

Kedi ve Köpeklerde Kardiyovasküler Hastalıkların Tanısında Natriüretik Peptidlerin Önemi

Hasan İÇEN Özgür Yaşar ÇELİK Aynur ŞİMŞEK

Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Diyarbakır, Türkiye

Geliş tarihi: 23.07.2009

Kabul Tarihi: 31.08.2009

ÖZET

Kalp yetmezliği ile ilgili hastalıkların patofizyolojisinin anlaşılması ve sağaltımı hakkında son yıllarda oldukça fazla ilerlemeler kaydedilmiştir. Hastalığın tanısında detaylı fiziksel muayeneler yapılmasına rağmen kedi ve köpeklerde yine de zorluklarla karşılaşmaktadır. Kalp hastalıklarının klinik tanısında; anamnez, fiziksel muayene, kardiyopulmoner oskültasyon ve göğüs radyografisinden yararlanılmaktadır. Tanıda daha çok anlam ifade eden ekokardiyografi kullanımı ve uygulaması uzmanlık gerektirmekte ve aynı zamanda hayvan sahibine ek bir maliyet yüklemektedir. Bu nedenle serum biyomarkırları kalp hastalıklarının tanısı ve sağaltıma verilen cevabın belirlenmesinde kullanılmaktadır. Natriüretik peptidler kalp hastalıklarının tanısında önemli bir yer tutmaktadırlar. Natriüretik peptidler; natriürezisi, idrar üretimini ve böbrek kan akımını artırırken, sistemik damar direncini ve kalpte dolun basıncını azaltarak diyastolik fonksiyonu etkilemektedir. Kalp hastalıklarının tanısı belirlemede önemli bir protein olmasından dolayı natriüretik peptidlerin kullanımı gittikçe yaygınlaşmaktadır. Bu derlemenin amacı; kalp hastalıklarının tanısında natriüretik peptidlerin etkinliğinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler

Kalp hastalıkları, Biyomarkır, Natriüretik peptit, Köpek, Kedi

The Importance of Natriuretic Peptide on Diagnosis of Heart Diseases of Dogs and Cats

SUMMARY

Tremendous advances have been made in understanding of the pathophysiology and treatment of heart failure. However, diagnosis of the disease still remains difficult, even with a comprehensive physical examination in dogs and cats. Clinical assessment of heart disease in dogs and cats has traditionally relied on evaluations of history and results of physical examination, cardiopulmonary auscultation, and thoracic radiography. Methods with greater quantitative value, such as echocardiography, generally require additional expertise to perform and interpret as well as additional financial cost to the owner. Thus, a biomarker that could be used to help detect cardiac disease in dogs and cats assess disease severity would be useful clinically. Natriuretic peptide is a potential biomarker of cardiac disease. Natriuretic peptides increases natriuresis, urine production, and renal blood flow; enhances diastolic function, decreases systemic vascular resistance, and decreases filling pressure in the heart. Natriuretic peptides have emerged as important diagnostic tools that have generated interest in finding broader applications for their use. The purpose of this review is to discuss the clinical approaches and future applications of natriuretic peptides in diagnosing of heart diseases in dogs and cats.

Key Words

Heart diseases, Biomarker, Natriuretic peptide, Dog, Cat

GİRİŞ

Kedi ve köpeklerin dolaşım sistemi hastalıkları son yıllarda ülkemizde de giderek önem kazanmaktadır. Dolaşım sistemi bozukluklarının diğer sistemlerden ileri gelmediğinin ortaya konulması için derinlemesine muayene uygulanmalıdır. Hızla gelişmekte olan farklı yöntemler sayesinde, kalp hastalıklarının tanısı yüksek güvenilirlikle yapılabilmektedir. Bu nedenle özel tanı yöntemleriyle yapılan muayenelerle hastalığın kesin tanısını konulabilmekte ve hastanın sağaltıma verdiği cevap da incelenebilmektedir (Archer 2003; Başoğlu 1992).

Ülkemizde pet hayvanlarının sağlığı konusundaki gelişmeler ne yazık ki yurtdışındaki gelişmelere paralel

olarak ilerlememektedir. Bunun en önemli nedeni; gerek kullanılan tıbbi araç ve gereçlerin yetersizliği, gerekse maliyetinin yüksekliğidir. Aynı zamanda bu konuda uzman veteriner hekim ve yardımcı personel azlığı da önemli bir faktördür. Özellikle kalp hastalıkları, yetmezlikler ve buna bağlı olarak gelişen böbrek hastalıklarının tanısında uygulanan elektrokardiyografik ve ultrasonografik yaklaşımlar, yurtdışında 25-30 yıl öncesinden başlamasına rağmen Türkiye'de ki gelişimi çok yenidir (Başoğlu 1992; Bonaguara 2002).

Kalp yetmezliği, kalbin yapısal veya fonksiyonel bir bozukluğu nedeniyle dolununun veya boşalmasının bozulduğu kompleks bir sendromdur. Miyokart kontraksiyonundaki defekt kalp yetersizliğinin en sık nedenidir. Diğer nedenler ise iskemik kalp hastalığı,

idiyopatik kardiyomiyopati, enfeksiyonlar, toksinler, kapak hastalıkları ile uzun süren aritmilerdir (Boswood ve ark. 2006). Kalp hastalığı çoğu defa diagnostik bir problemdir. Kardiyak oluşumu değerlendirmek için sistemik bir muayene gerekir. Bunlar; titreşimleri belirlemek için toraksın muayenesi, dikkatli oskültasyon, kardiyak sahanın perküsyonu, arteriyel nabız palpasyonu ve vena jugularisin pulzasyon muayenesidir (Archer 2003; Tidholm ve ark. 2001).

Veteriner Hekimlikte kalp hastalıklarının tanı yöntemleri:

Anamnez: Kalp hastalıklarının değerlendirilmesinde, yeni teknolojik gelişmelere rağmen, anamnez ve fiziksel muayene güncelliğini ve önemini korumaktadır. Öksürük, solunum problemleri, taşikardi, zayıf nabız, kilo kaybı gibi bir muayene ile pek çok hastalığın tanısı konulmakta ve pahalı tetkiklere gereksinim kalmamaktadır (Bonuguara 2002).

Oskültasyon: Oskültasyonda öncelikle kalp hızı ve ritmi incelenir. Sonra birinci ve ikinci kalp sesi ayrılarak sistol ve diyastol belirlenir. Genellikle taşikardi hariç sistol diyastolden daha kısadır. Yani birinci sesle ikinci ses arası, ikinci sesle birinci ses arasından kısadır. Ayrıca birinci sesle ikinci ses netlikleri ile de birbirinden ayrılır (Bonuguara 2002).

Elektrokardiyogram (EKG): Kalp içindeki elektriksel uyarıları kaydeder. Kalp yetmezliği tanısı EKG'ye bakılarak konulmaz, ancak kalp yetmezliğine yol açabilen ritm bozuklukları ve kalp damar hastalıkları hakkında bilgiler verir (Başoğlu 1992). Yaklaşık 70 yıldır insan ve veteriner hekimliğinde kalp hastalıklarının tanısı için kullanılan ve bugün de kalp aritmilerinin en önemli tanı aracı olan EKG, avuç içine sığan hesap makinesi boyutlarına indirilmesine rağmen ülkemiz veteriner hekimliğinde pratiğe girememiştir.

Radyografi: Kalbin büyüklüğü ile kalp ve akciğerlerde sıvı toplanması olup olmadığı hakkında bilgi verir (Çeçen 2003).

Ekokardiyografi: Günümüzde kalbi en iyi görüntüleme yöntemidir (Collinson ve ark. 2008; Connolly ve ark. 2008). Bu yöntem ile kongenital (patent ductus arteriosus, aortik stenoz, pulmoner stenoz, atrial septal defekt, fallot tetralojisi, atrioventriküler kapakların displazisi, mitral ve triküspital prolapsusu) ve edinsel kalp hastalıklarının (mitral kapak hastalıkları, triküspital kapak hastalıkları, endokarditis, kardiyomiyopati, diroflariyazis, aort ve pulmoner kapak hastalıkları, perikardiyal efüzyonlar, dilate kardiyomiyopati, ilaç intoksikasyonu, miyokardiyal fibrozis, miyokarditis, aritmiler, atriyal fibrilasyon, ventriküler prematüre vurumlar, çeşitli elektrolit asit-baz dengesizliği, neoplaziler, tritoksik kalp hastalığı, üremik kalp hastalığı) tanısı yüksek güvenilirlik ile doğru yapılabilmektedir. Kalbin kasılma gücü (ejeksiyon fraksiyonu) ile diyastolik kalp yetmezliği araştırılmasında değerli bilgiler verir (Connolly ve ark. 2009; Drobotz 2009; Haggstrom 2008; Petric ve ark. 2008). Ancak pahalı olması ve uzmanlık gerektirmesi nedeniyle bu yöntem tarama testi olmaktan uzaktır (Boswood 2009).

Laboratuvar Testleri: Kalp yetmezliğinin kesin tanısını koyacak herhangi bir kan testi bulunmamaktadır. Buna rağmen biyomarkır olarak adlandırılan dolaşımdaki hormon ve enzimlerin, kalp yetmezliklerini ortaya koyabileceği ile ilgili güçlü kanıtlar vardır. Bu kanıtlar arasında kardiyak outputdaki düşüş, glomerular filtrasyon azalması (renal perfüzyonda azalma), üre/kreatin düzeyinde artış ya da idrar miktarında ve venöz oksijen basıncında azalma, kan laktat düzeyinde artış ile serum sodyum düzeyindeki azalmalar sayılabilir (Archer 2003).

Plazma norepinefrin düzeyinin kalp yetmezliğine yol açan bütün durumlarda arttığı bilinmektedir. Kalp yetmezliğinde plazma aldosteron ile anjiyotensin II düzeyinde artış görülür ve kalp hastalıklarında serum-elektrolit ve asit baz dengesinde değişiklikler şekillenir (Tidholm ve ark. 2001).

Kalp yetmezlikli hastalarda diagnostik amaçlı rutin taramada içerisinde; tam kan sayımı (eritrosit, Hb, Htc, lökosit ve trombosit), serum-elektrolitleri (Na, K, Cl), kreatinin, üre, aspartat aminotransferaz (AST), creatinfosfokinaz (CPK)'nın izoenzimi olan CK-MB, laktat dehidrogenaz (LDH) ile izoenzimleri ve alpha-hidroxybutyrat-dehidrogenaz (α -HBDH) bulunmaktadır. Kalp kasında iskemi ya da dejenerasyon şekillendikten 4-8 saat sonra serum CPK düzeyi artar. Ancak kısa bir süre sonra normale döndüğü için kalp yetmezlikleri için çok spesifik göstermez. LDH'nin kalp hastalıklarında değerlendirmesi ise ancak LDH/ α -HBDH oranına bakılarak yapılabilir. Kan alma sırasındaki strese bağlı olarak hemoliz şekillenirse hatalı sonuçlar elde edilebileceği için tek başına değerlendirmede çok fazla önem arz etmez (Bader ve ark. 2006; Karacaloğlu ve ark. 2007; Tarnow ve ark. 2007).

Kalp hastalıklarının patofizyolojisinde miyokarttaki hücre dejenerasyonunu gösteren iki önemli test tipi vardır. Bunlar nörohormonal ya da yangı markırlarıdır (Bader ve ark. 2006). Miyokart hücrelerinden sızan yangı markırlarından en önemlisi troponinlerdir. Troponin kompleksi bir grup proteinden meydana gelmiştir (troponin I, T ve C). Bunlar sarkomerde aktin ve miyozinin intreraksiyonlarını düzenler. Kalp kası hücrelerindeki dejenerasyon sonucu bu enzimlerin dolaşımdaki miktarı artar. Kedi ve köpeklerin dilate ve hipertrofik kardiyomiyopati, subaortik stenoz, kronik mitral kapak hastalıklarında ya da sekonder olarak diğer enfeksiyonlar sonucu kardiyak miyositlerin dejenerasyonuna yol açan kardiyak hastalıkların seyri sırasında serum troponin düzeylerinde artış görülür. İnsanlardaki troponin cTnI (kardiyak troponin I) düzeyinin tespiti için kullanılan kitler kedi ve köpekler için de kullanılabilir (Bader ve ark. 2009; Hagman ve ark. 2007; Petric ve ark. 2008). Yapılan çalışmalarda sağlıklı kedilerde serum troponin cTnI düzeyi 0 ng/ml tespit edilirken, solunum yetmezliği gösterenlerde 0.19 ile 1.43 ng/ml, kalp yetmezliği olanlarda ise 0.2 ile 30.24 ng/ml düzeyinde tespit edilmiştir (Oyama ve ark. 2004; Herndon ve ark. 2008).

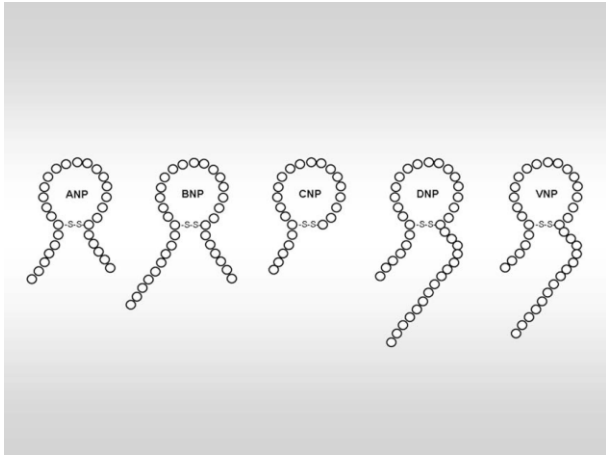
Nörohormonal markırlardan natriüretik peptidler son yıllarda oldukça büyük bir ilgi kazanmıştır. Kalp yetmezliğinde, kalp boşluklarında basınç artışına bağlı olarak Brain Natriüretik Peptid (BNP) adında bir madde salgılanır. Bu maddenin düzeyi kan testi ile saptanabilmektedir. Son yıllarda bu test kalp yetmezliğinin tanısı ve sağaltımının takibi amacıyla kullanılmaktadır. Köpeklerde proBNP düzeyi 49 pmol/L'nin altında ise %80 doğrulukla kalp yetmezliği olmadığı söylenebilir (Boswood 2009; Greco ve ark. 2003; Oyama ve ark. 2008).

NATRIÜRETİK PEPTİDLER

1950 yılında ilk olarak Gauer, kalp ve böbrekler arasında hormonal bir bağlantı olduğunu ve kalbin sağ atriumunu gerdirildiğinde deney hayvanında idrar çıkışı ile idrarla normalden daha fazla tuz atılımı olduğunu göstermiştir. 1956 yılında Bruno Kisch elektron mikroskobu kullanarak atrium kas hücrelerinin (miyosit) sitoplazmalarında endokrin hücrelerindeki benzer granüller barındırdığını görmüştür. Jamieson ve Palade 1964 yılında atrial miyositlerin sekretuar granüller barındırdığını

raporlamışlardır (Türk 2000). De Bold 1981 yılında ratlara atriyal doku ekstraktı enjekte ederek su-elektrolit dengesini sağlayan ve natriüretik aktiviteye sahip granüllerin olduğunu göstermiştir. Daha sonraları atriyal natriüretik peptid (ANP) olarak adlandırılan bu hormon yeni araştırmalara kaynak oluşturmuştur (Kimmenade ve ark. 2009). ANP'lerin izole edilmesinden sonra 1988 yılında domuz beyininde BNP izole edilmiştir (Greco ve ark. 2003). Yine domuz beyininde C tip natriüretik peptid (CNP), green mamba yılanlarının zehirinden Dendroaspis natriüretik peptid (DNP) ve sadece balıklarda tespit edilebilen ventriküler natriüretik peptid (VNP) izole edilmiştir. Yapılan çalışmalar ışığında kalbin yalnızca kompleks bir pompa değil aynı zamanda endokrin bir organ olduğu ortaya çıkmıştır (Altekin 2007; Asano ve ark. 1999; Rumayor ve ark. 2008; Uçar ve ark. 2005).

ANP ve BNP dolaşımdaki ana kardiyak hormonlardır ve kardiyak natriüretik peptidler olarak adlandırılırlar. ANP'nin büyük kısmı atriyal miyositlerde sentezlenir. Sağ atriyumda sola göre daha fazla olan polipeptittir. Temel depolanma yeri atriyum olan ANP'nin aksine BNP'nin temel kaynağı kalp ventriküleridir (sol ventriküle daha fazla). Bu nedenle diğer natriüretik peptidlerden farklı olarak ventriküler hastalıkların tanısında BNP spesifik bir göstergedir. CNP ise vasküler endotelden salgınır ve vasküler dokuda antiproliferatif, vazorelaksan ve parakrin etkiye sahiptir (Baumwart ve ark. 2005; Biondo ve ark. 2003; Boswood ve ark. 2008; Cardarelli ve ark. 2003; Duygu ve ark. 2005).



Şekil1. Natriüretik peptidlerin yapısı

Figure 1. The composition of natriuretics

Kardiyak hastalıklarda B tip natriüretik peptid potansiyel biyomarkıdır. BNP, intra kardiyak hidrostatik basınca yanıt olarak sirkülasyona prekürsör molekül olarak salgınır ve serum proteazları tarafından hızla C-terminal BNP ve NT-proBNP fragmentlerine ayrılır. BNP sirkülasyonda; natriürezisi artırır, üre üretimini artırır, renal kan akımını artırır (glomerular filtrasyon hızını artırır), diyastolik fonksiyonu yükseltir, sistemik vasküler direnci azaltır, kalp dolum basıncını azaltır ve anjiotensin-aldosteron sisteminin salgınımını engeller (Lalor ve ark. 2009).

Özellikle NT-proBNP, son yıllarda veteriner hekimlikte kalp yetmezliği ve kalp hastalıklarının tanısında oldukça önemli rol almıştır. ProBNP;

1. Özellikle asemptomatik kalp hastalıklarında, semptomlar ortaya çıkmadan hastalık hakkında bilgi verir.

2. Solunum ve kalp yetmezliği semptomlarının solunum sistemine mi yoksa kalp yetmezliğine mi ait olduğunun belirlenmesi açısından önemlidir.
3. Konjestif kalp yetmezliği olan hastaların prognozu hakkında bilgi verir.
4. Sağaltıma yanıtın değerlendirilmesi hakkında bilgi verir (Boswod 2009; Uçar ve ark. 2005).

BNP'nin kalp yetmezliğinde tanı amaçlı kullanımı, çok sayıda araştırma ile ortaya konulmuştur (Cardarelli ve ark. 2003; Fine ve ark. 2008; Lalorve ark. 2009). Immunofluorescence ile sandwich enzime immunoassays utilizing horseradish peroxidase (HRP) colorimetric end points yöntemi kullanılarak serum ANP ve BNP miktarlarının tayin edilmesiyle, ANP ve BNP'nin tam kan ve plazmada kliniklerde ölçülmesine olanak tanımıştır (Boswood 2009; Oyama ve ark. 2008).

Köpeklerdeki serum NT-proANP'nin genetik yapısı insanlardaki NT-proANP ile %88 oranında benzediği için aynı kit kullanılabileceği belirtilirken, NT-proBNP'nin genetik yapısının farklı olduğu, ancak köpekler için hazırlanan kitlelerle tespit edilebileceği bildirilmektedir (Oyama ve ark. 2008). Kedilerin NT-proANP ile NT-proBNP'nin genetik yapısının insanlardan farklı olduğunu ancak kediler için hazırlanan kitlelerle bakılabileceğini bildirilmektedir (Connolly ve ark. 2008). Son yıllarda natriüretik peptidlerle ilgili farklı firmaların ticari kitleri pratikte kullanım alanına konulmuştur. Bu amaçla Cardiopet proBNP test (IDEXX Cardiopet™ proBNP Test) ile Dog Brain Natriuretic Peptide, aa 3-34 Immunofluorescence Kit Host™ (BACHEM) ticari kitleri kliniklerde kullanılmaktadır (Oyama ve ark. 2009; Fine ve ark. 2008). Bu test ile kanda 49 pmol/L düzeyindeki BNP'nin, kalp yetersizliğini tam olarak öngören (%85) bir gösterge olduğu saptanmıştır (Moe 2006; Oyama ve ark. 2008).

Boswod ve ark. (2008), kalp ve solunum sistemi hastalığı olan köpeklerde, natriüretik peptid düzeyleri ile ilgili yaptıkları araştırmada, kalp yetmezliği olan 32 köpek ile solunum yetmezliği olan 17 köpekte NT-proBNP plazma düzeyini sırasıyla 171-8960 pmol/L ortalama, 1385 pmol/L, 42-1342 pmol/L, ortalama 110 pmol/L olarak tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada kalp yetmezliği olan köpeklerde proANP plazma düzeyinin 780- 4100 pmol/L (ortalama 2785 pmol/L), solunum yetmezliği olan köpeklerde ise 520-3792 pmol/L (ortalama 1110 pmol/L) belirlemişlerdir.

Asano ve ark. (1999), araştırmalarında deneysel olarak kapak yetmezliği oluşturulmuş 6 köpek ile semptomatik ve asemptomatik kalp yetmezliği olan 19 köpeğin plazma ANP ve BNP düzeylerini sırasıyla; kapak yetmezliği olanlarda 140 ± 20.1 pg/ml ANP, 87,7±1 pg/ml BNP, kalp yetmezliği olanlarda ise 244.5 pg/ml ANP, 100.2 pg/ml BNP tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar kalp yetmezliği olgularında ANP ve BNP düzeylerinin aynı oranda etkilenmediğini ve paralellik göstermediğini bildirmişlerdir.

Baumwart ve ark. (2005), sağ ventriküler yetmezlikli ve klinik olarak sağlıklı boxer ırkı köpeklerde plazma BNP düzeylerinin karşılaştırılması ile ilgili yaptıkları çalışmada, hasta olanlarda 100.8 ±56.8 pg/ml, kontrol grubunda ise 11.0 ± 4.6 pg/ml düzeyinde saptadıklarını ve iki grup arasında istatistiksel olarak önemli değişiklikler tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

Connolly ve ark. (2008), 28 sağlıklı ile 50 kalp yetmezliği olan kediler üzerinde yaptıkları araştırmada, sağlıklı olanlarda serum NT-proANP düzeyini ortalama 682

(530,2-833,8), NT-proBNP düzeyini ise 33,6 (11,2-56,1) fmol/ml olarak bildirmişlerdir. Kalp yetmezliği olanlarda ise NT-proANP düzeyini 1865.03 (1499.3-2230.7), NT-proBNP düzeyini ise 524.7(437.2-612.3) fmol/ml olarak tespit ettiklerini ifade etmişlerdir. Araştırmacılar hem serum NT-proANP hem de NT-proBNP düzeylerinin kedilerde kalp hastalıklarının tanısında klinik olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Oyama ve ark. (2008), kalp yetmezliği olan köpekler ile sağlıklı olanların serumlarını karşılaştırarak yaptıkları araştırmada, serum NT-proBNP konsantrasyonunu kalp yetmezliği olanlarda > 445 pmol/L, sağlıklı olanlarda ise <49 pmol/L tespit etmişlerdir. Araştırmacılar iki grup arasında istatistiksel olarak oldukça yüksek bir fark olduğunu bildirmişlerdir.

Connolly ve ark. (2009), 41 sağlıklı ile 33 solunum ve kalp yetmezliği olan kediler üzerinde yaptıkları araştırmada sağlıklı olanlarda serum NT-proBNP konsantrasyonlarının 45-614 fmol/ml, hasta olanlarda ise 523-1690 fmol/ml olarak tespit ettiklerini ve aralarında istatistiksel olarak çok önemli farklar olduğunu ifade etmişlerdir.

Fox ve ark. (2009), akut dispneli toplam 167 kedi üzerinde yaptıkları çalışmada, bunların 101 tanesinde kalp yetmezliği, 66 tanesinde ise sadece solunum sistemi problemi tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Kalp yetmezliği tanısı konulan ile solunum sistemi hastalığı tanısı konulanların serum NT-proBNP düzeyleri arasında önemli düzeyde anlamlı bir değişikliğin şekillendiğini ifade etmişlerdir.

Kronik böbrek yetmezliği olan hipertansif ile normotansif kedilerin plazma NT-proBNP düzeyinin karşılaştırıldığı araştırmada, hipertansif olanların normotansiflere göre anlamlı bir değişikliğin tespit edildiği ifade edilmiştir (Lalor ve ark. 2009).

Natriüretik peptitlerin biyolojik etkileri dikkate alındığında, bu peptitlerin dışarıdan uygulanmasının, kalp yetersizliği olan hastaları tedavi edecek bir strateji olarak araştırılmış olmaları şaşırtıcı değildir. Beşeri hekimlikte kalp yetmezliğinde kullanılmak üzere sentetik natriüretik peptitler geliştirilmiştir: Rekombinant insan kaynaklı BNP, nesiritid (Natrecor®, Scios Inc. Fremont, CA, ABD) ve ANP, karperitid (Daiichi Pharmaceutical Co. Ltd, Japonya), akut dekompanze kalp yetersizliğinin tedavisinde kullanılmak üzere ABD’de ve başka birkaç ülkede onaylanmıştır. Nesiritid, kalp yetersizliği olan hastalara damar içine uygulandığında, kalbin dolum basıncını hızla azaltır ve hastada görülen belirtilerin hızla düzeldiği bildirilmiştir (Çam ve ark. 2003; Moe 2006; Schellenberg ve ark. 2008). Veteriner hekimlikte ise sağaltım amaçlı kullanımı ile ilgili çalışmaya rastlanılmamıştır.

Sonuç olarak; ANP, NT-proANP ve BNP ile NT-proBNP, kalp yetmezliğinin tanısında önemli parametrelerdir. Günümüze değin elde edilmiş olan veriler, BNP ve NT-proBNP’nin, kedi ve köpeklerin hem akut hem de kronik kalp yetmezliklerinde diyagnostik değerini doğrulamıştır.

KAYNAKLAR

- Altekin E (2007).** Kardiyovasküler hastalıkların tanısı tedaviye yanıtın ve prognozun değerlendirilmesinde yeni aday marker: Natriüretik Peptidler, *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 7, 452-453.
- Archer J (2003).** Cardiac biomarkers: a review. *Comp Clin Path*, 12, 121-128.
- Asano K, Masuda K, Okumura M, Kadosawa T, Fujinaga T (1999).** Plasma Atrial and Brain Natriuretic Peptide Levels in Dogs with Congestive Heart Failure. *J Vet Med Sci*, 61(5): 523-529.

- Bader D, Kugelman A, Lanir A, Tamir A, Mula E, Riskin A. (2006).** Cardiac troponin I serum concentrations in newborns: A study and review of the literature. *Clinica Chimica Acta*, 371, 61-65.
- Başoğlu A (1992).** Veteriner kardiyoloji, s: 41-267, Saydam Matbaacılık Ankara.
- Baumwart DB, Meurs KM (2005).** Assessment of plasma brain natriuretic peptide concentration in Boxers with arrhythmic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Vet Res*, 66, 2086-2089.
- Biondo AW, Ehrhart EJ, Sisson DD, Bulmer BJ, De Morais HS, Solter PF (2003).** Immunohistochemistry of atrial and brain natriuretic peptides in control cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Vet Pathol*, 40(5): 501-506.
- Bonagura JD (2002).** Cardiac Auscultation. The 26 th. Annual Waltham Diets/OSO symposium Small Animal Cardiology.
- Boswood A, Murphy A, (2006).** The effect of heart disease, heart failure and diuresis on selected laboratory and electrocardiographic parameters in dogs. *J Vet Cardiol*, 8, 1-9.
- Boswood A, Dukes-McEwan J, Loureiro J, et al (2008).** The diagnostic accuracy of different natriuretic peptides in the investigation of canine cardiac disease. *J Small Anim Pract*, 49 (1): 26-32.
- Boswood A (2009).** Biomarkers in cardiovascular disease: Beyond natriuretic peptides. *J Vet Cardiol*, 11, 23-32.
- Cardarelli R, Luminio TG (2003).** B-type Natriuretic Peptide: A Review of Its Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Monitoring Value in Heart Failure for Primary Care Physicians. *J Am Board Fam Pract*, 16 (4): 327-33.
- Collinson PO, Gaze DC (2007).** Biomarkers of Cardiovascular Damage. *Med Princ Pract*, 16 (4): 247-61.
- Connolly DJ, Magalhaes RJ, Syme HM, et al (2008).** Circulating natriuretic peptides in cats with heart disease. *J Vet Intern Med*, 22 (1): 96-105.
- Connolly DJ, Magalhaes RJS, Fuentes VL, et al (2009).** Assessment of the diagnostic accuracy of circulating natriuretic peptide concentrations to distinguish between cats with cardiac and non-cardiac causes of respiratory distress. *J Vet Cardiol*, 11, 41-50.
- Çam N, Vural M (2003).** Kalp Yetersizliği Tanı, Tedavi ve Prognozunun Belirlenmesinde B-tipi Natriüretik Peptidin Yeri. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 31 (8): 458-465.
- Çeçen G (2003).** Köpeklerde Kardiyak Hastalıkların Tanısında Radyografinin Önemi. *Vet Cerrahi Derg*, 9 (3-4): 63-70.
- Drobotz KJ (2009).** Measures of accuracy and performance of diagnostic tests. *J Vet Cardiol*, 11, 33-40.
- Duygu H, Türk U, Zoghi M, Nalbantgil S (2005).** Plazma B-tipi natriüretik peptid düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklardaki yeri ve önemi. *Anadolu Kardiyol Derg*, 5 (4): 305-311.
- Fine DM, Declue AE, Reinero CR (2008).** Evaluation of circulating amino terminal-pro-B-type natriuretic peptide concentration in dogs with respiratory distress attributable to congestive heart failure or primary pulmonary disease. *J Am Vet Med Assoc*, 232 (11): 1674-1679.
- Fox PR, Oyama MA, Reynolds C et al. (2009).** Utility of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) to distinguish between congestive heart failure and non-cardiac causes of acute dyspnea in cats. *J Vet Cardiol*, 11, 51-61.
- Greco DS, Biller B, Van Liew CH (2003).** Measurement of plasma atrial natriuretic peptide as an indicator of prognosis in dogs with cardiac disease. *Can Vet J*, 44 (4): 293-297.
- Häggestrom J (2008).** Dilated cardiomyopathy in dogs: diagnosis and treatment. Proceedings of the 33rd World Small Animal Veterinary Congress Dublin, Ireland.
- Hagman R, Lagerstedt AS, Fransson BA, Bergström A, Häggestrom J (2007).** Cardiac troponin I levels in canine pyometra. *Acta Vet Scand*, 49, 6.
- Herndon WE, Rishniw M, Schroppe D, et al. (2008).** Assessment of plasma cardiac troponin I concentration as a means to differentiate cardiac and noncardiac causes of dyspnea in cats. *J Am Vet Med Assoc*, 233 (8): 1261-1264.
- Karacalioglu O, Arslan Z, Kilic S, Öztürk E, and Ozguven, M (2007).** Baseline serum levels of cardiac biomarkers in patients with stable coronary artery diseases, *Biomarkers*, 12 (5): 533-540.
- Lalor SM, Connolly DJ, Elliott J, Syme HM (2009).** Plasma concentrations of natriuretic peptides in normal cats and normotensive and hypertensive cats with chronic kidney disease. *J Vet Cardiol*, 11, 71-79.

- Moe GW (2006).** Kalp Yetersizliğinde B Tipi Natriüretik Peptit. *Current Opinion In Cardiology* Cilt: 1, Sayı: 3, 121-129.
- Oyama MA, Fox PR, Rush JE, Rozanski EA, Lesser M (2008).** Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *J Am Vet Med Assoc*, 232, 1496-1503.
- Oyama MA, Sisson DD. (2004).** Cardiac troponin-I concentration in dogs with cardiac disease. *J Vet Intern Med*, 18 (6): 831-839.
- Petrič AD, Tomsič K (2008).** Diagnostic Methods Of Cardiomyopathy In Dogs -Old And New Perspectives And Methods. *Slov Vet Res*, 45 (1): 5-14.
- Kimmenade VRRJ, James L, Januzzi JR (2009).** The evolution of the natriuretic peptides - Current applications in human and animal Medicine. *J Vet Cardiol*, 11, 19-21.
- Rumayor AM, Richards AM, Burnett JCMD, Januzzi JL (2008).** Biology of the Natriuretic Peptides. *Am J Cardiol*, 101, 3A-8A.
- Schellenberg S, Grenacher B, Kaufmann K, Reusch CE, Glaus TM. (2008).** Analytical validation of commercial immunoassays for the measurement of cardiovascular peptides in the dog. *Vet J*, 178, 85-90.
- Tarnow I, Falk T, Tidholm A, Martinussen T, et al. (2007).** Hemostatic Biomarkers in Dogs with Chronic Congestive Heart Failure. *J Vet Intern Med*, 21, 451-457.
- Tidholm A, Häggström J, Hansson K. (2001).** Effects of dilated cardiomyopathy on the renin-angiotensin-aldosterone system, atrial natriuretic peptide activity, and thyroid hormone concentrations in dogs. *Am J Vet Res*, 62 (6), 961-967.
- Turk JR (2000).** Physiologic and pathophysiologic effects of natriuretic peptides and their implications in cardiopulmonary disease. *J Am Vet Med Assoc*, 216, 1970-1976.
- Uçar F, Turhan S (2005).** Natriüretik Peptidler. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 62 (1-2-3): 49 - 54.