötü klinik durum ve artmış mortalite ile ilişkilidir (Klip vd., 2015). Kronik KY'de aneminin patofizyolojisi çoğu hastada multifaktöriyeldir. Demir eksikliği (hem mutlak hem de fonksiyonel), kronik KY hastalarında ~%50 prevalans ile anemi gelişimine önemli bir katkıda bulunur. Anemiyle ilişkili diğer önemli etiyolojik faktörler arasında dekompanse KY hastalarında sıvı retansiyonuna bağlı hemodilüsyon, eritropoietin (EPO) sentezinde azalmaya neden olan böbrek fonksiyon bozukluğu ve endojen EPO direncine bağlı

kemik iliği fonksiyon bozukluğu yer almaktadır. (Van der Wal vd., 2017; Radakovich vd., 2017).

Hipertansiyon ve Kalp Yetmezliği

Hipertansiyon dünya çapında bir salgındır; birçok ülkede 60 yaş üstü nüfusun %50'sinde hipertansiyon vardır. Hipertansiyon prevalansı, antihipertansif ilaçların kullanımının yaygınlaşmasına rağmen giderek artmaktadır (Fields vd., 2004). Hipertansiyonun diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir (Bozkurt vd., 2016). KY hastalarının %75'inin daha önce yüksek kan basıncına sahip olduğu belirlenmiştir (Turgut vd., 2018). Normotansiflerle karşılaştırıldığında hipertansiflerde KY gelişimi için tehlike oranları erkeklerde 2 kat, kadınlarda ise 3 kat daha yüksektir (Bozkurt vd., 2016).

Diabetes Mellitus ve Kalp Yetmezliği

Diabetes mellitus (DM), tüm kronik KY hastalarının yarısına kadarında mevcuttur (Van Deursen vd., 2014). Diyabet ve insülin direnci, KY gelişimi için risk faktörleridir. Diyabetin, diyabetik kardiyomiyopatiye neden olarak koroner arter hastalığından bağımsız KY'ye de yol açabileceği artık kabul edilmektedir (Van der Wal vd., 2017). KY, 65 yaş üstü diyabetli kişilerde daha yaygın olarak teşhis edilmiştir (Turgut vd., 2018). DM'nin patofizyolojik sonuçları temel olarak glisemik düzensizliğe dayanır ve mitokondriyal disfonksiyon, (mikro) vasküler hastalık ve oksidatif stresi içerir (Lam, 2015). DM ve KY arasında çift yönlü bir ilişki olduğuna inanılmaktadır, çünkü KY de DM gelişimine zemin hazırlamaktadır (Van der Wal vd., 2017).

Metabolik Sendrom ve Kalp Yetmezliği

Metabolik sendrom, yüksek glikoz, hipertansiyon, merkezi obezite ve dislipidemileri, yani hipertrigliseridemi ve düşük yüksek yoğunluklu lipoproteini içeren bir risk faktörleri kümesi oluşturmaktadır. Sendromun altında yatan neden tam olarak anlaşılamamış olsa da insülin direnci ve merkezi obezitenin kilit bir rol oynadığı düşünülmektedir (Alberti vd., 2009). KY prevalansı, metabolik sendromun bileşenlerinin sayısı ile artmaktadır (Bozkurt vd., 2016). Metabolik sendrom, KY gelişme riskini >3 kat artırmıştır (Ingelsson vd., 2006; Bozkurt vd., 2016; Turgut vd.,

2018). Türkiye'de yapılan küçük bir KY/düşük EF çalışmasında prevalans %51 olarak bildirilmiştir (Karadağ & Akbulut, 2009). Çalışmalar, kadınlarda metabolik sendrom prevalansını erkeklerden daha yüksek bulmuştur. EF'yi kısıtlamayan 2 çalışmada, HFpEF prevalansı metabolik sendromu olanlarda daha yüksek bulunmuştur. (Bozkurt vd., 2016). Bununla birlikte, şu anda patogenetik mekanizmalar ve hastalık ilişkileri ve kilo kaybının sonuçları açısından köpekler için sağlık açısından önemi bilinmemektedir ve değerlendirilmesi gerekmektedir (Montoya-Alonso vd., 2017).

Obezite ve Kalp Yetmezliği

Obezite, vücutta aşırı miktarda yağ dokusu birikmesi olarak tanımlanır ve refakatçi hayvanlarda en sık görülen beslenme bozukluğudur. Obezite genellikle ya aşırı diyet alımının ya da yetersiz enerji kullanımının bir sonucudur, bu da pozitif enerji dengesi durumuna neden olur (German, 2006). Son çalışmalar, KY hastalarının %29 ila %40'ının aşırı kilolu ve %30 ila %49'unun obez olduğunu ve HFpEF hastalarında obezite prevalansının HFrEF hastalarına kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir (Kapoor & Heidenreich, 2010; Bozkurt vd., 2016; Turgut vd., 2018).

Obezitenin köpeklerin sağlığı ve uzun ömürlülüğü üzerinde zararlı etkileri vardır. Ayrıca, farklı çalışmalar, insan tıbbında olduğu gibi, köpek popülasyonunda da aşırı kilo/obezite prevalansının artmakta olduğunu göstermektedir (McGreevy vd., 2005). İspanya'nın incelenen obezojenik bölgesinde, köpeklerde obezite ve obeziteye bağlı metabolik hastalık prevalansının sırasıyla %40 ve %22'ye ulaştığı gösterilmiştir (Montoya-Alonso vd., 2017).

Hiperlipidemi ve Kalp Yetmezliği

Hiperkolesterolemi kardiyovasküler hastalık için iyi bilinen bir risk faktörü olmasına rağmen, KY hastalarında hiperkolesterolemi prevalansı nispeten düşüktür (Van der Wal vd., 2017). Genel popülasyonda ve aterosklerotik KV hastalığı olan hastalarda, hiperkolesteroleminin mortalite, kardiyovasküler olaylar ve KY gelişimi dahil olmak üzere daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğu sürekli olarak gösterilmiştir (Kannel & Belanger, 1991). Buna karşılık, yerleşik KY hastalarında, çeşitli analizler kolesterol seviyeleri ile sonuç arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir. Yani, düşük kolesterol seviyelerinin bağımsız olarak artmış mortalite ile ilişkili olduğu ve

daha yüksek kolesterol seviyelerinin sağkalımda iyileşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kronik KY hastalarında bu ters ilişki, iskemik ve iskemik olmayan kökenli KY hastalarında, insanda toplam kolesterol için 190 ila 200 mg/dL'lik bir kesim ile gösterilmiştir (Afsarmanesh vd., 2006). Düşük kolesterol seviyelerinin KY hastalarının kötü sonuçlarında nedensel bir rol oynayıp oynamadığı veya düşük kolesterol seviyelerinin yalnızca ilerlemiş bir hastalık durumunu yansıtır yansıtmadığı şu anda belirsizdir. Ayrıca, doğuştan düşük kolesterol ile tedavi sonucu düşük kolesterol arasında bir fark olup olmadığı sorusu da cevapsız kalmaktadır (Bozkurt vd., 2016).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve Kalp Yetmezliği

KOAH ve KY'nin eş zamanlı olarak ortaya çıkması muhtemeldir. Tüm kronik KY hastalarının %50'sinde COPD vardır ve bu oran genel nüfusa kıyasla yedi kata kadar daha yüksektir (Van der Wal vd., 2017; Miller vd., 1989). Olası patofizyolojik mekanizmalar sigara, kronik düşük dereceli enflamasyon, hipoksi, oksidatif stres, sistemik enflamasyon ve insanda sempatik sinir sistemi disfonksiyonudur. Ayrıca, kardiyomegali, pulmoner ödem, interstisyel fibrozis ve solunum kas zayıflığına bağlı uzun hacim azalması da her iki hastalığın muhtemel patofizyolojik ve ortak belirleyicileridir (Hawkins vd., 2013). Ayrıca KY, KOAH'lı hastalarda gözlemlendiği gibi pulmoner kan basıncındaki artıştan kaynaklanabilir veya kötüleşebilir (Sinden & Stockley, 2010; Van der Wal vd., 2017; Turgut vd., 2018).

Bilişsel İşlev Bozukluğu ve Kalp Yetmezliği

Kronik KY hastalarının yarısından fazlasında bilişsel işlev bozukluğu görülmektedir (Dodson vd., 2013; Van der Wal vd., 2017). Kronik KY'de bilişsel işlev bozukluğunun etiyolojisi büyük ölçüde bilinmemektedir. Serebrovasküler hastalığa bağlı iskemi ve kardiyak tromboembolizm dahil olmak üzere serebral ve bilişsel işlev bozukluğu için çeşitli hipotezler öne sürülmüştür (Pullicino vd., 2001). Bir başka hipotez de serebral hipoperfüzyondur, çünkü kronik KY hastalarında önemli bölgesel kan akışı anormallikleri gözlenmiştir ve bu da bilişsel işlev bozukluğu gelişimi için bir risk faktörü olabilir (Van der Wal vd., 2017).

Köpeklerde bilişsel işlev bozukluğu, insanlardaki Alzheimer'a benzer bir hastalıktır. Bu ilerleyici nörodejeneratif hastalık yaşlı köpekleri etkiler, birçok davranış değişikliğine neden olur ve hem köpek hem de sahibinin refahını azaltır.

Yüksek etkisine rağmen, birçok çalışma KD'nin yetersiz teşhis edildiğini göstermiştir (Shearer, 2010; Landsberg vd., 2012; Benjanirut vd., 2018). 122 köpeğin (%52,4) KD ile uyumlu belirtiler gösterdiğini bildirmiştir. KD belirtileri gösteren köpeklerin yüzdesi yaşla birlikte önemli ölçüde artmıştır ve kısırlaştırılmış köpeklerin KD geliştirme olasılığı sağlam köpeklere göre 2,3 kat daha yüksektir. Cinsiyet ve vücut ağırlığı/büyükülüğü bilişsel gerileme ile anlamlı bir ilişki göstermemiştir. Çalışma ayrıca uyku-uyanıklık döngüsü ve aktivitenin en çok bozulan davranış kategorisi olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmaya katılan köpek sahiplerinin yalnızca %30'u KD'nin farkındaydı.

BÖLÜM III

Yöntem

Hayvanlar

Bu çalışma, geriatric 75 (9 yaş ve üzeri, dev ırk >7,5 yaş) (27 kalp yetmezliği + komorbidli, 24 komorbidli, 10 kalp yetmezlikli ve 14 sağlıklı) köpek üzerinde yapılmış olan geniş kesitsel bir çalışma bölümünü içermektedir. Köpeklerin tamamı, Yakın Doğu Üniversitesi Küçük Hayvanlar Hastanesi'nin ilk görüş veya sevk kliniklerinde görülen ve Kıbrıs bölgesinde yaşayan vakalardan seçilecek özel hayvanlardı. Herhangi bir kalp hastalığı öyküsü, hastalık süresi ve mevcut veya önceki ilaçlara özellikle dikkat edilerek tam bir öykü alındı.

Sağlıklı 14 köpek (kontrol grubu) normal anemnez, fizik muayene bulguları, tam kan sayımı (CBC), serum biyokimya profili, idrar analizi ve ekokardiyografi temelinde kaydedildi.

Geriatric 75 köpek, ventriküler fonksiyon bakımından HF_rEF ve HF_pEF olarak ve aynı zamanda mevcut KRS, anemi, hipertansiyon, Diabetes mellitus, metabolik sendrom, obezite, hiperlipidemi, KOAH ve KD dahil olmak üzere komorbid hastalıklar açısından değerlendirildi.

Ekokardiyografik Muayene

Ekokardiyografik inceleme, 4-7 MHz düz fazlı dizi probu ile donatılmış dahili DTI kapasiteli bir GE LOGIQ e R7 CONSOLE ultrason makinesi kullanılarak gerçekleştirildi. Tarama sırasında, aynı anda bir EKG trasesi (derivasyon II) kaydedildi. Kardiyak görüntüyü en üst düzeye çıkarmak için sektör genişliği ve derinliği ayarlandı. Kazanç ayarları her durum için optimize edildi ve odak ilgi alanına göre ayarlandı. Pulsed (nabızlı) Doppler traseleri, yüksek darbeleri tekrarlamaya frekansı (HPRF) Doppler yöntemi kullanılarak yapıldı. Her değişken için, tek bir trase üzerinde yeterli, ardışık dalga biçimlerinden üç ölçümün ortalaması alındı.

Tüm görüntüler, köpekler sol yan yatış pozisyonunda ve bağımlı göğüs duvarından taranarak elde edildi. Tüm köpekler tek bir operatör tarafından sedasyon uygulanmadan tarandı.

Ekokardiyografi, standart 2 boyutlu ve Doppler (color-flow, PW-Doppler ve Doku Doppler görüntüleme: TDI) dahil olmak üzere yapıldı.

İki Boyutlu Değerlendirme

Subjektif değerlendirme için sol apikal 4 boşluk görüntüsü kullanıldı ve sistolik fonksiyon, modifiye Simpson yöntemi ile ölçüldü (Turgut K, 2017). Diyastol sonu, EKG'de Q dalgasının başlangıcı ile belirlendi. Sistolik olaylar, T dalgasının sonu olarak tanımlanan sistol sonunda ölçüldü (Turgut K, 2017).

PW-Doppler Değerlendirmesi

Sol apikal 4 boşluk görünümünden ventriküler dolum paterni ve hızları (E ve A) değerlendirildi. E dolum modelinin DT'si belirlendi.

Doppler Doku Görüntüleme

PW-TDI profillerini elde etmek için kullanılan teknikler daha önce açıklanmıştır (Turgut K, 2017). Kısaca, sol apikal dört boşluk görünümünden ve interventriküler septumun orta ventriküler seviyesinden (apikal orta septum) görüntülenen mitral halkanın septal yönlerinden hız profilleri kaydedildi. Tüm pw-TDI analizleri için bir örnekleme kapısı 5 mm'ye ayarlandı.

Ekokardiyografik İşlem Sonrası

Görüntüler, Echopac yazılımı (GE Medical Systems for Macintosh) kullanılarak analiz edildi. Erken veya ektopik atımlarla ilişkili olaylar ölçülmez; ektopik komplekslerden hemen önceki ve sonraki kompleksler de göz ardı edildi. Her ölçüm için ilgili R-R aralığı ölçüldü ve ortalama kalp atış hızının hesaplanacağı ortalama R-R aralığı hesaplandı.

Miyokardiyal Gezi Paternleri

Tüm PW-TDI kayıtları için sistol sırasındaki ana hız (S') ve diyastol sırasındaki iki ana hız (E' ve A') ölçüldü.

LV Sistolik Disfonksiyon

LV sistolik disfonksiyon, EF <50 veya S' <7,5 cm/sn'ye göre değerlendirildi.

LV Diyastolik Disfonksiyon

Diyastolik fonksiyon American Society of Echocardiography (ASE) 2009 kılavuzuna (Brown vd., 2012) göre tanımlandı ve şu şekilde sınıflandırıldı; $E' \geq 8$ cm/s ise: normal; $E' < 8$ cm/s ve $E/A < 0.8$ ise:bozulmuş gevşeme; $E' < 8$ cm/s, E/A 0,8-1,5 ve E/E' 9-12 ise: pseudonormal; $E' < 8$ cm/s, $E/A > 2$, $DT < 160$ ms ve $E/E' \geq 13$ ise: kısıtlayıcı.

EKG

Köpekler sağ yan yatırıldı ve altı derivasyonlu bir elektrokardiyogram (EKG; GE Medical Systems-Horten, Norveç) kaydedildi. Komplekslerin genliği, süresi ve zamanlaması ölçülerek referans değerlerle karşılaştırıldı (Turgut K, 2017). Herhangi bir ritim veya iletim anormalliği not edildi.

Kan Basıncı Ölçümü

Hastaneye kabul edildikten sonra köpeklere alışmaları için yaklaşık 30 dakika izin verildi ve daha sonra sistolik ve diyastolik kan basınçlarının kaydedileceği sessiz bir odaya götürüldü. Kan basıncı, osilometrik yöntem (Compact 7, Medical Econet, Almanya) kullanılarak, hasta karın üstü uzanmış pozisyonda, sol ön ayağın ön kısmına, dirsek ve karpal eklem arasında medioproksimal (radyal arter üzerindeki sensör) uygulanan uygun boyutta bir manşetle, hasta yatarken değerlendirildi. Her 10 dakikada bir üç önlem alındı. Kullanılan teknik, hipertansiyon konsensüs paneli (Stepien, 2004) tarafından belirlenen kılavuzlarla tutarlı oldu.

Kan basıncı kaydedildikten sonra, tam bir fizik muayene yapıldı. Hidrasyon durumu, duyulan sesler, vena jugularis ve nabız kalitesine özellikle dikkat edildi.

Komorbid Hastalık Tanımlama

Kan örnekleri en az 12 saat aç kaldıktan sonra K2EDTA tüplerine ve serum ayırıcı tüplere alındı. Kan örneğinin alınması ile analizler arasındaki süre tüm vakalarda <30 dakikaydı. Ayrıca idrar örnekleri de alındı ve hemen analizleri yapıldı. Tam kan sayımı için K2EDTA tüpleri kullanıldı ve ardından santrifüjleme ile plazma ayrıştırıldı. Serum örnekleri de santrifüj ile ayrıştırıldı. Bağlı merkezkaç kuvveti $1500g \times 10$ dk olarak kullanıldı. Plazma ve serum ayrıştırıldıktan sonra analizler yapıldı ve numuneler ileri analizler için $-20^{\circ}C$ 'de saklandı.

İdrar Protein:Kreatinin Oranı (<0,5 (laboratuvar referans aralığı: 0-0,5))

Anemi

PCV (<39 % (laboratuvar referans aralığı: 39-56 %))

Hb (<11 g/dL (laboratuvar referans aralığı: 11-19 g/dl))

Hipertansiyon

SBP (>160 mm Hg).

DBP (>90 mm Hg).

on two or more subsequent visits

Diabetes Mellitus

Hiperglisemi (açlık kan şekeri konsantrasyonu >200 mg/dL) (laboratuvar referans aralığı: 65-118 mg/dl)

Glukozüri (negatif (laboratuvar referans aralığı: negatif))

Serum fruktozamini >350 mmol/l'nin üzerinde (laboratuvar referans aralığı: 100-350 mmol/l).

Metabolik Sendrom

Obezite (BCS 7–9/9) ve aşağıdakilerden herhangi iki tanesi:

-trigliserit (Tg) >200 mg/dL (laboratuvar referans aralığı: 22-125 mg/dl)

-total kolesterol (TChol) >300 mg/dL (laboratuvar referans aralığı: 135-270 mg/dl)

-sistolik kan basıncı >160 mmHg

-açlık kan şekeri >118 mg/dL (laboratuvar referans aralığı: 65-118 mg/dl)

-önceden teşhis edilmiş tip 2 diabetes mellitus

Obezite

Obezite (BCS 7–9/9)

BCS 7. Kaburgaları palpe etmek zodur. Bel bölgesinde ve kuyruk tabanında yağ birikintileri vardır. Karın germe mevcut olabilir, ancak bel yoktur.

BCS 8. Kaburgalar palpe edilemez ve karın yuvarlak olabilir. Bel ve kuyruk

tabanında yoğun yağ birikimi. Karın germe veya bel yok.

BCS 9. Toraks, kuyruk tabanı ve omurga üzerinde büyük yağ birikintileri ve karın şişliği.

Hiperlipidemi

Trigliserit (>150) (laboratuvar referans aralığı: 22-125 mg/dl) veya

Kolesterol. (>300) (laboratuvar referans aralığı: 135-270 mg/dl)

COPD (KOAH)

Kalp kurdu veya akciğer kurdu gibi paraziter hastalıkları ekarte edin.

Torasik radyografi (göğüs röntgeni)

-Bronşiyal kalınlaşma

-Bronşiektazi

-Trakeobronşiyal kollaps

-Sağ orta akciğer lobu atelektazisi

-Bronkopnömoni

-Kor pulmonale nedeniyle sağ kalp büyümesi

-Bronkoskopi ve/veya trakeal lavaj kullanılarak sitoloji.

-Bakteri gibi mikroorganizmalar için mikroskopik inceleme ve kültür

-Pulse oksimetre (< 92)

KD

Bilişsel davranışı değerlendirmek için veriler, bir anket kullanılarak sahipleriyle görüşülerek toplandı (Tablo 4). Anket (Benjanirut vd., 2018)'den uyarlanmış ve değiştirilmiştir.

Tablo 4.

Köpeklerde Bilişsel Durumun Değerlendirilmesi İçin Anketler.

Bilişsel bozukluk	Davranış değişiklikleri sorusu (Maddeler)
-------------------	---

Tablo 4 (Devam).

Yönelim	<ul style="list-style-type: none"> ●Köpeğiniz amaçsızca dolaşüyor mu?
Bozukluğu	<ul style="list-style-type: none"> ●Köpeğiniz evde ya da bahçede kaybolmuş ya da kafası karışmış gibi mi görünüyor? ●Köpeğiniz köşelere ya da mobilyaların altına/arkasına "sıkışıyor" mu? ●Köpeğiniz boşluğa mı yoksa duvarlara mı bakıyor? ●Köpeğiniz kapıyı bulmakta zorlanıyor mu; kapının menteşe tarafında mı duruyor; dışarı çıkmak için yanlış kapıda mı duruyor? ●Köpeğiniz tanıdık insanları tanımıyor mu? ●Köpeğiniz sözlü işaretlere veya isme yanıt vermiyor mu? ●Köpeğiniz dışarı çıkma nedenini unutmuş gibi mi görünüyor? ●Köpeğiniz dışarı çıkma nedenini unutmuş gibi mi görünüyor?
Sosyal etkileşim	<ul style="list-style-type: none"> ●Köpeğiniz daha az mı ilgi istiyor? ●Köpeğiniz sevmek için daha mı az ayakta duruyor/yatıyor (uzaklaşıyor)? ●Köpeğiniz selamlaşırken daha mı az hevesli? ●Köpeğiniz sürekli temas ihtiyacı içinde mi, aşırı bağımlı mı, 'yapışkan' mı?
Uyku ve Aktivite	<ul style="list-style-type: none"> ●Köpeğiniz bir gün içinde (genel olarak) daha fazla uyuyor mu? ●Köpeğiniz gece boyunca daha az mı uyuyor? ●Köpeğinizin gündüz uykusu arttı mı? ●Köpeğiniz geceleri huzursuz uyuyor/uyaniyor mu? ●Köpeğinizin amaca yönelik aktivitesi 24 saatlik bir günde azalıyor mu? ●Köpeğinizin amaçsız aktivitesi 24 saatlik bir günde azalıyor mu? ●Köpeğinizin uyarılara karşı duyarlılığı azaldı mı? ●Köpeğinizin iştahı arttı mı? ●Köpeğiniz sizi veya evdeki eşyaları yalıyor mu?

Tablo 4 (Devam).

Ev eğitimi	<ul style="list-style-type: none"> ●Köpeğiniz idrarını yanlış yere mi yapıyor? ●Köpeğiniz dışkısını yanlış yere mi yapıyor? ●Köpeğiniz sahiplerinin görebileceği şekilde yanlış bir alana çişini veya dışkısını yapıyor mu? ●Köpeğiniz dışarı çıktıktan hemen sonra içeriye idrar veya dışkı yapıyor mu? ●Köpeğiniz dışarı çıkmak için daha az mı işaret veriyor?
------------	--

Anketin 25 maddesi dört kategoride gruplandırılmıştır: oryantasyon bozukluğu (8 madde), Sosyal etkileşim (4 madde), Uyku ve Aktivite (9 madde), Ev eğitimi (5 madde).

Verilerin yorumlanması için, eğer köpek bir alanda iki veya daha fazla davranış değişikliğine (madde) sahipse, o alanda bozulmuş olarak kabul edildi (Azkona vd, 2009). Köpeğin bir alanda bozukluğu varsa hafif KDS, iki alanda bozukluğu varsa orta KDS ve ikiden fazla alanda bozukluğu varsa şiddetli KDS olarak kabul edildi.

Köpek Sınıflandırması

Köpekler, klinik olarak sağlıklı, fiziksel muayenede normal iseler "etkilenmemiş" köpekler olarak sınıflandırıldı. Ek olarak, rutin kan örneklemesinde önemli bir anormallik görülmedi, sistolik kan basıncı 120 ila 160 mmHg arasında, oskültasyon, altı derivasyonlu EKG ve standart 2 boyutlu ve Doppler ekokardiyografik incelemelerde herhangi bir anormallik görülmedi.

Kalan köpekler HF (KY) ve eşlik eden hastalıkların varlığına göre gruplandırıldı.

Köpekler, HFpEF ve/veya HFrEF'ye sahiplerse KY olarak sınıflandırıldı.

Komorbidler, eğer KRS, anemi, hipertansiyon, diabetes mellitus, metabolik sendrom, obezite, hiperlipidemi, KOAH ve KD varsa değerlendirmeye alındı.

KRS, anemi, hipertansiyon, Diabetes mellitus, metabolik sendrom, obezite, hiperlipidemi, KOAH ve KD dışında herhangi bir hastalığı olan köpekler analiz dışı bırakıldı.

Köpekler şu şekilde gruplandırıldı:

1. HF yok, komorbit yok (sağlıklı grup, kontrol grubu)

2. HF yok, komorbit var (sadece HF grubu)
3. HF var, komorbit yok (sadece komorbit grubu)
4. HF var komorbit var (HF+Komorbit grubu):

Bu da 2 alt grubta değerlendirildi:

- a. HFpEF var, komorbit var
- b. HFrEF var, komorbit var

İstatistiksel Analizler

Veri analizi istatistiksel yazılım (SPSS 25.00, IBM®) kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma sahip olup olmadığını belirlemek için one-sample Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Parametrik olmayan veriler, Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis testi kullanılarak medyan (min, max) olarak sunuldu. Gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığını belirlemek için one-way varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ idi.

BÖLÜM IV

Bulgular ve Yorumlar

KY+KH'lı ve KH'lı gruplarda yer alan hastalıkların başında hipertansiyon gelmektedir. Bu gruplarda bulunma sıklığı bakımından sırasıyla anemi, hiperlipidemi, KRS, metabolik sendrom gelmektedir. Kardiyorenal sendrom KY+KH'lı grupta daha fazla yer alırken KH'lı grupta obezite daha fazla idi (Tablo 5 ve 6). Bu hastalıklar her iki grupta da iki, üç, dört ve hatta beşi bir arada seyretmiştir. KY+KH'lı grupta tek hastalık olarak anemi yer alırken KH'lı grupta hiperlipidemi öne çıkmaktadır (Tablo 5 ve 6). KY'lı grupta klinik belirtiler olarak egzersiz intoleransı, halsizlik, kilo kaybı, kronik öksürük, periferik ödem, ortopne, senkop, iştahsızlık, taşiritmi, taşipne, pulmoner raller, asites, plevral efüzyon, artmış juguler venöz dolgunluk, hepatomegali gözlenirken KY +KH'likli hastalarda komorbid hastalık belirtileri öne çıkmaktaydı.

Tablo 5.

Kalp Yetmezliği + Komorbid Hastalıklı Grup Köpeklerdeki Hastalıklar.

Hastalar	Kalp yetmezliği + Komorbid
1	Kardiyorenal+Hipertansiyon
2	Anemi+Hiperlipidemi+Hipertansiyon
3	Anemi+Metabolik Sendrom+Hiperlipidemi+KRS
4	KRS+Hipertansiyon
5	Metabolik Sendrom+KRS+Hipertansiyon
6	KRS+Hipertansiyon+Metabolik Sendrom
7	Hiperlipidemi+Hipertansiyon
8	Metabolik Sendrom+Hipertansiyon
9	Anemi+Hipertansiyon
10	Anemi
11	Anemi+Hipertansiyon
12	Hiperlipidemi
13	KRS+Hipertansiyon+Metabolik Sendrom
14	Hiperlipidemi+Hipertansiyon
15	Anemi

Tablo 5 (Devam).

16	Anemi+Hipertansiyon
17	Anemi
18	Anemi
19	Hiperlipidemi
20	Hiperlipidemi+Obezite
21	Kardiyorenal
22	Kardiyorenal
23	Kardiyorenal
24	Hiperlipidemi
25	Anemi+KRS+Hiperlipidemi
26	Anemi+Hipertansiyon
27	Obezite+Anemi+KRS

Tablo 6.

Sadece Komorbit Hastalıklı Gruptaki Köpeklerdeki Hastalıklar.

Hastalar	Komorbit
1	Anemi+Hipertansiyon
2	Anemi+KRS+Hipertansiyon
3	Obez+Metabolik Sendrom+Hiperlipidemi
4	Anemi+Metabolik Sendrom+Hiperlipidemi+KRS+Hipertansiyon
5	Metabolik Sendrom+Obezite+Hipertansiyon
6	Metabolik Sendrom+Kardiyo Renal+Hipertansiyon
7	KRS+Hipertansiyon
8	KRS+Hipertansiyon
9	Anemi+Hipertansiyon
10	Anemi+KRS+Metabolik Sendrom+Hipertansiyon
11	KRS+Hipertansiyon
12	Anemi+KRS+Hipertansiyon
13	KRS
14	Anemi
15	Hiperlipidemi+Hipertansiyon

Tablo 6 (Devam).

16	KRS
17	Hiperlipidemi+Kardiyorenal
18	Hiperlipidemi
19	Hiperlipidemi
20	Hiperlipidemi
21	Anemi+KRS
22	Anemi
23	Obezite+Hipertansiyon
24	Obezite+Hipertansiyon

Çalışmada kullanılan köpeklerin yaş ve vücut ağılıkları dikkate alındığında gruplar arası bir fark olmadığı belirlendi.

Sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları dikkate alındığında proje çalışmasında yer alan geriatric köpeklerde KH'lı, KY'li ve KH+KY'li gruplarda sağlıklı gruba göre sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları yüksek bulundu.

Hematolojik parametrelerden Hb, KH'lı ve KY+KH'li gruplarda referans değerlerin biraz altında idi. MCHC, KY'li grup hariç diğerlerinde referans değerlerden biraz düşük bulundu. Lenfosit, granülosit ve monosit oranları gruplararası farklılığa rağmen referans sınırlar içersindeydi (Tablo 8).

KH'lı ve KY+KH'li gruplarda BUN daha yüksek, KH'lı ve KY'li gruplarda total kolesterol daha yüksekti. Fosfor da KY+KH'li grupta, sağlıklı ve KY'li gruplardan daha yüksek bulundu (Tablo 9).

Ekokardiyografik değerlendirmede EF, kontrol grubuna göre KY ve KY+KH'li gruplarda daha düşük bulunmuştur. Hasta grupları arasında da EF, KY'li grupta en düşük seviyedeydi. KY'li tüm hastalarda EF <%50 idi. KY+KH'li grupta 2 hasta (biri metabolik sendrom+KRS+hipertansiyonlu, diğeri sadece anemili) HFrEF'li, diğerleri ise HFpEF'li idi.

LVTDIS' komorbitli grupta en düşük, LVTDIE' komorbitli grupta en yüksek ve LVTDIA' de komorbitli grupta en yüksek, kalp yetmezlikli grupta en düşük bulundu (Tablo 7).

Tablo 7.

Eko Parametrelerinin Gruplararası Karşılaştırması.

Parameters	Sağlıklı n: 14 median (min, max)	KH n: 24 median (min, max)	KY n: 10 median (min, max)	KY+KH n: 27 median (min, max)	p value
Yaş (yıl)	9.5 (7, 14)	10 (7, 14)	10 (7, 17)	10 (7, 17)	0.733
Vücut ağırlığı (kg)	12.5 (5.3, 33.6)	18.5 (3, 37)	12.5 (6, 32)	15 (8, 37)	0.082
SBP	121.5 (98, 130) ^b	168 (96, 200) ^a	171 (163, 188) ^a	160 (99, 195) ^a	0.000
MBP	68.5 (55, 74) ^b	92.5 (49, 155) ^a	104 (89, 113) ^a	95 (75, 143) ^a	0.000
DBP	84 (72, 89) ^b	117.5 (50, 156) ^a	110.5 (90, 132) ^a	109 (63, 137) ^a	0.010
MVE vel	85 (33, 190)	97 (37, 212)	72 (49, 115)	69 (48, 165)	0.069
MVD ecT	112.9 (45.51,159.7 3)	97.98 (49.93,139.25)	77.11 (50.54,164.79)	91.41 (49.94, 145)	0.359
MVA vel	33 (18, 72)	43.5 (22, 100)	38.5 (16, 60)	31 (19, 90)	0.129
MVEA	2.87 (1.19, 4.01)	1.95 (1.36, 4.11)	1.89 (1.23, 4.14)	2.09 (1.05, 4.64)	0.567
TVE vel	82 (42, 173)	74 (25, 135)	98 (68, 139)	79 (26, 173)	0.208
TVED ecT	108.99 (54.92, 164,45)	115.9 (44.39, 223)	96.68 (49.29,141.17)	98.2 (34.45, 229.5)	0.688
TVA vel	48 (23, 98)	44 (12, 99)	45 (32, 74)	38 (17, 117)	0.906
TVEA	1.79 (1.07, 3.59)	1.69 (1.16, 2.86)	1.77 (1.41, 3.48)	1.6 (1.08, 4.95)	0.541
LVTDIS'	9 (3, 20) ^b	13.5 (8, 30) ^a	7 (6, 13) ^b	10 (6, 20) ^{ab}	0.000
LVTDIE'	7 (4, 19) ^b	9 (8, 24) ^a	5 (3, 7) ^b	6 (3, 11) ^b	0.000

Tablo 7 (Deavm).

LVTDIA'	9 (5, 18)^{ab}	11 (6, 21)^a	5 (4, 20)^b	8 (5, 20)^{ab}	0.010
EF	82.11 (57, 95.86) ^a	74.88 (37.44, 88.33) ^{ab}	45.39 (28.47, 49.93) ^c	67.14 (32.01, 4.39) ^b	0.000
RVTDIS'	17 (6, 76)	22 (9, 41)	15.5 (9, 23)	21 (11, 37)	0.429
RVTDIE'	13 (3, 29)	12 (7, 33)	10.5 (6, 27)	10 (4, 28)	0.658
RVTDIA'	16 (7, 38)	14.5 (6, 36)	11 (7, 31)	15 (6, 45)	0.790

KY: Kalp yetmezliği, KH: Komorbit hastalık, SBP: Systolic blood pressure, MBP:

Mean blood pressure, DBP: Diastolic blood pressure, EF: Ejection fraction, MVE

vel: mitral valve flow E wave velocity (cm. sec), MVA vel: mitral valve flow A

wave velocity (cm/sec), E/A: E wave/A wave ratio, MVDT: mitral valve deceleration

time (ms), MVAD: mitral valve A wave duration (ms), TDI: tissue doppler imaging,

Lat E: lateral annular e' wave velocity by TDI (cm/sec), Lat A: lateral annular a'

wave velocity by TDI (cm/sec), E'/A': E' wave/A' wave ratio, E/E: mitral flow E

wave velocity/lateral annular E' wave velocity by TDI.

a, b, c: Values with different letters in the same line were found to be statistically significant ($p < 0.05$; Kruskal–Wallis test).

Tablo 8.

Hemogram Parametrelerinin Gruplararası Karşılaştırması.

Parameters	Sağlıklı n: 14 median (min, max)	KH n: 24 median (min, max)	KY n: 10 median (min, max)	KY+KH n: 27 median (min, max)	p- value
WBC	10.5 (7.2, 75.6)	17.6 (5.1, 123.6)	10.85 (7.7, 15.2)	16.4 (2.4, 45)	0.400
Lenf	1.66 (1.3, 9.4)	2.2 (1, 21.1)	2.15 (1.3, 3.7)	2 (0.3, 5.9)	0.778
Mon	0.35 (0.2, 2.4)	0.4 (0.2, 3.7)	0.4 (0.2, 1.6)	0.4 (0.1, 1.3)	0.948

Tablo 8 (Devam).

Gran	8.55 (5.4, 64.8)	14.95 (3.8, 98.8)	8.85 (6, 11.4)	13.2 (2, 87)	0.447
Lenf %	16.2 (8.7, 32) ^{ab}	12.9 (8.7, 33.4) ^{ab}	19 (15.5, 22.9) ^a	13.2 (9, 30.7) ^b	0.042
Mon %	3.45 (1.6, 4.7) ^{ab}	2.69 (0.2, 6.5) ^b	3.85 (2.9, 7.8) ^a	2.8 (0.4, 7.8) ^b	0.023
Gran %	80.05 (64.5, 89.7) ^{ab}	84.5 (61.6, 89.3) ^a	77.7 (64.5, 80.4) ^b	84.1 (65.2, 88.4) ^a	0.012
RBC	6.32 (2.01, 8.39)	5.8 (3.08, 9.1)	6.61 (5.51, 8.5)	5.65 (2.02, 8.9)	0.396
Hb	14.3 (11.9, 17.9) ^b	12.2 (4.5, 18) ^a	12.8 (4.5, 17.8) ^a	13.2 (11.8, 17.7) ^{ab}	0.037
HCT	46.1 (39, 57) ^a	39 (15.5, 60.5) ^b	39.05 (15.2, 62.7) ^b	47.1 (39.6, 56) ^a	0.037
MCV	70.4 (62.5, 75.2)	67.7 (35.4, 71.8)	70.4 (66.8, 71.7)	69.1 (56.4, 77.2)	0.141
MCH	21.15 (17.8, 27.5)	20.4 (10.4, 23.71)	22.1 (20.2, 24.3)	20.9 (18.01, 23.71)	0.074
MCHC	30.3 (28.3, 39.1) ^b	29.9 (28.3, 33.9) ^b	32.1 (30.4, 38) ^a	30.4 (27.1, 34.2) ^b	0.010
RDW	15.05 (13.1, 19.7) ^a	15.25 (12.1, 19.1) ^a	13.8 (11.2, 15.4) ^b	14.9 (11.3, 17.3) ^{ab}	0.010
PLT	377.5 (53, 766)	392.5 (44, 963)	370 (124, 459)	263 (18, 813)	0.623
MPV	8.2 (6.5, 9.8)	8.05 (6, 11.3)	8.2 (7.6, 9.2)	8.5 (6.2, 11.3)	0.425

Tablo 8 (Devam).

PDW	16.05 (15.1, 17.8)	15.8 (14.9, 18.9)	16.05 (15.6, 17.5)	15.8 (15.2, 19)	0.708
PCT	0.32 (0.04, 0.54)	0.3 (0.03, 0.58)	0.32 (0.06, 0.57)	0.26 (0.01, 0.6)	0.839
Eos	1.7 (0.9, 6.8)	2.9 (1, 8.3)	2 (1.1, 3)	2.1 (0.5, 11.5)	0.325

WBC: Leukocyte, Lenf: Lymphocyte, Mon: Monocyte, Gran: Granulocyte, RBC: Erythrocyte, Hb: Hemoglobin, HCT: Hematocrit, MCV: Mean corpuscular volume, MCH: Mean corpuscular hemoglobin, MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration, RDW: Reticulocyte distribution width, PLT: Platelet, MPV: Mean platelet volume, PDW: Platelet distribution width, PCT: Plateletcrit, Eos: Eosinophil
a, b, c: Values with different letters in the same line were found to be statistically significant ($p < 0.05$; Kruskal–Wallis test).

Tablo 9.

Serum Biyokimyası Parametrelerinin Gruplararası Karşılaştırması.

Parameters	Sağlıklı n: 14 median (min, max)	KH n: 24 median (min, max)	KY n: 10 median (min, max)	KY+KH n: 27 median (min, max)	p value
Albumin	2.93 (1.5, 3.4)	2.71 (1.61, 4.3)	2.98 (2.63, 3.3)	2.8 (1.46, 3.67)	0.359
ALP	104.82 (21.83, 155.7)	98.54 (22.88, 196.28)	104.76 (29.45, 155)	141 (19.73, 618.48)	0.478
ALT	49.3 (28.5, 149.79)	122.3 (18.95, 506.19)	64.92 (34.44, 103.76)	61.27 (23.65, 141.68)	0.583
Total bilirubin	0.02 (0.001, 0.49)	0.06 (0.00, 0.8)	0.00 (0.00, 0.08)	0.06 (0.00, 4.9)	0.116

Tablo 9 (Devam).

BUN	17.36 (11.79, 25.7) ^b	44.69 (6.59, 148.21) ^{ab}	19.32 (11.38, 25.7) ^b	26.59 (11.38, 311.62) ^a	0.017
Fosfor	4.39 (2.09, 5.54) ^b	5.79 (0.00, 27.3) ^{ab}	3.35 (2.6, 5.51) ^b	5.74 (2.38, 33.58) ^a	0.009
GGT	5.26 (4, 6.4)	6.34 (0.00, 29)	4.58 (0.00, 6.4)	6.2 (0.00, 19.08)	0.240
Total kolesterol	203.66 (121.39, 297.64) ^{ab}	309.62 (105.21, 360.7) ^a	279.18 (133.31, 497.1) ^a	188.58 (121.39, 261.95) ^b	0.024
Kreatinin	0.90 (0.39, 1.48)	1.57 (0.66, 75)	0.87 (0.53, 1.48)	1.12 (0.3, 11.05)	0.313
Total protein	6.7 (5.56, 7.5)	6.45 (3.22, 9.61)	6.25 (5.5, 7.05)	6.83 (3.84, 8.06)	0.855
Trigliserit	89.26 (48, 124.9)	79.47 (0.00, 355.34)	72.64 (45.52, 120.12)	116.55 (18, 314.75)	0.100

ALP: Alkaline phosphatase, ALT: Alanine transaminase, BUN: Blood urea nitrogen,
GGT: Gamma glutamly transferase

a, b, c: Values with different letters in the same line were found to be statistically significant ($p < 0.05$; Kruskal–Wallis test).

BÖLÜM V TARTIŞMA

Bu tez projesinde kalp yetmezlikli ve komorbitli geriatric köpekler klinik, hematolojik-biyokimyasal ve ekokardiyografik olarak değerlendirildi.

Şimdilerde genel olarak kalp yetmezliği konjestif belirtiler, egzersize intolerans veya kalbin dolmasını veya boşalmasını bozan hastalıklardan kaynaklanan her ikisi ile karakterize klinik bir sendrom olarak kabul edilmektedir. İnsanlardaki bu tanım, geriatric köpekler için de geçerli olmaktadır. Bu çalışmada da geriatric KY'li köpeklerde kalp yetmezliğinin tipik klinik belirtileri gözlenirken KY+KH'li köpeklerde de bu belirtiler asıl hastalık belirtileri tarafından gölgelenmiştir. Bunun nedeni de hem KH grubunda hem de KY+KH grubunda komorbitler birli, ikili, üçlü, dördü ve hatta beşli olarak birarada bulunmasına bağlanabilir. Bu gruplarda en sık görülen komorbit hipertansiyon olmuş, bulunma sıklığı bakımından sırasıyla anemi, hiperlipidemi, KRS, metabolik sendrom gözlenmiştir. Kan basınçlarının hasta gruplarında yüksek oluşu da bunu doğrulamaktadır. KY+KH'li grupta tek hastalık olarak anemi, KH'lı grupta hiperlipidemi öne çıkmıştır. ABD'de insanlardaki bulgular, KY'nin önlenmesi ve bakımında obezite ve diabetes mellitusun önemini vurgulamaktadır. Metabolik hastalıklar, devam eden epidemik kalp yetmezliğine sadece önemli katkıda bulunmakla değil halk sağlığı için öncelikli hedefleri olmaktadır (Shang vd., 2022).

Komorbit hastalığın etkisine bağlı olarak geriatric kalp yetmezlikli köpeklerde hematolojik ve biyokimyasal değişiklikler de gözlendi. KH'lı ve KY+KH'li gruplarda BUN; KH'lı ve KY'li gruplarda total kolesterol daha yüksekti. KY+KH'li grupta fosfor, sağlıklı ve KY'li gruplardan daha yüksekti. Hematolojik olarak da Hb dışında anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir. Çalışmada yer alan gruplardaki komorbit hastalıklar tamamen birbirine eşit olmadığı için bu farklılıklar çok anlamlı olmamakla birlikte kalp yetmezliğinin yanında lipid ve mineral profili ile sıvı dengesine dikkat çekmektedir.

Ventriküler fonksiyonu değerlendirmek için çeşitli ekokardiyografik indeksler kullanılmıştır. Kullanımlarının ana sınırlaması, her ırk grubu için uygun değerlere olan ihtiyacı garanti eden farklı somatotiplerin ırkları arasındaki

varyasyondur. Ayrıca vücut ağırlığı, vücut yüzey alanı, cinsiyet, yaş ve diğer faktörler (ventriküler geometri, kalp ağırlığı ve göğüs şekli gibi) ekokardiyografik göstergeleri etkilemektedir. Irka özgü referans değerlere dayanmayan bir ekokardiyografik muayene yanıltıcı bulgulara neden olabilir (Vurucu vd., 2021). Buna rağmen başka bir çalışmada, Doberman Pinschers, Labrador Retriever, German Shepherd, Malinois Belgian Shepherd, Dutch Shepherd gibi farklı ırk köpeklerde EF sırayla 72.13 ± 2.64 71.69 ± 3.56 72.60 ± 4.47 70.92 ± 6.55 68.60 ± 1.67 bulunmuştur (de Lima vd., 2022).

Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (European Society of Cardiology) hastaları HFrEF (<40%), HFmrEF (40–49%), ve HFpEF (LVEF $\geq 50\%$) şeklinde sınıflandırmaktadır (Ponikowski vd., 2016; Mc Donalt vd., 2022). Korunmuş (HFpEF), hafif azalmış (HFmrEF) ve düşük (HFrEF) ejeksiyon fraksiyonu, azalan ejeksiyon fraksiyon (EF) ile birlikte daha yüksek morbidite ve mortalite ile kalp yetmezliği kategorisini gösterir (McDonagh vd., 2021). Bu projede de kullanılan köpeklerde yukarıda bahsedilen farklılıklara rağmen ekokardiyografik değerlendirmede KY ve KY+KH'li gruplarda EF, kontrol grubuna göre daha düşük; hasta grupları arasında da KY'li grupta en düşük seviyedeydi. KY'li tüm hastalarda EF <50 idi. KY+KH'li grupta 2 hasta (biri metabolik sendrom+KRS+hipertansiyonlu, diğeri sadece anemili) HFrEF'li, diğerleri ise HFpEF'li idi. LVTDIS' komorbidli grupta en düşük, LVTDIE' komorbidli grupta en yüksek ve LVTDIA' KH'li grupta en yüksek, KY'li grupta en düşük bulundu (Tablo 7). Buna göre geriatric KY'li grup EF<50 ve $S' < 7.5$ cm/s ile sistolik disfonksiyonlu ve HFrEF'li olarak sınıflandırılabilir. Başka bir ifadeyle KY'li grupta sistolik kalp yetmezliği söz konusudur. Bunun nedenleri iskemik kalp hastalığı, uzun süren hipertansiyon, DCM sayılabilir. Ekokardiyografi, köpek DCM'sinin teşhisinde merkezidir. Hastalığın temel fenotipik özellikleri olan LV disfonksiyon ve azalmış sistolik fonksiyon yavaş yavaş gelişebilir ve çoğu defa prelinik veya gizli dönemde farkedilir. Ölümcül aritmi veya tedavi edilebilir bir etiyoloji tarafından kısa sürede kesilmezse, sonunda durum HFrEF veya KKY'ye ilerleyebilir. HFrEF tanısı için konjestif kalp yetmezliğinin belirtileri gerekli değilse de kalp disfonksiyonunun erken belirtileri (özellikle sınırlı egzersiz kapasitesi) köpeklerde sıkça farkedilmemektedir (Bonagura vd., 2021). Kalp yetmezliği (HFrEF'li) olanlar beklenenden 2,4 kat daha fazla kaybedilmektedir. Komorbid, kalp yetmezlikli

insanlarda ölümlerin çoğunluğundan sorumludur. Erkekler değil, kadınlar komorbiditizsiz referans kontrollere yakın yaşamaktadırlar (Drozd vd., 2021).

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu (HFpEF) kalp yetmezliği, sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde şu anda 3 milyondan fazla yetişkini etkileyen en yaygın KY şeklidir. HFpEF heterojen bir sendromdur. Önemli bir fenotip, diabetes mellitus (DM) dahil olmak üzere komorbidite ile ilişkili olabilir. HFpEF'de DM'nin prevalansı yaklaşık %45'tir, ancak özellikleri ve bu popülasyonun sonuçları tam olarak anlaşılammıştır (McHugh vd., 2019). HFpEF'yi klinik olarak daha iyi tanımlamak için, hastalar günümüzde sıklıkla komorbiditeleri ve semptomlarına göre fenogruplara ayrılmaktadır (van Ham WB, vd., 2022). Bu projede de KY'li grup hariç diğerlerinde EF>50 idi. E', KH'lı + KY'li ve KY'li köpeklerde <8 cm/s, mitral EA oranları da KH ve KY'li köpeklerde 2 civarında idi. Bu nedenle KH+KY'li ve KH'lı gruplar HFpEF'li olarak sınıflandırılabilir. Bunlar da uzun süren hipertansiyon, aortik stenoz, hipertrofik ve restriktif kardiyomiyopatiye bağlı gelişmiş olabilir. Bu da referans verileriyle (McDonald, 2008; Masoudi 2003) uyumlu olmuştur. Burada dikkat çeken bir husus sağlıklı grupta EF değerlerinin maksimal sınırdadır.

Bir çalışmada insanlarda sekiz komorbid hastalık, yüksek mortalite ile ilişkili olmuş, etki büyüklüğüne göre: karaciğer sirozu (adjusted HR: 1.85, 95% CI: 1.42–2.42), kalp kapak hastalığı (1.63, 1.48-1.80), kronik böbrek hastalığı (1.39, 1.28–1.52), periferik arter hastalığı (1.37, 1.21-1.54), aktif neoplasia (1.29, 1.15–1.44), diabetes mellitus (1.26, 1.15–1.37), bunama (1.17, 1.01-1.36) ve KOAH (1.17, 1.06–1.29). Komorbiditelerin geri kalanı mortalite ile önemli derecede ilişkili değilken bazı komorbiditelerin KY'nin tipi ile mortalite arasındaki ilişkilerinde önemli farklılıklar olmuştur. Bu anlamda atriyal fibrilasyon, bunama ve serebrovasküler hastalık HFrEF'a göre HFpEF'de daha belirgin olumsuz etkili olurken dislipidemi ve diabetes mellitus HFpEF'ye göre HFrEF'de daha olumsuz etkili olmuştur (Mir'o vd., 2023). Bu projede de hipertansiyon KH ve KH+KY'li gruplarda öncelikli komorbidite olurken, sıklıklarına göre gözlenen diğer komorbiditeler anemi, hiperlipidemi, KRS, metabolik sendrom idi. KY+KH'li grupta tek hastalık olarak anemi, KH'lı grupta hiperlipidemi öne çıkmıştır.

İnsanlarda kardiyovasküler olmayan komorbiditelerinin akut KY yönetiminde önemli bir rolü vardır ve akut KY sonuçlarını önemli ölçüde etkiler. Akut KY'li 429 hastada çeşitli komorbidite değişkenlerin analiz edildiği bir çalışmada geriatrik

hastalarda daha yüksek üre, aktif kanser ve alyuvar dağılım genişliği (RDW) ile daha düşük trombosit dağılım genişliğinin (PDW) bir yıllık mortalitenin öngörücüleri olduğu sonucuna varıldı (Marques vd., 2003). Yine insanlarda KY komorbiditleri, morbidite ile farklı şekillerde ilişkilidir. Karaciğer sirozu ve kalp kapak hastalığı olanlar tüm LVEF spektrumunda mortalite ile en çok ilişkili olanlardır, onun tedavisi akut kalp yetmezlikli hastaların prognozunu iyileştirecektir (Mir'o vd., 2023). Köpeklerde kardiyovasküler komorbiditler de söz konusudur, örneğin ileri myxomatöz mitral kapak hastalığında lipid metabolom değişmektedir. Hastalık ilerledikçe serumda LC-asilkarnitinler, sfingolipidler ve gliserofosfolipidlerin seviyelerinin değiştiği gözlenmiştir. Bu da metabolizmanın KY gelişimi ile değiştiğini düşündürmektedir (Wilshaw vd., 2022). Pulmonik stenozlu köpeklerde sağ ventrikül bazal longitudinal sistolik fonksiyonu, sağlıklı bir gruba kıyasla azalmıştır. Bölgesel ve küresel işlev mutlaka örtüşmez (Keating vd., 2023).

Sağ ventrikül (RV) ve LV, ters yüklemeye uyum sağladıklarında veya başarısız olduklarında ortak özellikleri paylaşırlar. Ayrıca, paylaşılan miyokardiyal lifler, interventriküler septum ve ortak perikard yoluyla, RV basınç gelişimine katkıda bulunur, RV dolumu da LV fonksiyonu etkiler. Bu nedenle LVEF, RV disfonksiyonundan etkilenebilir (Friedberg & Redington, 2014). Bu projede kullanılan köpeklerde sağ ventriküler sistolik ile erken ve geç diyastolik hızlarda istatistiksel fark bulunmamıştır.

BÖLÜM VI

Sonuç ve Öneriler

Sonuç

1. Komorbitli ile Kalp yetmezliği + Komorbitli gruplarda hipertansiyon öncelikli komorbit olurken, sıklıklarına göre gözlenen diğer komorbitler anemi, hiperlipidemi, KRS, metabolik sendrom olmuşlardır. Kan basınçlarının bütün hasta gruplarında yüksek oluşu da bunu doğrulamaktadır. Kardiyorenal sendrom, Kalp yetmezliği + Komorbitli grupta daha fazla yer alırken Komorbitli grupta obezite daha fazla idi. Komorbitli ve Kalp yetmezliği + Komorbitli gruplarda hastalıklar ikisi, üçü, dördü ve hatta beşi bir arada seyretmiştir. Kalp yetmezliği + Komorbitli grupta anemi, Komorbitli grupta da hiperlipidemi tek hastalık olarak öne çıkmıştır. Böylece hem kalp yetmezlikli ve hem kalp yetmezliksiz geriatrik köpeklerde çoklu komorbitler gözlenmektedir. Hastanın durumunun da buna göre seyredeceği aşıkardır.
2. Komorbit hastalıklarla ilgili hematolojik ve biyokimyasal değişiklikler de gözlenmektedir.
3. Kalp yetmezlikli grupta yer alan köpeklerde sistolik disfonksiyon gözlenmiştir. Buradaki kalp yetmezliği hem beşeri hem de veteriner hekimlik sınıflandırmasına göre düşük ejeksiyon fraksiyonlu sistolik kalp yetmezliği (HFrEF) olarak belirlenmiştir. Komorbitli ile Kalp yetmezliği + Komorbitli gruplardaki kalp yetmezliği ise korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu diyastolik kalp yetmezliği (HFpEF) olarak sınıflandırılabilir. Bu bakımdan geriatrik komorbitli kalp yetmezliklerin sınıflandırılması önemlidir, zira bunların ACE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleri ile tedavi ihtimalleri düşüktür.

Öneriler

1. Geriatrik köpeklerde birden fazla komorbitin bir arada bulunabileceği dikkate alınmalı ve genel fiziksel muayenesinde tansiyon ölçülmesi ihmal edilmemelidir.
2. Geriatrik komorbitli köpeklerde konjestif belirtiler görülmeden önce kalp iyi değerlendirilmeli ve kalp yetmezliği gelişmeden komorbit hastalık/lar giderilmelidir.
3. Geriatrik komorbitli ve kalp yemezlikli köpeklerde eğilim, sol ventrikülün diyastolik disfonksiyonu gelişmesine doğrudur. Hastanın tedavisi ve bakımında buna dikkat edilmelidir.

4. Sadece kalp yetmezliğinin gözlendiği geriatric köpeklerde de sistolik disfonksiyon geliştiğinden buna yönelik bakım ve tedaviye yönelinmelidir.

Kaynakça

Afsarmanesh, N., Horwich, T. B., & Fonarow, G. C. (2006). Total cholesterol levels and mortality risk in nonischemic systolic heart failure. *American heart journal*, 152(6), 1077–1083. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.06.015>

Ahmed, A., Rich, M. W., Fleg, J. L., Zile, M. R., Young, J. B., Kitzman, D. W., Love, T. E., Aronow, W. S., Adams, K. F., Jr, & Gheorghide, M. (2006). Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation*, 114(5), 397–403. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628347>

Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Fruchart, J. C., James, W. P., Loria, C. M., Smith, S. C., Jr, International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, & International Association for the Study of Obesity (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120(16), 1640–1645. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>

Ather, S., Chan, W., Bozkurt, B., Aguilar, D., Ramasubbu, K., Zachariah, A. A., Wehrens, X. H., & Deswal, A. (2012). Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(11), 998–1005. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.040>

Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., Fox, P., Gordon, S., Haggstrom, J., Hamlin, R., Keene, B., Luis-Fuentes, V., & Stepien, R. (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *Journal of veterinary internal medicine*, 23(6), 1142–1150. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0392.x>

Atkins, C. E., & Häggström, J. (2012). Pharmacologic management of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of veterinary cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, *14*(1), 165–184.

<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.02.002>

Azkona, G., García-Belenguer, S., Chacón, G., Rosado, B., León, M., & Palacio, J. (2009). Prevalence and risk factors of behavioural changes associated with age-related cognitive impairment in geriatric dogs. *The Journal of small animal practice*, *50*(2), 87–91. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2008.00718.x>

Babyak, J. M., Weiner, D. E., Noubary, F., & Sharp, C. R. (2017). Prevalence of Elevated Serum Creatinine Concentration in Dogs Presenting to a Veterinary Academic Medical Center (2010-2014). *Journal of veterinary internal medicine*, *31*(6), 1757–1764. <https://doi.org/10.1111/jvim.14823>

Bell, S. P., Orr, N. M., Dodson, J. A., Rich, M. W., Wenger, N. K., Blum, K., Harold, J. G., Tinetti, M. E., Maurer, M. S., & Forman, D. E. (2015). What to Expect From the Evolving Field of Geriatric Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*, *66*(11), 1286–1299. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.048>

Benjanirut, C., Wongsangchan, C., Setthawong, P., Pradidtan, W., Daechawattanakul, S., & Angkanaporn, K. (2018). Prevalence and risk factors for canine cognitive dysfunction syndrome in Thailand. *The Thai Journal of Veterinary Medicine*, *48*(3), 453–461. Retrieved from <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/tjvm/article/view/147876>

Bonagura, J.D., & Visser, L.C. (2021). Echocardiographic assessment of dilated cardiomyopathy in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, *40*, 15-50.

Bonow, R.O., Mann, D.L., Zipes, D.P., Libby, P. (2011). *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 9th ed., Elsevier Health Sci, Philadelphia.

Borgarelli, M., Crosara, S., Lamb, K., Savarino, P., La Rosa, G., Tarducci, A., & Haggstrom, 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.

<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00860.x>

Bozkurt, B., Aguilar, D., Deswal, A., Dunbar, S. B., Francis, G. S., Horwich, T., Jessup, M., Kosiborod, M., Pritchett, A. M., Ramasubbu, K., Rosendorff, C., Yancy, C., & American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Hypertension; and Council on Quality and Outcomes Research (2016). Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, *134*(23), e535–e578.

<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000450>

Brown, S. M., Pittman, J. E., Hirshberg, E. L., Jones, J. P., Lanspa, M. J., Kuttler, K. G., Litwin, S. E., & Grissom, C. K. (2012). Diastolic dysfunction and mortality in early severe sepsis and septic shock: a prospective, observational echocardiography study. *Critical ultrasound journal*, *4*(1), 8. <https://doi.org/10.1186/2036-7902-4-8>

Bujak, M., Kweon, H. J., Chatila, K., Li, N., Taffet, G., & Frangogiannis, N. G. (2008). Aging-related defects are associated with adverse cardiac remodeling in a mouse model of reperfused myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, *51*(14), 1384–1392. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.01.011>

CardioSource.org: Geriatric cardiology member section. <http://org/ACC/ACC-Membership/Sections-Segments-Councils/Cardiovascular-Care-for-Older-Adults>. Accessed: August 13, 2014.

Chen, W., & Frangogiannis, N. G. (2010). The role of inflammatory and fibrogenic pathways in heart failure associated with aging. *Heart failure reviews*, *15*(5), 415–422. <https://doi.org/10.1007/s10741-010-9161-y>

Cleland, J. G., Tendera, M., Adamus, J., Freemantle, N., Polonski, L., Taylor, J., & PEP-CHF Investigators (2006). The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *European heart journal*, 27(19), 2338–2345.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl250>

Cohn, J. N., Archibald, D. G., Ziesche, S., Franciosa, J. A., Harston, W. E., Tristani, F. E., Dunkman, W. B., Jacobs, W., Francis, G. S., & Flohr, K. H. (1986). Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *The New England journal of medicine*, 314(24), 1547–1552. <https://doi.org/10.1056/NEJM198606123142404>

Cohn, J. N., Tognoni, G., & Valsartan Heart Failure Trial Investigators (2001). A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *The New England journal of medicine*, 345(23), 1667–1675.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa010713>

Deng, Y., Xie, M., Li, Q., Xu, X., Ou, W., Zhang, Y., Xiao, H., Yu, H., Zheng, Y., Liang, Y., Jiang, C., Chen, G., Du, D., Zheng, W., Wang, S., Gong, M., Chen, Y., Tian, R., & Li, T. (2021). Targeting Mitochondria-Inflammation Circuit by β -Hydroxybutyrate Mitigates HFpEF. *Circulation research*, 128(2), 232–245.

<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317933>

Dickstein, K., Cohen-Solal, A., Filippatos, G., McMurray, J. J., Ponikowski, P., Poole-Wilson, P. A., Strömberg, A., van Veldhuisen, D. J., Atar, D., Hoes, A. W., Keren, A., Mebazaa, A., Nieminen, M., Priori, S. G., Swedberg, K., & ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) (2008). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European Journal of heart failure*, 10(10), 933–989.

<https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.08.005>

Dodson, J. A., Truong, T. T., Towle, V. R., Kerins, G., & Chaudhry, S. I. (2013). Cognitive impairment in older adults with heart failure: prevalence, documentation, and impact on outcomes. *The American Journal of Medicine*, *126*(2), 120–126. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.05.029>

Drozd, M., Relton, S. D., Walker, A. M. N., Slater, T. A., Gierula, J., Paton, M. F., Lowry, J., Straw, S., Koshy, A., McGinlay, M., Simms, A. D., Gatenby, V. K., Sapsford, R. J., Witte, K. K., Kearney, M. T., & Cubbon, R. M. (2021). Association of heart failure and its comorbidities with loss of life expectancy. *Heart (British Cardiac Society)*, *107*(17), 1417–1421. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317833>

Dulin, B. R., Haas, S. J., Abraham, W. T., & Krum, H. (2005). Do elderly systolic heart failure patients benefit from beta blockers to the same extent as the non-elderly? Meta-analysis of >12,000 patients in large-scale clinical trials. *The American Journal of Cardiology*, *95*(7), 896–898. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.11.052>

Fields, L. E., Burt, V. L., Cutler, J. A., Hughes, J., Roccella, E. J., & Sorlie, P. (2004). The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, *44*(4), 398–404. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000142248.54761.56>

Friedberg, M.K., & Redington, A.N. Right versus left ventricular failure: differences, similarities, and interactions. *Circulation* 2014;129:1033–1044

Fuster, V., Rydén, L. E., Cannom, D. S., Crijns, H. J., Curtis, A. B., Ellenbogen, K. A., Halperin, J. L., Le Heuzey, J. Y., Kay, G. N., Lowe, J. E., Olsson, S. B., Prystowsky, E. N., Tamargo, J. L., Wann, S., Smith, S. C., Jr, Jacobs, A. K., Adams, C. D., Anderson, J. L., Antman, E. M., Halperin, J. L. Heart Rhythm Society (2006). ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed

in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 114(7), e257–e354.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.177292>

Garg, R., & Yusuf, S. (1995). Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*, 273(18), 1450–1456.

<https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520420066040>

Geerts, W. H., Pineo, G. F., Heit, J. A., Bergqvist, D., Lassen, M. R., Colwell, C. W., & Ray, J. G. (2004). Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 126(3 Suppl), 338S–400S. https://doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.338S

German, A. J. (2006). The growing problem of obesity in dogs and cats. *The Journal of nutrition*, 136(7 Suppl), 1940S–1946S. <https://doi.org/10.1093/jn/136.7.1940S>

Gibb, A. A., Lazaropoulos, M. P., & Elrod, J. W. (2020). Myofibroblasts and Fibrosis: Mitochondrial and Metabolic Control of Cellular Differentiation. *Circulation research*, 127(3), 427–447.

<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316958>

Giles, T. D., Katz, R., Sullivan, J. M., Wolfson, P., Haugland, M., Kirlin, P., Powers, E., Rich, S., Hackshaw, B., & Chiaramida, A. (1989). Short- and long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized trial of lisinopril versus captopril in the treatment of congestive heart failure. The Multicenter Lisinopril-Captopril Congestive Heart Failure Study Group. *Journal of the American College of Cardiology*, 13(6), 1240–1247. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(89\)90294-5](https://doi.org/10.1016/0735-1097(89)90294-5)

Goldwater, D. S. (2014). Geriatric cardiology: a fellow's perspective. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(13), 1401–1403.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.08.009>

Groenveld, H. F., Januzzi, J. L., Damman, K., van Wijngaarden, J., Hillege, H. L., van Veldhuisen, D. J., & van der Meer, P. (2008). Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(10), 818–827. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.04.061>

Güneş, V., Uyanık, F., Eren, M., Kibar, M.E., Aslan, Ö., & Onmaz, A.C. (2014). The Rapid Analyses of Cardiac Troponins in Dogs with Dilated Cardiomyopathy, Distemper or Parvoviral Infection. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 20, 921-927. DOI: 10.9775/kvfd.2014.11403

Hamlin, R. L. (2005). Geriatric heart diseases in dogs. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 35(3), 597–615. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2005.01.003>

Hawkins, N. M., Virani, S., & Ceconi, C. (2013). Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. *European heart journal*, 34(36), 2795–2803. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh192>

Haydardedeoğlu, A.E., (2012). Geriatrik Hasta Köpeklerde Fiziksel, Biyokimyasal ve Radyolojik Bulguların Değerlendirilmesi. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Doktora Tezi, Türkiye Cumhuriyeti Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Haydardedeoğlu, A. & Kalınbacak, A. (2015). Geriatrik Hasta Köpeklerde Fiziksel, Biyokimyasal ve Radyolojik Bulguların Değerlendirilmesi. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi , 10 (2) , . DOI: 10.17094/avbd.11746

Hjalmarson, A., Goldstein, S., Fagerberg, B., Wedel, H., Waagstein, F., Kjeksus, J., Wikstrand, J., El Allaf, D., Vítovec, J., Aldershvile, J., Halinen, M., Dietz, R., Neuhaus, K. L., Jánosi, A., Thorgeirsson, G., Dunselman, P. H., Gullestad, L., Kuch, J., Herlitz, J., Rickenbacher, P., ... Deedwania, P. (2000). Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in

congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*, 283(10), 1295–1302. <https://doi.org/10.1001/jama.283.10.1295>

Ingelsson, E., Arnlöv, J., Lind, L., & Sundström, J. (2006). Metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men. *Heart (British Cardiac Society)*, 92(10), 1409–1413. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.089011>

Jessup, M., Abraham, W. T., Casey, D. E., Feldman, A. M., Francis, G. S., Ganiats, T. G., Konstam, M. A., Mancini, D. M., Rahko, P. S., Silver, M. A., Stevenson, L. W., & Yancy, C. W. (2009). 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*, 119(14), 1977–2016. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192064>

Jugdutt, B. I. (2006). Valsartan in the treatment of heart attack survivors. *Vascular health and risk management*, 2(2), 125–138. <https://doi.org/10.2147/vhrm.2006.2.2.125>

Jugdutt, B. I. (2008). Aging and remodeling during healing of the wounded heart: current therapies and novel drug targets. *Current drug targets*, 9(4), 325–344. <https://doi.org/10.2174/138945008783954934>

Jugdutt B. I. (2009). Current and novel cardiac support therapies. *Current heart failure reports*, 6(1), 19–27. <https://doi.org/10.1007/s11897-009-0005-9>

Jugdutt, B. I. (2010). Heart failure in the elderly: advances and challenges. *Expert review of cardiovascular therapy*, 8(5), 695–715. <https://doi.org/10.1586/erc.10.36>

Kanemoto, I., Taguchi, D., Yokoyama, S., Mizuno, M., Suzuki, H., & Kanamoto, T. (2010). Open heart surgery with deep hypothermia and cardiopulmonary bypass in small and toy dogs. *Veterinary surgery: VS*, 39(6), 674–679. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2010.00687.x>

Kannel, W. B., & Belanger, A. J. (1991). Epidemiology of heart failure. *American heart journal*, *121*(3 Pt 1), 951–957. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(91\)90225-7](https://doi.org/10.1016/0002-8703(91)90225-7)

Kapoor, J. R., & Heidenreich, P. A. (2010). Obesity and survival in patients with heart failure and preserved systolic function: a U-shaped relationship. *American heart journal*, *159*(1), 75–80. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.10.026>

Karadag, M. K., & Akbulut, M. (2009). Low HDL levels as the most common metabolic syndrome risk factor in heart failure. *International heart journal*, *50*(5), 571–580. <https://doi.org/10.1536/ihj.50.571>

Keating, S., Eberhard, J., Friederich, J., Wess, G. (2023). Systolic function in dogs with pulmonic stenosis of different severities and the effect of balloon valvuloplasty. *Journal of Veterinary Cardiology* *46*, 40-54.

Klip, I. T., Postmus, D., Voors, A. A., Brouwers, F. P., Gansevoort, R. T., Bakker, S. J., Hillege, H. L., de Boer, R. A., van der Harst, P., van Gilst, W. H., van Veldhuisen, D. J., & van der Meer, P. (2015). Hemoglobin levels and new-onset heart failure in the community. *American heart journal*, *169*(1), 94–101.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.09.010>

Laflamme, D. (1997). Development and validation of a body condition score system for dogs.

Lam, C. S. (2015). Diabetic cardiomyopathy: An expression of stage B heart failure with preserved ejection fraction. *Diabetes & vascular disease research*, *12*(4), 234–238. <https://doi.org/10.1177/1479164115579006>

Landsberg, G. M., Nichol, J., & Araujo, J. A. (2012). Cognitive dysfunction syndrome: a disease of canine and feline brain aging. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, *42*(4), 749–vii. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.04.003>

Maisel, W. H., & Stevenson, L. W. (2003). Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *The American journal of cardiology*, *91*(6A), 2D–8D. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)03373-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)03373-8)

Mann, D. L. (2008). *Management of heart failure patients with reduced ejection fraction*. In, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP (Eds): Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Vol. 1. 611-640, Saunders Elsevier, PA, USA.

Marín-García, J. (2010). Comorbidities in Heart Failure. *Heart Failure, Contemporary Cardiology*, DOI 10.1007/978-1-60761-147-9_13

Marques I, Ramos RL, Mendonca D, Teixeiral, L. One-year mortality after hospitalisation for acute heart failure: predicting factors. *Rev Port Cardiol*. 2023;42.

Masoudi, F. A., Havranek, E. P., Smith, G., Fish, R. H., Steiner, J. F., Ordin, D. L., & Krumholz, H. M. (2003). Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Journal of the American College of Cardiology*, *41*(2), 217–223. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02696-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02696-7)

Massie, B. M., Carson, P. E., McMurray, J. J., Komajda, M., McKelvie, R., Zile, M. R., Anderson, S., Donovan, M., Iverson, E., Staiger, C., Ptaszynska, A., & I-PRESERVE Investigators (2008). Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *The New England journal of medicine*, *359*(23), 2456–2467. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805450>

Matos, J.M., Glaus, T.M. (2010). *Medical treatment of canine heart failure*. *EJCAP*.

McCullough, P. A., Khandelwal, A. K., McKinnon, J. E., Shenkman, H. J., Pampati, V., Nori, D., Sullivan, R. A., Sandberg, K. R., & Kaatz, S. (2005). Outcomes and prognostic factors of systolic as compared with diastolic heart failure in urban America. *Congestive heart failure (Greenwich, Conn.)*, *11*(1), 6–11. <https://doi.org/10.1111/j.1527-5299.2005.03731.x>

McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., ESC Scientific Document Group (2021). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 42(36), 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

McDonald, K. (2008). Diastolic heart failure in the elderly: underlying mechanisms and clinical relevance. *International Journal of cardiology*, 125(2), 197–202. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.10.002>

McGreevy, P. D., Thomson, P. C., Pride, C., Fawcett, A., Grassi, T., & Jones, B. (2005). Prevalence of obesity in dogs examined by Australian veterinary practices and the risk factors involved. *The Veterinary Record*, 156(22), 695–702. <https://doi.org/10.1136/vr.156.22.695>

McHugh, K., DeVore, A. D., Wu, J., Matsouaka, R. A., Fonarow, G. C., Heidenreich, P. A., Yancy, C. W., Green, J. B., Altman, N., & Hernandez, A. F. (2019). Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(5), 602–611. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.033>

McLean, A. J., & Le Couteur, D. G. (2004). Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacological reviews*, 56(2), 163–184. <https://doi.org/10.1124/pr.56.2.4>

McMurray, J. J., Ostergren, J., Swedberg, K., Granger, C. B., Held, P., Michelson, E. L., Olofsson, B., Yusuf, S., Pfeffer, M. A., & CHARM Investigators and Committees (2003). Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet (London, England)*, 362(9386), 767–771. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14283-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14283-3)

Miller, M. S., Tilley, L. P., & Smith, F. W., Jr (1989). Cardiopulmonary disease in the geriatric dog and cat. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 19(1), 87–102. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(89\)50007-x](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(89)50007-x)

Miró, Ò., Conde-Martel, A., Llorens, P., Salamanca-Bautista, P., Gil, V., González-Franco, Á., Jacob, J., Casado, J., Tost, J., Montero-Pérez-Barquero, M., Alquézar-Arbé, A., Trullàs, J. C., & EAHFE and the RICA research investigators (2023). The influence of comorbidities on the prognosis after an acute heart failure decompensation and differences according to ejection fraction: Results from the EAHFE and RICA registries. *European Journal of Internal Medicine*, S0953-6205(23)00068-7. Advanced online publication. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.02.026>

Montoya-Alonso, J. A., Bautista-Castaño, I., Peña, C., Suárez, L., Juste, M. C., & Tvarijonaviciute, A. (2017). Prevalence of Canine Obesity, Obesity-Related Metabolic Dysfunction, and Relationship with Owner Obesity in an Obesogenic Region of Spain. *Frontiers in Veterinary Science*, 4, 59. <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00059>

Packer, M., Coats, A. J., Fowler, M. B., Katus, H. A., Krum, H., Mohacsi, P., Rouleau, J. L., Tendera, M., Castaigne, A., Roecker, E. B., Schultz, M. K., DeMets, D. L., & Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group (2001). Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *The New England Journal of Medicine*, 344(22), 1651–1658. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105313442201>

Packer, M., Gheorghiade, M., Young, J. B., Costantini, P. J., Adams, K. F., Cody, R. J., Smith, L. K., Van Voorhees, L., Gourley, L. A., & Jolly, M. K. (1993). Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *The New England Journal of Medicine*, 329(1), 1–7. <https://doi.org/10.1056/NEJM199307013290101>

Pati, S., Panda, S. K., Acharya, A. P., Senapati, S., Behera, M., & Behera, S. S. (2015). Evaluation of geriatric changes in dogs. *Veterinary World*, 8(3), 273–278. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2015.273-278>

Paulus, W. J., Tschöpe, C., Sanderson, J. E., Rusconi, C., Flachskampf, F. A., Rademakers, F. E., Marino, P., Smiseth, O. A., De Keulenaer, G., Leite-Moreira, A. F., Borbély, A., Edes, I., Handoko, M. L., Heymans, S., Pezzali, N., Pieske, B., Dickstein, K., Fraser, A. G., & Brutsaert, D. L. (2007). How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European heart journal*, 28(20), 2539–2550. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm037>

Petrič, A. (2015). Myxomatous Mitral Valve Disease in Dogs - an Update and Perspectives. *Macedonian Veterinary Review*, 38(1) 13-20. <https://doi.org/10.14432/j.macvetrev.2014.11.026>.

Pitt, B., Remme, W., Zannad, F., Neaton, J., Martinez, F., Roniker, B., Bittman, R., Hurley, S., Kleiman, J., Gatlin, M., & Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators (2003). Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*, 348(14), 1309–1321. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030207>

Pitt, B., White, H., Nicolau, J., Martinez, F., Gheorghiade, M., Aschermann, M., van Veldhuisen, D. J., Zannad, F., Krum, H., Mukherjee, R., Vincent, J., & EPHEBUS Investigators (2005). Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(3), 425–431. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.04.038>

Pitt, B., Zannad, F., Remme, W. J., Cody, R., Castaigne, A., Perez, A., Palensky, J., & Wittes, J. (1999). The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study

Investigators. *The New England Journal of Medicine*, 341(10), 709–717.

<https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411001>

Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M. C., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H., ESC Scientific Document Group (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 37(27), 2129–2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>

Pullicino, P., Mifsud, V., Wong, E., Graham, S., Ali, I., & Smajlovic, D. (2001). Hypoperfusion-related cerebral ischemia and cardiac left ventricular systolic dysfunction. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association*, 10(4), 178–182.

<https://doi.org/10.1053/jsKD.2001.26870>

Radakovich, L. B., Pannone, S. C., Truelove, M. P., Olver, C. S., & Santangelo, K. S. (2017). Hematology and biochemistry of aging-evidence of "anemia of the elderly" in old dogs. *Veterinary Clinical Pathology*, 46(1), 34–45.

<https://doi.org/10.1111/vcp.12459>

Rathore, S. S., Curtis, J. P., Wang, Y., Bristow, M. R., & Krumholz, H. M. (2003). Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*, 289(7), 871–878. <https://doi.org/10.1001/jama.289.7.871>

Redfield, M.M. (2008). *Heart failure with normal ejection fraction*. In, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP (Eds): Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Vol. 1. 641-664, Saunders Elsevier, PA, USA.

Rydén, L., Armstrong, P. W., Cleland, J. G., Horowitz, J. D., Massie, B. M., Packer, M., & Poole-Wilson, P. A. (2000). Efficacy and safety of high-dose lisinopril in

chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *European Heart Journal*, 21(23), 1967–1978. <https://doi.org/10.1053/euhj.2000.2311>

Sackner-Bernstein, J. D., Kowalski, M., Fox, M., & Aaronson, K. (2005). Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 293(15), 1900–1905. <https://doi.org/10.1001/jama.293.15.1900>

Schwartz, J.B., Zipes, D.P. (2008). *Cardiovascular disease in the elderly*. In, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP (Eds): Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Vol. 2. 1923-1953, Saunders Elsevier, PA, USA.

Screever, E. M., van der Wal, M. H. L., van Veldhuisen, D. J., Jaarsma, T., Koops, A., van Dijk, K. S., Warink-Riemersma, J., Coster, J. E., Westenbrink, B. D., van der Meer, P., de Boer, R. A., & Meijers, W. C. (2023). Comorbidities complicating heart failure: changes over the last 15 years. *Clinical Research in Cardiology: official journal of the German Cardiac Society*, 112(1), 123–133. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02076-1>

Shang, L., Sun, H., Tang, B., & Hou, Y. (2022). Metabolic disorders as growing risk factors and comorbidities in heart failure. *International Journal of Cardiology*, 364, 93–94. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.06.004>

Shearer, P., (2010). Canine and Feline Geriatric Health Banfield Applied Research & Knowledge Team November. *Literature Review*

Simmonds, S. J., Cuijpers, I., Heymans, S., & Jones, E. A. V. (2020). Cellular and Molecular Differences between HFpEF and HFrEF: A Step Ahead in an Improved Pathological Understanding. *Cells*, 9(1), 242. <https://doi.org/10.3390/cells9010242>

Sinden, N. J., & Stockley, R. A. (2010). Chronic obstructive pulmonary disease: an update of treatment related to frequently associated comorbidities. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 1(2), 43–57.

<https://doi.org/10.1177/2040622310370631>

Sinden, N. J., & Stockley, R. A. (2010). Chronic obstructive pulmonary disease: an update of treatment related to frequently associated comorbidities. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 1(2), 43–57.

<https://doi.org/10.1177/2040622310370631>

Stepien, R.L., (2004). Blood pressure measurement: equipment, methodology and clinical recommendations of the American Consensus Panel. In: *22nd Annual Forum of the American College of Veterinary Internal Medicine*.

Sweeney, M., Corden, B., & Cook, S. A. (2020). Targeting cardiac fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: mirage or miracle? *EMBO Molecular Medicine*, 12(10), e10865. <https://doi.org/10.15252/emmm.201910865>

Turgut, K., (2017). Klinik Kedi ve köpek kardiyolojisi, *Nobel Tıp Yayınevi*.

Turgut, K., Süleymanoglu, H., Ertan, M., & Ince, M.E. (2017). Geriatric Cardiology in Dogs-Part 1: Classification and Treatment of Heart Failure in Geriatrics. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*. 159-167, DOI:10.9775/kvfd.2017.18580

Turgut, K., Süleymanoglu, H., Ertan, M., & Ince, M.E. (2018). Geriatric Cardiology in Dogs-Part 2: Challenge with HF Therapy in Geriatric Dogs: Adverse Drug Reactions and Comorbidities, *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 24 (2): 319-326, 2018 DOI: 10.9775/kvfd.2017.18581.

Uechi, M. (2012). Mitral valve repair in dogs. *Journal of veterinary cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 14(1), 185–192. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.01.004>

Van der Wal, H. H., van Deursen, V. M., van der Meer, P., & Voors, A. A. (2017). Comorbidities in Heart Failure. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 243, 35–66. https://doi.org/10.1007/164_2017_27

Van Deursen, V. M., Urso, R., Laroche, C., Damman, K., Dahlström, U., Tavazzi, L., Maggioni, A. P., & Voors, A. A. (2014). Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *European Journal of Heart Failure*, 16(1), 103–111. <https://doi.org/10.1002/ejhf.30>

van Ham W.B, Kessler E.L., Marish I.F.J. Oerlemans, M.I.F.J., Handoko, M.L., Sluijter, J.P.G., van Veen, T.A.B, den Ruijter, H.M., de Jager, S.C.A. (2022). Clinical phenotypes of heart failure with preserved ejection fraction to select preclinical animal models. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science*, 7:844–857.

Vurucu, M., Ekinici, G., & Gunes, V. (2021). An echocardiographic study of breed-specific reference ranges in healthy French Bulldogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 62(5), 573-582. <http://dx.doi.org/10.1111/vru.12997>. PMID:34109689.

Verk, B., Nemeč Svete, A., Salobir, J., Rezar, V., & Domanjko Petrič, A. (2017). Markers of oxidative stress in dogs with heart failure. *Journal of veterinary diagnostic investigation: official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 29(5), 636–644. <https://doi.org/10.1177/1040638717711995>

Willems, A., Paepe, D., Marynissen, S., Smets, P., Van de Maele, I., Picavet, P., Duchateau, L., & Daminet, S. (2017). Results of Screening of Apparently Healthy Senior and Geriatric Dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 31(1), 81–92. <https://doi.org/10.1111/jvim.14587>

Wilshaw, J., Boswood, A., Chang, Y. M., Sands, C. J., Camuzeaux, S., Lewis, M. R., Xia, D., & Connolly, D. J. (2022). Evidence of altered fatty acid metabolism in dogs with naturally occurring valvular heart disease and congestive heart failure. *Metabolomics: Official journal of the Metabolomic Society*, 18(6), 34. <https://doi.org/10.1007/s11306-022-01887-7>

Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Jr, Colvin, M. M., Drazner, M. H., Filippatos, G. S., Fonarow, G. C., Givertz, M. M., Hollenberg, S. M., Lindenfeld, J., Masoudi, F. A., McBride, P. E., Peterson, P. N., Stevenson, L.

W., & Westlake, C. (2017). 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*, *136*(6), e137–e161. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000509>

Yusuf, S., Pfeffer, M. A., Swedberg, K., Granger, C. B., Held, P., McMurray, J. J., Michelson, E. L., Olofsson, B., Ostergren, J., & CHARM Investigators and Committees (2003). Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet (London, England)*, *362*(9386), 777–781. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14285-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14285-7)

Yusuf, S., Pitt, B., Davis, C. E., Hood, W. B., & Cohn, J. N. SOLVD Investigators, (1991). Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *The New England journal of medicine*, *325*(5), 293–302. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250501>

Zannad, F., Alla, F., Dousset, B., Perez, A., & Pitt, B. (2000). Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales Investigators. *Circulation*, *102*(22), 2700–2706. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.22.2700>

Ek 1.**Etik Kurul İzin Belgesi**

YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 27/03/2019
Toplantı No : 2019/03
Proje Başvuru No : 61

Yakın Doğu Üniversitesi, Veteriner Hekimliği Fakültesi'nden, Sorumlu Araştırmacı Prof. Dr. Kürşad TURGUT tarafından hazırlanan "Evaluation of heart failure and comorbidities in geriatric dogs" başlıklı araştırma önerisi Kurulumuzca etik olarak uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emine KOÇ	(BAŞKAN)	
1. Prof. Dr. Tamer YILMAZ	(ÜYE)	
2. Prof. Dr. Vedat SAĞMANLIGİL	(ÜYE)	
3. Doç. Dr. Dilek ARSOY	(ÜYE)	
4. Doç. Dr. Bilgen BAŞGUT	(ÜYE)	
5. Doç. Dr. Serdar SUSEVER	(ÜYE)	
6. Yrd. Doç. Dr. Savaş Volkan GENÇ	(ÜYE)	
7. Vet. Hek. Umut SAYILI	(ÜYE)	
8. Avukat Burak NOLAN	(ÜYE)	
9. Vet. Hek. Meliha TEMİZEL	(ÜYE)	

Ek 2.

İntihal Raporu

GERİATRİK KÖPEKLERDE KALP YETMEZLİĞİ ve KOMORBİTLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORIGINALITY REPORT

6%	6%	4%	%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	www.acarindex.com Internet Source	2%
2	lafayettefirefighters.com Internet Source	1%
3	core.ac.uk Internet Source	1%
4	Òscar Miró, Alicia Conde-Martel, Pere Llorens, Prado Salamanca-Bautista et al. "The influence of comorbidities on the prognosis after an acute heart failure decompensation and differences according to ejection fraction: Results from the EAHFE and RICA registries", European Journal of Internal Medicine, 2023 Publication	<1%
5	fb8968c5-502d-436c-a825-c7c279e8e4aa.filesusr.com Internet Source	<1%
6	real.mtak.hu Internet Source	<1%

7	ijdvl.com Internet Source	<1 %
8	"Abstracts Programme", European Journal of Heart Failure, 2019 Publication	<1 %
9	www.sanaleczanemiz.com.tr Internet Source	<1 %
10	TURGUT, Kürşad, SÜLEYMANOĞLU, Havva, ERTAN, Merve and İNCE, Mehmet Ege. "Köpeklerde Geriatrik Kardiyoloji - Bölüm 1: Geriatriklerde Kalp Yetmezliğinin Klasifikasyonu ve Tedavisi", Kafkas Üniversitesi, 2018. Publication	<1 %
11	www.e-sciencecentral.org Internet Source	<1 %
12	dergipark.org.tr Internet Source	<1 %
13	www.mdpi.com Internet Source	<1 %
14	Turiel, M.. "Robotic treadmill training improves cardiovascular function in spinal cord injury patients", International Journal of Cardiology, 20110616 Publication	<1 %

<1 %

25 hdl.handle.net
Internet Source

<1 %

Exclude quotes Off
Exclude bibliography Off

Exclude matches Off

15	ÖZTÜRK, Mehmet, DURSUNOĞLU, Dursun, GÖKSOY, Hidayet, ROTA, Semin and GÜR, Şükrü. "Kalp yetersizliği olan hastalarda serum adiponektin düzeylerinin değerlendirilmesi ve fonksiyonel kapasite ile ilişkisi", Türk Kardiyoloji Derneği, 2009. Publication	<1 %
16	acikbilim.yok.gov.tr Internet Source	<1 %
17	link.springer.com Internet Source	<1 %
18	docshare.tips Internet Source	<1 %
19	theseus.fi Internet Source	<1 %
20	academic.oup.com Internet Source	<1 %
21	coek.info Internet Source	<1 %
22	"Day 2 - Sunday 29 August 2004", European Heart Journal, 09/02/2004 Publication	<1 %
23	acikerisim.aku.edu.tr Internet Source	<1 %
24	www.saglikbilgisi.com Internet Source	<1 %

Ek 3.**Özgeçmiş**

1. **Adı Soyadı** : Merve Ertan Dağlı
2. **Doğum Tarihi** : 09.11.1992
3. **Unvanı** : Araş. Gör.
4. **Öğrenim Durumu** : Yüksek Lisans
5. **Çalıştığı Kurum** : Yakın Doğu Üniversitesi

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Lisans	Veteriner Fakültesi	Yakın Doğu Üniversitesi	2010-2016
Y. Lisans	Veteriner Fakültesi	Yakın Doğu Üniversitesi	2010-2016
Doktora	Yakın Doğu Üniversitesi Veteriner Fakültesi Klinik Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Yakın Doğu Üniversitesi	2016-

5. Akademik Unvanlar

Yardımcı Doçentlik Tarihi : -

Doçentlik Tarihi : -

Profesörlük Tarihi : -

6. Yönetilen Yüksek Lisans ve Doktora Tezleri**6.1. Yüksek Lisans Tezleri****6.2. Doktora Tezleri****7. Yayınlar**

- **7.1. Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler (SCI, SSCI, Arts and Humanities)**

- **Süleymanoğlu, H., Turgut, K., Ertan, M., İnce, M. E. & Naseri, A. (2022).** Vasoactive use in early goal-directed therapy in dogs with severe sepsis and septic shock. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1-29. DOI: 10.33988/auvfd.1028816
- **Turgut, K., Şen, İ., Ince, M.E., Naseri, A., Süleymanoğlu, H., Ertan, M. and Sağmanlıgil, V. (2020).** The End-systolic Wall Stress/End-systolic Volume Index Ratio for Systolic Function in Anatolian Shepherd Dogs with Stage B2 Degenerative Mitral Valve Disease. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 26(2), 299-303. 10.9775/kvfd.2019.22661
- **Turgut, K., Naseri, A., Suleymanoglu, H., Ertan, M. and Ince, M.E. (2020).** Rhabdomyolysis Triggered by Septic Shock in a Dog: A Case Report. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 26(6), 827-831. 10.9775/kvfd.2020.24408
- **Basoglu, A., Turgut, K., Baspinar N., Tenori, L., Licari C., Ince, M.E., Ertan, M., Suleymanoglu H., Sayiner S., (2020)** NMR based serum extracts' metabolomics for evaluation of canine Ehrlichiosis. *Japanese Journal of Veterinary Research*, 68(4), 227-236 DOI: 10.14943/jjvr.68.4.227
- **Turgut K, Amir N, Mehmet Ege I, Havva S, Merve E, Vedat S, Ismail S (2019):** Clinical and Cardiologic Assessment of Anatolian shepherd dogs with asymptomatic degenerative mitral valve disease, *International Journal of Advanced and Applied Sciences* 6 (7): 29-35, 2019 DOI: 10.21833/ijaas.2019.07.004
- **Ince ME., Turgut K., Akar A., Naseri A., Sen I., Süleymanoğlu H., Ertan M., Sağmanlıgil V. (2019):** Prognostic importance of tissue Doppler imaging of systolic and diastolic functions in dogs with severe sepsis and septic shock. *Acta Vet Hung.* 2019 Dec;67(4):517-528. doi: 10.1556/004.2019.051.
- **Kürşad TURGUT, Havva SÜLEYMANOĞLU, Merve ERTAN, Mehmet Ege İNCE (2017):** Geriatric Cardiology in Dogs-Part 1: Classification and Treatment of Heart Failure in Geriatrics, *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 24 (1): 159-167, 2018 DOI: 10.9775/kvfd.2017.18580.
- **Kürşad TURGUT, Havva SÜLEYMANOĞLU, Merve ERTAN, Mehmet Ege İNCE (2017):** Geriatric Cardiology in Dogs-Part 2: Challenge with HF Therapy in Geriatric Dogs: Adverse Drug Reactions and Comorbidities, *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 24 (2): 319-326, 2018 DOI: 10.9775/kvfd.2017.18581

7.2. Uluslararası diğer hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

7.3. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

- **Merve Ertan, Serkan Saymer, Havva Süleymanoğlu, Deniz Seyrek İntaş, Hüseyin Cihan, Nilüfer Aytuğ (2017):** İki Köpekte Siklosporin Yanıtlı “Kilitli Çene” Sendromu Uluslararası Veteriner Hekimliği Bahar Kongresi, 27 – 30 Mart 2017, Antalya
- **Havva Süleymanoğlu, Serkan Saymer, Hazel Tamakan, Nilüfer Aytuğ, Merve Ertan, Tahire Darbaz (2017):** Bir Köpekte Steril Nodüler Pannikülitis; Ehrlichia canis ile ilişkili olabilir mi? Uluslararası Veteriner Hekimliği Bahar Kongresi, 27 – 30 Mart 2017, Antalya
- **Mehmet Pilli, Havva Süleymanoğlu, Gül Çıray Akbaş, Sevgi Gençosman, Deniz Seyrek İntaş, Nilüfer Aytuğ (2017):** Hiperkalsemik Bir Alman Çoban Köpeğinde Malignite İlişkili Radyografik ve Ultrasonografik Bulguların Değerlendirilmesi Uluslararası Veteriner Hekimliği Bahar Kongresi, 27 – 30 Mart 2017, Antalya
- **Vedat Sağmanlıgil, Mehmet Ege İnce, Havva Süleymanoğlu, Merve Ertan, Süleyman Özdemir, Kürşad Turgut (2018):** ECG Findings in a Dog with Syncope II. Uluslararası Veteriner Cerrahi Kongresi & XVI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi, 20-23 Eylül 2018, Kıbrıs
- **Deniz Seyrek İntaş, Gül Çıray Akbaş, Mehmet Ege İnce, Havva Süleymanoğlu, Merve Ertan, Kürşad Turgut (2018):** Bir Kedide Karşılaşılan Caecum, Colon Ascendens ve Colon Transversum Agenezisi II. Uluslararası Veteriner Cerrahi Kongresi & XVI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi, 20-23 Eylül 2018, Kıbrıs
- **Merve Ertan, Serkan Saymer, Havva Süleymanoğlu, Deniz Ceylanlı, Kürşad Turgut (2017):** Kuzey Kıbrıs'ta Kanin Erlişiyozis'in SNAP-ELISA ve IFA testleriyle teşhisi ve yönetim üzerine ön çalışma. I.Uluslararası Türkiye Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, 10-13 Ekim 2017, Antalya
- **Havva Süleymanoğlu, Serkan Saymer, Merve Ertan, Sevgi Gençosman, Kürşad Turgut (2017) :** Kuzey Kıbrıs'ta Kanin Laişmaniyozisin SNAP-ELISA ve IFA Testleriyle Teşhisi ve Yönetimi Üzerine Ön Çalışma I.Uluslararası Türkiye Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, 10-13 Ekim 2017, Antalya

- **Vedat Sağmanlıgil, Mehmet Ege İnce, Havva Süleymanoğlu, Merve Ertan, Süleyman Özdemir, Kürşad Turgut (2018):** ECG Findings in a Dog with Syncope. II. Uluslararası Veteriner Cerrahi Kongresi & XVI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi, 20-23 Eylül 2018, Kıbrıs
- **Deniz Seyrek İntaş, Gül Çıray Akbaş, Mehmet Ege İnce, Havva Süleymanoğlu, Merve Ertan, Kürşad Turgut (2018):** Bir Kedide Karşılaşılan Caecum, Colon Ascendens ve Colon Transversum Agenezisi. II. Uluslararası Veteriner Cerrahi Kongresi & XVI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi, 20-23 Eylül 2018, Kıbrıs
- **Mehmet Ege Ince, Kursad Turgut, Aybars Akar, Amir Naseri, Ismail Sen, Havva Süleymanoglu, Merve Ertan, (2019)** Prognostic Importance of Tissue Doppler Imaging in Systolic and Diastolic Functions in Dogs with Severe Sepsis and Septic Shock. 2. Uluslararası- 13. Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, 11-13 Ekim 2019 Ankara, Swissotel / Ankara
- **Havva Süleymanoğlu, Merve Ertan, Mehmet Ege İnce, Kürşad Turgut, (2019):** Rhabdomyolysis Triggered By Septic Shock In A Dog: A Case Report. 2. Uluslararası- 13. Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, 11-13 Ekim 2019 Ankara, Swissotel / Ankara

7.4. Yazılan uluslararası kitaplar veya kitaplarda bölümler

7.5. Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

7.6. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

7.7. Diğer yayınlar

8. Projeler

- **Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde Köpeklerde Doğumsal ve Edinsel Kalp Hastalıklarının Prevalansı** (Prof. Dr. Kürşad TURGUT), Yakın Doğu Üniversitesi BAP SAG-2017 (04.01.2017-04.01.2018)
- **Köpeklerde Şokun Değerlendirmesinde ve Tedavisinde Ekokardiyografi** (Prof. Dr. Kürşad TURGUT), Yakın Doğu Üniversitesi BAP SAG-2017-2-003 (01.12.2017-01.04.2019)

- **Köpeklerde şok yönetiminde hedefe yönelik ekokardiyografi protokolü (2019)**
(Prof. Dr. Kürşad TURGUT), Yakın Doğu Üniversitesi BAP SAG-2019-1-050
(01.04.2019-01.04.2021)
- **Kuzey Kıbrıs'ta Köpeklerde Leishmaniozis ve Ehrlichiosizin Yönetimi (2018)**
(Prof. Dr. A.Perran Gökçe), Yakın Doğu Üniversitesi BAP SAG-2017-1-034
(31.11.2017-31.11.2019)

9. İdari Görevler

10. Bilimsel ve Mesleki Kuruluşlara Üyelikler

11. Ödüller

- Genç Araştırmacı Ödülü, 2017, Yakın Doğu Üniversitesi
- Genç Araştırmacı Ödülü, 2018, Yakın Doğu Üniversitesi
- Genç Araştırmacı Ödülü, 2019, Yakın Doğu Üniversitesi