

Derleme Makalesi– Review Paper

KÖPEKLERDE AKCİĞER YÜKSEK TANSİYONUNDA SAĞALTIM PRENSİPLERİ

TREATMENT PRINCIPLES IN PULMONARY HYPERTENSION IN DOGS

Ali BİLGİLİ<sup>1</sup>, Başak HANEDAN<sup>2</sup>

Özet

Akciğer yüksek tansiyonu, akciğer damarı içindeki anormal yüksek basınç olarak tanımlanır. Akciğer arterinde yüksek tansiyon sağ kalp yetmezliği ve ölümlü sonuçlanabilen akciğer arterinde basınç artışı ve akciğer damar direncinde ilerleyen artışla karakterize yaşamı tehdit eden bir bozukluktur. Akciğer arterinde tansiyon artışı halinde ilk klinik bulgular solunum güçlüğü, yorgunluk, bayılma, egzersiz kapasitesinde belirgin azalmadır. Hastalığın şiddeti arttıkça sağ kalpte kasılma sırasında gerilim artışı, sağ ventrikül çapında artma, kalbin her atımında sol ventrikülden atılan kan miktarında azalma, kalbin kasılma gücünde azalma ve sağ ventrikül akciğer arter bağlantısında bozulma vardır. Akciğer yüksek tansiyonunun tanısı için standart metot sağ kalbin kateterizasyonu ile akciğer arter basıncının doğrudan değerlendirilmesidir. Akciğer yüksek tansiyonunun tanısı anamnez, klinik bulgular, akciğer yüksek tansiyonunu destekleyen ekokardiyografik parametreler ve diğer tanı testlerinin sonuçlarını içeren kapsamlı değerlendirmeyi gerektirir. Akciğer yüksek tansiyonunun sağaltımı hastalığın ilerlemesi ya da komplikasyonlarının riskini azaltma uygulamalarını içerir. Bu makale kapsamında köpeklerde akciğer yüksek tansiyonu olgularında tanı ve sağaltım yöntemleri ayrıntılı şekilde ele alınmıştır. Ayrıca köpeklerde farklı hastalıklara bağlı akciğer yüksek tansiyonu gelişmesi durumunda tansiyonu düşürmek için kullanılan ilaçlar hakkında ayrıntılı bilgiler sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer Yüksek Tansiyonu, Köpek, Sağaltım

Abstract

Pulmonary hypertension is defined as abnormal high pressure within pulmonary vasculature. Pulmonary arterial hypertension is a life threatening disorder characterized by high pressure in the pulmonary artery and a progressive pulmonary vascular resistance that can be resulted in right heart failure and death. Initial clinical signs in case of pulmonary arterial hypertension are respiratory distress, fatigue, syncope, and decrease of exercise capacity. When severity of disease is increasing, high tension during right heart contraction, increase of right ventricle diameter, decrease of stroke volume, decrease of cardiac contractility and impairment in contact with pulmonary artery of right ventricle develop. Standard method for the diagnosis of pulmonary hypertension is the direct measurement of pulmonary artery pressure by catheterization of right heart. The diagnosis of pulmonary hypertension requires the detailed evaluation including anamnesis, clinical signs, echocardiographic parameters supporting pulmonary hypertension and the results of other diagnosis tests. The treatment of pulmonary hypertension includes strategies to decrease disease progression and risk of complications. In the context of the article, the diagnosis and treatment methods in cases of pulmonary hypertension in dogs are discussed in a detailed manner. In addition, detailed knowledge was presented about drugs used as ancillary therapy in the event of the pulmonary hypertension due to different diseases in dogs.

**Keywords:** Pulmonary Hypertension, Dog, Treatment.

## 1. AKCİĞER YÜKSEK TANSİYONUNUN TANIMI

Akciğer yüksek tansiyonu, akciğer damarı içindeki anormal yüksek basınç olarak tanımlanır. Akciğer arterinde tansiyonun yükselmesi sağ kalp yetmezliği ve ölümlle sonuçlanabilen akciğer arterinde basınç artışı ve akciğer damar direncinde ilerleyen artışla karakterize yaşamı tehdit eden bir bozukluktur (Kellihan ve Stepien, 2010, ss. 623-641).

## 2. AKCİĞER YÜKSEK TANSİYONUNUN NEDENLERİ

Akciğerde kan akışında artma (doğuştan soldan sağa şant), akciğer damar direncinde artma (akciğer endotel fonksiyon bozukluğu- nitrik oksit, prostasiklin yolakları, damar daralması, akciğer damarlarında yeniden biçimlenme, damar yangısı, damar içinde tıkanma, kanın akışkanlığında azalma, arter duvarında esnekliğin azalması, akciğer dokusunda hasar), akciğer ven basıncında artma (sol kalp hastalığı; sol ventrikülde sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu, kalbin içinde kanın akmasının engellenmesi; kapak hastalığı –doğuştan ve sonradan) akciğer yüksek tansiyonuna neden olur (Reinero vd., 2020, ss. 549-573).

**Tablo-1: Köpeklerde Akciğer Yüksek Tansiyonunun Sınıflandırılması (Reinero vd., 2020, ss. 549-573).**

1. Akciğer Arter Yüksek Tansiyonu. 1a. Nedeni bilinmeyen. 1b. Kalıtsal. 1c. İlaçlar ve toksinler. 1d. Akciğer arter yüksek tansiyonuyla ilgili. 1d1. Doğuştan kalp şantı. 1d2. Akciğer damar yangısı. 1d3. Akciğer damarında amiloit birikmesi.
1'. Akciğer venöz tıkanıklık hastalığı ya da akciğer kapiller hemangiomatozis.
2. Sol kalp hastalığına bağlı akciğer yüksek tansiyonu. 2a. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu. 2a1. Köpeklerde kalp odacıklarının genişlemesiyle karakterize kalp hastalığı. 2a2. Kalp kası yangısı. 2b. Kapak hastalığı.

2b1. Sonradan gelişen.

2b1a. Mikzomatöz mitral kapak hastalığı.

2b1b. Kapakların endokardiyumunun yangısı.

2c1. Doğuştan/edinsel sol kalp giriş/çıkış yolu tıkanıklığı ve doğuştan kalp bozuklukları.

2c1a. Mitral kapak bozukluğu.

2c2a. Mitral kapak daralması.

2c3a. Aorta daralması.

3. Solunum hastalığı, oksijen yetersizliğine bağlı akciğer yüksek tansiyonu.

3a. Kronik tıkanıklıkla karakterize hava yolu bozuklukları.

3a1. Trakea ya da ana bronş çökmesi.

3a2. Trakea ya da bronş bağ doku hasarı.

3b. Akciğer dokusunun hastalığı.

3b1. İnterstisyel akciğer hastalığı.

3b1a. Akciğerde bağ doku artışıyla karakterize hastalık.

3b1b. Kriptojenik organize pnömoni/ikincil organize pnömoni.

3b1c. Akciğer alveollerinde fosfolipit birikimi.

3b1d. Sınıflandırılmayan akciğer hastalığı.

3b1e. Eozinofilik pnömoni/eozinofilik bronş hastalığı.

3b2. Enfeksiyöz pnömoni.

3b3. Yaygın akciğer tümörü.

3c. Uykuda nefes alma bozukluğu.

3d. Yüksek rakımlara kronik maruziyet.

3e. Akciğer gelişim hastalığı.

3f. Bronş hastalıkları, bronşlarda genişleme, akciğer hava keselerinin aşırı havalanması.

4. Akciğerde tıkanıklık/kan pıhtısı/kan pıhtısına bağlı tıkanıklık.

4a. Akut tıkanıklık/kan pıhtısı/kan pıhtısına bağlı tıkanıklık.
4b. Kronik tıkanıklık/kan pıhtısı/kan pıhtısına bağlı tıkanıklık.
5. Paraziter enfeksiyonlar ( <i>Dirofilaria</i> ya da <i>Angiostrongylus</i> enfeksiyonu).
6. Çok sayıda nedene bağlı akciğer yüksek tansiyonu ya da nedeni bilinmeyen akciğer yüksek tansiyonu.

### 3. AKCİĞER YÜKSEK TANSİYONUNUN BULGULARI

Akciğer arterinde yüksek tansiyon halinde ilk klinik bulgular solunum güçlüğü, yorgunluk, bayılma ve egzersiz kapasitesinde belirgin azalmadır (Jaffey vd., 2019, ss. 7-19; Borgarelli vd., 2015, ss. 569-574; Pyle vd., 2004, ss. 99-109). Hastalığın şiddeti arttıkça sağ kalpte kasılma sırasında gerilim artışı, sağ ventrikül çapında artma, kalbin her atımında sol ventrikülden atılan kan miktarında azalma, kalbin kasılma gücünde azalma ve sağ ventrikül akciğer arter bağlantısında bozulma vardır (Dlcroix ve Naelje, 2010, ss. 204-211; Ren vd., 2019, ss. 1-20; Naelje ve Manes, 2014, ss. 476-487; Lahm vd., 2018, ss. e15-e43).

Akciğer damar direncinde artışa katkı sağlayan faktörler akciğer arter ve arteriyollerini çevreleyen damar düz kasında sürekli kasılma, damar duvarında kalınlaşma, damar endotelinde hücre çoğalması ve pıhtılaşmaya bağlı lezyonların oluşmasını içerir (Runo ve Loyd, 2003, ss. 1533-1544; Gessler, 2018, ss. 34-44; Croix ve Steinhorn, 2016, ss. 484-485; Noordegraaf ve Galie, 2011, ss. 243-253; Abe vd., 2010, ss. 2747-2754).

**Tablo-2: Köpeklerde Akciğer Yüksek Tansiyonunun Göstergesi Olan Klinik Bulgular (Reinero vd., 2020, ss. 549-573).**

Akciğer yüksek tansiyonunun güçlü göstergesi olan bulgular	Akciğer yüksek tansiyonunun muhtemel göstergesi olan bulgular
Bayılma (özellikle egzersiz ya da aktivite durumunda), başka belirlenebilir bir neden yoktur.	Dinlenme halinde solunum sayısı yüksektir.
Dinlenme halinde solunum güçlüğü.	Dinlenme halinde solunum çabasında artma vardır.
Egzersiz aktivitesi solunum güçlüğüyle sonuçlanır.	Egzersiz ya da aktiviteden sonra uzun süren solunum artışı vardır.
Sağ taraflı kalp yetmezliği (kalp nedenli karın içinde sıvı birikmesi).	Müköz zarlar solgun ya da mavi renktedir.

#### 4. AKCİĞER YÜKSEK TANSİYONUNUN TANISI

Akciğer yüksek tansiyonunun tanısı için standart metot sağ kalbin kateterizasyonu ile akciğer arter basıncının doğrudan değerlendirilmesidir. Akciğer yüksek tansiyonu ihtimalini değerlendirmeye yardım etmek için klinik araç olarak ekokardiyografinin izlenmesi gerekir. Veteriner Hekimliğinde köpeklerde akciğer yüksek tansiyonunun tanısında ekokardiyografi kullanılmaktadır (Reinero vd., 2020, ss. 549-573).

Akciğer yüksek tansiyonunun tanısı hastayla ilgili bilgiler, klinik bulgular, akciğer yüksek tansiyonunu destekleyen ekokardiyografik parametreler ve diğer tanı testlerinin sonuçlarını içeren kapsamlı değerlendirmeyi gerektirir. Klinik bulgular fonksiyonel bozulmanın derecesini yansıtır (Reinero vd., 2020, ss. 549-573).

Doppler ekokardiyografi akciğer arter basıncını ölçmede bir kısım hatalara hassastır ve dolayısıyla sorgulanabilir tanı, sağaltım ya da prognostik değeri olabilir. Akciğer yüksek tansiyonunun tanısında Doppler ekokardiyografinin sınırlanmaları dikkate alınmasına rağmen, akciğer yüksek tansiyonunun tanısında sağ kalp kateterizasyonu oldukça önemli standart bir tekniktir ancak günümüze kadar Veteriner Hekimliğinde kullanılmamıştır (Johnson ve Stern, 2020, ss. 65-73).

Doppler ekokardiyografi Veteriner Hekimliğinde akciğer yüksek tansiyonunun tanısında kolay elde edilebilir, ucuz ve invazif olmayan yöntem olmasından dolayı tercih edilmektedir (Johnson vd., 1999, ss. 440-447; Bach vd., 2006, ss. 1132-1135; Schober ve Baade, 2006, 912-920; Brown vd., 2010, ss. 850-854). Pik triküspit akış regürjitasyon hızı Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilebilir ve Bernoulli eşitliğine uygulanabilir, böylece sistolik akciğer arter basıncı ölçülür (Johnson vd., 1999, ss. 440-447; Bach vd., 2006, ss. 1132-1135; Schober ve Baade, 2006, ss. 912-920; Brown vd., 2010, ss. 850-854).

Çok sayıda çalışma kronik akciğer hastalıklarında triküspit regürjitasyon basınç gradyanında artma olduğunu bildirmiştir (Johnson vd., 1999, ss. 440-447; Pyle vd., 2004, ss. 99-109; Bach vd., 2006, 1132-1135).

Köpeklerde sistolik akciğer arter basıncı hafif (<50 mmHg), orta (50-75 mmHg) ve şiddetli (>75 mmHg) olarak bildirilmiştir (Johnson vd., 1999, ss. 440-447; Bach vd., 2006, ss. 1132-1135; Schober ve Baade, 2006, ss. 912-920; Brown vd., 2010, ss. 850-854). Sistolik akciğer arter basıncı en doğru olarak sağ kalbin kateterizasyonu ile ölçülebilmektedir, ancak bu tanı yöntemi invazif ve pahalı bir yöntemdir (Murphy vd., 2017, ss. 99-106).

Doppler ekokardiyografi ile triküspit regürjitasyon hızı (TRV) ve dolayısıyla triküspit regürjitasyon basınç gradyanı basitleştirilmiş Bernoulli eşitliği  $TRPPG = 4 \times \text{hız (m/s)}^2$  ile hesaplanır (Reinero vd., 2020, 549-573). Kapiller öncesi akciğer yüksek tansiyonu olan köpeklerde akciğer veninin sağ akciğer arterine oranının tanısız değerinin araştırıldığı bir çalışmada triküspit regürjitasyon basınç gradyanı (TRPG) ölçülerek köpeklerin grup 1 (TRPG < 30 mmHg), grup 2 (TRPG 30-49 mmHg), grup 3 (TRPG 50-75 mmHg) ve grup 4 (TRPG > 75

mmHg) olarak sınıflandırıldığı, akciğer yüksek tansiyonunun şiddetiyle orantısal olarak akciğer veninin akciğer arterine oranının azaldığı ve akciğer veninin akciğer arterine oranının kapiller öncesi akciğer yüksek tansiyonunu belirlemede yararlı bir değişken olabileceği bildirilmiştir (Roels vd., 2019, ss. 85-94).

Vezzosi vd. (2018, ss. 42-47) köpeklerde akciğer arter yüksek tansiyonunu triküspit regürgitan basınç gradyanına (TRPG) göre sınıflandırdıklarını, hafif akciğer yüksek tansiyonu olanlara ve kontrol köpeklerine göre orta ve şiddetli akciğer yüksek tansiyonu köpeklerde sağ atriyum alan indeksinin daha yüksek olduğunu ve sağ kalp yetmezliğini belirlemek için sağ atriyum alan indeksinin kesim değerinin  $>12.3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  olduğunu bildirmiştir.

Roels vd. (2021, ss. 1-7) West Highland beyaz terrier köpeklerde nedeni bilinmeyen akciğerde bağ doku artışlarında akciğer veninin sağ akciğer arterine oranının hafif akciğer yüksek tansiyonu ya da yüksek tansiyonu olmayanlarda  $\geq 0.7$ , orta ve şiddetli olanlarda  $< 0.7$  belirlendiğini ve akciğerde bağ doku artışı gelişen köpeklerin %60'ında orta ve şiddetli akciğer yüksek tansiyonu geliştiğini bildirmiştir.

Triküspit halkası düzleminin sistolik yer değiştirmesi (TAPSE) sağ ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunu gösterir (Pariat vd., 2012, ss. 1148-1154; Caivano vd., 2018, ss. 79-91). Visser vd. (2020, ss. 1379-1388) akciğer yüksek tansiyonu olan köpeklerde sağ atriyum alanının, sağ ventrikül fonksiyonu ve sağ kalp yetmezliğinin prognozu hakkında bilgi sağlayacağını bildirmektedir.

Yoshida vd. (2021, ss. 1977) köpeklerde ve insanlarda akciğer yüksek tansiyonunun karmaşık bir sendrom olduğunu, akciğer yüksek tansiyonunun Doppler ekokardiyografi ve invazif kateterizasyonla saptanabileceğini, köpeklerde akciğerde ise kan pıhtısı nedeniyle oluşan akciğer arterinde dalga yansıması, akciğer arter basıncı ve akciğer damar direncinde artma, sağ ventrikül fonksiyonunda azalma, nitroprussit uygulandıktan sonra ise akciğer arter basıncında önemli olmayan azalma olduğunu, nitroprussit uygulandıktan sonra akciğer damar direnci ve akciğer arterinde dalga yansımasının önemli düzeyde azaldığını belirterek akciğer yüksek tansiyonunun erken tanısında akciğer arterinde dalga yansımasının yararlı bir belirteç olabileceğini bildirmişlerdir.

*Angiostrongylus vasorum* köpeklerin sağ kalp ve akciğer arterinde bulunan bir parazittir. *Angiostrongylus vasorum* enfeksiyonunda pıhtılaşma bozuklukları, sinirsel bulgular, sindirim sisteminde kanama (Helm vd., 2010, ss. 98-109; Glaus vd., 2016, ss. 701-709) ve gözle (Ciuca vd., 2019, ss. 4-8) ilgili bulgular bildirilmiştir. Paradies vd. (2021, ss. 100513) *Angiostrongylus vasorum* enfeksiyonu gelişen köpeklerde akciğer arterinde yüksek tansiyonu %58 oranında tespit etmişlerdir. Bu çalışmada araştırmacılar triküspit regürgitasyon hızının 2,8 m/s'den daha fazla ve akciğer damarında regürgitasyon hızının 2,2 m/s'den daha fazla olduğu ve bu bulguların akciğer arterinde tansiyon yüksekliğinin göstergesi olduğunu bildirmişlerdir (Paradies vd., 2014, ss. 63-71; Kellihan ve Stepien, 2012, ss. 149-164).



## 5. AKCİĞER YÜKSEK TANSİYONUNUN SAĞALTIMI

Akciğer yüksek tansiyonunun sağaltımı hastalığın ilerlemesi ya da komplikasyonlarının riskini azaltma uygulamalarını içermektedir. Akciğer yüksek tansiyonunun ilerleme riskini ya da komplikasyonlarını azaltma uygulamaları egzersizin sınırlandırılması, aşılama ile bulaşıcı solunum sistemi hastalıklarının önlenmesi ve endemik alanlarda parazit nedenli hastalıkların (örneğin *Dirofilaria* ve *Angiostrongylus*) kontrolü, gebeliğin önlenmesi (akciğer hipertansiyonunu şiddetlendirme ihtimalinden dolayı), yüksek rakımın önlenmesi ve gerekli olmayan sağlık prosedürlerinin uygulanmamasını kapsar (Reinero vd., 2020, 549-573).

Akciğer yüksek tansiyonu durumunda oksijen sağaltımı köpeklerde uygundur, özellikle olumlu klinik yanıt görülürse dikkate alınabilir (Reinero vd., 2020, 549-573).

Akciğer arterinde yüksek tansiyon gelişen köpeklerin çoğunda etkili temel bir sağaltım yoktur. Sağdan sola şantı olan köpeklerde kan eritrosit sayıları yüksektir. Sağaltımda damardan kan alınır ve sıvı sağaltımı uygulanır (Cote ve Ettinger, 2001). Hidroksiüre, kırmızı hücre hacmini azaltmak için alternatif olarak dikkate alınabilir (Moore ve Stepien, 2001, ss. 418-421).

Patent ductus arteriosus (PDA) köpeklerde doğumdan sonra görülen bir bozukluktur (Schrope, 2015, ss. 192-202). Aortanın inen kısmı ve ana akciğer arteri arasında sürekli açıklığı temsil eder. Fötüsün dolaşımında sistemik oksijenlenmede yararlı olmasına rağmen PDA, doğumdan kısa süre sonra kapanması gerekir. PDA'nın doğal sonuçları sol kalbin hacminde aşırı artma (kalp hastalığına bağlı akciğer ödemine ilerleyebilir ya da ilerlemeyebilir), akciğer yüksek tansiyonu ve ölümdür (Tobias ve Stauthammer, 2010). Sağaltımda cerrahi yolla bağlama ya da cihaz ile tıkama gerçekleştirilir (Amplatz® Canine Duct Occluder (ACDO)) (Carlson vd., 2013; Winter vd., 2020).

Sol taraflı kalp hastalığına bağlı akciğer yüksek tansiyonu olan köpeklerde sol atriyum basıncını azaltma ve sol kalp yetmezliği varsa sağaltımını uygulama seçeneklerine odaklanılır (Reinero vd., 2020, 549-573).

Solunum hastalıklarına bağlı akciğer yüksek tansiyonu olan köpeklerde klinik bulguların şiddetini azaltmak, yaşam kalitesini iyileştirmek ve solunum fonksiyonunda bozulmaya neden olan patolojik durumları hafifletmek gerekmektedir (Reinero vd., 2020, 549-573). Akciğerde bağ doku artışının etkili bir sağaltımı bulunmamaktadır (Reinero, 2019, ss. 48-54). Akciğerde bağ doku artışı gelişen bazı olgularda ağızdan ya da solunum yoluyla alınan kortikosteroidler öksürüğü hafifletebilmektedir (Corcoran vd., 2011, ss. 355). Nedeni bilinmeyen organize pnömoni köpeklere bağışıklık sistemini baskılayan dozlarda glukokortikoid uygulanmasının yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir (Reinero, 2019, ss. 48-54). Akciğerin alveollerinde lipoprotein birikmesi halinde tüm akciğer lavajı uygulamaları önerilmektedir (Silverstein vd., 2000, ss. 546-551). Akciğer enfeksiyonlarında uygun antimikrobiyeller tavsiye edilmektedir. Akciğerde tümör gelişmesi halinde ise bir veteriner

onkolog ile konsültasyon gereklidir. Baş yapısı kısa ırklarda gerekli operatif işlemler gerçekleştirilmektedir (Reinero vd., 2020, 549-573).

Akciğerde tıkanıklık/pıhtı/pıhtıya bağlı tıkanıklık gelişen olgularda pıhtı oluşumunu engelleyen ilaçların kullanılması endikedir. Heparin (düşük molekül ağırlıklı ya da parçalanmamış) ve doğrudan pıhtılaşmayı engelleyen ilaçlar (örneğin rivaroksaban, apiksaban) tercih edilebilir (Reinero vd., 2020, 549-573).

Beagle ırkı köpeklerde akciğerin kan pıhtısı ile tıkanmasıyla akciğer arterinde sistolik, diyastolik ve ortalama basınç düzeylerinde önemli artışlar belirlendiği, reteplaz ve alteplaz enjeksiyonundan sonra akciğer arter basınçlarında önemli düzeyde azalmaların olduğu, akciğer yüksek tansiyonunu gidermede ise reteplaz (0,6 mg/kg) ve alteplaz (1,6 mg/kg) arasında önemli farklılık olmadığı, reteplaz ve alteplaz verilen köpeklerde kan pıhtılaşma parametrelerinde protrombin zamanı, etkin kısmi tromboplastin zamanı, trombin zamanı üzerine önemli uzama etkisi oluşturdukları ve pıhtılaşma sürelerinin bazal düzeylere ulaşmasının 6. günde olduğu, reteplaz ve alteplaz grubunda akciğerde pıhtı organizasyonunun saptanmadığı bildirilmiştir (Zhang vd., 2018, ss. 3717). Köpeklerde akciğerin kan pıhtısı ile tıkanması durumunda alteplazın (1,5 mg/kg) heparine göre kan pıhtısını daha iyi parçalama etkisi gösterdiği de bildirilmiştir (Wang vd., 2010, ss. 537-542).

## 6. AKCİĞER YÜKSEK TANSİYONUNUN ÖZEL SAĞALTIMI

Akciğer arterinde yüksek tansiyonun kontrolünde sağaltım tercihleri patogeneze yönelik temel yollardan prostasiklin, endotelin-1 ve nitrik oksiti hedefler (Pulido vd., 2016, ss. 273-283). Günümüzde akciğer arterinin yüksek tansiyonunda endotelin reseptör antagonistleri (örneğin bosentan), fosfodiesteraz 5 inhibitörleri (örneğin sildenafil), guanilat siklaz uyarıcıları (örneğin riosigat) ve prostasiklin analogları (örneğin epoprostenol) kullanılmaktadır (Morita vd., 2020, ss. 16-27; Frumkin, 2012, ss. 583-620; Stamm vd., 2011, ss. 138-159). Bu ilaçlar hastalığın klinik bulgularında belirli bir dereceye kadar yarar sağlar, ancak hiçbirisi hastalığın patolojisini geri döndüremez. Prostasiklin ve analoglarının akciğer damarlarında genişleme, akciğer damarlarının tekrar biçimlenmesinde baskılanma, pıhtı oluşumunu engelleme, yangıyı giderme ve bağ doku artışını engelleme etkileri olduğu için akciğer arterinin tansiyon yüksekliğini sağaltmada etkilidirler (Chapman vd., 2020, ss. 102002; Frumkin, 2012, ss. 583-620; Stamm vd., 2011, ss. 138-159).

Çeşitli akciğer arter endotel hasarlarına bağlı akciğer arterinde aşırı daralma nitrik oksit, endotelin ya da prostasiklin yolları aracılığıyla meydana gelir (Pulido vd., 2016, ss. 273-283). İnsanlarda akciğer yüksek tansiyonuna özel sağaltım için tavsiyeler, çok sayıda yolağı hedefleyerek damar genişlemesi yanıtını en üst düzeye getirmeye odaklanır. Köpeklerde ilk aşamada eş zamanlı tüm yolları hedefleme yaygın değildir. Köpeklerin akciğer yüksek tansiyonunun sağaltımında ilk tercih edilecek ilaç fosfodiesteraz 5 inhibitörüdür (Reinero vd., 2020, 549-573). Sildenafil akciğer damarında siklik guanozin monofosfat yoğunluğunu





artırarak endojen nitrik oksit yoğunluğunu yükseltir ve akciğer arterinde genişlemeye neden olur (Bach vd., 2006, ss. 1132-1135; Kellum ve Stepien, 2007, ss. 1258-1264; Murphy vd., 2017, ss. 99-106).

Köpeklerde akciğer yüksek tansiyonunun sağaltımında fosfodiesteraz 5 inhibitörü sildenafil kullanımı çoğunlukla değerlendirilmiş olup, çalışmalar klinik bulgular, yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesinde iyileşme ve akciğer arter basıncında azalmayı göstermiştir (Batch vd., 2006, ss. 1132-1135; Brown vd., 2010, ss. 850-854). Fakat triküspit regüritasyon hızında azalma olmayabilir (Kellum ve Stepien, 2007, 1258-1264). Akciğer damar direnci azalırken akciğerde kan akışı artabilir, dolayısıyla akciğer arter basıncında çok az değişiklik olmaktadır. Sildenafil kısa yarı ömürlüdür ve 8 saatte 1 kez uygulanması gerekmektedir (Akabane vd., 2018, ss. 457-462; Yang vd., 2018, ss. 1-6).

Akciğer yüksek tansiyonu için sağaltım uygulamalarını büyük ölçüde akciğer yüksek tansiyonunun nedenine ve uzun süre devam etmesine bağlıdır. Akciğer yüksek tansiyonuna özel bazı sağaltımlar (örneğin akciğer arterini genişleten ilaçlardan fosfodiesteraz 5 inhibitörleri) akciğer yüksek tansiyonu olan bazı köpeklerde akut akciğer ödemine neden olabilir. Sol taraflı kalp yetmezliği için özel sağaltıma ek olarak kapiller öncesi yüksek akciğer tansiyonu olan köpeklerin bazıları klinik bulguların hafifletilmesinde fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinden yarar görebilir (Reinero vd., 2020, 549-573).

Akciğer arterinde genişleme oluşturan ilaç sağ ventrikülden atılan kan miktarını artırabilir. Akut olarak akciğer venöz dönüşümüyle sol atriyumda basınç artışı, akciğer ven ve kapiller basınçlarında artma akciğer ödemine neden olur. Böyle hastanın veteriner kliniğinde izlenmesi gerekir. Dinlenme ya da uyku halindeyken solunum hızı ve çabasında artmanın yakından izlenmesi gerekir. Akciğer ödeminin varlığı radyografi ile değerlendirilmelidir. Bazı Veteriner Hekimler akciğer damarlarında genişleme oluşturacak ilaçlardan örneğin sildenafilin başlangıç dozunu 0,5 mg/kg ağızdan 8 saatte 1 kez olarak önermektedir. Akciğer yüksek tansiyonu klinik bulguları olmayan olgulara akciğer yüksek tansiyonuna özel sağaltım uygulanması tavsiye edilmez (Reinero vd., 2020, 549-573).

Akciğer venlerinde tıkanıklık ya da akciğer kapiller damarlarında hemangiom olan hastalarda hastanede fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinin başlatılması tavsiye edilir. Akciğer ödemi gelişen hastalarda ilacın kullanılmasının durdurulması gerekmektedir (Reinero vd., 2020, 549-573).

Sol taraflı kalp hastalığı olan insanlarda akciğer arterinde genişleme oluşturan ilaçla sağaltım tartışmalıdır ve istenilmeyen etkilerin gelişme riski ve ikna edici yararı gösteren veriler olmadığı için rutin olarak tavsiye edilmemektedir (Galie vd., 2009, ss. 2493-2537). Akut ya da kompanze edilemeyen sol taraflı kalp yetmezliği olmayan köpeklerde fosfodiesteraz 5 inhibitörleri kullanılabilir (Reinero vd., 2020, 549-573).

Fosfodiesteraz 3 inhibitörü ve kalsiyuma duyarlılaştırıcı inotropik bir ilaç olan levosimendan kapiller öncesi akciğer yüksek tansiyonu olan insan hastalarının sağaltımında

etkilidir (Kleber vd., 2009, ss. 109-115; Jiang vd., 2018, ss. 1518-1525). Pimobendan pozitif inotropik etkiler ve sistemik damarda genişleme sağlar (Ohte vd., 1997, ss. 23-31). Bazı çalışmalar şiddetli nedeni bilinmeyen akciğer yüksek tansiyonu ve solunum hastalıklarına bağlı akciğerle ilgili yüksek tansiyonu olan hastalarda pimobendan uygulamasının sağ ventrikül fonksiyonunu iyileştirdiğini ve akciğer arter basıncını azalttığını göstermiştir (Ohte vd., 1997, ss. 23-31; Watanabe vd., 2003, ss. 375-379; Sahara vd., 2006, ss. 377-386; Nakatani vd., 1999, 79-83).

Mitral kapak bozukluğuna bağlı akciğer yüksek tansiyonu olan köpeklerin sağaltımında geleneksel sağaltıma ek olarak 8 saatte 1 kez 1 hafta süreyle sildenafil uygulanmasının sistolik akciğer arter basıncını önemli düzeyde azalttığı, sildenafil uygulanmayan gruba göre sildenafil uygulanan grupta klinik skorların önemli düzeyde azaldığı ve 2 grupta akciğer skorlarında farklılık olmadığı bildirilmiştir (Saetang ve Disatian Surachetpong, 2020, ss. 2260).

Kalp yetmezliği ilaçları ve fosfodiesteraz 5 inhibitörleri sağ taraflı kalp yetmezliği klinik bulguları (örneğin juguler vende genişleme, karında sıvı birikimi, plevrada sıvı birikimi) ve ultrasonografik (başka nedene bağlı olmadan sağ atriyumda genişleme, kaudal vena kavada genişleme, karaciğer veninde genişleme ya da karaciğerde büyüme ile birlikte karın ya da plevrada sıvı birikimi) bulguları olan köpeklerde tavsiye edilmektedir (Reinero vd., 2020, 549-573).

Sol taraflı kalp yetmezliği bulguları gelişmeden önce sağaltıma yanıt vermeyen (örneğin pimobendan), başka belirlenebilir neden olmadan egzersize bağlı bayılması olan, kompanze sol taraflı kalp yetmezliği olan (akciğer ödemi olmayan) ve akciğer yüksek tansiyonu ihtimali yüksek olan köpeklerde fosfodiesteraz 5 inhibitörleri kullanılabilir (Reinero vd., 2020, 549-573).

Akciğer hastalıklarına bağlı akciğer yüksek tansiyonu olan köpeklerde mevcut akciğer hastalığının sağaltımı sırasında ya da sonrasında akciğer yüksek tansiyonuna özel ilave sağaltım tavsiye edilebilir (Kellihan vd., 2015, ss. 182-191; Bach vd., 2006, ss. 1132-1135; Kellum ve Stepien, 2007, ss. 1258-1264).

Kronik akciğer hastalığı ve oksijen yetersizliği olan köpeklerde pimobendan ve sildenafil kombinasyonu kullanımının tek başına sildenafil kullanımına göre yaşam süresini uzatmadığı belirlenmiştir (Murphy vd., 2017, ss. 99-106).

Kronik akciğer hastalığı olanlarda sildenafil kullanımının akciğer ve ortam hava değişimi/kan akışı uygunsuzluğu etkileriyle arterdeki oksijen düzeyini azaltmaktadır (Blanco vd., 2010, ss. 270-278).

Akciğerde ani kan pıhtısıyla tıkanıklık oluşturulan köpek modelinde sildenafilin ortalama akciğer arter basıncını azalttığı bildirilmiştir (Dias-Junior vd., 2005, 181-186). Köpeklerde akciğerde pıhtıya bağlı tıkanıklık gelişmesi halinde nedene yönelik sağaltımlar



sırasında ve sonrasında akciğer yüksek tansiyonuna ek özel sağaltım dikkate alınabilir (Dias-Junior vd., 2005, ss. 181-186).

*Dirofilaria immitis* enfeksiyonu olan köpeklerde (Jaffey vd., 2019; ss. 7-19; Tjostheim vd., 2019, ss. 96-103) ve angiostrongylosisli köpeklerde fosfodiesteraz 5 inhibitörleriyle sağaltım dikkate alınabilir.

DeneySEL olarak solunumla alınan oksijen düzeyi azaltılarak akciğer yüksek tansiyonu oluşturulan köpeklerin sağaltımında fosfodiesteraz 5 inhibitörü sildenafil ve atriyal natriüretik peptidin akciğer arter basıncını azaltmada önemli düzeyde etkili oldukları belirlendi (Mondritzki vd., 2018, ss. 195-203).

Johnson ve Stern (2020, ss. 65-73) solunum hastalığıyla ilgili akciğer yüksek tansiyonu olan 25 köpeğin sildenafille yanıtını değerlendirdikleri çalışmada Doppler ekokardiyografiyle köpeklerde orta ve şiddetli düzeyde akciğer yüksek tansiyonu geliştiğini, akciğer hastalıklarının temel nedenlerini belirlemek için yardımcı testler uyguladıklarını, diğer sağaltımlarla birlikte sildenafilin uygulandığını, klinik bulgulardan bayılma, öksürük ve solunum güçlüğü olduğunu, bronşlarda bağ doku hasarı, akciğerde bağ doku artışı, yangısal hava yolu hastalıkları olduğunu, 25 köpekten 8'inde 1 ay içinde ölüm ya da ötenazi uygulandığını, çalışma başlangıcından 6 ay sonra köpeklerin %50'sinin öldüğünü, tanıdan 5 yıl sonra 4 köpeğin hayatta olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışma aynı zamanda solunum sistemi hastalıklarına bağlı akciğer yüksek tansiyonu olan köpeklerde sildenafil uygulanmasına karşı sağaltım yanıtının değişken olduğunu bildirmiştir.

Johnson ve Stern (2020, ss. 65-73) köpeklerde kalp ve solunum hastalığına bağlı akciğer yüksek tansiyonuna karşı sildenafilin akciğer arter basıncını ortalama 24 mmHg, Bach vd. (2006, ss. 1132-1135) ise ortalama 16,5 mmHg azalttığını bildirmişlerdir.

Morita vd. (2020, ss. 16-27) köpeklerde deneysel kronik tıkanıklıkla kapiller öncesi akciğer yüksek tansiyonu oluşturarak pimobendanın (0,15 mg/kg) etkinliğini değerlendirdikleri çalışmada, pimobendan uygulanmasının akciğer arter basıncı ve sistemik arter kan basıncını azaltmadığını bildirmişlerdir. Ancak, bu çalışmada pimobendanın Tei indeksine göre sol ventrikül ve sağ ventrikül fonksiyonunda iyileşme ve her kalp atımında sol ventrikülden pompalanan kan hacminde artma sağlandığı bulunmuştur.

Akabane vd. (2020, ss. 106-110) köpeklerde akciğer arterinde kronik tıkanıklıkla akciğer yüksek tansiyonu oluşturularak akciğer yüksek tansiyonu üzerine farklı dozlarda sildenafilin etkilerini araştırdıkları çalışmada 2 ve 4 mg/kg dozda günde 2 kez ağızdan sildenafil uygulamasının sistolik akciğer arter basıncını önemli düzeyde azalttığını ve sistemik arter basıncı ya da sistemik damar direncinde önemli değişiklikler olmadığını, akciğer arter kan basıncı, sağ atriyum basıncı ve dakikada kalpten atılan kan hacminde önemli değişiklikler meydana gelmediğini bildirmişlerdir.

On bir yaşında bir Alman Kurt köpeğinde ani başlayan solunum güçlüğü, genel halsizlik nedeniyle hastanın Hayvan Hastanesine getirildiği, muayenede şiddetli akciğer yüksek tansiyonu, arter oksijen yoğunluğunun düşük (PaO<sub>2</sub>: 48,5 mmHg; referans aralık: 85-103 mmHg), karbondioksit yoğunluğunun düşük (PaCO<sub>2</sub>: 27 mmHg; referans aralık: 32-43 mmHg) ve sistolik akciğer arter basıncının 77 mmHg olduğu (referans aralık <25 mmHg; şiddetli 75 mmHg) belirlenmiş, oksijen, sildenafil, pimobendan ve dekzametazon sağaltımına iyi yanıt göstermediği ve hastanın ötenazi edilerek, histopatolojik incelemelerinde arter ve vende tekrar biçimlenme, alveol kapillerlerinin kanla dolu olduğu ve akciğer veninde tıkanıklık olduğu tespit edilmiştir (den Toom vd., 2018, ss. 1-8).

## 7. KAYNAKLAR

Akabane, R., Sato, T., Sakatani, A., Miyagawa, Y., Tazaki, H., & Takemura, N. (2018). Pharmacokinetics of single-dose sildenafil administered orally in clinically healthy dogs: effect of feeding and dose proportionality. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 41(3), 457-462.

Akabane, R., Sakatani, A., Ogawa, M., Nagakawa, M., Miyakawa, H., Miyagawa, Y., & Takemura, N. (2020). The effect of sildenafil on pulmonary haemodynamics in a canine model of chronic embolic pulmonary hypertension. *Research in Veterinary Science*, 133, 106-110.

Bach, J. F., Rozanski, E. A., MacGregor, J., Betkowski, J. M., & Rush, J. E. (2006). Retrospective evaluation of sildenafil citrate as a therapy for pulmonary hypertension in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 1132-1135.

Blanco, I., Gimeno, E., Munoz, P. A., Pizarro, S., Gistau, C., Rodriguez-Roisin, R., ... & Barberà, J. A. (2010). Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 181(3), 270-278.

Brown, A. J., Davison, E., & Sleeper, M. M. (2010). Clinical efficacy of sildenafil in treatment of pulmonary arterial hypertension in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(4), 850-854.

Borgarelli, M., Abbott, J., Braz-Ruivo, L., Chiavegato, D., Crosara, S., Lamb, K., ... & Haggstrom, J. (2015). Prevalence and prognostic importance of pulmonary hypertension in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(2), 569-574.

Caivano, D., Dickson, D., Pariaut, R., Stillman, M., & Rishniw, M. (2018). Tricuspid annular plane systolic excursion-to-aortic ratio provides a bodyweight-independent measure of right ventricular systolic function in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 20(2), 79-91.



Carlson, J. A., Achen, S. A., Saunders, A. B., Gordon, S. G., & Miller, M. W. (2013). Delayed embolization of an Amplatz® canine duct occluder in a dog. *Journal of Veterinary Cardiology*, 15(4), 271-276.

Chapman, R. W., Corboz, M. R., Malinin, V. S., Plaunt, A. J., Konicek, D. M., Li, Z., & Perkins, W. R. (2020). An overview of the biology of a long-acting inhaled treprostinil prodrug. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 65, 102002.

Ciuca, L., Meomartino, L., Piantedosi, D., Cortese, L., Cringoli, G., Rinaldi, L., & Lamagna, B. (2019). Irreversible ocular lesions in a dog with *Angiostrongylus vasorum* infection. *Topics in Companion Animal Medicine*, 36, 4-8.

Corcoran, B. M., King, L. G., Schwarz, T., Hammond, G., & Sullivan, M. F. (2011). Further characterisation of the clinical features of chronic pulmonary disease in West Highland white terriers. *The Veterinary Record*, 168, 355.

Cote, E., & Ettinger, S. J. (2001). Long-term clinical management of right-to-left (“reversed”) patent ductus arteriosus in 3 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15(1), 39-42.

Delcroix, M., & Naeije, R. (2010). Optimising the management of pulmonary arterial hypertension patients: emergency treatments. *European Respiratory Review*, 19(117), 204-211.

den Toom, M. L., Grinwis, G., van Suylen, R. J., Boroffka, S. A., de Jong, P., van Steenbeek, F. G., & Szatmári, V. (2018). Pulmonary veno-occlusive disease as a cause of severe pulmonary hypertension in a dog. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 60(1), 1-8.

Croix, C. M., & Steinhorn, R. H. (2016). New thoughts about the origin of plexiform lesions. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 193(5), 484-485.

Dias-Junior, C.A., Vieira TF, Moreno H Jr, Evora PR, & Tanus-Santos JE. (2005). Sildenafil selectively inhibits acute pulmonary embolism-induced pulmonary hypertension. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, 18, 181-186.

Frumkin, L. R. (2012). The pharmacological treatment of pulmonary arterial hypertension. *Pharmacological Reviews*, 64(3), 583-620.

Galiè, N., Hoepfer, M. M., Humbert, M., .... & Simonneau, G. (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*, 30, 2493-2537.

Gessler, T. (2018). Inhalation of repurposed drugs to treat pulmonary hypertension. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 133, 34-44.



Glaus, T. M., Sigrist, N., Hofer-Inteeworn, N., Kuemmerle-Fraune, C., Mueller, C., Geissweid, K., ... & Novo Matos, J. (2016). Unexplained bleeding as primary clinical complaint in dogs infected with *Angiostrongylus vasorum*. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 158(10), 701-709

Helm, J. R., Morgan, E. R., Jackson, M. W., Wotton, P., & Bell, R. (2010). Canine angiostrongylosis: an emerging disease in Europe. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 20(1), 98-109.

Jaffey, J. A., Leach, S. B., Kong, L. R., Wiggen, K. E., Bender, S. B., & Reiner, C. R. (2019). Clinical efficacy of tadalafil compared to sildenafil in treatment of moderate to severe canine pulmonary hypertension: a pilot study. *Journal of Veterinary Cardiology*, 24, 7-19.

Jiang, R., Zhao, Q. H., Wu, W. H., Zhang, R., Yuan, P., Gong, S. G., ... & Liu, J. M. (2018). Efficacy and safety of a calcium sensitizer, levosimendan, in patients with right heart failure due to pulmonary hypertension. *The Clinical Respiratory Journal*, 12(4), 1518-1525.

Johnson, L., Boon, J., & Orton, E. C. (1999). Clinical characteristics of 53 dogs with Doppler-derived evidence of pulmonary hypertension: 1992–1996. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(5), 440-447.

Johnson, L. R., & Stern, J. A. (2020). Clinical features and outcome in 25 dogs with respiratory-associated pulmonary hypertension treated with sildenafil. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(1), 65-73.

Kelliham, H. B., & Stepien, R. L. (2010). Pulmonary hypertension in dogs: diagnosis and therapy. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 40, 623-641.

Kelliham, H. B., & Stepien, R. L. (2012). Pulmonary hypertension in canine degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 149-164.

Kelliham, H. B., Waller, K. R., Pinkos, A., ... & Bates, M. L. (2015). Acute resolution of pulmonary alveolar infiltrates in 10 dogs with pulmonary hypertension treated with sildenafil citrate: 2005-2014. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17, 182-191.

Kellum, H. B., & Stepien, R. L. S. (2007). Sildenafil citrate therapy in 22 dogs with pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 1258-1264.

Kleber, F. X., Bollmann, T., Borst, M. M., Costard-Jäckle, A., Ewert, R., Kivikko, M., ... & Wikström, G. (2009). Repetitive dosing of intravenous levosimendan improves pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary hypertension: results of a pilot study. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 49(1), 109-115.

Lahm, T., Douglas, I. S., Archer, S. L., Bogaard, H. J., Chesler, N. C., Haddad, F., ... & Hassoun, P. M. (2018). Assessment of right ventricular function in the research setting: knowledge gaps and pathways forward. An Official American Thoracic Society Research Statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 198(4), e15-e43.





Moore, K. W., & Stepien, R. L. (2001). Hydroxyurea for treatment of polycythemia secondary to right-to-left shunting patent ductus arteriosus in 4 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15(4), 418-421.

Mondritzki, T., Boehme, P., Schramm, L., Vogel, J., Mathar, I., Ellinghaus, P., ... & Truebel, H. (2018). New pulmonary hypertension model in conscious dogs to investigate pulmonary-selectivity of acute pharmacological interventions. *European Journal of Applied Physiology*, 118(1), 195-203.

Morita, T., Nakamura, K., Osuga, T., Kawamoto, S., Miki, S., Sasaoka, K., & Takiguchi, M. (2020). Acute effects of intravenous pimobendan administration in dog models of chronic precapillary pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Cardiology*, 32, 16-27.

Murphy, L. A., Russell, N., Bianco, D., & Nakamura, R. K. (2017). Retrospective evaluation of pimobendan and sildenafil therapy for severe pulmonary hypertension due to lung disease and hypoxia in 28 dogs (2007–2013). *Veterinary Medicine and Science*, 3(2), 99-106.

Naeije, R., & Manes, A. (2014). The right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Review*, 23(134), 476-487.

Nakatani, M., Shirotani, T., Kobayashi, K., Satomi, S., Ikeda, Y., Kuniyoshi, T., ... & Motooka, T. (1999). Effects of low dose pimobendan in patients with cor-pulmonale. *Journal of Cardiology*, 34(2), 79-83.

Noordegraaf, A. V., & Galie, N. (2011). The role of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Review*, 20(122), 243-253.

Ohte, N., Cheng, C. P., Suzuki, M., & Little, W. C. (1997). The cardiac effects of pimobendan (but not amrinone) are preserved at rest and during exercise in conscious dogs with pacing-induced heart failure. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 282(1), 23-31.

Paradies, P., Spagnolo, P. P., Amato, M. E., Pulpito, D., & Sasanelli, M. (2014). Doppler echocardiographic evidence of pulmonary hypertension in dogs: a retrospective clinical investigation. *Veterinary Research Communications*, 38(1), 63-71.

Paradies, P., Sasanelli, M., Capogna, A., Mercadante, A., Rubino, G. T. R., & Bussadori, C. M. (2021). Is pulmonary hypertension a rare condition associated to angiostrongylosis in naturally infected dogs?. *Topics in Companion Animal Medicine*, 43, 100513.

Pariaut, R., Saelinger, C., Strickland, K. N., Beaufrère, H., Reynolds, C. A., & Vila, J. (2012). Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in dogs: reference values and impact of pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(5), 1148-1154.

Pulido, T., Zayas, N., de Mendieta, M. A., Plascencia, K., & Escobar, J. (2016). Medical therapies for pulmonary arterial hypertension. *Heart Failure Reviews*, 21, 273-283.



Pyle, R. L., Abbott, J., & MacLean, H. (2004). Pulmonary hypertension and cardiovascular sequelae in 54 dogs. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 2(2), 99-109.

Reinero, C. (2019). Interstitial lung diseases in dogs and cats part I: the idiopathic interstitial pneumonias. *Veterinary Journal*, 243, 48-54.

Reinero, C., Visser, L. C., Kellihan, H. B., Masseau, I., Rozanski, E., Clercx, C., ... & Scansen, B. A. (2020). ACVIM consensus statement guidelines for the diagnosis, classification, treatment, and monitoring of pulmonary hypertension in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(2), 549-573.

Ren, X., Johns, R. A., & Gao, W. D. (2019). Right heart in pulmonary hypertension: from adaptation to failure. *Pulmonary Circulation*, 9(3), 1-20.

Roels, E., Merveille, A. C., Moyse, E., Gomart, S., Clercx, C., & Mc Entee, K. (2019). Diagnostic value of the pulmonary vein-to-right pulmonary artery ratio in dogs with pulmonary hypertension of precapillary origin. *Journal of Veterinary Cardiology*, 24, 85-94.

Roels, E., Fastrès, A., Merveille, A. C., Bolen, G., Teske, E., Clercx, C., & Mc Entee, K. (2021). The prevalence of pulmonary hypertension assessed using the pulmonary vein-to-right pulmonary artery ratio and its association with survival in West Highland white terriers with canine idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Veterinary Research*, 17(1), 1-7.

Runo, J. R., & Loyd, J. E. (2003). Primary pulmonary hypertension. *The Lancet*, 361(9368), 1533-1544.

Saetang, K., & Surachetpong, S. D. (2020). Short-term effects of sildenafil in the treatment of dogs with pulmonary hypertension secondary to degenerative mitral valve disease. *Veterinary World*, 13(10), 2260.

Sahara, M., Takahashi, T., Imai, Y., Nakajima, T., Yao, A., Morita, T., ... & Nagai, R. (2006). New insights in the treatment strategy for pulmonary arterial hypertension. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 20(5), 377-386.

Schober, K. E., & Baade, H. (2006). Doppler echocardiographic prediction of pulmonary hypertension in West Highland white terriers with chronic pulmonary disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(4), 912-920.

Schrope, D. P. (2015). Prevalence of congenital heart disease in 76,301 mixed-breed dogs and 57,025 mixed-breed cats. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17(3), 192-202.

Silverstein, D., Greene, C., Gregory, C., Lucas, S., & Quandt, J. (2000). Pulmonary alveolar proteinosis in a dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(5), 546-551.



Stamm, J. A., Risbano, M. G., & Mathier, M. A. (2011). Overview of current therapeutic approaches for pulmonary hypertension. *Pulmonary Circulation*, 1(2), 138-159.

Tjostheim, S. S., Kelliham, H. B., Grint, K. A., & Stepien, R. L. (2019). Effect of sildenafil and pimobendan on intracardiac infections in four dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 23, 96-103.

Tobias, A. H., & Stauthammer, C. D. (2010). Minimally invasive per-catheter occlusion and dilation procedures for congenital cardiovascular abnormalities in dogs. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 40(4), 581-603.

Vezzosi, T., Domenech, O., Iacona, M., Marchesotti, F., Zini, E., Venco, L., & Tognetti, R. (2018). Echocardiographic evaluation of the right atrial area index in dogs with pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(1), 42-47.

Visser, L. C., Wood, J. E., & Johnson, L. R. (2020). Survival characteristics and prognostic importance of echocardiographic measurements of right heart size and function in dogs with pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(4), 1379-1388.

Wang, Y., Wang, C., Yang, Y., & Pang, B. (2010). Effect of recombinant single-chain urokinase-type plasminogen activator on experimental pulmonary embolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 16(5), 537-542.

Watanabe, E., Shiga, T., Matsuda, N., Kajimoto, K., Naganuma, M., Kawai, A., & Kasanuki, H. (2003). Low-dose systemic phosphodiesterase III inhibitor pimobendan combined with prostacyclin therapy in a patient with severe primary pulmonary hypertension. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 17(4), 375-379.

Winter, R. L., Remaks, J. D., & Newhard, D. K. (2020). Development of Spontaneous Echocardiographic Contrast After Transarterial Occlusion of a Patent Ductus Arteriosus in an Adult Dog With Concurrent Pulmonary Hypertension. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 103.

Yang, H. J., Oh, Y. I., Jeong, J. W., Song, K. H., Koo, T. S., & Seo, K. W. (2018). Comparative single-dose pharmacokinetics of sildenafil after oral and rectal administration in healthy beagle dogs. *BMC Veterinary Research*, 14(1), 1-6.

Yoshida, T., Mandour, A. S., Matsuura, K., Shimada, K., El-Husseiny, H. M., Hamabe, L., ... & Tanaka, R. (2021). Changes in the pulmonary artery wave reflection in dogs with experimentally-induced acute pulmonary embolism and the effect of vasodilator. *Animals*, 11(7), 1977.

Zhang, Y., Liu, H., Zhang, Y., Wu, Q., Zhang, Y., Zhang, J., ... & Zhong, Z. (2018). Efficacy evaluation of reteplase in a novel canine acute pulmonary thromboembolism model developed by minimally invasive surgery and digital subtraction angiography. *Drug Design, Development and Therapy*, 12, 3717.