

Derleme makalesi / Review article

Köpeklerde kardiyovasküler hastalıklarda nutrigenomik: diyet kaynaklı moleküler düzenlemeler ve klinik etkiler

Görkem KOÇAK^{1a*}¹ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Avcılar, İstanbul, Türkiye

MAKALE BİLGİSİ:

ARTICLE INFORMATION:

Geliş / Received:

08.04.2026

Revizyon/Revised:

12.06.2026

Kabul / Accepted:

19.06.2026

ORCIDS:

^a 0000-0002-4097-215X

Nutrigenomics in canine cardiovascular diseases: diet-induced molecular regulations and clinical implications

Abstract:

Nutrigenomics is a scientific field that investigates the effects of nutrients and bioactive components on gene expression, aiming to understand the metabolic, inflammatory, and molecular responses of the organism. Cardiovascular diseases in dogs are complex pathologies arising from the interaction between genetic predisposition and environmental or dietary factors; in recent years, the role of diet in the pathogenesis and progression of these diseases has gained increasing importance. In this review, the effects of nutrigenomic mechanisms on cardiovascular diseases in dogs are addressed at the molecular level. In particular, the effects of gene expression changes regulated via peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs), nuclear factor kappa B (NF-κB), the nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) signaling pathway, and peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1α) on energy metabolism, inflammation, and oxidative stress are discussed. The molecular and clinical effects of nutraceutical components such as omega-3 fatty acids, taurine, carnitine, and coenzyme Q10 on cardiac functions are evaluated, emphasizing that these components possess not only supportive but also disease-modifying potential. Furthermore, nutrigenomic approaches in specific diseases such as dilated cardiomyopathy and myxomatous mitral valve disease are addressed, and diet-associated cardiomyopathy cases along with the importance of individualized nutritional strategies are discussed. The potential role of biomarkers, such as microRNAs and the benchmark neutrophil-to-lymphocyte ratio, in monitoring nutrigenomic interventions is also evaluated. The primary objective of this review is to present a holistic approach to the cellular signaling pathways involved in canine cardiovascular pathologies, the effects of specific nutraceuticals, disease-specific dietary approaches, and contemporary molecular biomarkers, thereby providing a resource for evidence-based clinical strategies in veterinary cardiology. In conclusion, nutrigenomics stands out as a crucial field that can contribute to the development of molecular-based, individualized, and targeted therapeutic approaches in the management of cardiovascular diseases in dogs.

Keywords: Gene expression, Nutraceuticals, Oxidative stress

Köpeklerde kardiyovasküler hastalıklarda nutrigenomik: diyet kaynaklı moleküler düzenlemeler ve klinik etkiler

Özet:

Nutrigenomik, besin öğeleri ve biyoaktif bileşenlerin gen ekspresyonu üzerindeki etkilerini inceleyen, organizmanın metabolik, inflamatuvar ve moleküler yanıtlarını anlamayı amaçlayan bir bilim alanıdır. Köpeklerde kardiyovasküler hastalıklar, genetik yatkınlık ile çevresel ve beslenmeye bağlı faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan kompleks patolojiler olup, son yıllarda diyetin bu hastalıkların patogenezi ve progresyonu üzerindeki rolü giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu derlemede, nutrigenomik mekanizmaların köpeklerde kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkileri moleküler düzeyde ele alınmıştır. Özellikle peroksizom proliferatör aktive edici reseptörler (PPAR), nükleer faktör kappa B (NF-κB), Nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör 2 (Nrf2) sinyal yolağı ve Peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör gama koaktivatör 1-alfa (PGC-1α) aracılığıyla düzenlenen gen ekspresyon değişikliklerinin enerji metabolizması, inflamasyon ve oksidatif stres üzerindeki etkileri tartışılmıştır. Omega-3 yağ asitleri, taurin, karnitin ve koenzim Q10 gibi nutrasötik bileşenlerin kardiyak fonksiyonlar üzerindeki moleküler ve klinik etkileri değerlendirilmiş; bu bileşenlerin yalnızca destekleyici değil, aynı zamanda hastalık modifiye edici potansiyele sahip olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca dilate kardiyomiyopati ve miksomatöz mitral kapak hastalığı gibi spesifik hastalıklarda nutrigenomik yaklaşımlar ele alınmış, diyetle ilişkili kardiyomiyopati olgularından bireyselleştirilmiş beslenme stratejilerinin önemi tartışılmıştır. MikroRNA'lar ve nötrofil/lenfosit oranı gibi biyobelirteçlerin nutrigenomik müdahalelerin izlenmesinde potansiyel rolü de değerlendirilmiştir. Bu derlemenin temel amacı, köpeklerin kardiyovasküler patolojilerinde rol oynayan hücresel sinyal yollarını, spesifik nutrasötiklerin etkilerini, hastalığa özgü diyet yaklaşımlarını ve güncel moleküler biyobelirteçleri bütüncül bir yaklaşımla ortaya koyarak veteriner kardiyolojisinde kanıta dayalı klinik stratejilere kaynak oluşturmaktır. Sonuç olarak nutrigenomik, köpeklerde kardiyovasküler hastalıkların yönetiminde moleküler temelli, bireyselleştirilmiş ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayabilecek önemli bir alan olarak öne çıkmaktadır.

Anahtar kelimeler: Gen ekspresyonu, Nutrasötikler, Oksidatif stres



Giriş

Nutrigenomik, besin öğeleri ile biyoaktif diyet bileşenlerinin gen ekspresyonu, hücrel sinyal ağları ve metabolik yanıtlar üzerindeki etkilerini inceleyen disiplinler arası bir bilim alanıdır (Ferguson, 2014). Bu yaklaşım, besinleri yalnızca enerji ve yapı taşı sağlayan unsurlar olarak değil, aynı zamanda hücrel işlevleri yönlendirebilen biyolojik düzenleyiciler olarak ele almaktadır (Afman ve Müller, 2006). Diyetle alınan çeşitli moleküller, nükleer reseptörler, transkripsiyon faktörleri ve epigenetik mekanizmalar üzerinden gen ekspresyonunu etkileyerek inflamasyon, enerji metabolizması, oksidatif stres ve doku yeniden şekillenmesi gibi süreçleri modüle edebilmektedir (Mathers, 2017). Beşeri tıpta yürütülen çalışmalar, özellikle omega-3 yağ asitleri, polifenoller ve metil donörü bileşiklerin kardiyovasküler riskin azaltılması, inflamatuvar yanıtın baskılanması ve metabolik homeostazın desteklenmesinde önemli roller üstlendiğini göstermiştir (Estruch ve ark., 2018).

Veteriner hekimlikte nutrigenomik henüz yeni ve gelişmekte olan bir alan olmakla birlikte, özellikle köpeklerde kardiyovasküler hastalıkların patogenezi, klinik seyri ve tedaviye yanıtının anlaşılmasında dikkate değer bir potansiyel taşımaktadır (Jewell ve ark., 2019). Köpeklerde kardiyovasküler hastalıklar; genetik yatkınlık, çevresel etkiler, metabolik durum ve beslenme örüntüsünün birlikte rol oynadığı kompleks hastalık gruplarıdır (Freeman ve ark., 2018). Dilate kardiyomyopati (DKM) ve miksomatöz mitral kapak hastalığı (MMVD), köpeklerde en sık karşılaşılan kalp hastalıkları arasında yer almakta ve özellikle bazı ırklarda belirgin genetik eğilim göstermektedir (Häggström ve ark., 2005; Meurs ve ark., 2012). Bununla birlikte, hastalığın ortaya çıkışı ve ilerleyişi yalnızca kalıtsal altyapıyla açıklanamaz; diyet kompozisyonu, enerji dengesi, inflamatuvar durum ve mikronutrient yeterliliği de klinik fenotip üzerinde belirleyici rol oynayabilmektedir (Freeman ve ark., 2018). Bu nedenle beslenme, kardiyovasküler hastalıkların yönetiminde yalnızca destekleyici bir unsur değil, aynı zamanda moleküler patofizyolojiyi etkileyebilen aktif bir düzenleyici olarak değerlendirilmelidir (Adin ve ark., 2019).

Bu çerçevede epigenetik düzenekler ayrıca önem kazanmaktadır. DNA dizisinde kalıcı değişiklik oluşturmaksızın gen ekspresyonunun düzenlenmesini sağlayan epigenetik mekanizmalar; DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA'lar aracılığıyla kardiyovasküler biyolojiyi anlamlı biçimde etkileyebilmektedir (Niculescu ve Zeisel, 2002; Mathers, 2017). Folat og kolin gibi metil donörü bileşenler, DNA metilasyon paternleri üzerinde değişiklik oluşturarak kardiyoprotektif veya kardiyopatolojik gen ağlarının

aktivitesini etkileyebilmektedir (Niculescu ve Zeisel, 2002). Benzer şekilde mikroRNA'lar da kardiyak hipertrofi, fibrozis, apoptozis ve elektriksel yeniden şekillenme gibi süreçlerin post-transkripsiyonel düzenlenmesinde görev almaktadır (Condorelli ve ark., 2014). Köpeklerde gerçekleştirilen çalışmalar, özellikle miR-1 ve miR-133 gibi bazı mikroRNA'ların kardiyak hastalıklarda değişkenlik gösterdiğini ve biyobelirteç potansiyeli taşıdığını ortaya koymuştur (Hulanicka ve ark., 2014).

Bu derlemenin amacı; köpeklerde şekillenen kardiyovasküler hastalıklardaki nutrigenomik mekanizmaları güncel literatür verileri ışığında moleküler düzeyde değerlendirmek, diyet kaynaklı hücrel ve genetik düzenlemelerin miyokard dokusu üzerindeki etkilerini tartışmak ve elde edilen bu güncel moleküler verilerin veteriner hekimlik klinik uygulamalarına nasıl entegre edilebileceğini ortaya koymaktır. Köpeklerde kardiyovasküler patolojiler, diyet kompozisyonu ve nutrigenomik ilişkisine odaklanan temel literatür çalışmalarının tarihsel gelişimi ve odak noktaları kronolojik olarak Tablo 1'de sunulmuştur.

Diyet Kaynaklı Moleküler Mekanizmalar

Besin öğeleri ve biyoaktif diyet bileşenleri, hücrel düzeyde yalnızca substrat sağlamaz; aynı zamanda çekirdek içinde yer alan düzenleyici proteinleri etkileyerek gen ekspresyonunun yönünü değiştirebilir (Jump, 2008). Özellikle lipofilik moleküllerin nükleer reseptörlere bağlanması, lipid metabolizması, enerji üretimi, inflamasyon ve hücrel stres yanıtıyla ilişkili gen ağlarının yeniden düzenlenmesini mümkün kılar (Afman ve Müller, 2006). Bu bağlamda peroksizom proliferatör aktive edici reseptörler, özellikle PPAR- α ve PPAR- γ , nutrigenomik etkinin merkezinde yer almaktadır. Yağ asitleri tarafından aktive edilen bu reseptörler, yağ asidi taşınımı, β -oksidasyon, mitokondriyal fonksiyon ve inflamatuvar sinyal iletiminde rol oynayan çok sayıda genin ekspresyonunu kontrol etmektedir (Kersten, 2014). Kardiyak dokuda PPAR- α aktivitesi, miyokardın başlıca enerji kaynağı olan yağ asitlerinin etkin kullanımını sürdürmek açısından kritik öneme sahiptir (Kersten, 2014). Kalp yetmezliği bulunan köpeklerde bu yolaktaki bozulmanın, enerji üretim verimliliğinde azalma ve miyokardiyal performansta gerilemeyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Freeman ve ark., 2018). Bu nedenle yağ asidi oksidasyonunu destekleyen diyet bileşenlerinin, kardiyak enerji homeostazının korunmasına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

İnflamasyonla ilişkili sinyal ağları da diyet bileşenlerinden güçlü biçimde etkilenmektedir. Nükleer faktör kappa B (NF- κ B) yolu,



Tablo 1. Köpeklerde Kardiyovasküler Hastalıklar, Diyet ve Nutrigenomik İlişkinine Yönelik Çalışmalar

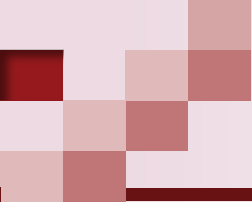
Yıl	Yazar(lar)	Çalışmanın Odak Noktası ve Temel Biyolojik / Klinik Bulgular
1991	Keene ve ark.	Köpeklerde miyokardiyal L-karnitin eksikliği ile Dilate Kardiyomiopati (DKM) arasındaki ilişkinin ilk kez ortaya konması; enerji metabolizması bozukluklarının klinik öneminin gösterilmesi.
1998	Freeman ve ark.	Kalp yetmezliği bulunan köpeklerde balık yağı (omega-3) takviyesinin kilo kaybını (kaşeksiyi) azalttığı, dolaşımdaki inflamatuvar sitokinleri düşürdüğü ve yaşam süresini uzattığının klinik olarak kanıtlanması.
2003	Backus ve ark.	Newfoundland ırkı köpeklerde düşük plazma taurin konsantrasyonu ile DKM arasındaki ilişkinin belirlenmesi ve taurin desteği sonrası kardiyak fonksiyonlarda düzelmeye gözlenmesi.
2014	Hulanicka ve ark.	Köpeklerde (Dachshund) kronik dejeneratif kapak hastalığında plazma mikroRNA (miR-1, miR-133) ekspresyonlarının değişkenlik gösterdiğinin ve moleküler biyobelirteç potansiyeli taşıdıklarının saptanması.
2018	Kaplan ve ark.	Ticari ve tahılsız diyetlerle (BEG) beslenen Golden Retriever ırkı köpeklerde taurin eksikliği ve diyet kaynaklı DKM fenotipinin gelişimi ile diyet değişimi ve taurin takviyesinin terapötik başarısının gösterilmesi.
2018	Freeman ve ark.	Köpeklerde diyetle ilişkili DKM olgularının patogenezinin incelenmesi; genetik altyapı ile butik, egzotik proteinli veya tahılsız (BEG) diyetlerin karmaşık etkileşimlerinin epidemiyolojik olarak tanımlanması.
2019	Adin ve ark.	Köpeklerde şekillenen DKM ekokardiyografik fenotipinin, tüketilen diyetin tipine (tahıllı veya tahılsız/butik) bağlı olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdiğinin saptanması.
2024	Mucignat ve ark.	Köpeklerde rasyon veya nutrasötik müdahalelerin transkriptom (RNA-seq) düzeyindeki etkilerinin ve spesifik metabolik sinyallerindeki (GSEA) gen ekspresyon değişimlerinin doğrudan haritalandırılması.
2025	Dodd ve ark.	Tamamen bitki bazlı (vegan) ile et bazlı rasyon tüketen köpeklerin serum metabolom profillerinin karşılaştırılması; diyet protein kaynaklarının kükkürtlü amino asit ve tek karbon metabolizması üzerindeki transkripsiyonel etkilerinin belirlenmesi.
2026	Bokshowan ve ark.	Baklagil/pulse bazlı tahılsız diyetlerin yol açtığı subklinik miyokardiyal fonksiyon kayıpları ile bilişsel gerileme arasındaki senkronizasyonun gösterilmesi; veteriner hekimlikte ilk kez "diyet-kalp-beyin aksı" modelinin tanımlanması.
2026	Whelchel ve ark.	Alerji yönetiminde yaygın olarak kullanılan "hidrolize protein diyetlerinin" köpeklerde sekonder DKM riskini tetikleyebileceğinin belirlenmesi ve diyet değişimi sonrası ekokardiyografik (LA/Ao, LVIDs) parametrelerde anlamlı geri dönüşlerin kanıtlanması.
2026	Gavazza ve ark.	Bağırsak mikrobiyotasının rasyon bileşenlerini (kolin/karnitin) işlemeyle açığa çıkan TMAO (Trimetilamin N-oksit) düzeylerinin, köpeklerde MMVD'nin klinik evresi ve proinflamatuvar miyokardiyal hasar şiddeti ile doğrudan ilişkili bir serum biyobelirteci olduğunun saptanması.

proinflamatuvar sitokin üretiminin temel düzenleyicilerinden biri olup metabolik stres, endotoksinler ve doymuş yağ asitleri gibi uyarımlarla aktive edilebilmektedir (Calder, 2015). NF- κ B aktivasyonunun artması, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin-1 beta (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6) gibi mediyatörlerin yükselmesine, bunun sonucunda da kardiyak dokuda inflamasyonun süreklilik kazanmasına, fibrozisin artmasına ve yapısal remodelingin hızlanmasına yol açabilmektedir (Calder, 2015; Freeman ve ark., 2018). Buna karşılık omega-3 yağ asitlerinin NF- κ B'nin nükleer translokasyonunu baskılayabildiği, inflamatuvar yanıtı zayıflatığı ve daha az proinflamatuvar lipid mediyatörlerin sentezini desteklediği gösterilmiştir (Mozaffarian ve Wu, 2011). Bu etkiler, nutrigenomik müdahalelerin kalp yetmezliğinde yalnızca biyokimyasal değil, aynı zamanda yapısal ve fonksiyonel düzeyde de yarar sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Kalbin sürekli ve yüksek düzeyde enerji gerektiren bir organ olması nedeniyle enerji metabolizmasındaki sapmalar kardiyovasküler hastalıkların temel bileşenlerinden biridir (Stanley, 2004). Normal koşullarda sağlıklı miyokard büyük ölçüde yağ asidi oksidasyonu yoluyla ATP üretirken, kalp yetmezliği sürecinde daha az verimli metabolik yollara yönelim görülebilmektedir (Stanley, 2004). Başlangıçta adaptif görünen

bu metabolik yeniden programlanma, uzun dönemde mitokondriyal fonksiyon kaybı ve enerji açığı ile sonuçlanmaktadır (Ventura-Clapier ve ark., 2008). Bu süreçte peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör gama koaktivatör 1-alfa (PGC-1 α), mitokondriyal biyogenez ve oksidatif metabolizma ile ilişkili genlerin ana düzenleyicilerinden biri olarak öne çıkmaktadır (Ventura-Clapier ve ark., 2008). Kalp yetmezliğinde PGC-1 α ekspresyonundaki azalmanın, mitokondriyal kapasitenin düşmesi ve enerji üretim bozukluğu ile bağlantılı olduğu bildirilmektedir (Ventura-Clapier ve ark., 2008). Bazı diyet bileşenlerinin, özellikle omega-3 yağ asitleri ve polifenollerin, PGC-1 α eksenini destekleyerek mitokondriyal işlevleri iyileştirebileceği öne sürülmektedir (Mathers, 2017). Buna ek olarak karnitin, uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri içine taşınmasında temel rol oynadığından, miyokardiyal enerji metabolizmasının sürdürülebilirliği açısından kritik önemdedir (Stanley, 2004). Köpeklerde miyokardiyal karnitin eksikliği ile DKM arasındaki ilişkinin gösterilmiş olması, enerji metabolizmasının nutrigenomik ve klinik önemini açık biçimde desteklemektedir (Keene ve ark., 1991).

Oksidatif stres, kardiyovasküler hastalıklarda bir diğer temel patofizyolojik mekanizmadır. Reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi, lipid peroksidasyonu, protein hasarı ve DNA



bütünlüğünün bozulması yoluyla hücrel işlevleri olumsuz etkiler (Madamanchi ve Runge, 2007). Kalp yetmezliğinde mitokondriyal disfonksiyon, nörohormonal aktivasyon ve kronik inflamasyon, oksidatif stresin başlıca kaynaklarını oluşturmaktadır (Madamanchi ve Runge, 2007). Bu bağlamda Nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör 2 (Nrf2) yolu, hücrel antioksidan savunmanın temel düzenleyicilerinden biri olarak önem taşımaktadır; çünkü bu yol üzerinden süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzimlerin ekspresyonu artırılabilir (Kensler ve ark., 2007). Polifenoller, flavonoidler ve bazı mikrobesein öğelerinin Nrf2 yolunu uyararak kardiyomiyositleri oksidatif hasara karşı koruyabildiği bildirilmektedir (Mathers, 2017). Köpeklerde antioksidan desteklerin oksidatif stres belirteçleri ve inflamasyon üzerinde olumlu etkiler oluşturabildiğine ilişkin veriler, bu mekanizmanın klinik düzeyde de anlamlı olabileceğini düşündürmektedir (Freeman ve ark., 2018).

Geleneksel beslenme çalışmalarının ötesinde, günümüzde yüksek çözünürlüklü transkriptomik ve metabolomik (omiks) analizler, diyet bileşenlerinin köpek gen ekspresyonu üzerindeki sistemik etkilerini doğrudan ortaya koymaktadır. Son dönemde gerçekleştirilen RNA-seq (RNA dizileme) tabanlı nutrigenomik araştırmalar, diyet kaynaklı biyolojik manipülasyonların transkriptom düzeyinde spesifik metabolik sinyal ağlarını (GSEA biyolojik süreçleri) doğrudan baskılayabildiğini veya uyarabildiğini göstermiştir (Mucignat ve ark., 2024). Ayrıca uzun boylamasına (longitudinal) serum metabolomik çalışmaları, diyetlerin protein kaynağının (örneğin hayvan kökenli rasyonlara karşı tamamen bitki bazlı/vegan rasyonlar) köpeklerin kükürlü amino asit metabolizması, tek karbon yolağı ve dallı zincirli amino asit (BCAA) biyoyararlanımı üzerinde translasyonel düzeyde farklılıklar oluşturduğunu doğrulamıştır. Bu güncel omiks verileri, diyet matriksinin sadece kalori sağlamadığını, doğrudan kardiyak homeostazi etkileyen metabolit havuzunu şekillendirdiğini göstermektedir (Dodd ve ark., 2025).

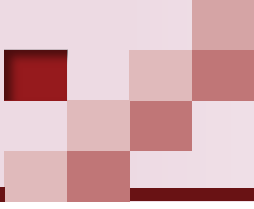
Spesifik Nutrasötikler ve Genetik Yanıtlar

Omega-3 yağ asitleri, veteriner kardiyolojide en fazla dikkat çeken nutrasötiklerden biri olup hem hücrel membran yapısı hem de gen ekspresyonu üzerinde etkili çok yönlü biyolojik özelliklere sahiptir (Mozaffarian ve Wu, 2011). Bu yağ asitleri, kardiyomiyosit membran fosfolipit kompozisyonunu değiştirerek iyon kanalı işlevlerini etkileyebilmekte, böylece elektriksel stabilitenin korunmasına ve aritmi eğiliminin azaltılmasına katkıda bulunabilmektedir (Leaf ve ark., 2003). Özellikle sodyum ve kalsiyum kanallarının düzenlenmesi, aksiyon potansiyelinin süre ve yayılım özelliklerini etkileyerek

ventriküler aritmilerin gelişme olasılığını azaltabilir (Mozaffarian ve Wu, 2011). Bunun yanında omega-3 yağ asitleri, PPAR'lar üzerinden lipid metabolizması, inflamasyon ve oksidatif stres ile ilişkili gen ağlarını modüle etmektedir (Calder, 2015). Köpeklerde gerçekleştirilen klinik çalışmalar, balık yağı desteğinin kalp yetmezliği olan olgularda kilo kaybını azalttığını, dolaşımdaki inflamatuvar belirteçleri düşürdüğünü ve yaşam süresi üzerinde olumlu etkiler sağlayabildiğini göstermiştir (Freeman ve ark., 1998). Bu veriler, omega-3 yağ asitlerinin yalnızca destekleyici değil, aynı zamanda hastalık modifiye edici bir potansiyel taşıdığını düşündürmektedir (Freeman ve ark., 2018). Veteriner kardiyolojisinde yaygın olarak kullanılan başlıca nutrasötik bileşenlerin hücrel düzeydeki etki mekanizmaları ve kardiyoprotektif klinik çıktıları bütüncül bir özet halinde Tablo 2'de gruplandırılmıştır.

Taurin, kardiyomiyosit biyolojisinde merkezi görevler üstlenen kükürlü bir amino asittir. Kalsiyum homeostazının düzenlenmesi, hücre içi ozmotik denge, membran stabilitesi ve antioksidan savunma mekanizmalarında rol alması nedeniyle kardiyak işlev açısından özel önem taşımaktadır (Schaffer ve ark., 2010). Taurinin sarkoplazmik retikulum kaynaklı kalsiyum akışını düzenleyerek kontraktıl fonksiyonun korunmasına katkı sağladığı, ayrıca mitokondriyal düzeyde reaktif oksijen türlerinin oluşumunu sınırlandırarak hücrel stresi azaltabildiği bildirilmektedir (Schaffer ve ark., 2010). Özellikle bazı köpek ırklarında düşük plazma taurin düzeylerinin DKM ile ilişkili bulunması ve taurin takviyesinden sonra kardiyak fonksiyonlarda düzelleme gözlenmesi, bu molekülün klinik önemini desteklemektedir (Backus ve ark., 2003). Bununla birlikte, taurin düzeyleri normal olan bazı olgularda da olumlu yanıtların bildirilmesi, taurinin yalnızca eksiklik giderici bir ajan değil, aynı zamanda biyolojik düzenleyici bir nutrasötik olarak da değerlendirilebileceğini düşündürmektedir (Freeman ve ark., 2018).

Karnitin de kardiyak enerji metabolizmasının sürdürülebilirliği açısından temel önemdedir. Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri iç zarını geçerek β -oksidasyona katılabilmesi karnitin aracılığıyla mümkün olmaktadır (Stanley, 2004). Bu nedenle karnitin yetersizliği, enerji üretim kapasitesinde düşüşe ve miyokardiyal işlev bozukluğuna yol açabilmektedir. Köpeklerde miyokardiyal L-karnitin eksikliğinin DKM ile ilişkili olduğunun gösterilmiş olması, bu nutrasötüğün özellikle enerji metabolizması bozukluğu bulunan olgularda önem taşıyabileceğini düşündürmektedir (Keene ve ark., 1991). Ayrıca karnitinin toksik ara metabolitlerin birikimini azaltması ve lipotoksisteyi sınırlaması, mitokondriyal bütünlüğün korunmasına da katkıda bulunabilir (Stanley, 2004).



Tablo 2. Köpek Kardiyovasküler Patolojilerinde Kullanılan Temel Nutrasötiklerin Moleküler Yolakları ve Fonksiyonel Etkileri

Nutrasötik Bileşen	Etkilenen Moleküler Yolak / Hücresel Hedef	Temel Biyolojik ve Klinik Etkileri
Omega-3 Yağ Asitleri	<ul style="list-style-type: none">• PPAR reseptörlerinin aktivasyonu• NF-κB nükleer translokasyonunun baskılanması• Miyokardiyal iyon kanallarının modülasyonu	<ul style="list-style-type: none">• Sistemik ve lokal proinflatuvar sitokin (TNF-α, IL-1β, IL-6) üretimini azaltır.• Kardiyak kaşeksiyi (kas/kilo kaybını) sınırlar.• Elektriksel stabiliteyi destekleyerek ventriküler aritmi riskini azaltır.• Fibroblast aktivasyonunu baskılayarak remodelingi yavaşlatır.
Taurin	<ul style="list-style-type: none">• Sarkoplazmik retikulum kalsiyum akışının düzenlenmesi• Hücre içi ozmotik dengenin (osmoregülasyon) korunması	<ul style="list-style-type: none">• Kardiyomiyosit membran stabilitesini korur.• Pozitif inotropik etkiyle kontraktıl (kasılma) fonksiyonu destekler.• Mitokondriyal düzeyde reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu ve hücrel stresini sınırlar.
Karnitin (L-karnitin)	<ul style="list-style-type: none">• Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri iç zarı boyunca taşınması (β-oksidasyon)	<ul style="list-style-type: none">• Miyokardın birincil enerji yolu olan yağ asidi oksidasyonunu ve ATP üretim verimliliğini sürdürür.• Toksik ara metabolit birikimini azaltarak lipotoksititeyi engeller ve mitokondriyal bütünlüğü korur.
Koenzim Q10	<ul style="list-style-type: none">• Mitokondriyal elektron transport zinciri• Hücreler arası stres ve antioksidan savunma genlerinin dolaylı modülasyonu	<ul style="list-style-type: none">• Mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun ve enerji metabolizmasının sürdürülmesini sağlar.• Güçlü lipofilik antioksidan özelliği sayesinde membran lipidlerini oksidatif hasara karşı korur.

Koenzim Q10, mitokondriyal elektron transport zincirinin önemli bir parçası olup oksidatif fosforilasyon yoluyla ATP sentezinin sürdürülmesinde görev almaktadır (Littarru ve Tiano, 2010). Bunun yanında lipofilik antioksidan özellikleri sayesinde membran lipidlerini oksidatif hasara karşı koruyabilmektedir (Madamanchi ve Runge, 2007). Kardiyovasküler hastalıklarda koenzim Q10 düzeylerindeki azalma ile mitokondriyal disfonksiyon arasında ilişki kurulmuştur (Littarru ve Tiano, 2010). Bu nedenle takviye yaklaşımının enerji metabolizması ve oksidatif stres yanıtı üzerinde olumlu etkiler oluşturabileceği öne sürülmektedir (Houtkooper ve ark., 2012). Nutrigenomik açıdan bakıldığında, koenzim Q10'un hücrel stres yanıtı ve antioksidan savunma ile ilişkili genlerin ekspresyonunu dolaylı biçimde etkileyebileceği değerlendirilmektedir (Mathers, 2017).

Enerji dengesi ve hücrel yaşlanmayla ilişkili sirtuin proteinleri de bu bağlamda dikkate değerdir. NAD⁺ bağımlı deasetilazlar olan sirtuinler; metabolizma, inflamasyon, otofaji ve mitokondriyal işlevlerin düzenlenmesinde rol almaktadır (Houtkooper ve ark., 2012). Özellikle Sirtuin 1 (SIRT1) ve SIRT3'ün kardiyomiyositlerde antioksidan savunmayı ve mitokondriyal biyogenezi desteklediği bilinmektedir (Houtkooper ve ark., 2012). Bazı polifenollerin sirtuin aktivitesini artırarak kardiyoprotektif etki oluşturabileceğinin bildirilmesi, diyet bileşenlerinin klasik metabolik yolların ötesinde epigenetik ve post-translasyonel düzenekleri de etkileyebileceğini göstermektedir (Calder, 2015; Mathers, 2017).

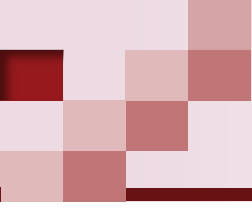
Hastalık Spesifik Nutrigenomik Yaklaşımlar

Dilate kardiyomiyopati, köpeklerde genetik yatkınlık, enerji

metabolizması bozukluğu, oksidatif stres, inflamasyon ve beslenme örüntüsünün iç içe geçtiği heterojen bir miyokard hastalığıdır (Freeman ve ark., 2018). Geleneksel olarak büyük ve dev ırklarda kalıtsal bir hastalık olarak tanımlanmış olsa da son yıllarda diyet ile ilişkili olguların giderek daha fazla bildirilmesi, DKM'nin patogenezinin yalnızca genetik çerçevede açıklanamayacağını göstermiştir (McCauley ve ark., 2020). Özellikle diyet değişikliği ve eş zamanlı nutrasötik destek sonrasında bazı köpeklerde ekokardiyografik parametrelerde iyileşme bildirilmiş olması, beslenmenin kardiyak fenotipi etkileyebilen biyolojik bir belirleyici olduğunu düşündürmektedir (Adin ve ark., 2019).

Butik üretimli, egzotik protein kaynaklı ve tahılsız diyetler olarak tanımlanan BEG diyetlerin bazı köpeklerde DKM ile ilişkilendirilmesi, veteriner kardiyolojide dikkat çekici bir tartışma alanı yaratmıştır (Freeman ve ark., 2018). Ancak mevcut veriler, bu ilişkinin basit biçimde tahıl içermeme özelliğine indirgenemeyeceğini göstermektedir. Diyetin baklagil içeriği, amino asit biyoyararlanımı, lif yapısı, üretim formülasyonu ve genel besin matriksi birlikte değerlendirilmelidir (Stern ve ark., 2019). Bazı araştırmalar, bu diyetlerle beslenen köpeklerde yalnızca taurin düşüklüğünün değil, daha geniş kapsamlı bir metabolik bozulma modelinin ortaya çıkabileceğini ileri sürmektedir (Kaplan ve ark., 2018). Bu durum, diyet ile genetik yatkınlık arasındaki etkileşimin daha ayrıntılı moleküler yöntemlerle incelenmesi gerektiğini göstermektedir.

Taurin eksikliği, diyet ilişkili DKM'nin en çok tartışılan ve en iyi tanımlanmış mekanizmalarından biridir (Backus ve ark., 2003). Taurin düzeylerindeki azalma; kardiyomiyosit membran stabilitesi, kalsiyum düzenlenmesi, osmoregülasyon og



mitokondriyal fonksiyon üzerinde olumsuz etkilere neden olarak ventriküler dilatasyon ve sistolik işlev bozukluğuna katkıda bulunabilmektedir (Schaffer ve ark., 2010). Bununla birlikte, tüm diyet ilişkili DKM olgularında taurin eksikliğinin saptanmaması, patogeneizde farklı yolların da rol oynadığını düşündürmektedir (Freeman ve ark., 2018). Golden Retriever'larda bildirilen olgular, genetik olarak duyarlı bireylerde belirli diyet kompozisyonlarının hastalık fenotipini tetikleyebileceğine işaret etmektedir; bu ırkta düşük taurin düzeyleri, DKM benzeri fenotip ve diyet değişikliği ile taurin desteğine verilen olumlu yanıt birlikte bildirilmiştir (Kaplan ve ark., 2018; Adin ve ark., 2019).

Dilate kardiyomyopatiye enerji metabolizması bozukluğu ayrıca hastalık spesifik nutrigenomik yaklaşımın ana bileşenlerinden biridir. Sağlıklı miyokardın başlıca enerji kaynağı yağ asidi oksidasyonu iken, kalp yetmezliğinde daha az verimli enerji yollarına yönelim görülmekte, bu da ATP sentezinin azalmasına ve kardiyomyositlerin enerji açığına girmesine neden olmaktadır (Stanley, 2004; Ventura-Clapier ve ark., 2008). Bu nedenle karnitin ve koenzim Q10 gibi enerji metabolizmasını destekleyen moleküllerin, özellikle metabolik bozulmanın belirgin olduğu olgularda klinik fayda sağlayabileceği düşünülmektedir (Littarru ve Tiano, 2010).

Diyet kaynaklı DKM patogenezinin yönelik son klinik araştırmalar, subklinik miyokardiyal fonksiyon kayıplarının çok daha geniş sistemik etkileri olduğunu ortaya koymuştur. 2026 yılında yayımlanan dönüm noktası niteliğindeki bir çalışmada, baklagil/pulse bazlı tahılsız diyetlerle beslenen köpeklerde ejeksiyon fraksiyonundaki (EF) subklinik düşüşün, serebrovasküler tonus kaybı ve bilişsel gerileme (sand maze test performansında düşüş) ile paralel seyrettiği; böylece veteriner kardiyolojisinde ilk kez 'diyet-kalp-beyin' (heart-brain) fonksiyonel aksının şekillendiği kanıtlanmıştır (Bokshowan ve ark., 2026). Öte yandan, son döneme kadar DKM riski taşımadığı düşünülen ve pulse/patates içermeyen 'hidrolize protein' (alerji/eliminasyon) diyetlerini en az 3 ay süreyle tüketen köpeklerde de sekonder DKM ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) fenotipinin şekillenebildiği bildirilmiştir (Whelchel ve ark., 2026). Bu köpeklerin hidrolize diyetten uzaklaştırılıp normal rasyona geçirilmesiyle sol atriyum/aort oranı (LA/Ao) ve end-sistolik iç çap parametrelerinde (LVIDs) anlamlı ekokardiyografik iyileşmeler saptanmıştır (Whelchel ve ark., 2026). Bu güncel bulgu, bağırsak malabsorpsiyonu veya protein sindirilebilirliği mekanizmalarının da miyokardiyal nutrigenomik yanıtı doğrudan modüle edebileceğini göstermektedir (Bilger ve ark., 2026; Whelchel ve ark., 2026).

Kalp yetmezliğinin ileri evrelerinde görülen kardiyak kaşeksi, hastalık spesifik beslenme stratejilerinin önemini artıran bir

diğer durumdur (Ineson ve ark., 2019). Sistemik inflamasyon, artmış enerji tüketimi, nörohormonal aktivasyon ve protein katabolizması ile karakterize olan bu tablo, yalnızca vücut ağırlığındaki azalma ile sınırlı değildir; kas kitlesi kaybı, metabolik dengesizlik ve prognozun kötüleşmesi ile ilişkilidir (Ineson ve ark., 2019). Proinflamatuvar sitokinlerin ubiquitin-proteazom sistemi ve diğer katabolik yolları aktive etmesi, iskelet kası kaybını hızlandırabilmektedir (Saxton ve Sabatini, 2017). Bu aşamada omega-3 yağ asitleri, sitokin üretimini baskılayarak ve katabolik inflamasyonun şiddetini azaltarak değerli bir destek stratejisi sunabilir (Freeman ve ark., 1998; Calder, 2015). Köpeklerde omega-3 desteğinin sitokin profili ve vücut kompozisyonu üzerindeki olumlu etkileri, bu yaklaşımın klinik değerini desteklemektedir (Freeman ve ark., 1998).

Miksomatöz mitral kapak hastalığı (MMVD) açısından bakıldığında, doğrudan nutrigenomik veriler DKM'ye kıyasla daha sınırlıdır. Bununla birlikte hastalığın kronik inflamasyon, oksidatif stres, yapısal remodeling ve ilerleyen evrelerde enerji dengesizliği ile ilişkili olması, beslenme müdahalelerine duyarlı bir biyolojik zemin bulunduğunu düşündürmektedir (Häggström ve ark., 2005; Freeman ve ark., 2018). Özellikle ilerlemiş evrelerde kas kaybı, iştah değişiklikleri ve artan metabolik gereksinim nedeniyle bireyselleştirilmiş beslenme yönetimi klinik açıdan önem taşımaktadır. Ancak MMVD'ye özgü gen ekspresyon paternlerini doğrudan inceleyen veteriner çalışmaların sınırlı olması, bu alanda önemli bir bilgi boşluğu yaratmaktadır (Jewell ve ark., 2019).

Miksomatöz mitral kapak hastalığında (MMVD) diyet bileşenlerinin kronik inflamasyon ve histolojik remodeling üzerindeki etkilerini izlemek adına yeni nesil biyobelirteçler öne çıkmaktadır. 2026 yılına ait güncel veriler, rasyon yapısı ve mikrobiyota metabolizmasıyla doğrudan ilişkili bir organik bileşik olan Trimetilamin N-oksit (TMAO) düzeylerinin, köpeklerde MMVD'nin patogenezi, klinik evresi ve dejenerasyon şiddetiyle doğrudan ilişkili bir serum biyobelirteci olduğunu ortaya koymuştur (Gavazza ve ark., 2026). Diyetle alınan kolin ve karnitin gibi öncül maddelerin bağırsak florasında dönüşmesiyle şekillenen TMAO'nun yükselmesi, MMVD olgularında kardiyak troponin I (cTnI) seviyeleriyle korele bulunmuş ve proinflamatuvar miyokardiyal hasarın bir göstergesi olarak kabul edilmiştir (Gavazza ve ark., 2026). Bu durum, MMVD yönetiminde de hedefe yönelik nutrigenomik ve mikrobiyota odaklı diyet stratejilerinin klinik değerini pekiştirmektedir.

Klinik Uygulamalar ve Bireyselleştirilmiş Tıp

Köpeklerde kardiyovasküler hastalıkların yönetiminde nutrigenomik ile farmakogenomik arasındaki etkileşim, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde



giderek daha fazla önem kazanmaktadır (Corella ve Ordovás, 2014). Farmakogenomik, ilaç yanıtlarındaki bireysel farklılıkların genetik altyapısını açıklarken, nutrigenomik bu yanıtların diyet ve besin bileşenleri aracılığıyla nasıl modüle edilebileceğini ortaya koymaktadır (Corella ve Ordovás, 2014). Özellikle kronik kalp hastalıklarında ilaç etkinliği, metabolik durum, inflamasyon düzeyi, oksidatif stres profili ve beslenme alışkanlıkları ile birlikte değerlendirilmelidir (Mathers, 2017).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), kalp yetmezliğinin temel nörohormonal yollarından biri olup bu sistem üzerine etkili ilaçlara verilen yanıtın bireyler arasında değişebildiği bilinmektedir (Stern ve ark., 2019). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerlerine verilen yanıtın, ACE başta olmak üzere çeşitli genetik varyasyonlardan etkilenebileceği öne sürülmektedir (Corella ve Ordovás, 2014). Bunun yanında diyetle alınan sodyum miktarı, yağ asidi kompozisyonu ve antioksidan kapasite de RAAS aktivitesi üzerinde etkili olabileceğinden, beslenmenin farmakolojik tedavinin etkinliğini dolaylı olarak değiştirebileceği düşünülmektedir (Freeman ve ark., 2018).

Omega-3 yağ asitlerinin farmakolojik tedavilerle birlikte kullanımı, bu sinerjistik yaklaşımın en iyi örneklerinden biridir. Bu bileşikler inflamatuvar sitokin üretimini azaltmakta, NF- κ B yolunu baskılamakta ve böylece antiinflamatuvar tedavi etkisini destekleyebilmektedir (Calder, 2015). Ayrıca fibroblast aktivasyonu ve ekstrasellüler matriks birikimi üzerinde baskılayıcı etkiler oluşturarak kardiyak remodelingin ilerlemesini yavaşlatabilecekleri düşünülmektedir (Mozaffarian ve Wu, 2011). Bu nedenle omega-3 yağ asitleri, standart medikal tedaviye eşlik eden hastalık modifiye edici nutrasötikler arasında değerlendirilmektedir (Freeman ve ark., 2018).

MikroRNA'lar, kardiyovasküler hastalıklarda hem patogenez hem de biyobelirteç düzeyinde önem taşıyan post-transkripsiyonel düzenleyicilerdir (Condorelli ve ark., 2014). Kardiyomyosit hipertrofisi, fibrozis, apoptozis ve elektriksel yeniden şekillenme gibi süreçlerde rol alan bu küçük kodlamayan RNA'ların, hastalık şiddeti ve prognozla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (Condorelli ve ark., 2014). Köpeklerde miR-1, miR-133 ve miR-208 gibi moleküllerin kardiyak hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Hulanicka ve ark., 2014). Diyet bileşenlerinin mikroRNA ekspresyonunu etkileyebileceğine yönelik bulgular, gelecekte nutrigenomik müdahalelerin daha hassas moleküler izlem araçlarıyla değerlendirilebileceğini düşündürmektedir (Mathers, 2017).

Sistemik inflamasyonun pratik ve erişilebilir göstergelerinden biri olan nötrofil/lenfosit oranı (NLR), kardiyovasküler

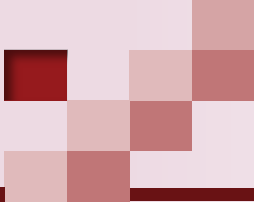
hastalıklarda prognoz ve hastalık izlemi açısından giderek daha fazla ilgi görmektedir (Temple ve ark., 2020). NLR, inflamatuvar yük ile immün düzenleme arasındaki dengeyi yansıtan basit fakat anlamlı bir parametre olarak değerlendirilmektedir (Temple ve ark., 2020). Özellikle antiinflamatuvar ve antioksidan etkili diyet müdahalelerinin, NLR gibi biyobelirteçler üzerinde izlenebilir değişiklikler oluşturabilmesi, nutrigenomik yaklaşımın klinikte yalnızca teorik değil, ölçülebilir sonuçlar da üretebileceğini göstermektedir (Freeman ve ark., 2018).

Hassas nutrisyon kavramı, genetik yapı, metabolik durum, klinik fenotip ve çevresel etkenlerin birlikte değerlendirilmesine dayanan bireyselleştirilmiş beslenme stratejilerini ifade etmektedir (Jewell ve ark., 2019). Bu yaklaşım, tüm hastalara aynı diyet önerisinin uygulanması yerine, hastaya özgü biyolojik özelliklerin dikkate alınmasını hedefler (Corella ve Ordovás, 2014). Tek nükleotid polimorfizmleri, lipid metabolizması, inflamasyon ve oksidatif stresle ilişkili genlerde bireyler arası farklılıklara yol açarak aynı nutrasötik veya aynı diyet kompozisyonuna verilen yanıtın değişmesine neden olabilir (Corella ve Ordovás, 2014). Metabolomik verilerle bu genetik altyapının birlikte değerlendirilmesi, köpeklerde kardiyovasküler hastalık yönetiminde daha hedefe yönelik ve dinamik yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayabilir (Mathers, 2017; Freeman ve ark., 2018).

Sonuç ve Öneriler

Nutrigenomik, köpeklerde kardiyovasküler hastalıkların yönetiminde güçlü bir kuramsal ve biyolojik çerçeve sunmaktadır. Bununla birlikte mevcut literatürün önemli bir bölümü beşeri tıptan elde edilen verilerin veteriner alana uyarlanmasına dayanmaktadır; bu durum ise türler arası metabolik ve fizyolojik farklılıklar nedeniyle doğrudan klinik çıkarım yapılmasını sınırlandırmaktadır (Freeman ve ark., 2018; Adin ve ark., 2019). Veteriner alandaki çalışmaların çoğu, belirli nutrasötiklerin klinik sonuçları üzerindeki etkilerine odaklanmış; buna karşılık bu etkinin altında yatan transkriptomik, epigenetik ve metabolomik düzenekleri ayrıntılı biçimde inceleyen araştırmalar sınırlı kalmıştır (Mathers, 2017; Jewell ve ark., 2019). Bu nedenle alanın en önemli gereksinimi, klinik gözlem ile moleküler biyolojiyi aynı çalışma tasarımında birleştiren translasyonel araştırmalardır.

Dilate kardiyomyopati ile bazı diyet örüntüleri, özellikle BEG diyetler, arasındaki ilişki bu alanın klinik önemini en görünür biçimde ortaya koymuştur; ancak mevcut veriler, sorunun yalnızca taurin eksikliği gibi tek bir mekanizmayla



açıklanamayacağını düşündürmektedir (Freeman ve ark., 2018; Stern ve ark., 2019). Amino asit biyoyararlanımı, lif yapısı, besin matriksi, epigenetik yanıtlar ve enerji metabolizması arasındaki karmaşık etkileşimler henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (Adin ve ark., 2019). Benzer şekilde MMVD'de de kronik inflamasyon ve oksidatif stresin rolü bilinse de hastalığa özgü nutrigenomik imzaların tanımlanmasına yönelik çalışmalar yetersizdir (Jewell ve ark., 2019).

Bireyler arasında gözlenen genetik ve metabolik farklılıklar, aynı diyet müdahalesine verilen yanıtın değişmesine yol açmakta; bu durum standart, tek biçimli beslenme protokollerinin sınırlılıklarını ortaya koymaktadır (Corella ve Ordovás, 2014; Freeman ve ark., 2018). Bu nedenle gelecekte veteriner kardiyojide beslenme yaklaşımının, ırk, genetik altyapı, metabolik profil, hastalık evresi ve inflamasyon durumu dikkate alınarak daha kişiselleştirilmiş biçimde planlanması gerekmektedir (Jewell ve ark., 2019). MikroRNA'lar, NLR ve benzeri biyobelirteçler bu bireyselleştirilmiş yaklaşımın izlenmesinde yararlı araçlar sunabilir; ancak bunların nutrigenomik müdahalelere verdiği yanıtı değerlendiren uzun dönemli ve geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır (Condorelli ve ark., 2014; Temple ve ark., 2020).

Köpeklerde kardiyovasküler patolojilerin moleküler altyapısı incelendiğinde, geleceğe yönelik araştırma stratejilerinin çok merkezli, prospektif ve çok disiplinli bir model üzerine inşa edilmesi gerektiği açıkça görülmektedir. Özellikle genomik, transkriptomik, epigenomik ve metabolomik gibi omiks verilerinin ortak bir platformda entegrasyonu, kişiselleştirilmiş veteriner hekimliğin en kritik basamağını oluşturacaktır. Bu tür kapsamlı yaklaşımlar, hangi hasta profilinin hangi spesifik diyet bileşeninden terapötik fayda göreceğini belirleyerek nutrigenomik müdahalelerin gerçek klinik değerini ortaya koyacaktır. Bu doğrultuda nutrigenomik, köpeklerin kalp hastalıklarında sıradan bir rasyon desteği olmanın ötesinde, doğrudan hastalık patofizyolojisini modüle edebilen ve yakın gelecekte veteriner kardiyojide pratiğinde tedavi paradigmasını değiştirebilecek temel bir klinik yaklaşım olarak değerlendirilmelidir.

Teşekkür: Bu çalışma herhangi bir tez çalışmasına dayanmamaktadır ve daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmamıştır.

Mali Destek: Bu araştırma herhangi bir finansman kuruluşundan/sektöründen hibe/destek almamıştır.

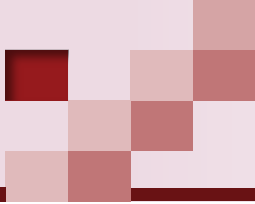
Etik Beyanı: Bu çalışmada etik kurul iznine gerek yoktur.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

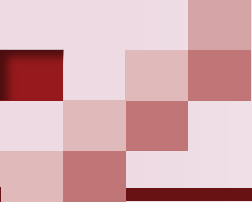
Yazar Katkıları: Bu derlemede konu seçimi, içerik planlaması, literatür taraması ve metnin yazımı sorumlu yazar tarafından gerçekleştirilmiştir.

Kaynaklar

1. Adin, D. B., DeFrancesco, T. C., Keene, B. W., Tou, S. P., Meurs, K. M., Atkins, C. E., & Bonagura, J. D. (2019). Echocardiographic phenotype of canine dilated cardiomyopathy differs based on diet type. *Journal of Veterinary Cardiology*, 21, 1–9.
2. Afman, L., & Müller, M. (2006). Nutrigenomics: From molecular nutrition to prevention of disease. *Journal of the American Dietetic Association*, 106(4), 569–576.
3. Backus, R. C., Ko, K. S., Fascetti, A. J., Kittleson, M. D., MacDonald, K. A., Maggs, D. J., Berg, J. R., Rogers, Q. R., & Morris, J. G. (2003). Low plasma taurine concentration in Newfoundland dogs with dilated cardiomyopathy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 223(8), 1137–1141.
4. Bilger, M. D., et al. (2026). Ultrastructural differences in the myocardium of cats and dogs with dilated cardiomyopathy eating high- versus low-pulse diets. *Ultrastructural Pathology*, 50(2), 110-118.
5. Bokshowan, E., et al. (2026). Diet-induced cardiac dysfunction and impaired cognitive performance in Beagles. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 330(1), H45-H55.
6. Calder, P. C. (2015). Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1851(4), 469–484.
7. Condorelli, G., Latronico, M. V. G., & Cavarretta, E. (2014). MicroRNAs in cardiovascular diseases: Current knowledge and the road ahead. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(21), 2177–2187.
8. Corella, D., & Ordovás, J. M. (2014). Aging and cardiovascular diseases: The role of gene-diet interactions. *Ageing Research Reviews*, 18, 53–73.
9. Dodd, S., et al. (2025). Metabolic profiles show few differences in serum amino acid, one-carbon, and fatty acid compounds in dogs fed a plant-based (“vegan”) or meat-based diet. *Frontiers in Veterinary Science*, 12, 170696.
10. Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M. I., Corella, D., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Ruiz-Gutiérrez, V., Fiol, M., Lapetra, J., Lamuela-Raventós, R. M., Serra-Majem, L., Pintó, X., Basora, J., Muñoz, M. A., Sorlí, J. V., Martínez, J. A., & Martínez-González, M. A. (2018). Primary prevention of cardiovascular



- disease with a Mediterranean diet. *New England Journal of Medicine*, 378(25), e34.
11. Ferguson, L. R. (2014). Nutrigenomics approaches to functional foods. *Journal of the American Dietetic Association*, 109(3), 452–458.
 12. Freeman, L. M., Rush, J. E., Kehayias, J. J., Ross, J. N., Meydani, S. N., Brown, D. J., Dolnikowski, G. G., & Marmor, B. N. (1998). Nutritional alterations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 12(6), 440–448.
 13. Freeman, L. M., Stern, J. A., Fries, R., Adin, D. B., & Rush, J. E. (2018). Diet-associated dilated cardiomyopathy in dogs: What do we know? *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 253(11), 1390–1394.
 14. Gavazza, A., et al. (2026). Clinical Value of Serum Cardiac Troponin I, Trimethylamine N-Oxide (TMAO), and Galectin-3 in Canine Myxomatous Mitral Valve Degeneration: A Preliminary Study. *Veterinary Sciences*, 13(4), 335.
 15. Häggström, J., Hansson, K., Kwart, C., & Swenson, L. (2005). Chronic valvular disease in the Cavalier King Charles Spaniel. *Veterinary Record*, 131(24), 549–553.
 16. Houtkooper, R. H., Pirinen, E., & Auwerx, J. (2012). Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 13(4), 225–238.
 17. Hulanicka, M., Garncarz, M., Parzeniecka-Jaworska, M., & Jank, M. (2014). Plasma microRNAs as potential biomarkers of chronic degenerative valvular disease in Dachshunds. *BMC Veterinary Research*, 10, 205.
 18. Ineson, D. L., Freeman, L. M., & Rush, J. E. (2019). Clinical and laboratory findings and survival time associated with cardiac cachexia in dogs with congestive heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(5), 1902–1908.
 19. Jewell, D. E., Suchodolski, J. S., & Fascetti, A. J. (2019). Nutritional management of cardiac disease in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 49(5), 873–894.
 20. Jump, D. B. (2008). N-3 polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *Current Opinion in Lipidology*, 19(3), 242–247.
 21. Kaplan, J. L., Stern, J. A., Fascetti, A. J., Larsen, J. A., Skolnik, H., Peddle, G. D., Kienle, R. D., Waxman, A., Cocchiario, M., Gunther-Harrington, C. T., & Marks, S. L. (2018). Taurine deficiency and dilated cardiomyopathy in golden retrievers fed commercial diets. *PLOS ONE*, 13(12), e0209112.
 22. Keene, B. W., Panciera, D. L., Atkins, C. E., Regan, J. R., & Pyle, R. L. (1991). Myocardial L-carnitine deficiency in dogs with dilated cardiomyopathy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 199(1), 84–86.
 23. Kersten, S. (2014). Integrated physiology and systems biology of PPAR α . *Molecular Metabolism*, 3(4), 354–371.
 24. Kensler, T. W., Wakabayashi, N., & Biswal, S. (2007). Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 47, 89–116.
 25. Leaf, A., Kang, J. X., Xiao, Y.-F., & Billman, G. E. (2003). Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation*, 107(21), 2646–2652.
 26. Littarru, G. P., & Tiano, L. (2010). Clinical aspects of coenzyme Q10: An update. *Nutrition*, 26(3), 250–254.
 27. Madamanchi, N. R., & Runge, M. S. (2007). Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation Research*, 100(4), 460–473.
 28. Mathers, J. C. (2017). Nutrigenomics in the modern era. *Proceedings of the Nutrition Society*, 76(3), 265–275.
 29. McCauley, S. R., Clark, S. D., Quest, B. W., Streeter, R. M., & Oxford, E. M. (2020). Review of canine dilated cardiomyopathy in the wake of diet-associated concerns. *Journal of Animal Science*, 98(6), skaa155.
 30. Meurs, K. M., Fox, P. R., Norgard, M. M., & Spier, A. W. (2012). A prospective genetic evaluation of familial dilated cardiomyopathy in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(3), 473–478.
 31. Mozaffarian, D., & Wu, J. H. Y. (2011). Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(20), 2047–2067.
 32. Mucignat, G., et al. (2024). Transcriptome changes in overweight neutered female dogs undergoing nutritional or nutraceutical interventions: RNA-seq profiling. *BMC Veterinary Research*, 20, 412.
 33. Niculescu, M. D., & Zeisel, S. H. (2002). Diet, methyl donors and DNA methylation. *The Journal of Nutrition*, 132(8 Suppl), 2333S–2335S.
 34. Saxton, R. A., & Sabatini, D. M. (2017). mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell*, 168(6), 960–976.
 35. Schaffer, S. W., Jong, C. J., & Ito, T. (2010). Role of taurine in the pathologies of MELAS and MERRF. *Journal of Biomedical Science*, 17(Suppl 1), S11.
 36. Stanley, W. C. (2004). Myocardial energy metabolism during ischemia and the mechanisms of metabolic therapies. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 9(Suppl 1), S31–S45.
 37. Stern, J. A., Ueda, Y., Castle, R., & Adin, D. B. (2019). Investigation into diets associated with dilated cardiomyopathy in dogs. *Journal of the American Veterinary*



- Medical Association, 254(11), 1340–1350.
38. Temple, S. M., McLaughlin, M. A., & Jones, G. L. (2020). Inflammatory biomarkers in canine cardiovascular disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(2), 623–632.
39. Ventura-Clapier, R., Garnier, A., & Veksler, V. (2008). Transcriptional control of mitochondrial biogenesis: The central role of PGC-1 α . *Cardiovascular Research*, 79(2), 208–217.
40. Whelchel, B. D., et al. (2026). Prevalence and description of dogs with dilated cardiomyopathy eating hydrolyzed protein diets. *Journal of the American Veterinary Medical Association (JAVMA)*, 268(5), 1340-1349.

