

**UNIVERZA V LJUBLJANI
VETERINARSKA FAKULTETA**

**EHOKARDIOGRAFSKE ZNAČILNOSTI IN
PROGNOSTIČNI DEJAVNIKI BELIH DIHURJEV
(*Mustela putorius furo*) Z OBOLENJI SRCA**

**ECHOCARDIOGRAPHIC CHARACTERISTICS AND
PROGNOSTIC FACTORS IN FERRETS (*Mustela
putorius furo*) WITH HEART DISEASE**

Eva Regoršek in Laura Vlaj

Ljubljana, 2018

**UNIVERZA V LJUBLJANI
VETERINARSKA FAKULTETA**

UDK:

**EHOKARDIOGRAFSKE ZNAČILNOSTI IN PROGNOŠTIČNI
DEJAVNIKI BELIH DIHURJEV (*Mustela putorius furo*) Z
OBOLENJI SRCA**

**ECHOCARDIOGRAPHIC CHARACTERISTICS AND
PROGNOSTIC FACTORS IN FERRETS (*Mustela putorius
furo*) WITH HEART DISEASE**

Eva Regoršek in Laura Vlaj

Delo je pripravljeno v skladu s Pravilnikom o podeljevanju Prešernovih nagrad študentom, pod mentorstvom doc. dr. Joška Račnika, dr. vet. med. iz Inštituta za zdravstveno varstvo perutnine, ptic, malih sesalcev in plazilcev Veterinarske fakultete Univerze v Ljubljani in somentorice prof. dr. Aleksandre Domanjko Petrič, dr. vet. med. iz Klinike za male živali Veterinarske fakultete Univerze v Ljubljani

Ljubljana, 2018

POVZETEK

Ključne besede: Bolezni srca, beli dihur, ehokardiografija, cTnI

V sklopu raziskovalne naloge smo pri 29 lastniških belih dihurjih iskali povezavo med obolenji srca in povišanimi vrednostmi troponina I (cTnI) in seštevkom hrbteničnih vretenc ter ostalimi podatki ehokardiografske in elektrokardiografske preiskave srca. Odvzeli smo anamnestične podatke in opravili klinični pregled. V splošni anesteziji z izofluranom smo vsem belim dihurjem rentgensko slikali prsni koš, naredili ehokardiografsko in elektrokardiografsko preiskavo srca, jim odvzeli kri za hematološke, biokemijske preiskave ter za določanje vrednosti cTnI. Dobljene podatke smo statistično obdelali. Potrdili smo povezavo med srčnimi obolenji in seštevkom hrbteničnih vretenc v desno stranski projekciji. Sprememljivki cTnI in seštevka hrbteničnih vretenc v dorzo ventralni projekciji pa sta nekoliko nad mejo značilnosti. Sočasno smo v raziskavi ugotovili, da obstaja korelacija med povišanimi cTnI ter vrednostjo intervala QTc, nismo pa našli povezave med vrednostmi cTnI in ehokardiografskimi meritvami in kliničnimi znaki. Določanje vrednosti cTnI in vrednosti seštevka hrbteničnih vretenc v desno stranski projekciji lahko uporabljamo kot dobro diagnostično metodo za ugotavljanje srčnih obolenj pri belih dihurjih.

SUMMARY

KAZALO VSEBINE

1 UVOD.....	12
1.1 OPREDELITEV PROBLEMA.....	12
1.2 CILJ RAZISKOVANJA	12
1.3 DELOVNE HIPOTEZE	13
2 PREGLED LITERATURE	14
2.1 ANATOMIJA IN FIZIOLOGIJA SRCA DIHURJA	14
2.2 SRČNA OBOLENJA PRI DIHURJIH.....	14
2.2.2 Prirojena srčna obolenja	15
2.2.3 Pridobljena srčna obolenja	15
2.2.3.1 Kardiomiopatije	15
2.2.3.2 Bolezni zaklopk	18
2.2.3.3 Miokarditis, perikardialni izliv in perikarditis.....	18
2.2.3.5 Srčne aritmije in motnje v prevodnosti	19
2.2.3.9 Neoplazije.....	20
2.3 DIAGNOSTIČNE METODE	20
2.3.1 Ehokardiografija v diagnostiki srčnih obolenj pri dihurjih	20
2.3.2 Radiografija.....	22
2.3.3 Elektrokardiografija	23
2.3.4 Srčni biomarker troponin	24
2.3.4.1 Zgradba in funkcija troponina	24
2.3.4.2 Troponin in srčna obolenja	25
2.3.4.3 Testi določanja srčnega troponina	26
2.3.4.4 Drugi vplivi na povišan troponin.....	27
2.3.5 Drugi biomarkeji srčnih obolenj	29
3 MATERIALI IN METODE	30

3.1 ANESTEZIJA	31
3.3 RADIOLOGIJA	31
3.2 EHOKARDIOGRAFIJA	32
3.4 EKG	36
3.5 HEMOGRAM IN BIOKEMIJSKA PREISKAVA KRVI.....	37
3.6 ANALIZA TROPONINA Z ANALIZATORJEN »I-STAT1«.....	38
3.7 STATISTIKA	39
4. REZULTATI	40
4.1 PODATKI KLINIČNEGA PREGLEDA DIHURJEV	40
4.2 KRVNI PARAMETRI.....	42
4.2.1 Troponin I.....	43
4.3 RADIOGRAFIJA	45
4.4 EHOKARDIOGRAFIJA	48
5.5 ELEKTROKARDIOGRAFIJA	51
5 RAZPRAVA.....	52
6 SKLEPI.....	59
7 ZAHVALA	60
8 LITERATURA	61

KAZALO TABEL

Tabela 1: Ehokardiografske referenčne vrednosti nekaterih parametrov pri klinično zdravih belih dihurjih v splošni anesteziji z izofluranom. (Povzeto po 9 Wagner, 2009))	21
Tabela 2: Diagnoze belih dihurjev s srčnimi obolenji in koncentracije cTnI.....	41
Tabela 3: Opisni podatki belih dihurjev brez in s srčnimi obolenji	42
Tabela 4: Vrednosti cTnI pri zdravih dihurjih in dihurjih s srčnimi obolenji ter povezava med obema skupinama	43
Tabela 5 Vrednosti cTnI pri različnih skupinah dihurjev	44
Tabela 6: Rentgenogramske meritve belih dihurjev brez srčnih bolezni	45
Tabela 7 Vrednosti RL-VHS in DV-VHS pri belih dihurjih brez in s srčnimi obolenji	46
Tabela 8: Specifičnost in občutljivost diagnostičnih testov	47
Tabela 9: Vrednosti ehokardiografskih parametrov (eno-dimenzionalni način v desni parasternalni legi pri belih dihurjih brez srčnih bolezni).....	48
Tabela 10: Vrednosti ehokardiografskih parametrov (dvodimenzionalni način v desni parasternalni legi pri belih dihurjih brez srčnih bolezni).....	49
Tabela 11: Vrednosti ehokardiografskih parametrov (Tkivni Doppler v desni parasternalni legi pri belih dihurjih brez srčnih obolenj)	50
Tabela 12: Vrednosti elektrokardiografskih parametrov pri belih dihurjih brez in s srčnimi obolenji	51
Tabela 13: Hemogram belih dihurjev brez bolezni srca.....	69
Tabela 14: Biokemijska preizkava krvi zdravih dihurjev.....	70
Tabela 15: Hemogram dihurjev s srčnimi obolenji	72
Tabela 16: Biokemijska preizkava krvi belih dihurjev s srčnimi obolenji	73

KAZALO SLIK

Slika 1	23
Slika 2: Kontraktilni aparat kardiomiocitov. Prikaz delovanja in vezave troponin kompleksa T, I in C na aktinski filament. (Povzeto po 34 Langorn in Willesen, 2016)	25
Slika 3: Beli dihur pred kliničnim pregledom	31
Slika 5: Ehokardiografske sonde in aparat za ehokardiografijo: Vivid E9, General Electric Healthcare	32
Slika 6: Beli dihur med ehokardiografskim pregledom v splošni anesteziji z izofluranom.....	33
Slika 7: Ehokardiogramom z nekaterimi izmerjenimi parametri pri zdravem belem dihurju (Povzeto po echocardiographic measurements of cl. Heal)	35
Slika 8: Schiller CARDIOVIT MS-2015 EKG aparat	36
Slika 9: EKG elektrode: rdeča R elektroda - pripne na sprednjo desno tačko, zelena F elektroda - pripne na zadnjo levo tačko, rumena L elektroda - pripne na sprednjo levo tačko	37
Slika 10	37
Slika 12: i-STAT1 ročni analizator in kartuša	38
Slika 13: Klinični znaki pri pregledanih belih dihurjev	40

SEZNAM OKRAJŠAV

ACE	encim angiotenzin konvertaze; angl. Angiotensin Converting Enzyme
Ai	hitrost A vala desne proste stene (tkivni Doppler)
ALB	albumin
ALP	alkalna fosfataza
ALT	alanin aminotransferaza
Am	pozni mitralni priliv (m/s)/ hitrost A vala proste stene (tkivni Doppler)
AMY	amilaza
ANP	atrijski nutriuretični peptid
AP	alkalna fosfataza; angl. Alkaline Phosphatase
AR Vmax	maksimalni atrialni regurgitacijski volumen; angl. Atrial Regurgitation max. Volume
ASP	atrijski septalni defekt
At	hitrost A vala medprekatnega pretina (tkivni Doppler)
AV Vmax	maksimalni atrioventrikularni volumen; angl. Atrioventricular max. Volume
BNP	natriuretični peptid tipa B; angl. Brain Natriuretic Peptid
BUN	sečnina, angl. Blood urea nitrogen
CHF	kongestivno popuščanje srca; angl. Congestive Heart Failure
CK	kreatinin kinaza; angl. Creatinin Kinase
CK-MB	mišično možganska kreatinin kinaza; angl. Creatine Kinase-Muscle/Brain
cTnC	srčni biomarker troponin C; angl. Cardiac Troponin C
cTnI	srčni biomarker troponin I; angl. Cardiac Troponin I
cTnT	srčni biomarker troponin T; angl. Cardiac Troponin I
ČPK	čas polnjenja kapilar
DCM	dilatacijska kardiomiopatija; angl. Dilated cardiomyopathy
EDTA	etilendiaminotetraocetna kislina
EF	iztisni delež; angl. Ejection Fractioning (%)
Ei	hitrost E vala desne proste stene (tkivni Doppler)
EKG	elektrokardiografija

Em	zgodnji mitralni priliv (m/s)/ hitrost E vala proste stene
Et	hitrost E vala medprekatnega pretina (tkivni Doppler)
FS	sistolično skrajšanje levega prekata; angl. Fractional Shortening
GLOB	globulini
HCM	hipertrofna kardiomiopatija; angl. Hypertrophic cardiomyopathy
IVCT	čas izovolumne kontrakcije; angl. Isovolumic Contraction Time
IVRT	čas izovolumne relaksacije; angl. Isovolumic Relaxation Time
IVSd	medprekatni pretin v diastoli; angl. Interventricular Septum Dimension in Diastole (mm)
IVSs	medprekatni pretin v sistoli; angl. Interventricular Septum Dimension in Systole (mm)
LA	dolga os; angl. Long Axis
LVIDd	premer levega prekata v diastoli; angl. Left Ventricular Diastolic Dimension
LVIDs	premer levega prekata v sistoli; angl. Left Ventricular Systolic Dimension
LVWd	prosta stena levega prekata v diastoli; angl. Left Ventricular Posterior Wall Thickness in Diastole (mm)
LVWs	prosta stena levega prekata v sistoli; angl. Left Ventricular Posterior Wall Thickness in Systole (mm)
M-mode	enodimenzionalna metoda; angl. Motion mode
MV A Vel	angl. Mitral Valve A Velocity
MV DecT	angl. Mitral Valve Deceleration Time
MV E Vel	angl. Mitral Valve peak E Velocity
NT-proANP	N-terminalni fragment natriuretičnega pro-peptida tipa B; angl. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide
PG	gradient tlaka angl. Pressure gradient
PV Vmax	maksimalni pulmonalni volumen; angl. Pulmonal Valve max. Volume
RTG	rentgenologija
RVIDd	premer desnega prekata v diastoli; angl. Right Ventricular Diastolic Dimension

RVIDs	premer desnega prekata v sistoli; angl. Right Ventricular Systolic Dimension
RVWd	prosta stena desnega prekata v diastoli; angl. Right Ventricular Posterior Wall Thickness in Diastole (mm)
SA	kratka os; angl. Short Axis
SI	sistolični pretok pulmonalne vene; angl. Systolic ??
Sm	sistolična kontrakcija; angl. Systolic Contraction
St	
TBIL	skupni bilirubin; angl. Total bilirubin
TR Vmax	maksimalni regurgitacijski volumen trikuspidalne zaklopkeangl. Tricuspid Regurgitation max. Volume
TV E/A	razmerje med E in A vrhom trikuspidalne zaklopke; angl.
TV Dec Time	angl. Tricuspid Valve Deceleration Time
TV E Vel	angl. Tricuspid Valve Peak E Velocity
VHS	ventrikularni septalni defekt
VSD	enodimenzionalna metoda; angl. Motion mode
QTc	korigiran QT interval; angl. Corrected QT interval
2D-mode	dvodimenzionalna metoda; angl. 2 dimensional mode

1 UVOD

1.1 OPREDELITEV PROBLEMA

Obolenja srca so pri belih dihurjih relativno pogosta, velikokrat potekajo brez izraženih kliničnih znakov ali pa so le ti nespecifični. Da izključimo obolenje srca oz. ga potrdimo in postavimo ustrezno diagnozo, je potrebno opraviti več različnih diagnostičnih preiskav, med katerimi so najpomembnejše radiografija, elektrokardiografija in ehokardiografija (1Boonyapakorn, 2007, 2Van Zeeland in Schoemaker, 2016, 3Petrie in Morrissey, 2006, 9 Wagner, 2009, 16Lewington, 2007). Izvajanje tovrstnih preiskav zahteva dostopnost zahtevne in drage opreme ter specialistično znanje iz veterinarske kardiologije. Zato so nove, cenejše in preprostejše metode, kot je določevanje srčnih biomarkerjev v krvi lahko zelo uporabne in dobrodošle v triažiranju pacientov in usmerjanju diagnostike srčnih obolenj.

V humani medicini je merjenje biomarkerja troponina I v krvi, za ugotavljanje in prognozo srčnih obolenj ustaljena metoda, medtem ko je pri živalih še v fazah razvoja in uvajanja. Največ raziskav o klinični pomembnosti srčnega biomarkerja troponina I je narejenih pri psih in mačkah, pri belih dihurjih pa jih je bistveno manj. (26 Mair in sod, 2015, 30 Alquézar-Arbé in sod., 2017, 30 Alquézar-Arbé in sod., 2017) Pokazatelj srčnega obolenja je lahko tudi velikost srčne silhuete, ki jo ocenimo na dveh projekcijah rentgenograma prsnega koša in jo natančneje opredelimo s seštevkom hrbteničnih vretenc, angl. VHS ,vertebral heart score. Metoda se dokaj pogosto uporablja pri psih in mačkah. Pri belih dihurjih se različne študije med seboj precej razlikujejo, zato še vedno niso znane vse točne mejne vrednosti za vse rentgenske projekcije (, 2Van Zeeland in Schoemaker, 2016, 3Petrie in Morrissey,60,61, 46 Hravnak in sod, 2009, 34 Langhorn in Wilesen, 2016).

1.2 CILJ RAZISKOVANJA

Cilj raziskovanja je bil na naključnem vzorcu belih dihurjev (asimptomatskih in simptomatskih) opredeliti zdravstveno stanje srca (normalno stanje srca oziroma bolezen srca) in ugotoviti ali lahko izmerjene vrednosti troponinov I nakazujejo na obolenje srca.

Prav tako smo hoteli testirati, koliko nam povišan seštevke hrbteničnih vretenc zanesljivo nakazuje obolenje srca. Oba podatka bi lahko zelo pripomogla k usmerjenju v nadaljnjo diagnostiko.

1.3 DELOVNE HIPOTEZE

- Določanje vsebnosti troponina I z i-STAT1 metodo je dobra diagnostična metoda za ugotavljanje srčnih obolenj pri belih dihurjih
- Določanje vrednosti RL-VHS in DV-VHS je dobra diagnostična metoda za ugotavljanje srčnih obolenj pri belih dihurjih.
- Beli dihurji s srčnimi obolenji imajo v krvi višje vrednosti troponina I kot beli dihurji brez bolezni srca.
- Beli dihurji s srčnimi obolenji imajo višje vrednosti RL-VHS in DV-VHS kot zdravi beli dihurji brez bolezni srca.

2 PREGLED LITERATURE

2.1 ANATOMIJA IN FIZIOLOGIJA SRCA DIHURJA

Belega dihurja (*Mustela putorius furo*) uvrščamo v družino kun, red zveri. Najverjetneje izhaja iz evropskega dihurja (*Mustela putorius*), udomačili pa so ga pred približno 2000 leti, za lov na male glodavce in kunce (1Boonyapakorn, 2007).

Srce belega dihurja je podobno srcu drugih sesalcev, kot sta pes in mačka, za razliko da leži bolj kavdalno v prsni votlini, med šestim in osmim rebrom. Od večine živali ima manjši desni prekat v primerjavi z levim. Sestavljeno je iz treh plasti, endokarda, ki obdaja notranje votline, miokarda, ki predstavlja srčno mišičnino, ter epikarda, ki pokriva miokard. Je iz štirih votlin: desnega preddvora, desnega prekata, levega preddvora in levega prekata. Ločuje jih septum in srčne zaklopke. Srce obdaja tanka, močna fibrozna vreča, perikard. Večina površine je pokrita s pljuči. Apeks (vrh) srca je usmerjen ventrokavdalno in je oddaljen od diafragme približno 10mm. Srce s prsnico povezuje ligament med perikardom in diafragmo (1Boonyapakorn, 2007). Normalna frekvenca srca je med 160 in 250 udarci na minuto, s pogosto sinusno aritmijo (2Van Zeeland in Schoemaker, 2016).

2.2 SRČNA BOLENJA PRI DIHURJIH

Srčna obolenja so relativno pogosta in se pojavljajo pri srednje starih do starejših belih dihurjih. Lahko so prirojena ali pridobljena in se izražajo v spremenjeni prevodnosti, kontraktilnosti in iztisnem volumnu srca. Klinični znaki, so pogosto nespecifični in se kažejo kot splošna oslabeledost, utrujenost, hujšanje, anoreksija, sinkope, oslabeledost zadnjih nog, mongokrat pa so obolenja povsem asimptomatska. V primerih napređovalosti bolezni pa imajo lahko beli dihurji tudi znake srčnega popušćanja kot so cianotične sluznice, podaljšan čas polnjenja kapilar (ČPK), dispnejo, kašljanje, ascites, plevralni izliv, tahipnejo, povećanje jeter in/ali vranice (2Van Zeeland in Schoemaker, 2016). Femoralni pulz je lahko šibek, nesinhron s srćni utripom, pri desno stranskem popušćanju pa lahko opazimo tudi utripanje vene jugularis. Pri avskultaciji srca lahko slišimo bradikardijo, tahikardijo, srćne šume in pridušene srćne tone (3Petrie in Morrissey, 2006).

Pri diagnostiki uporabljamo rentgensko slikanje prsnega koša, elektrokardiografijo ter ehokardiografijo. Terapijo prilagajamo glede na resnost obolenja. (2Van Zeeland in

Schoemaker, 2016) Pri akutni kongestivni odpovedi srca žival oksigeniramo, zdravimo pa z diuretiki (furosemid) in po potrebi izvedemo pleurocentezo. Ko je beli dihur stabilen pričnemo terapijo kronične bolezni, predpišemo diuretike, ACE-inhibitorje in druga podporna zdravila glede na indikacijo (korektorji ritma, pozitivni inotropi (3Petrie Petrie in Morrissey, 2006).

2.2.2 Prirojena srčna obolenja

Kongenitalne bolezni srca predstavljajo spremembe, ki se na srcu pojavljajo že pred rojstvom živali in lahko obsegajo napake na srčnih zaklopkah (stenoza ali insuficienca) in pretinu med preddvoroma ali prekatoma (defekt septuma) (2Van Zeeland in Schoemaker, 2016). Na splošno so prirojene motnje redke, pojavljajo se lahko pri mladih in pri starejših dihurjih.

Pri dihurjih je opisan ventrikularni septalni defekt, ki nastane zaradi nepopolnega zaprtja interventrikularnega septuma (4Di Girolamo in sod., 2012). Atrijski septalni defekt nastane zaradi defekta v medprekatnem pretinu, zato oba preddvora med seboj komunicirata (5Van Schaik-Gerritsen in sod, 2013). Tetralogija faloti je redka kompleksna kongenitalna bolezen in se pojavlja v kombinaciji štirih srčnih anomalij. Mednje spadajo napačno desno pozicionirana aorta, ventrikularni septalni defekt, pulmonalna stenoza in hipertrofija desnega prekata (6Dias in sod., 2017; 7Williams in sod., 2011, 8Laniese in sod., 2014).

2.2.3 Pridobljena srčna obolenja

2.2.3.1 Kardiomiopatije

Kardiomiopatije so pogosta obolenja srednje starih in starejših dihurjev. Najpogostejša je dilatativna kardiomiopatija, velikokrat pa se pojavlja tudi hipertrofna kardiomiopatija. Histološko opazimo degenaracijo miocitov, izgubo miofibril ter občasne vnetne infiltrate, kar vodi do fibroze in disfunkcije miokarda. Vzrok za nastanek kardiomiopatije je velikokrat neznan, pri belih dihurjih lahko nastane zaradi endokrinih obolenj, virusnih obolenj, zastrupitev in deficitarnih bolezni. Kardiomiopatije lahko privedejo do kongestivnega popuščanja srca (9Wagner, 2009).

Pri belih dihurjih so opisane naslednje oblike kardiomiopatij:

❖ *Dilatativna kardiomiopatija (DCM)*

Zanjo je značilna dilatacija levega ali desnega prekata lahko pa tudi obeh s prisotno sistolično disfunkcijo (3Petrie in Morrissey, 2006). Posledica DCM je zmanjšan iztisni volumen, zaradi manjše kontraktilnosti. Slednje zaznajo baroreceptorji v aortnem loku in karotidnem sinusu, ki povzročijo refleksno delovanje simpatičnega živčevja. Zaradi manjše perfuzije ledvic se aktivira še sistem renin-angiotensin-aldosteron, ki povzroči zadrževanje natrija in posledično vode v telesu. Povišanje krvnega tlaka in srčne frekvence je na začetku kompenzirano, sčasoma pa stena prekata dilatira (10McEwan, 2000). Prihaja tudi do insuficience zaklopk, pri dalj časa trajajočem procesu pa se začnejo kazati tudi znaki kongestivnega popuščanja srca (2 Van Zeeland in Schoemaker, 2016).

Vzrok za nastanek DCM ni popolnoma jasn. Lahko nastane zaradi več dejavnikov, npr. kot posledica endokrinih obolenj (hiperadrenokorticisma) ali virusnih obolenj (2Van Zeeland in Schoemaker, 2016; 9Wagner, 2009).

Dilatacijska kardiomiopatija se lahko kaže z nespecifičnimi kliničnimi znaki (oslabelost, utrujenost, anoreksija, kašljanje, respiratorna stiska) ali pa je povsem asimptomatska (11Stamoulis, 1995). Pri kliničnem pregledu lahko opazimo hipotermijo, cianozo, podaljšan ČPK, tahikardijo (>250 bpm), srčne šume, galopni ritem ali zaradi plevralnega izliva pridušene srčne tone, aritmije in hropce v pljučih. Značilni so tudi posteriorna pareza, ascites, hepato/splenomegalija (2Van Zeeland in Schoemaker, 2016).

Diagnostika temelji na ehokardiografiji. Najdemo razširjen levi ali tudi desni prekat v diastoli in zlasti v sistoli ter znižano sistolično skrajšanje (FS, ang. fractional shortening) (9 Wagner, 2009). Če je bolezen napredovana lahko z uporabo Doppler-ja odkrijemo popuščanje mitralne in trikuspidalne zaklopke. Prav tako lahko vidimo znake kongestivne odpovedi srca (plevralni izliv, ascites, hepatomegalija) (2Van Zeeland in Schoemaker, 2016). Rentgensko slikanje prsnega koša je uporabna diagnostična metoda, kjer lahko vidimo povečano srčno silhueto in plevralni izliv (11 Stamoulis, 1995). Elektrokardiografija lahko pokaže prezgodnje kontrakcije prekata in/ali preddvora, prekatno tahikardijo ali preddvorno fibrilacijo (3 Petrie in Morrissey, 2006).

❖ *Hipertrofična kardiomiopatija (HCM)*

Je redka bolezen mladih belih dihurjev, ki se najpogosteje pojavlja v obliki koncentrične hipertrofije (2Van Zeeland in Schoemaker, 2016).

Zadebelitev stene se kaže v neskladnosti in slabšem polnjenju prekata, s povečanim diastolnim tlakom in povečanim levim preddvorom, ter posledično pljučno vensko hipertenzijo in pljučnim edemom. Pojavi se lahko tudi insuficienca mitralne in/ali trikuspidalne zaklopke. Vzrok za nastanek je sicer neznan, pri mačkah in ljudeh so ugotovili povezavo z genetskimi napakami (2Van Zeeland in Schoemaker, 2016).

Pojavljajo se enaki klinični znaki kot pri DCM. Z ehokardiografijo lahko opazimo zadebelelo steno medprekatnega pretina in/ali leve stene prekata, hkrati pa tudi zmanjšano votlino levega prekata. Z dopplerjem lahko vidimo turbulenco v levem iztočnem, traktu, obstrukcijo slednjega in mitralno regurgitacijo. Rentgenska slika lahko pokaže podobne spremembe kot pri DCM, elektrokardiografsko pa so lahko prisotni razširjeni QRS kompleksi (2 Van Zeeland in Schoemaker, 2016).

Beli dihurji s hipertrofično kardiomiopatijo imajo generalno dokaj slabo prognozo. (2 Van Zeeland in Schoemaker, 2016; 11Stamoulis, 1995)

❖ *Restriktivna kardiomiopatija*

Značilno je povečanje levega preddvora s klinično normalnim levim prekatom. Literaturni opisi so redki (12 Malakoff in sod., 2012). Lahko je povezana z obsežno endokardno, subendokardno ter miokardno fibrozo (13 Ware, 2007). Težava nastane, ker srčna mišica otrdi in se ne more razširiti, posledično pa se prekat ne polni normalno (2 Van Zeeland in Schoemaker, 2016).

Vzrok za nastanek je neznan. Lahko nastane zaradi predhodnega vnetja ali ishemičnih dogodkov (2 Van Zeeland in Schoemaker, 2016).

Klinični znaki so podobni DCM, diagnostično pa je značilna diastolična disfunkcija, ki jo odkrijemo z ehokardiografijo (2 Van Zeeland in Schoemaker, 2016).

2.2.3.2 Bolezni zaklopk

Endokardioza je zelo pogosto degenerativno obolenje zaklopk srednje starih do starejših belih dihurjev, ki nastane iz neznanih razlogov (9 Wagner, 2009). Spremlja jo miksomatozna proliferacija zaklopk, občasno lahko najdemo tudi prekinitev endotela, kar lahko vodi v regurgitacijo in sekundarne spremembe srca (11 Stamoulis, 1995; 14 Powers, 2011). Lezije se lahko pojavijo na levi ali desni atrioventrikularni zaklopki ali na aortni zaklopki. Bolezen lahko vodi v kongestivno odpoved srca (9 Wagner, 2009;19: Powers, 2011).

Klinični znaki so sistolični šumi, femoralni pulz je lahko hiperdinamičen, normalen ali šibek. Pojavi se lahko tudi dispneja, tahipneja, respiratorni hropci, pljučni edem, plevralni izliv, prisotno je lahko tudi kašljanje, ascites in/ali hepato/splenomegalija (2 Van Zeeland in Schoemaker, 2016).

Poleg endokardioze poznamo tudi endokarditis, ki se kaže kot vnetje endokardialnega tkiva, poleg zaklopk pa lahko zajame tudi steno srca in horde tendinee. Poznamo bakterijski in nebakterijski endokarditis. Bakterije, ki so bile izolirane iz lezij so *E. coli* in nekatere vrste stafilokokov ter streptokokov (14 Powers, 2011).

2.2.3.3 Miokarditis, perikardialni izliv in perikarditis

Miokarditis je vnetje miokarda, pri katerem prihaja do degeneracije miocitov, lahko pa tudi do njihove nekroze zaradi infekcijskih ali neinfekcijskih dejavnikov. Posledično pride do sistolične disfunkcije in zmanjšane funkcije miokarda, pojavijo se lahko tudi aritmije in nadomestna fibroza ter posledično DCM. Vse to lahko vodi v levo ali desno popuščanje srca ali v nenadno smrt (prekatna fibrilacija) (2 Van Zeeland in Schoemaker, 2016).

Prekomernem kopičenju serozne tekočine v perikardu privede do patološkega perikardialnega izliva, ki lahko vodi v srčno tamponado in cirkulatorni kolaps (15 Azarbal in LeWinter, 2017). Pri belih dihurjih perikardialni izliv nastane najpogosteje sekundarno zaradi kardiomiopatij ali desno stranskega popuščanja srca - možne posledice so šok, sinkope in tudi smrt (16 Lewington, 2007).

2.2.3.5 Srčne aritmije in motnje v prevodnosti

Motnje v električni prevodnosti srca se izražajo v spremembi ritma in frekvenci utripa. Fiziološko se pri belih dihurjih pojavljajo AV blok druge stopnje, sinusna aritmija in sinusna tahikardija, slednja je najpogostejša sprememba pri srčnih obolenjih dihurjev. Lahko so pa tudi posledica patoloških vzrokov (2 Van Zeeland in Schoemaker, 2016; 9 Wagner, 2009). Mednje štejemo povečan vpliv vagusa, stres, bolečina, hipertermija, hipoksija, vnetja, zastrupitve, šok, pomanjkanje elektrolitov, metabolične motnje, anemija, endokrine bolezni in anestezija (2 Van Zeeland in Schoemaker, 2016).

AV bloka druge in tretje stopnje sta najpogostejša vzroka za bradikardijo, živali so utrujene in slabotne, pojavljajo se lahko sinkope. Kadar se utrip srca zniža na/pod 80 udarcev/minuto se pogosto pojavi kongestivna odpoved srca in hipoperfuzija, prognoza je ob tem slaba (2 Van Zeeland in Schoemaker, 2016; 9 Wagner, 2009).

Diferencialne diagnoze so različne, in sicer metabolične motnje, živčno-mišične motnje, anemija, hipoksija, šok, hipovolemija, splošna oslabeledost in druga srčna obolenja (2 Van Zeeland in Schoemaker, 2016). Sinusno tahikardijo, hipertenzijo in utrujenost lahko povzroči tudi feokromocitom (tumor sredice nadledvične žleze). Srčne aritmije povzročene zaradi hiperkaliemije in hipotenzije pa so lahko tudi zaradi hipoadrenokorticisma, ki je najpogostejše posledica obojestranske kirurške odstranitve adrenalnih žlez zaradi terapije hiperadrenokorticisma – zelo pogoste bolezni belih dihurjev. Prav tako lahko hipotermija zaradi odpovedi ledvic, zastrupitev ali dolgotrajna izpostavitve mrazu povzroči bradikardijo in srčne bloke (9 Wagner, 2009).

Natančno diagnozo potrdimo z EKG metodo, prav tako si pomagamo z RTG in ehokardiografijo, da izločimo ostale vzroke kliničnih znakov (2 Van Zeeland in Schoemaker, 2016).

Terapija je odvisna od vzroka in resnosti stanja pacienta. Uporabimo antiholinergike, beta adrenergike in inhibitorje fosfodiesteraze (2Van Zeeland in Schoemaker, 2016). Za učinkovito zdravljenje se lahko belim dihurjem vstavi tudi srčni spodbujevalnik. (17 Sanchez-Migallon Guzman in sod., 2006). Večina motenj v prevodnosti in srčnih aritmij je pri belih dihurjih ugotovljena slučajno in zdravstveno stanje živali ni prizadeto. V takih primerih se terapije ne

poslužujemo. Če pa je stanje živali kažejo znake bolezni, pa s terapijo blažimo klinične znake ter poskušamo zdraviti primarni vzrok nastanka obolenja (2 Van Zeeland in Schoemaker, 2016).

2.2.3.9 Neoplazije

Najpogostejši tumorji so limfomi in limfosarkomi, ter drugi tumorji kot npr. hemangiom (18 Avallone in sod., 2016).

Nekatere novotvorbe lahko povzročijo do metabolične/sistemske motenje, ki vplivajo na delovanje srca. Insulinom, tumor beta celic pankreasa povzroča hipoglikemijo in posledično sinusno bradikardijo. Pogosti so tumorji nadledvične žleze (karcinomi, adenomi, feohromocitomi, nevroblastomi...), ki jih odstranimo s adrenolektomijo, kar ima za posledico hipoadrenokortizolizem, hipotenzijo in hiperkaliemijo, ki lahko povzročata aritmije (9 Wagner, 2009).

2.3 DIAGNOSTIČNE METODE

Srčna obolenja lahko ugotavljamo s pomočjo različnih diagnostičnih metod in postopkov, kot so ehokardiografija, elektrokardiografija, rentgenologija in biomarkerji (2 Van Zeeland in Schoemaker, 2016).

2.3.1 Ehokardiografija v diagnostiki srčnih obolenj pri dihurjih

Ehokardiografija je pri dihurjih najpomembnejša metoda za diagnosticiranje srčnih obolenj kot so zadebelitev in regurgitacija srčnih zaklopk, dilatacija ter hipertrofija prekatov in preddvorov. Uporabimo jo lahko tudi v diagnostiki perikardialnega izliva ter ugotavljanju prisotnosti *Dirofilarie immitis*, s preiskavo abdomna pa lahko diagnosticiramo hepatomegalijo in splenomegalijo, ki nastaneta kot posledici popuščanja srca (2 Van Zeeland in Schoemaker, 2016).

Ultrazvočni pregled srca lahko opravimo na belem dihurju, ki ga predhodno nismo anestezirali ali sedirali, če le ta to dopušča. (2 Van Zeeland in Schoemaker, 2016; 3 Petrie in Morrissey, 2006). Bele dihurje lahko za potrebe natančnega kardiološkega pregleda tudi anesteziramo. Najpogosteje uporabimo hlapni anestetik – izofluran ali sevofluran (2 Van Zeeland in Schoemaker; 3 Petrie Petrie in Morrissey; 9 Wagner, 2009). Krčenje srca in pretok krvi v srcu in

srčnih žilah merimo s pomočjo ultrazvočne sonde z enodimenzionalno (M-mode), dvodimenzionalno metodo (2D) in Dopplerjem, tkivni Doppler pa analizira delovanje miokarda (2 Van Zeeland in Schoemaker; 3 Petrie in Morrissey, 2006; 9 Wagner, 2009). Z dvodimenzionalno metodo pri dihurjih preverimo velikost srca ter funkcionalnost zaklopk, z M-mode metodo pa merimo dimenzije srčnih votlin, debelino sten ter sistolično funkcijo srca. Z Doppler-jem izmerimo hitrost toka krvi in zaznamo morebitne turbulence, ki nakazujejo regurgitacijo zaklopk. (2 Van Zeeland in Schoemaker, 2016) Tkivni dopler pa meri funkcijo in hitrost miokarda v realnem času, izmeri visokofrekvenčne valove, ki se odbijajo od premikajočih se rdečih krvničk ter nizkofrekvenčne valove, ki jih oddaja miokard. Različne vrste in oblike sond dosežejo različno globino in frekvenco, kar nam omogoča pregled različnih slojev telesa (19 Chetboul, 2010).

Kljub temu, da je beli dihur majhna žival in je ultrazvočna sonda relativno velika, ne prihaja do artefaktov, ki jih tvorijo rebra. Spol belega dihurja nima posebnega vpliva na velikost srca, vpliva pa teža. Ob pregledu klinično zdravih belih dihurjev študije kažejo na majhne regurgitacijske spremembe mitralne in pilmonalne zaklopke. (20 Dudás-Györki in sod., 2012) Kot je opisano pri mačkah, tudi pri dehidriranemu dihurju opazimo ehokardiografske spremembe, ki so podobne spremembam ob srčnih obolenjih. (9 Wagner, 2009)

Tabela 1: Ehokardiografske referenčne vrednosti nekaterih parametrov pri klinično zdravih belih dihurjih v splošni anesteziji z izofluranom. (Povzeto po 9 Wagner, 2009))

Table 1: Values of echocardiographic parameters of clinically healthy ferrets (Summarized according to 9 Wagner, 2009)

Parameter (n=29)	Povprečje	SD	Razpon	Mediana
IVSd (mm)	3,4	0,4	2,5-4,4	3,4
IVSs (mm)	4,4	0,6	3,3-5,4	4,4
LVIDd (mm)	9,8	1,4	6,8-12,7	9,6
LVIDs (mm)	6,9	1,3	4,5-9,7	6,9
LVWd (mm)	2,7	0,5	1,8-3,7	2,7
(LVWs (mm)	3,8	0,8	2,4-5,9	3,8
FS (%)	29,5	7,9	13,9-48,7	28,0
Ao (mm)	4,4	0,6	3,3-6,0	4,2
LAAD (mm)	5,8	0,9	3,2-7,3	5,7
LAAD/Ao	1,3	0,2	1,0-1,8	1,3

Legenda: Ao – premer aorte, FS – sistolično skrajšanje levega prekata, IVSd in IVSs – medprekatni pretin v diastoli in sistoli, LAAD – premer levega preddvora, LVIDd in LVIDs – premer levega prekata v diastoli in sistoli, LVWd in LVWs – stena levega prekata v diastoli in sistoli, SD – standardna deviacija

Legend: Ao - aorta, FS - fractional shortening, IVSd and IVSs- interventricular septum dimension in diastole and systole, LVIDd and LVIDs - left ventricular diastolic and systolic dimension, LAAD - left atrium appendage diameter, LVWd and LVWs - left ventricular posterior wall thickness in diastole in systole, SD - standard deviation

2.3.2 Radiografija

Radiografija je uporabna ter lažje izvedljiva metoda kot ultrazvok in nam lahko posreduje pomembne podatke o stanju srca (21 Onuma in sod., 2009). V primeru, da so beli dihurji obvladljivi jih lahko rentgentsko slikamo brez anestezije, sicer pa uporabimo splošno hlapno anestezijo z izofluarnom. Pomembno je, da slikamo celoten prsni koš, ki je pri dihurjih podaljšan in ventrodorzalno sploščen (3 Petrie in Morrissey, 2006).

Pri obolenju srca lahko opazimo povečano ter zaobljeno silhueto srca in dvignjen sapnik. Na stranskih radiografskih prezentacijah je lahko silhueta normalnega srca dvignjena nad prsnico zaradi maščobe, ki ga obdaja. Če je senca srca v direktnem kontaktu s prsnico lahko posumimo na povečanje srca (22 Stepien in sod., 1999). Objektivna metoda za ugotavljanje povečanja srčne silhuete na rentgenskih posnetkih prsnega koša je VHS (vertebral heart score). Na rentgenskem posnetku se izmeri dolžina (LA-long axis) in širina srca (SA-short axis), njuni vrednosti pa se primerja s številom prsnih vretenc, od 4. prsnega vretenca dalje (23 Buchanan in Büchler, 1995). Pri belih dihurjih sta opisani metodi določanja VHS, kjer se LA in SA primerjata z vretenci od četrtega ali od šestega prsnega vretenca (21 Onuma in sod., 2009; 22 Stepien in sod., 1999). Pomembno je, da dolžino silhuete srca merimo od bifurkacije sapnika do vrha (apexa), širino pa med najbolj kranialnim ter najbolj kaudalnim delom srca. Širina srca mora biti ob merjenju pravokotna na dolžino srca. Meritve na stranski projekciji so natančnejše, saj je na ventrodorzalni legi težje določiti meje srca zaradi perikardialne maščobe, ki ga obdaja. (2 Van Zeeland in Schoemaker; 3 Petrie in Morrissey, 2006).

VHS je torej uporabna metoda za ugotavljanje povečanega srca zaradi srčnih bolezni pri mačkah, kot so ekscentrična hipertrofija, kronična degenerativna bolezen zaklopk, dilatativna kardiomiopatija, prirojenih bolezni srca, *D. immitis* in perikardialnega izliva. Uporablja se za vrednotenje srčne silhuete pri predebelih mačkah, mačkah s srčno glisto, ter za ločevanje med

kongestivno odpovedjo srca in drugih vzrokov za dispnejo. Uporablja se tako pri psih, mačkah, belih dihurjih pa tudi kuncih. (24 Gugliemini in sod., 2014)

Za določevanje povezave s srčnimi obolenji in meritvami VHS pri dihurjih bi bilo potrebno opraviti še dodatne študije (22 Stepien in sod., 1999).

Rentgensko lahko potrdimo tudi popuščanje srca. V tem primeru lahko vidimo plevralni izliv, kongestijo pljučnih ven in pljučni edem, ki se najpogosteje kaže kot neenakomeren intersticijski ter alveolarni vzorec. V primeru slikanja abdomna pa je za popuščanje značilna hepatomegalija, splenomegalija in ascites (3 Petrie in Morrissey, 2006).

Vendar pa je slabost radiografije ta, da ne moremo ločiti kardiomegalije od perikardialnega izliva ter hipertrofne od dilatacijske kardiomiopatije, ne moremo torej postaviti končne diagnoze (2 Van Zeeland in Schoemaker).

2.3.3 Elektrokardiografija

Z elektrokardiografom beležimo električno aktivnost srca. Pri dihurjih se primarno uporablja za ugotavljanje motenj v prevodnosti in nenormalnih ritmov srca (aritmij) (3 Petrie in Morrissey, 2006).

Standardni položaj za merjenje EKG-ja je v desni lateralni legi, z okončinami pravokotno na telo. Elektrode namestimo tik pod komolce in nad pogačico. Med kožo in elektrode nanesemo alkohol ali prevodno pasto (1Boonyapakorn, 2007).

Pomembne podatke, ki jih lahko razberemo iz EKG-ja so srčni utrip, ritem, MEA (mean electrical axis), opazujemo morfologijo valov in po posebnih kriterijih določamo ali je srce povečano (25 Oyama in sod., 2008).

SLika!

Slika 1

Figure 1

Interval QT se poviša ob počasnem ritmu srca in zniža ob popešenem ritmu. (25 Oyama in sod., 2008) Segment QT pri zdravih dihurjih sega pri lateralni poziciji od 0,06 do 0,18, pri

dorzoventralni 0,11 do 0,16, ter pri viseči poziciji (kjer dihurja držimo za kožno gubo na vratu) od 0,07 do 0,14. (2 Van Zeeland in Schoemaker, 2016, 20 Dudás-Györki in sod., 2011). Popravljen QT interval oz. QTc je lahko prognostični marker ventrikularne tahiaritmije in smrti. Obstajajo različne formule za določanje QTc, kot je Bazzett-ova formula ($QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$), ki se največkrat uporablja, poznamo pa tudi Fridericia-jevo formulo in Van de Water-jevo formulo (25 Oyama in sod., 2008)

2.3.4 Srčni biomarker troponin

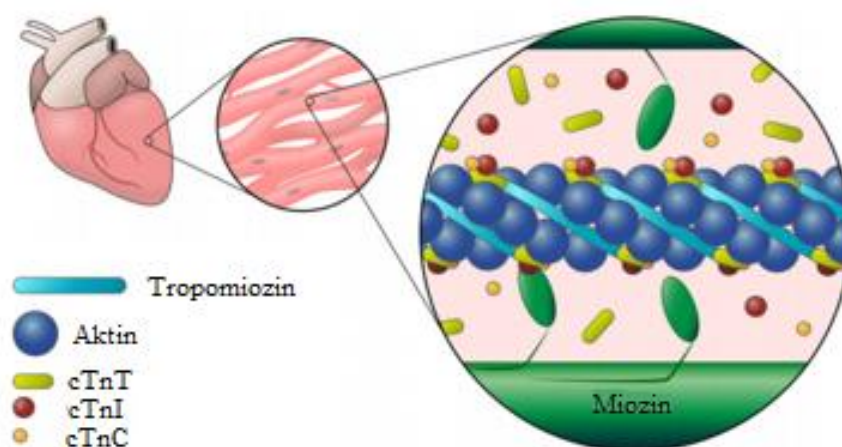
V humani medicini so se srčni biomarkerji v zadnjih letih razvili kot bistven pripomoček za diagnostiko, preprečevanje in obvladovanje akutnih miokardnih infarktov ter srčnega popuščanja (26 Mair in sod, 2015). Želja po njihovi uporabi se povečuje tudi v veterinarski medicini. Velikokrat je zaradi stroškov, pomanjkanja opreme in pomanjkanja specialističnega znanja, nemogoča uporaba diagnostičnih metod, kot so ultrazvok srca in elektrokardiogram. Zato bi bilo določevanje srčnih biomarkerjev v krvi uporabna in hitra metoda za triažiranje srčnih obolenj (27 Feltre in sod. 2016).

Srčni troponin je bil prvič opisan leta 1963, v poznih 1970 in 1980 letih pa so prepoznali vrednost troponina T (TnT) in I (TnI) kot srčna markerja miokardne poškodbe. Od leta 2000 se uporablja troponin kot biomarker izbora za ugotavljanje srčnega infarkta. Z razvojem novih in bolj občutljivih testov za merjenje troponina, raziskovalci ugotavljajo, da troponin ne nakazuje zgolj nekroze srčno-mišičnih celic, ampak tudi druge bolezni srca, kot je srčno popuščanje oz. bolezni, ki peljejo do tega sindroma. Mehanizmi, ki se predvidevajo kot vzroki sproščanja troponina so povečan stres na miokardno steno, sprostitvev in toksičnost inflamatornih citokinov, oksidativni stres, presežek kateholaminov in direktne celične poškodbe. Troponin lahko služi kot napovedni dejavnik, saj so ugotovili, da so imeli bolniki s konstantno povišanim troponinom slabši klinični izid diagnosticirane bolezni. (28 Eggers in Lindahl, 2017).

2.3.4.1 Zgradba in funkcija troponina

Kompleks troponin-tropomiozin je sestavljen iz treh enot - troponina C (TnC), I (TnI) in T (TnT) in se nahaja v tankih filamentih prečnoprogaste mišičnine. Troponin C se sprošča iz vseh počasi krčljivih prečnoprogastih mišic in ni srčno specifičen, troponin T se sprošča tako iz skeletne kot iz srčne mišičnine, troponin I pa se sprošča samo iz srčne mišičnine. (29 Babuin in Jaffe, 2005; 30 Alquézar-Arbé in sod., 2017; 31 O'Brien in sod., 2006)

Troponin kompleks se veže na aktinski filament s tropomiozinom in uravnava aktivacijo in inhibicijo kalcija na tankem in debelem miozinu, kar povzroča kontrakcijo miofilamentov. (31 O'Brien in sod., 2006). Troponin C veže kalcij, za spodbuditev mišične kontrakcije, troponin I preprečuje vezavo aktina in miozina, troponin T pa veže tropomiozin in stabilizira troponin kompleks na aktinskem filamentu (32 Al-Otaiby in sod., 2011). Troponin I je sestavljen iz C in N terminala. C del je pomemben za normalno delovanje proteina in omogoča sproščanje mišičnine, na katerem pa lahko pride tudi do mutacij in do preprečevanja normalnega delovanja troponina, zaradi povečane senzitivnosti miofilamentov na kalcij. (33 Liu in sod., 2016)



Slika 2: Kontraktilni aparat kardiomiocitov. Prikaz delovanja in vezave troponin kompleksa T, I in C na aktinski filament. (Povzeto po 34 Langhorn in Willesen, 2016)

Figure 2: The contractile apparatus of cardiomyocytes. Function and binding of troponin complex T, I and C on actin filament. (Summarized according to 34Langhorn and Willesen, 2016)

2.3.4.2 Troponin in srčna obolenja

Kadar pride do poškodbe miokarda se v krvni obtok sprosti cTn kompleks. Najpogostejši je kompleks cTnC-cTnT. Le majhen del cTnI kroži prosto po krvnem obtoku, medtem ko se cTnT pogosto najde v prosti obliki ali združen s cTnI. Kompleks se lahko tvori tudi s heparinom in avtoprotitelesi. V krvi so kompleksi lahko pod vplivom fosforilacije, oksidacije in proteolitične

degradacije. Vse to lahko povzroča težavo pri detekciji in izolaciji cTnI proteina. (30 Alquézar-Arbé in sod., 2017; 35 Apple in Collinson, 2012).

Že po 3-6 urah po poškodbi miokarda lahko zaznamo povišano koncentracijo cTnI in cTnT v krvi, v sistemu pa se zadržijo od 7-14 dni. (32 Al-Otaiby in sod., 2011) Referenčna vrednost za cTnT pri normalnih belih dihurjih je 0,05-0,10 ng/mL, po podatkih avtoric pa za vrednosti cTnI pri belih dihurjih ni objavljenih študij (9 Wagner, 2009; 30 Alquézar-Arbé in sod., 2017).

Ali se troponini povišajo pri reverzibilni ali ireverzibilni poškodbi srčne mišičnine ni povsem jasno. (29 Babuin in Jaffe, 2005). Prav tako še ni povsem raziskano ali bi lahko s pomočjo troponinov ugotovili srčna obolenja pred pojavom kliničnih znakov ter s tem preprečili nastanek srčne odpovedi (28 Eggers in Lindahl, 2017).

2.3.4.3 Testi določanja srčnega troponina

Prvi imunotest za določanje vrednosti cTnI so opisali Cummins in sodelavci leta 1987, prvi komercialni cTnI test pa je prišel na tržišče leta 1996. Trenutne generacije komercialno dostopnih testov imajo analitično občutljivost 100x večjo kot prvi opisani testi (30 Apple in Collinson, 2012).

Na voljo so standardno občutljivi in visoko občutljivi cTnI komercialni testi. Visoko občutljivi imajo nizko raven detekcije, kar omogoča zaznavanje že majhnih koncentracij cTnI v krvnem obtoku in so od standardno občutljivih testov veliko bolj občutljivi za zaznavanje poškodb miokarda. Klinična uporabnost standardno občutljivih testov je tako omejena (36 Winter in sod, 2014). V humani diagnostiki se cTn teste uporablja za ugotavljanje poškodb srčne mišičnine, v veterinarski medicini, predvsem pri psih, podganah, primatih, pa kot predklinično analiziranje poškodb srčne mišičnine zaradi delovanja zdravil (npr. uporaba anestetika izoflurana, izoproterenol hidroklorida in druge) (37 Apple in sod, 2008).

Test, deluje na principu protiteles, ki prepoznajo različne aminokislinske sekvence (epitope) na cTnI molekuli in se na le te vežejo. Pri človeškem, pasjem in mačjem cTnI imajo epitopi enako zaporedje, tudi za druge sesalce opisujejo, da je zaporedje homologno (38 Langhorn in sod, 2013; 39 Oyama in Sisson, 2004).

Različne, že omenjene, modifikacije cTnI lahko vplivajo na vezavo protiteles na epitop, zato se v testih uporabljajo protitelesa, specifična za epitope v osrednjem delu molekule troponina, saj so ti bolj stabilni. Prav tako morajo protitelesa prepoznati cTnI, ki je v troponin kompleksu (35 Apple in Collinson, 2012). Večina anti-cTnI protiteles ima visoko občutljivost in zaznava tako humani kot živalski cTnI (37 Apple in sod, 2008). V veterinarski medicini se za merjenje koncentracije cTnI uporabljajo za številne živalske vrste (pes, mačka, podgana itd.) predvsem testi Abbott i-STAT, Abbott Architect, ADVIA Centaur TnI-Ultrad, in drugi (27 Feltre in sod., 2016; 35 Apple in Collinson, 2012; 36 Winter in sod, 2014; 38 Langhorn in sod, 2013). Komercialni testi za dihurje niso opisani.

Vsi testi za določanje cTnI niso enako učinkoviti pri vseh živalskih vrstah, na primer i-STAT ročna metoda lahko izmeri koncentracijo troponina pri sesalcih, pri hladnokrvnih živalih in pticah pa vrednosti ne izmeri (27 Feltre in sod., 2016).

2.3.4.4 Drugi vplivi na povišan troponin

Številni dejavniki lahko vplivajo na povišano vrednost troponina v krvi. Tako pri ljudeh kot živalih je opisano, da lahko vadba (povečana telesna aktivnost) vpliva na zvišanje koncentracije cTnI. Do tega lahko pride zaradi blage hipoksije med vadbo, zaradi česar se poveča prepustnost miokarda in pride do izločanja troponina v krvni obtok, ali zaradi reverzibilnih poškodb membrane kardiomiocitov. Podoben proces se dogaja v skeletnih mišicah zaradi fiziološke prilagoditve zaradi treninga (40 Tharwat in sod., 2013).

Na zvišanje koncentracije cTnI lahko vpliva tudi daljša anestezija z izofluranom ali sevofluranom, saj lahko le ta povzroča sistemsko vazodilatacijo, aortno hipotenzijo in znižan iztisni volumen srca, kar privede do manjšega koronarnega obtoka in miokardialne ishemije (41 Verbiest in sod., 2013). Ugotovili so, da hlapni anestetiki vplivajo na kontraktilnost srca, pri čemer pride do spremembe v delovanju sarkoplazemskega retikuluma, padca ioniziranega kalcija v času sistole, prav tako pa pride do zmanjšane odzivnosti kontraktilnih proteinov na kalcij. Izofluran vpliva na izločanje kalcija iz sarkoleme, kar privede do spremenjene menjave ionov in s tem do depresivnega delovanja mišičnine. Večji negativni učinek na mišičnino pa imata enfluran in halotan (42 Blanck in Wheeler, 1991). Izofluran vpliva na zmanjšanje srčnega utripa in srčnih kontrakcij, ter pozitivno vpliva na regeneracijo srčnega tkiva in ga ščiti pred

povečano perfuzijo. Anestezija lahko vpliva na vsebnost troponina in poviša vrednost do 14% (43 Kilic in sod., 2017). Pri belih dihurjih lahko izofluran spremeni nekaj krvnih parametrov, kot so proteini v plazmi, število rdečih krvničk in belih krvnih celic, koncentracijo hemoglobina ter hematokrit. Te vrednosti se lahko znižajo za 20 – 36% v 15 minutah po indukciji v anestezijo z izofluranom. (44 Evans in Springsteen, 1998).

Zelo pogosto se koncentracija troponina zviša pri pacientih s sepso, pri čemer pa je sam mehanizem neznan, vzrokov za nastanek pa je lahko več (mikroembolije, hipotenzija, visoki odmerki vazoaktivnih zdravil, itd). Na dvig vsebnosti troponina pa vplivajo tudi toksini (živalski, kemični) in kemoterapija. Zaradi visokih doz kemoterapevtikov pride do povišanja troponina takoj po zdravljenju. (29 Babuin in Jaffe, 2005).

Na zvišanje cTnI-ja pa vpliva tudi azotemija, kar so ugotovili pri psih, mačkah in ljudeh. Azotemija lahko pri belih dihurjih nastane zaradi ledvičnega popuščanja, toksičnosti določenih zdravil (npr. ibuprofen in drugi nesteroidni antiflogistiki) ter kot posledica nepravilnega delovanja drugih organov npr. težave z reprodukcijskim traktom (3Petrie Petrie in Morrissey; 45 Orcutt, 2003).

Zaradi podobne kontraktilnosti in metaboličnega delovanja srčne in skeletne mišičnine, lahko pride do toksičnosti skeletne mišičnine zaradi izločanja toksičnih snovi iz srčne mišičnine ali zaradi inhibitorjev reverzne transkriptaze, doksorubicina in adrenergičnih agonistov (46 Hravnak in sod, 2009).

Povišan troponin lahko povežemo tudi s spremembami na EKG izpisu, in sicer podaljšana je QTc meritev ter znižan iztisni delež (46 Hravnak in sod., 2009).

Na spremembo prisotnosti troponina vpliva tudi neprimerno skladiščenje in odvzem vzorca. Troponin je dobro obstojen pri temperaturi -70 do -80°C, ni pa stabilen pri sobni temperaturi, prav tako lahko pride do lažnih rezultatov kadar so v krvi prisotna avtoprotelesa troponinov. (34 Langhorn in Wilesen, 2016)

Kardiomiopatije so povezane z miopatijami, ki nastanejo zaradi pomanjkanja vitamina E in seleni ali zaradi sprememb na mitohondrijih ter mišične distrofije. Troponinov pa ne najdemo v drugih tkivih, poznamo pa analogen protein v gladki mišičnini, ki se imenuje calponin. (31 O'Brien in sod., 2006).

2.3.5 Drugi biomarkeji srčnih obolenj

Skoraj sočasno z odkritjem cTnI ter cTnT so raziskovalci odkrili tudi srčni natriuretični peptid. Novejše raziskave so usmerjene v genomske biomarkerje, predvsem v vlogo mikroRNA. Vendar pa sta troponin in natriuretični peptid še vedno ključna biomarkerja pri odkrivanju akutnega srčnega infarkta ter popuščanja srca. (26 Mair in sod, 2015)

Natriuretični peptidi se primarno sintetizirajo v kardiomiocitih. Mednje spadata atrijski natriuretični peptid (ANP) ter natriuretični peptid tipa B (BNP). Sproščata se v krvni obtok in sta odgovorna za ohranjanje homeostaze telesnih tekočin in krvnega tlaka. Serumski N-terminalen fragment proatrijskega natriuretičnega hormona (NT-proANP) in natriuretični peptid (proBNP) s NT-terminalom lahko nakažeta bolezni srca in kongestivno odpoved srca (47 Connolly in sod., 2008) Spremembe v imunoreaktivnem ANP se lahko uporabljajo tudi kot indeks učinkovitosti medicinskih posegov in določevanje prognoze (48 Greco in sod., 2003)

Povišana količino NT-proANP in pro BNP povezano z obolenji srca so opisali pri mačkah, psih in podganah, pri belih dihurjih pa po podatkih avtoric še ni opisan (47 Connolly in sod., 2008; 48 Greco in sod., 2003; 41).

Biomarkerji aspartat transaminaza (AST), laktat dehidrogenaza (LDH) ter kreatinin kinaza (CK) lahko kažejo poškodbo miokarda pri ljudeh in eksperimentalnih živalih, vendar je njihova pomanjkljivost nizka tkivna specifičnost. AST in LDH se nahajata poleg v srčni mišičnini še v jetrih, narasteta pa tudi ob hemolizi, CK pa je v visoki koncentraciji prisoten v skeletni mišičnini (49 Tonomura in sod., 2012)

Od vseh je še najbolj poveden CK-MB, katerega vsebnost v skeletni mišičnini je 1-3% (od vse CK). Večja poškodba mišic povzroči povečano izločanje CK-MB, tako ne moremo natančno določiti izvora poškodbe. Zaradi večje specifičnosti jih je nadomestil troponin (50 McLean in Huang, 2012).

MikroRNA so majhne, regulativne, ponavadi inhibicijske in nekodirane RNA, ki se nahajajo v krvi in bi lahko predstavljale biomarkerje za kardiovaskularne bolezni (26 Mair in sod.,

2015). Vključene so skoraj v vsak biološki proces od celične diferenciacije, proliferacije so celične smrti in apoptoze. Tiste, ki uravnavajo kardiovaskularni sistem, lahko razdelimo na štiri skupine: miRNA, ki uravnavajo endotelno funkcijo in angiogenezo, miocitno specifične miRNA, miocitne in skeletno mišične miRNA ter gladkomišične miRNA. Predvidevajo, da bi v prihodnosti bili zelo specifični in točni markerji srčnih obolenj (50: McLean in Huang, 2012).

3 MATERIALI IN METODE

Klinična raziskava je potekala od 10. 1. 2017 do 6. 11. 2017 na Kliniki za male živali in na Inštitutu za perutnino, ptice, male sesalce in plazilce Veterinarske fakultete Univerze v Ljubljani. V študijo smo vključili 29 lastniških dihurjev. Njihovi lastniki so s študijo soglašali.

V študijo smo vključili dihurje brez kliničnih znakov in s kliničnimi znaki, ki bi lahko bili povezani z obolenjem srca. Pri vseh smo odvzeli anamnezo in naredili klinični pregled. Nato smo jih anestezirali. V anesteziji smo opravili rentgensko slikanje prsnega koša, ehokardiografijo in EKG meritve ter smo odvzeli vzorce krvi.

Kri smo vsem belim dihurjem odvzeli iz *vene kave cranialis*. Naredili smo hematološke preiskave in biokemijski profil. Iz študije smo izključili bele dihurje, ki so imeli druga obolenja.



Slika 3: Beli dihur pred kliničnim pregledom

Figure 3: Ferret before clinical examination

3.1 ANESTEZIJA

Vse bele dihurje smo anestezirali s hlapnim anestetikom izofluranom. V neprodušno zaprto komoro, ki je bila povezana z linearnim anestezijskim sistemom smo uvajali na začetku 5% izofluran vaporiziran v 2L kisika/min. Za vzdrževanje anestezije pa smo uporabili 2% izoflurana vaporiziranega v 2L kisika/min. Belim dihurjem smo ves čas anestezije nadzirali vitalne funkcije.

3.3 RADIOLOGIJA

Rentgensko slikanje smo opravili z aparatom SIEMENS AXIOM Iconoc R 100.

Belega dihurja v splošni anesteziji smo prenesli na rentgensko mizo, kjer smo dihurja slikali v desni stranski in dorzo ventralni projekciji.

3.2 EHOKARDIOGRAFIJA

Vse bele dihurje smo pregledali z ultrazvočnim aparatom Vivid E9, General Electrics Healthcare, in 10 MHz sondo, v rodent aplikaciji z desnimi in levimi eno- in dvodimenzionalnimi preseki ter barvnim, spektralnim in tkivnim Dopplerjem.



Slika 4: Ehokardiografske sonde in aparat za ehokardiografijo: Vivid E9, General Electrics Healthcare

Figure 4: Echocardiographic transducers and echocardiographic apparatus: Vivid E9, General Electrics Healthcare

Med preiskavo smo jih polegali na bok (najprej na eni strani, nato smo ga obrnili preko trebuha na drugo stran) na mizi z izrezano površino skozi katero smo lahko prosto vodili ultrazvočno sondo. Da smo olajšali pregled in kontakt kože s sondo smo jih pobrili na levi in desni strani reber, na mestu kjer smo začutili najmočnejše bitje srca oz. med 6. in 8. medrebrjem. Uporabili smo ultrazvočni gel.



Slika 5: Beli dihur med ehokardiografskim pregledom v splošni anesteziji z izofluranom

Figure 5. Anesthetized ferret with isoflurane at echocardiographic examination

V 2D in M-modu smo izmerili:

- debelino interventrikularnega septuma v diastoli in sistoli (IVSd in IVSs; angl. interventricular septum in diastole and systole),
- notranji levi ventrikularni diameter v diastoli in sistoli (LVIDd in LVIDs; angl. left ventricular internal diameter in diastole and systole),
- debelino stene ventrikla levega dela srca v diastoli in sistoli (LVWd in LVWs; angl. thickness of left ventricular free wall in diastole and systole),
- sistolično skrajšanje levega prekata (FS; angl. fractional shortening), ki nam preko izračuna pove procent razlike v velikosti med polnjenjem in praznjenjem ventrikla, in iztisni delež (EF; angl. ejection fractioning),
- notranji desni ventrikularni diameter v diastoli in sistoli (RVIDd in RVIDs; angl. right ventricular diastolic and systolic dimension),

- debelino stene desnega ventrikla v diastoli (RVWd, ang. thickness of right ventricular free wall in diastole).

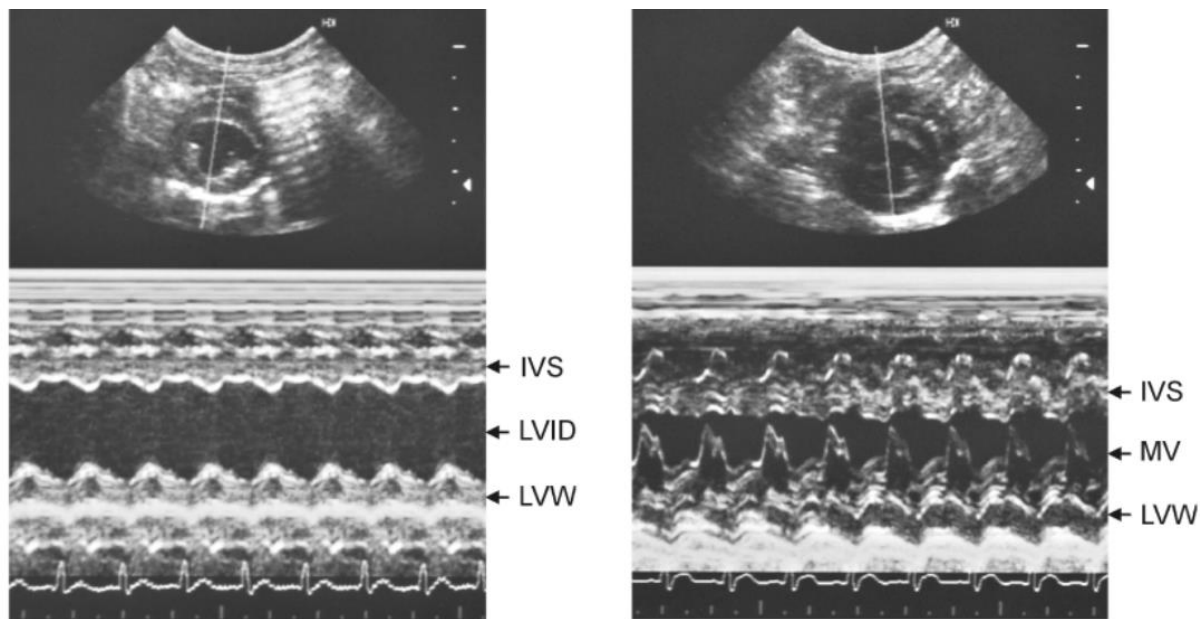
V Dopplerju smo izmerili naslednje parametre:

- atrioventrikularni maksimalni volumen (AV Vmax; angl. atrioventricular max. volumen) ter maksimalni atrijski regurgitacijski volumen (AR Vmax; angl. atrioventricular regurgitation max. volumen),
- tlačni gradient (PG; angl. pressure gradient),
- IVRT (ang. isovolumic relaxation time),
- MV E Vel (ang. mitral valve peak E velocity), MV DecT (ang. mitral valve deceleration time), MV A Vel (ang. mitral valve A velocity), razmerje med E in A valom mitralne zaklopke (MV E/A ratio), MR Vmax (ang. mitral regurgitation max. volume),
- TR Vmax (ang. tricuspid regurgitation max. volume), TV E Vel (ang. tricuspid valve peak E velocity), TV Dec Time (ang. tricuspid valve deceleration time), razmerje med E in A vrhom trikuspidalne zaklopke (TV E/A ratio),
- PV Vmax (ang. pulmonary valve max. volume).

S tkivnim Dopplerjem smo analizirali naslednje parametre:

- sistolična kontrakcija (Sm), diastolično gibanje, ki ima dve fazi, in sicer zgodnjo (Em) in pozno fazo (Am), med temi valovi se lahko izmeri IVRT in IVCT (ang. isovolumic contraction time),
- razmerje med E vrhom in zgodnjo diastolično fazo (E/Em),
- sistolični pretok pulmonalne vene (Si),
- zmanjšan pretok v aorti in zmanjšano hitrostjo vala E desne proste stene (Ai in Ei), pri čemer lahko izmerimo tudi razmerje med valom E in zmanjšano hitrostjo vala E desne proste stene (E/Ei),
- St, Et in At, ki nam povedo hitrost valov S, E in A medprekatnega pretina.

S tem smo ugotavljali delovanje miokarda v sistoli in diastoli. Pri tkivnem Dopplerju se uporablja tehnika valovanja z nizko frekvenco in visoko amplitudo.



Slika 6: Ehokardiogramom z nekaterimi izmerjenimi parametri pri zdravem belem dihurju (Povzeto po echocardiographic mesurments of cl. Heal)

Figure 6: Echocardiogram with some measured parameters in healthy ferret (Summarized according to echocardiographic measurements of cl. Heal)

Legenda: IVS – medprekatni pretin, LVID – premer levega prekata, LVW – prosta stena levega prekata, MV – mitralna zaklopka

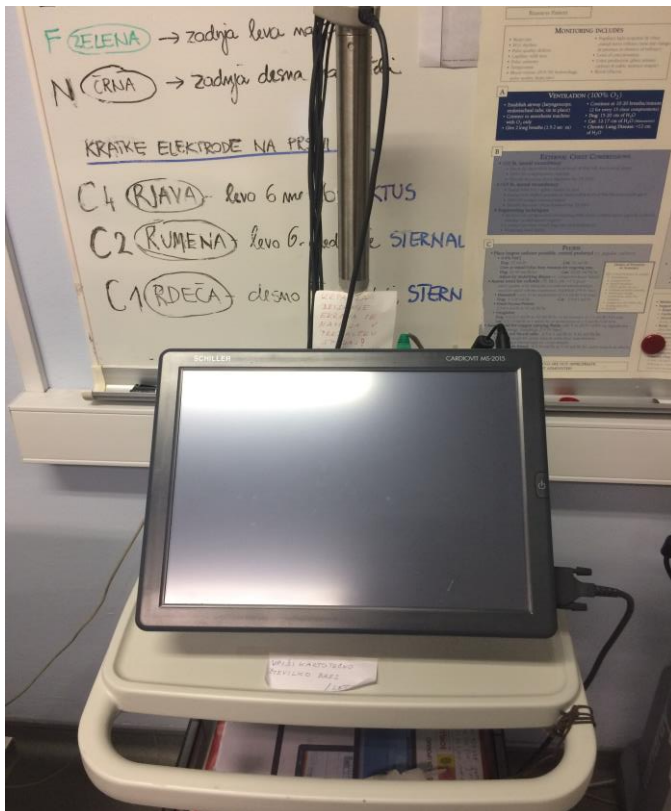
Legend: IVS – Interventricular Septum, LVID – Left Ventricle Internal Diameter, LVW – Left Ventricle free Wall, MV – Mitral Valve

Ultrazvočni pregled je v povprečju trajal 20 min. Če se je žival zelo hitro ohlajala (med samim pregledom smo večkrat izmerili temperaturo) smo jo pokrili s folijo ali odejo ter jo obložili z grelnimi telesi.

Po končanem pregledu smo v računalniškem programu Echopac, General Electrics Heathcare, opravili vse potrebne meritve.

Za meritve standardnega EKG smo uporabili EKG napravo Schiller CARDIOVIT MS-2015. Meritve smo opravljali pri anesteziranih belih dihurjih po ehokardiografskem pregledu. Bele dihurje smo položili na desni bok in jim elektrode namestili na kožno gubo ob levem in desnem komolcu ter levem in desnem kolenu.

Iz elektrokardiograma smo izračunali minutno srčno frekvenco, trajanje in amplitude QT kompleksov, ter na podlagi enačbe $\frac{QT}{\sqrt{RR}}$ določili še QTc.



Slika 7: Schiller CARDIOVIT MS-2015 EKG aparat

Figure 7: Schiller CARDIOVIT MS-2015 EKG apparatus



Slika 8: EKG elektrode: rdeča R elektroda - pripne na sprednjo desno tačko, zelena F elektroda - pripne na zadnjo levo tačko, rumena L elektroda - pripne na sprednjo levo tačko

Figure 8: EKG electrodes: red R electrode - first right limb, green F electrode - hind left limb, yellow L electrode - first left limb

3.5 HEMOGRAM IN BIOKEMIJSKA PREISKAVA KRVI

Kri smo odvzeli iz *vene cave cranialis*.

Za hematološke preiskave smo odvzeli vzorec krvi v epruvete z EDTA. Hematologijo smo opravili z VetScan HM5 Abaxix aparaturo, ki se ga uporablja za avtomatsko štetje krvnih celic. Analizator vsebuje sredstvo za razredčitev, spiranje, čistilo in reagente. Aparat najprej izvede kontrolno meritev, šele nato lahko v meritveni rotor postavimo vzorec, ki ga pred tem narahlo premešamo (10-15 krat). Preiskava traja 4 min.

Za biokemijske preiskave in za določanje koncentracije troponina smo odvzeli vzorce krvi, ki smo jih odvzeli v epruvetke z litijevim heparinom.

Biokemijske parametre smo izmerili z analizatorjem VetScan® VS2 Abaxix. S sterilno pipeto smo odvzeli nekaj krvi iz epruvete in jo kanili na rotor, tako da se kri razlije po testnem lističu v obliki polkroga, dodali smo je toliko, da ni presegla mejne črte (200 µL). Rotor vsebuje vodno razredčilo in suh reagent, s pomočjo katerega poteče reakcija pri 37°C in dobimo rezultate, ki se pojavijo na monitorju in jih nato odčitamo ter natisnemo na listič. Preiskava traja okoli 20 minut.

Slika 9

Figure 9

3.6 ANALIZA TROPONINA Z ANALIZATORJEN »I-STAT1«

i-STAT1® cTnI test je in vitro diagnostični test, ki meri kvantitativno vrednost srčnega troponina I v polni krvi ali plazmi.

Za merjenje troponina z i-STAT1 metodo smo uporabili polno kri iz epruvete z **litijevim heparinom**. Pred izvedbo analize smo kri v epruveti premešali in nato s sterilno pipeto kanili 1-3 kapljice vzorca v zato namenjen prostor v kartuši.

Test uporablja ELISA metodo. Na enem delu elektrokemičnega senzorja so locirana protitelesa specifična za troponin I, na drugem senzorju pa je vezan konjugat encima protitelo/AP, ki razcepi cTnI molekulo in jo veže na ploščo med inkubacijo, ki traja 7 min. Iz plošče se nato spere odvečni konjugat in se s pomočjo elektrokemičnega senzorja izmeri produkte iz vzorca.

Analizator deluje pri temperaturi 16-30°C, pod tlakom 300-1000 mmHg. Pri nanašanju krvi pazimo, da se iz pipete odstrani vse zračne mehurčke preden se jo nanese na površino aparature. Aparatura mora ves čas merjenja biti na vodoravni površini, kartuša mora biti uporabljena v roku 15 min po odprtju.



Slika 10: i-STAT1 ročni analizator in kartuša

Figure 10: i-STAT1 hand-held analyser and cartridges

3.7 STATISTIKA

Vse podatke prikazane in uporabljene v nalogi smo statistično obdelali. Del statistične analize smo naredili v računalniškem statističnem programu IBM SPSS, verzija 21.0.0., del pa z R programskim jezikom. Za ugotavljanje normalnosti porazdelitve podatkov smo uporabili Shapiro Wilkov test. Rezultate smo v tabelah predstavili kot aritmetično sredino (povprečje) in standardni odklon (SD ; angl. Standard Deviation), v primeru normalne porazdelitve podatkov oziroma kot mediana vrednost in razpon minimalne do maksimalne vrednosti v primeru nenormalne porazdelitve. Za primerjavo merjenih parametrov cTnI (ng/ml), RL-VHS (n), DV-VHS (n) in srčne frekvence (/min) s skupinama dihurjev (zdravi dihurji/dihurji s srčnimi obolenji) smo uporabili verjetnostni model - logistično regresijo za vsak parameter posebej. Ugotavljali smo statistično značilno povezanost med posamezno spremenljivko in skupino dihurjev, pri meji značilnosti $\alpha=0,05$. Iz ocenjenega koeficienta B smo izračunali še obete za bolezen. Povezave med merjenimi elektrokardiografskimi oziroma ehokardiografskimi parametri in cTnI smo določali s Pearsonovim koeficientom korelacije. Pri primerjavi ehokardiografskih parametrov s cTnI smo p vrednosti popravili s Hochnergovo metodo.

Specifičnost in občutljivost diagnostičnih testov smo izračunali iz enačb:

$$\text{Specifičnost: } \frac{\text{Resnično negativen}}{\text{Resnično negativen} + \text{Lažno pozitiven}}$$

$$\text{Občutljivost: } \frac{\text{Resnično pozitiven}}{\text{Resnično pozitiven} + \text{Lažno negativen}}$$

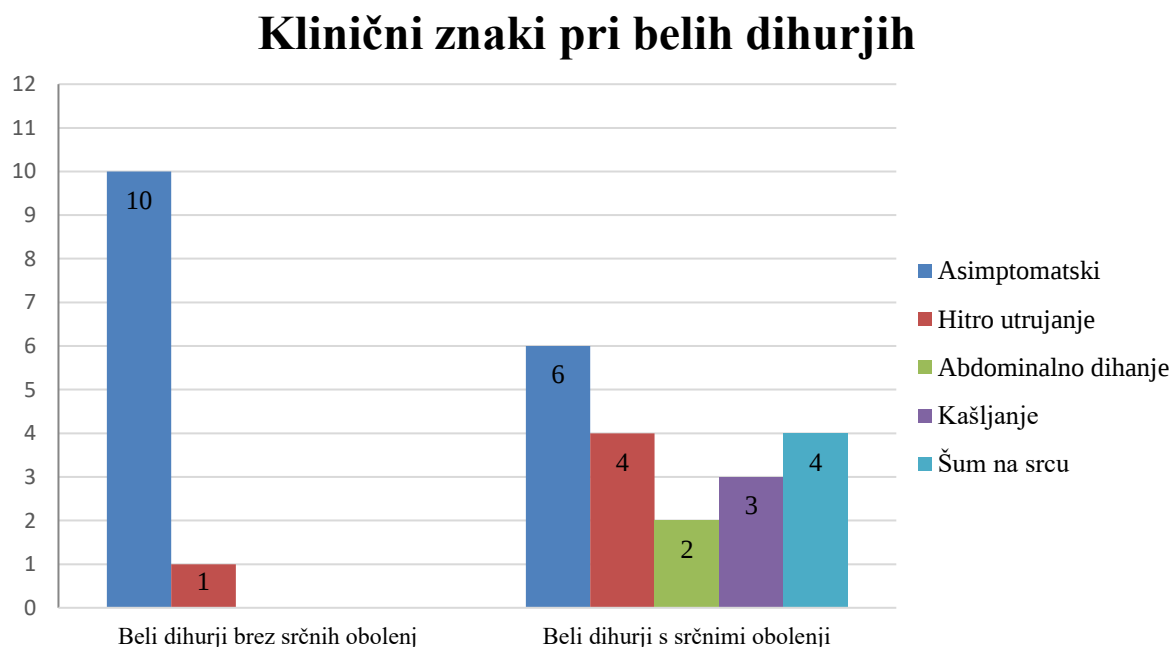
Specifičnost je merilo verjetnosti, da test ne napove bolezni resnično zdravemu dihurju, občutljivost pa je merilo verjetnosti, da test napove bolezen resnično bolnemu dihurju.

4. REZULTATI

4.1 PODATKI KLINIČNEGA PREGLEDA DIHURJEV

V študijo smo vključili 29 lastniških belih dihurjev. Nekateri so prišli na povabilo, drugi so prišli zaradi težav na Kliniko za ptice, male sesalce in plazilce Inštituta za perutnino, ptice, male sesalce in plazilce. Razdelili smo jih v dve skupini: na bele dihurje brez srčnih obolenj in bele dihurje s srčnimi obolenji. Med bele dihurje brez srčnih obolenj smo uvrstili 11 dihurjev, v skupino s srčnimi obolenji pa 15 belih dihurjev. Iz preiskave smo izključili 3 bele dihurje, ki so imeli druga obolenja. Končno diagnozo smo postavili z ehokardiografijo, ali so v srčnem popuščanju pa smo ugotovili tudi z rentgentskim slikanjem.

Z anamnezo in s kliničnim pregledom smo ugotovili, da so imeli nekateri beli dihurji klinične znake značilne za obolenje srca. Graf prikazuje njihovo pojavljanje pri belih dihurjih brez bolezni srca, ter dihurjih s srčnimi obolenji. Pri belih dihurjih pri katerih smo z diagnostičnimi postopki izključili srčna obolenja, smo klinične znake pripisali drugim obolenjem. Nekateri dihurji s srčnimi obolenji so imeli več različnih kliničnih znakov hkrati.



Slika 11: Klinični znaki pri pregledanih belih dihurjev

Figure 13: Clinical signs of examined ferrets

Tabela 2: Diagnoze belih dihurjev s srčnimi obolenji in koncentracije cTnI

Table 1: Diagnosis in ferrets with heart disease and cTnI concentration

BELI DIHURJI S SRČNIMI OBOLENJI		
Pacient	Diagnoza	cTnI (ng/ml)
1	DCM, plevralni izliv, srčno popuščanje	0,02
2	Hipertrofija levega in desnega prekata	0,04
3	Hipertrofija levega prekata, bolezen mitralne in trikuspidalne zaklopke	0,13
4	Bolezen trikuspidalne in mitralne zaklopke	0,06
5	Bolezen trikuspidalne zaklopke	0,04
6	Aortna insuficienca, hipertrofija levega ventrikla	0,52
7	Bolezen mitralne in trikuspidalne zaklopke, srčno popuščanje	0,17
8	MDMZ, bolezen mitralne zaklopke	0,38
9	Aortna insuficienca	0,06
10	Aortna insuficienca, psevdohipertrofija levega prekata	0,27
11	Bolezen mitralne zaklopke, aortna in pulmunalna insuficienca	0,14
12	Bolezen mitralne zaklopke	0,45
13	Aortna insuficienca, masa v kranialnem mediastinumu, pljučna hipertenzija	0,68
14	Supraventrikularna tahikardija (miokarditis)	0,11
15	Kompleten AV blok, bolezen mitralne in trikuspidalne regurgitacije, srčno popuščanje	0,31

V raziskavo je bilo vključenih 54% belih dihurjev moškega spola in 46% belih dihurjev ženskega spola, starosti od 1 do 8 let. Srčno obolenje je imelo 73% samcev ter 27% samic.

Tabela 3: Opisni podatki belih dihurjev brez in s srčnimi obolenji

Table 2: Descriptive data of healthy ferrets and ferrets with heart disease

Skupine	Spol samci/samic e	Starost (leta) mediana (min.- maks.)	Teža (g) Mediana (min.- maks.)	Srčna frekvenca (/min)		Dihanje (/min) povprečje ± SD
				mediana (min.- maks.)	povprečje ± SD	
Zdravi dihurji (n=11)	3/8	3,104 (0,8-7,3)	890 (630-2000)	191 (132- 222)		23,6±8,9
Dihurji s srčnimi obolenji (n=15)	11/4	6,56 (0,9-8,2)	1327 (744-2060)		215,5±30, 1* (n=10)	29,8±15,5 6 (n=10)

Legenda: n - število dihurjev, min. - minimum, maks. - maksimum, SD - standardni odklon, *mejno značilne višje vrednosti srčne frekvence pri dihurjih z obolenji srca v primerjavi z zdravimi dihurji (p=0,064)

Legend: n – number of ferrets, min. – minimum, maks. – maximum, SD – standard deviation, *significantly limited higher in ferrets with heart disease in comparison to healthy ferrets (p=0,064)

Za srčno frekvenco smo pri statistični značilnosti $p=0,064$, ugotovili, da je prišlo do statistično značilnih razlik med zdravimi dihurji in dihurji s srčnimi obolenji. Pri $\alpha=0,05$ je p na meji statistične značilnosti, pri $\alpha=0,1$ pa so razlike statistično značilne.

4.2 KRVNI PARAMETRI

Rezultati krvnih preiskav za posameznega dihurja so v prilogi naloge.

4.2.1 Troponin I

Koncentracijo troponina I (ng/ml) v krvi smo lahko določili pri 24 belih dihurjih. Pri dveh belih dihurjih zaradi nepravilnega shranjevanja vzorca meritvi nismo mogli opraviti. Podatke smo obdelali ločeno pri belih dihurjih brez in z obolenji srca. Ugotavljali smo povezavo med zdravstvenim stanjem belih dihurjev in spremenljivko cTnI.

Tabela 4: Vrednosti cTnI pri zdravih dihurjih in dihurjih s srčnimi obolenji ter povezava med obema skupinama

Table 3: Concentration of cTnI in healthy ferrets and ferrets with heart disease

cTnI (ng/ml)		
Skupine	Mediana min.-maks.	Povprečje ±SD
Zdravi dihurji (n=9)		0,03 ± 0,014
Dihurji s srčnimi obolenji (n=15)	0,14 0,02-0,68*	

Legenda: n - število belih dihurjev, min. - minimum, maks. - maksimum, SD - standardni odklon, *mejno značilne vrednosti cTnI pri belih dihurjih z obolenji srca v primerjavi z belimi dihurji brez obolenja srca (p=0,074)

Legend: n – number of ferrets, min. – minimum, maks. – maximum, SD – standard deviation, *significantly limited higher in ferrets with heart disease in comparison to healthy ferrets (p=0,074)

S spremenljivko cTnI smo primerjali bele dihurje brez in s srčnimi obolenji, uporabili smo logistično regresijo. Vrednost p je nekoliko nad mejo značilnosti, ki je $\alpha = 0,05$, kar je lahko posledica majhnega vzorca in posledično slabše moči testa.

Obete za bolezen lahko izračunamo iz ocenjenega koeficienta (84,7). Pri cTnI se obeti za bolezen povečajo za faktor $e^{84,7 \cdot 0,01} = 2,33$, če vrednost cTnI naraste za 0,01.

Bele dihurje z obolenji srca smo razdelili na naslednje skupine in med njimi primerjali vrednosti cTnI in glukoze v krvi.

Tabela 5 Vrednosti cTnI pri različnih skupinah dihurjev

Table 4: Concentration of cTnI in different groups of ferrets

	Asimptomatski (n=6)/ simptomatski (n=9)	Popuščanje srca (n=3)/ brez popuščanja srca (n=12)
cTnI	p=0,538	p=0,985
Glukoza	p=0,246	

Legenda: n=število dihurjev, cTnI – troponin I

Legend: n – number of ferrets, cTnI – troponin I

Vrednost cTnI, pri meji značilnosti $\alpha = 0,05$, ni povezana s kliničnimi znaki in popuščanjem srca, prav tako pri isti meji značilnosti vrednost glukoze ni povezana s kliničnimi znaki.

.

4.3 RADIOGRAFIJA

Referenčne vrednosti za bele dihurje brez srčnih obolenj smo določili iz radiografskih meritev.

Tabela 6: Rentgenogramske meritve belih dihurjev brez srčnih bolezni

Table 5: Rentgenographic measurement of healthy ferrets

Meritev	Povprečje $\pm$SD	Mediana Min.-maks.
6th RL (mm) (n=11)	8,30 $\pm$ 0,602	
RL-LA (mm) (n=11)	27,65 $\pm$ 3,199	
RL-SA (mm) (n=11)	20,94 $\pm$ 2,494	
6th DV (mm) (n=11)		9,55 (7,6-10)
DV-LA (mm) (n=11)	35,65 $\pm$ 5,598	
DV-SA (mm) (n=11)	24,73 $\pm$ 3,948	

Legenda: n=število belih dihurjev, SD - standardni odklon, 6th RL - 6. prsno vretence v desnostranski projekciji, RL-LA - dolžina silhuete srca v desnostranski projekciji, RL-SA – širina silhuete srca v desnostranski projekciji, 6th DV - 6. prsno vretence v dorzoventralno projekciji, DV-LA – dolžina silhuete srca v dorzoventralno projekciji, DV-SA - širina silhuete srca v dorzoventralno projekciji,

Legend: n – number of ferrets, SD – standard deviation, 6th RL – sixth vertebra from right lateral view, RL-LA – long axis from right lateral view, RL-SA – short axis from right lateral view, 6th DV - 6. prsno vretence from dorsoventral view, DV-LA - long axis from dorsoventral view, DV-SA - short axis from dorsoventral view

Vsem belim dihurjem nismo mogli natančno izmeriti velikosti srca in izračunati VHS, zaradi zabrisane srčne silhuete. Največ težav pri meritvah smo imeli pri dorzoventralni projekciji dihurjev s srčnimi obolenji.

Tabela 7 Vrednosti RL-VHS in DV-VHS pri belih dihurjih brez in s srčnimi obolenji

Table 6: RL-VHS and DV-VHS values in healthy ferrets and ferrets with heart disease

Skupine	RL-VHS	DV-VHS
	Povprečje ± SD	Povprečje ± SD
Beli dihurji brez srčnih obolenj (n=11)	5,85 ± 0,38	7,1 ± 0,78
Beli dihurji s srčnimiobolenji	6,56 ± 0,81*	7,83 ± 0,65^x
	(n=12)	(n=8)

Legenda: n – število belih dihurjev, SD - standardni odklon, RL-VHS - desnostranski vertebralni seštevek, DV-VHS - dorzoventralni vertebralni seštevek, * značilno višje vrednosti RL-VHS pri dihurjih s srčnimi obolenji v primerjavi z zdravimi dihurji (p=0,039), ^x mejno značilne višje vrednosti DV-VHS pri dihurjih z obolenji srca v primerjavi z zdravimi dihurji (p=0,067)

Legend: n – number of ferrets, SD – standard deviation, RL-VHS – vertebral heart score from right lateral view, DV-VHS - vertebral heart score from dorsoventral view, * significantly higher RL-VHS in ferrets with heart disease in comparison to healthy ferrets (p=0,039), ^x significantly limited higher DV-VHS in ferrets with heart disease in comparison to healthy ferrets (p=0,067)

Povezava med višjimi vrednostmi RL-VHS in belimi dihurji z obolenji srca je pri meji značilnosti $\alpha = 0,05$, statistično značilna (p<0,05). Vrednost p je pri DV-VHS nekoliko nad mejo značilnosti, kar je lahko posledica majhnega vzorca in posledično slabše moči testa.

Obeti za bolezen se pri RL-VHS povečajo za faktor $e^2=7,39$, pri DV-VHS pa za faktor $e^{1.6}=4,95$, če vrednost naraste za 1.

Izračunali smo specifičnost in občutljivost diagnostičnih testov. Iz literature smo razbrali, da se vrednosti za RL-VHS gibljejo do meje 6,4, za DV-VHS pa natančne meje ni bilo. Uporabili smo mejno vrednost 7,7, ki je sicer določena pri belih dihurjih rentgensko slikanih v ventro-dorzalni legi. Mejo za cTnI smo določili 0,055.

Tabela 8: Specifičnost in občutljivost diagnostičnih testov

Table 7: Specificities and sensitivities of diagnostic tests

Diagnostični test	Specifičnost	Občutljivost
cTnI	1,0	0,8
RL-VHS	0,91	0,58
DV-VHS	0,82	0,63

Legenda: cTnI – troponin I, RL-VHS – desnostranski vertebralni seštevek, DV-VHS – dorzoventralni vertebralni seštevek

Legend: cTnI – troponin I, RL-VHS – vertebral heart score from right lateral view, DV-VHS - vertebral heart score from dorsoventral view

Verjetnost, da test ne napove bolezni pri belem dihurju brez srčne bolezni je pri cTnI 100%, pri RL-VHS 91% ter pri DV-VHS 82%.

Verjetnosr, da test napove srčno obolenje pri bolnemu dihurju pa je pri cTnI 80%, pri RL-VHS 58% in pri DV-VHS 63%.

4.4 EHOKARDIOGRAFIJA

Tabela 9: Vrednosti ehokardiografskih parametrov (eno-dimenzionalni način v desni parasternalni legi pri belih dihurjih brez srčnih bolezni)

Tablea 8: Values of echocardiographic parameters (one-dimensional mode in right parasternal position in healthy ferrets)

M-mode		
	Povprečje ± SD	Mediana (min.-maks.)
IVSd (cm) (n=11)		0,2 (0.2-0.3)
IVSs (cm) (n=11)		0,3 (0.2-0.4)
LVIDd (cm) (n=11)	1.03 ± 0.18	
LVIDs (cm) (n=11)	0.77 ± 0.19	
LVWd (cm) (n=11)		0,3 (0.2-0.4)
LVWs (cm) (n=11)		0,4 (0.3-0.5)
%FS (n=11)	25.64 ± 6.10	
EF (Teich) (%) (n=11)	54.55 ± 9.91	
RVIDd (n=10)	0.39 ± 0.11	
RVIDs (n=10)		0,2 (0.1-0.3)
RVWd (n=10)		0,2 (0.1-0.2)

Legenda: n – število belih dihurjev, min. - minimum, maks. - maksimum, SD - standardni odklon, IVSd - medprekatni pretin v diastoli, IVSs - medprekatni pretin v sistoli, LVIDd – premer levega prekata v diastoli, LVIDs - premer levega prekata v sistoli, LVWd - prosta stena levega prekata v diastoli, LVWs - prosta stena levega prekata v sistoli, FS – sisitolično skrajšanje levega prekata, EF - iztisni delež levega prekata, RVIDd - premer desnega prekata v diastoli, RVIDs - premer desnega prekata v sistoli, RVWd - prosta stena desnega prekata v diastoli

Legend: n – number of ferrets, min. – minimum, maks. – maximum, SD – standard deviation, IVSd - interventricular septum dimension in diastole, IVSs - interventricular septum dimension in systole, LVIDd - left ventricular diastolic dimension, LVIDs - left ventricular systolic dimension, LVWd - left ventricular posterior wall thickness in diastole, LVWs - left ventricular posterior wall thickness in systole, FS – fractional shortening, EF - ejection fraction, RVIDd - right ventricular diastolic dimension, RVIDs - right ventricular systolic dimension, RVWd - right ventricular posterior wall thickness in diastole

Tabela 10: Vrednosti ehokardiografskih parametrov (dvodimenzionalni način v desni parasternalni legi pri belih dihurjih brez srčnih bolezni)

Table 9: Values of echocardiographic parameters (two-dimensional mode in right parasternal position in healthy ferrets)

2D-mode	
	Povprečje ± SD
AV Vmax (ms) (n=10)	0.70 ± 0.13
IVRT (ms) (n=10)	36.40 ± 9.86
MV E Vel (m/s) (n=11)	0.55 ± 0.09
MV DecT (m/s) (n=11)	49.27 ± 13.27
MV A Vel (m/s) (n=10)	0.37 ± 0.07
MV E/A Ratio (n=10)	1.49 ± 0.29
TV E Vel (m/s) (n=8)	0.27 ± 0.06
TV Dec Time (m/s) (n=8)	51.35 ± 13.28
TV A Vel (m/s) (n=8)	0.23 ± 0.07
TV E/A Ratio (n=8)	1.23 ± 0.40
PV Vmax (m/s) (n=10)	0.60 ± 0.09

Legenda: n – število beli dihurjev, min. - minimum, maks. - maksimum, SD - standardni odklon, AV Vmax - maksimalni atrioventrikularni volumen, IVRT - , MV E Vel, MV DecT, MV A Vel, MV E/A Ratio, TV E Vel, TV Dec Time, TV A Vel, TV E/A Ratio, PV Vmax – maksimalni pulmunalni volumen

Legend: n – number of ferrets, min. – minimum, maks. – maximum, SD – standard deviation, AV Vmax - atrioventricular maximal volume, IVRT - isovolumic relaxation time, MV E Vel - mitral valve peak E velocity, MV DecT - mitral valve deceleration time, MV A Vel - mitral valve A velocity, MV E/A Ratio, TV E Vel - tricuspid valve peak E velocity, TV Dec Time - tricuspid valve deceleration time, TV A Vel, - tricuspid valve peak A velocity, TV E/A Ratio, PV Vmax -pulmonal valve maximum volume

Tabela 11: Vrednosti ehokardiografskih parametrov (Tkivni Doppler v desni parasternalni legi pri belih dihurjih brez srčnih obolenj)

Table 11: Values of echocardiographic parameters (Doppler Tissue in right parasternal position in healthy ferrets)

Tkivni Doppler	
	Povprečje ± SD Mediana (min.-maks.)
Sm (cm/s) (n=9)	2.99 ± 0.85
Em (cm/s) (n=9)	3.09 ± 1.00
E/Em (n=9)	18.24 ± 18.90
Am (cm/s) (n=8)	1.95 (1.2-4.6)
Si (cm/s) (n=9)	2.10 ± 0.31
Ei (cm/s) (n=9)	3.00 ± 0.62
E/EI (n=9)	18.29 ± 2.88
Ai (cm/s) (n=8)	2.33 ± 0.72

Legenda: n – število belih dihurjev, min. - minimum, maks. - maksimum, SD - standardni odklon, Sm - , Em – hitrost E vala proste stene, E/Em - , Am – hitrost A vala proste stene, Si - , Ei - hitrost E vala desne proste stene , E/EI - , Ai – hitrost A vala desne proste stene

Legend: n – number of ferrets, min. – minimum, maks. – maximum, SD – standard deviation, Sm - , Em – hitrost E vala proste stene, E/Em - , Am – hitrost A vala proste stene, Si - , Ei - hitrost E vala desne proste stene , E/EI - , Ai – hitrost A vala desne proste stene

Želeli smo ugotoviti ali obstaja povezava med cTnI in posameznimi ehokardiografskimi parametri. Parametre, ki imajo več kot tretjino manjkajočih vrednosti, smo izločili. Korelacijo smo določali s Pearsonovim koeficientom, vrednosti p pa smo popravili s Hochnergovo metodo. Statistično značilna ni bila skoraj nobena korelacija. S cTnI so še najbolj korelirale

spremenljivke RVWDd s Pearsonovim koeficientom 0,519 ($p=0,288$), E/Em z 0,478 ($p=788$) in E/El z 0,471 ($p=0,783$). Vendar tudi te zaradi popravkov pri večkratnem testiranju hipotez niso bile statistično značilne. Razlog za takšne rezultate je premajhen vzorec za tako veliko število primerjav.

5.5 ELEKTROKARDIOGRAFIJA

Tabela 12: Vrednosti elektrokardiografskih parametrov pri belih dihurjih brez in s srčnimi obolenji

Table 12: Values of electrocardiographic parameters in healthy ferrets and ferrets with heart disease

EKG parametri		
	Povprečje $\pm$ SD	Mediana (min.-maks.)
Zdravi dihurji (n=11)	Srčna frekvenca /min	205.9 $\pm$ 25.04
	QT (ms)	150 $\pm$ 24,08
	RR (ms)	296 $\pm$ 36,16
	QTc (ms)	275 $\pm$ 32,99
Dihurji s srčnimi obolenji (n=14)	Srčna frekvenca /min	210.5 (176-333)
	QT (ms)	180.7 $\pm$ 41.41
	RR (ms)	278.6 $\pm$ 42.04
	QTc (ms)	340.9 $\pm$ 68.28

Legenda: n – število belih dihurjev, min. - minimum, maks. - maksimum, SD - standardni odklon, QTc - korigiran QT interval

Legend: n – number of ferrets, min. – minimum, maks. – maximum, SD – standard deviation, QTc - corrected QT interval

Želeli smo ugotoviti ali obstaja povezava med vrednostmi QTc in cTnI. Pri korelaciji smo dobili Pearsonov koeficient 0,519 in p vrednost 0,011, kar pomeni, da je med spremenljivkama srednje močna povezanost.

5 RAZPRAVA

Klinični znaki so pri belih dihurjih zelo nezanesljiv pokazatelj srčnega obolenja, zato smo želeli ugotoviti, ali nam lahko pri diagnostiki srčnih obolenj pomagata serumska koncentracija srčnega troponina I in/ ali vertebralni seštevek, ki ga dobimo z merjenjem srčne silhuete na rentgenskem posnetku prsnega koša v desnostranski in dorzoventralni projekciji. Z našo študijo smo želeli ugotoviti ali obstaja statistično signifikantna povezava med srčnimi obolenji in biomarkerjem cTnI, kakor tudi med srčnimi obolenji ter parametrom VHS pri belih dihurjih. Vsebnost cTnI v krvi smo določali z i-STAT metodo. Pričakovali smo, da bodo imeli dihurji s srčnimi obolenji višjo vsebnost cTnI kot zdravi dihurji, podobno smo pričakovali, da bodo imeli dihurji s srčnimi obolenji višji vertebralni seštevek (RL-VHS ter DV-VHS).

Po naših rezultatih in literaturi (2Van Zeeland in Schoemaker, 2016; 3Petrie Petrie in Morrissey, 2006; 9Wagner, 2009) smo ugotovili, da se srčna obolenja, predvsem obolenja zaklopk in hipertrofična kardiomiopatija, pogosteje pojavljajo pri srednje starih do starejših belih dihurjih. Kljub temu, da se po literaturnih podatkih dilatativna kardiomiopatija pojavljal pri starejših dihurjih, hipertrofna kardiomiopatija pa pri mlajših belih dihurjih, naši rezultati kažejo nasprotno. Dilatativno kardiomiopatijo je imel beli dihur, star eno leto, hipertrofno kardiomiopatijo pa smo ugotovili pri dihurjih dihurjih starejših od 5 let. Vzrok za dilatativno kardiomiopatijo je lahko genetski ali pa nastane zaradi pomanjkanja esencialnih aminokislin (taurin in karnitine). To povezavo so dokazali pri mačkah, pri belih dihurjih pa te povezave še niso raziskane (16 Lewington, 2007). Prav tako ni natančno znan vzrok nastanka hipertrofne kardiomiopatije, povezavo z genetiko, hipertenzijo in hipertireoidizmom so ugotovili le pri mačkah. Pogosto se obolenje kaže z nespecifičnimi kliničnimi znaki ali pa se odvija povsem asimptomatsko, zato je lahko bolezen ostala dolgo skrita, kar je lahko vzrok, da se bolezen ugotovi in pojavi pri starejših dihurjih (16 Lewington, 2007). Povprečna starost bolnih belih dihurjev je bila 6,3 leta.

Dihanje in srčni utrip smo pri belih dihurjih izmerili pred anestezijo z izofluranom, saj le-ta povzroči znižanje krvnega tlaka in srčnega utripa (51 Lawson in sod., 2006). Ostale preiskave pa smo opravili med anestezijo, ko je bilo z belimi dihurji lažje manipulirati.

Pri kliničnem pregledu 61,5 % belih dihurjev ni kazalo kliničnih znakov, pri ostalih 38,5% pa so bili izraženi predvsem nespecifični znaki kot so hitro utrujanje, kašljanje in abdominalno dihanje. Sočasno smo pri 26,7% belih dihurjih z obolenji srca med avskultacijo slišali srčni šum, pri zdravih belih dihurjih pa ga nismo slišali. Vrsto in jakost srčnih šumov, je zaradi majhnega srca belih dihurjev in visoke srčne frekvence težko določiti (2Van Zeeland in Schoemaker). Bolj specifičnih kliničnih znakov značilnih za obolenja srca (npr. cianotične sluznice, podaljšan ČPK, utripanje vene jugularis in drugo), ki je pogosto omenjena v literaturi (1Boonyapakorn, 2007, 2Van Zeeland in Schoemaker, 3Petrie Petrie in Morrissey, 16 Lewington, 2007) poleg srčnega šuma nismo opazili. Statistična obdelava podatkov je pokazala povezavo med obolenji srca in belimi dihurji z višjim srčnim utripom ($p=0,064$), vendar nekoliko nad mejo značilnosti. Povprečje srčnih utripov pri belih dihurjih brez obolenj srca (188/min) in belih dihurjih z obolenji srca (216/min) je znotraj referenčnih vrednosti 160-260 udarcev/min (2 Van Zeeland in Schoemaker), in le pri 1 dihurju s srčnim obolenjem sega srčni utrip izven mej normalnega, zato lahko rečemo, da frekvenca srčnega utripa ni pokazatelj srčnega obolenja. Nekaterim belim dihurjem nismo uspeli izmeriti srčnega utripa zaradi težje manipulacije.

Nadaljnja diagnostika, ki bi nas lahko usmerila k srčnim obolenjem je merjenje nekaterih parametrov v krvi. Idealno bi bilo, če bi lahko kri odvzeli neanesteziranemu belemu dihurju, vendar zaradi njihove živahne narave in zahtevne fiksacije velikokrat to ni bilo mogoče. Pri interpretaciji hemograma in biokemije moramo zato upoštevati vpliv anestetika izoflurana, ki zniža številne parametre. Pri belih dihurjih ima največji vpliv po 15 minutah anestezije in zmanjšuje procentni delež hematokrita, rdečih krvničk, koncentracijo hemoglobina ter PCT, v manjši meri tudi plazemskih proteinov ter belih krvničk (3Petrie Petrie in Morrissey, 51 Lawson in sod., 2006), kar smo ugotovili tudi v naši raziskavi.

Kongestivna odpoved srca lahko vpliva na nekatere krvne parametre, zvišajo se vrednosti levkocitov, ALT (zaradi jetrne kongestije), znižata pa se K in Na (53 Deepti in Yathiraj, 2015). V naši raziskavi je imelo povišane levkocite 5 belih dihurjev, eden od njih ni imel srčnih obolenj, trije pa so bili v srčnem popuščanju. Da bi lahko dokazovali povezavo med povišanimi levkociti in kongestivno odpovedjo srca bi potrebovali večji vzorec belih dihurjev. Raven glukoze je bila pri preiskovanih belih dihurjih pri večini znotraj referenčnih vrednosti, le pri

enem izmed njih je bila znižana. Hipoglikemijo je mogoče uvrstiti med diferencialne diagnoze poleg srčnih obolenj kot vzrok za hitrejšo utrujanje in posteriorno parezo pri belih dihurjih. Kljub temu, da s hemogramom in biokemijsko preiskavo krvi ne moremo direktno napovedati srčnih obolenj, so pa zelo koristne za ugotavljanje sočasnih bolezni pri belih dihurjih (3Petrie Petrie in Morrissey, 53 Deepti inYathiraj,2015).

Naslednja stopnja analize krvi je vrednotenje cTnI, ki ima številne značilnosti učinkovitega biomarkerja, kot so specifičnost za tkivo, visoka občutljivost, nizka koncentracija v krvi zdravih pacientov, zgodnje sproščanje in obstojnost v krvnem obtoku po poškodbi. Njegovo določanje je enostavno, obstajajo številni komercialni testi, ki zaznajo različne modifikacije troponina I in so visoko občutljivi (35 Apple in Collinson,2012, 36 Winter in sod., 2014; 38 Langhorn in sod., 2013). Komercialnih imunskih testov, ki bi določevali koncentracijo cTnI specifično pri belih dihurjih, ni opisanih. Pri naši raziskovalni nalogi smo se odločili za uporabo Abaxis i-STAT1 ročnega analizatorja, ki je po literaturnih priporočilih, primeren za analizo pri številnih vrstah sesalcev poleg tega pa ima lastnosti dobrega visoko občutljivega testa (27 Feltrer in sod., 2016). Pri belih dihurjih mejnih vrednosti za troponin I, pri katerih lahko sklepamo, da gre za obolenje srca še ni objavljenih. Vrednosti so opisane pri nekaterih drugih živalskih vrstah in sicer pri konju (0,00-0,06 ng/ml), psu (0,00-0,11 ng/ml), mački (0,00-0,09 ng/ml), drugih sesalcih (0,00-0,08 ng/ml) (27 Feltrer in sod., 2016), in pri laboratorijskih živalih (0,00-0,08 ng/ml) (31 O'Brien in sod., 2006).

Že sama opisna statistika nam jasno prikaže razlike v vrednosti troponina I pri belih dihurjih brez srčnih obolenj, kjer se vrednosti gibajo med 0,01 - 0,05 ng/ml, ter belimi dihurji s srčnimi obolenji z vrednostmi med 0,02-0,68 ng/ml. Z analizo troponinov smo ugotovili mejno značilne višje vrednosti cTnI ($p=0,073$, $\alpha=0,05$), pri belih dihurjih s srčnimi obolenji v primerjavi z belimi dihurji brez srčnih obolenj. Razlog za to je lahko majhnen vzorec, saj smo imeli podatke za cTnI le pri 9 belih dihurjih brez srčnih obolenj ter pri 15 dihurjih z obolenji srca. Izračunali smo, da se možnost obolenja ob zvišanju troponina I za 0.01 poveča za faktor 2,33. Višja kot je vrednost cTnI, večja je možnost, da ima beli dihur srčno obolenje. Mejna vrednost srčnega troponina I, ki smo jo izračunali optimalno glede na podatke, je 0,055 ng/ml. Verjetnost, da test ne napove bolezni zdravemu dihurju je 100% (lažno pozitivnih v naši raziskavi ni bilo). Pri

dihurjih z obolenji srca pa so imeli trije vrednost cTnI pod mejo in sicer smo pri enem izmerili vrednost 0,02 ng/ml ter pri dveh 0,04 ng/ml. Verjetnost da test napove srčno obolenje bolnemu dihurju, za mejo 0,055 ng/ml, je 80% (lažno negativni so bili 3 dihurji). Dva bela dihurja sta bila tik nad mejo s cTnI 0,06 ng/ml. Po literaturi za druge živalske vrste (27 Feltrer in sod., 2016, 31 O'Brien in sod., 2006) bi lahko tudi ta dva bela dihurja uvrstili v skupino brez srčnih obolenj, pri čemer bi se občutljivost testa zmanjšala. Razlogov za znižane vrednosti cTnI je lahko več. V krvi se pojavijo 3-6 ur po poškodbi srca, zato je možno, da smo pri pacientu 1 s cTnI 0,02ng/ml in hitrim napredovanjem srčne bolezni, krvi vzeli prekmalu (32 Al-Otaiby in sod., 2011). Literatura navaja, da metilprednisolon vpliva na znižanje vrednosti cTnI, kar bi lahko bil vzrok nizke koncentracije cTnI 0,04 ng/ml pri pacientu 5 (54 Liakopoulos in sod, 2007). Natančnega pojasnila zakaj je prišlo do znižanja cTnI pri drugih dveh belih dihurjih s srčnimi obolenji nimamo. Na znižane vrednosti lahko vplivajo avtoprotitelesa, ki zavirajo vezavo troponina na testno ploščo. Pojavljajo se zelo redko in po vsej verjetnosti nimajo praktičnega pomena (55 Bohner in sod., 1996).

Literatura v humani medicini in pri drugih živalskih vrstah opisuje predvsem lažno pozitivne rezultate (3 Petrie in Morrissey, 2006; 29 Babuin in Jaffe, 2005, 45 Orcutt, 2003). Na rezultate lahko vplivajo protitelesa (bakterijske infekcije, cepljenje, avtoimunska obolenja, kemoterapija, transfuzije krvi), ki lahko regairajo z imunskim testom. V našem primeru so najbolj verjetni dejavniki, ki bi lahko vplivali azotemija, toksini, sepsa in kemoterapija (3 Petrie in Morrissey, 2006; 29 Babuin in Jaffe, 45 Orcutt, 2003,). Zelo povišano vrednost sečnine so imeli trije beli dihurji (od 29,8 do 64,3 mmol/l). Že omenjeni beli dihurji so imeli vrednosti cTnI (od 0,38 do 0,68 ng/ml) višjo kot ostali beli dihurji s srčnimi obolenji, na kar je lahko vplivala azetomija. To povezavo je potrdilo več raziskav (45 Orcutt, 2003), ena izmed njih je opisala povišanje vrednosti cTnI za 70% v primeru azetomije (56 Porciello in sod., 2008).

Nekateri preiskovani beli dihurji s srčnimi obolenji so imeli v preteklosti okužbe z virusom influence, okužbo z enteričnim korona virusom, okužbo z *Giardia* spp. Omenjene bolezni lahko po literaturi iz humane medicine posredno ali neposredno povzročajo poškodbo srčne mišičnine in s tem vplivajo na zvišanje vrednosti cTnI (57 Robaei 2014, Autieri in sod, 2015,m59 Enkirch in Fonmessling, 2015). Pri interpretaciji rezultatov pa je potrebno upoštevati tudi starost belih dihurjev. Pri podganah opisujejo, da srce starejših živali izgubi 35% celotnega števila miocitov, kar je po vsej verjetnosti povezano z degenerativnimi spremembami v koronarnem žilnem

sistemu, zmanjšanju kapilarne gostote in posledično ishemične poškodbe (39 Oyama in Sisson, 2004). V naši raziskavi je korelacija med starostjo dihurjev in koncentracijo troponinov ____ .

Kadar rezultati i-STAT1 metode ne odražajo stanje pacienta, je lahko do napake prišlo pri odvzemu oz. skladiščenju vzorca (npr. uporaba odmrznjenega vzorca, pred testiranjem vzorec vsaj 15 sek rahlo mešamo). V našem primeru to ni mogoče, saj smo vedno uporabili svež vzorec, ki smo ga dovolj dolgo rahlo mešali. Prav tako lahko hemoliziran vzorec zmanjša učinkovitost alkalne fosfataze, kar vpliva na zmanjšano detekcijo cTnI. Do napak lahko pride tudi zaradi skladiščenja in uporabe testnih vložkov (shranjeno pri temperaturi 2-8°C, pred uporabo umerimo za 5 min, ne smemo jih izpostavljati temperaturi nad 30°C). Analizator moramo hraniti na temperaturi od -10 do 46°C. Napačen rezultat je lahko tudi posledica premajhnega vzorca ali uporaba napačne epruvete, prisotnost EDTA, oksalata ali citrata v epruveti s krvjo lahko znižajo vrednosti cTnI (60, 61).

S pomočjo rentgenologije, objektivne diagnostične metode za ugotavljanje povečanega srca, smo želeli na podlagi meritev srca v desnostranski in dorzoventralni projekciji ugotoviti povezanost med srčnimi obolenji pri belih dihurjih in povišanimi vrednostmi VHS. Meritve pri belih dihurjih brez srčnih obolenj (47,8%) so nam omogočile postavitev mejnih vrednosti, s katerimi smo primerjali vrednosti belih dihurjev s srčnimi obolenji (52,2%). Potrdili smo, da je povezava med prisotnostjo obolenj srca pri belih dihurjih in meritvami VHS v desnostranski poziciji statistično značilna (p vrednost=0,039), medtem ko z meritvami VHS v dorzoventralni projekciji ni značilne povezave ($p = 0,067$). To je lahko posledica premajhnega vzorca in slabše moči samega testa. Glede na literaturo (3 Petrie Petrie in Morrissey, 62 Gugliemini in sod., 2014) je VHS v ventrodorzalni projekciji diagnostično manj natančna, zaradi težje določitve meje srca. Ker podatka za dorzoventralno projekcijo nimamo lahko sklepamo, da zanjo velja podobno. Za določevanje specifičnosti in občutljivosti testov smo postavili mejne vrednosti na podlagi literature in sicer za RL-VHS 5,3-6,7 ter pri DV-VHS 5,4-7,6 (21 Onuma in sod., 2009). Vertebralni seštevek RL-VHS ima dobro specifičnost 91% in slabšo občutljivost 58%, podobno velja za DV-VHS, kjer je specifičnost 82% in občutljivost 63%. Predvsem RL-VHS, v manjši meri pa tudi DV-VHS, sta torej po naših rezultatih in tudi literaturi (3Petrie Petrie in Morrissey, 62 Gugliemini in sod., 2014) dobri diagnostični metodi, s katero pa ne moremo postaviti končne diagnoze, lahko pa nas usmeri v nadaljnjo primerno klinično obravnavo pacienta.

Raziskave v humani medicini navajajo pomembno korelacijo med povišanimi vrednostmi troponina I in koeficintom QTc pri akutnem koronarnem sindromu (46 Hravnak, 2009, 63 Fajvanshi in sod., 2017). To dokazuje, da QTc ni samo marker za električno disperzijo, temveč predstavlja celotno srčno funkcijo in ishemično poškodbo srca, zato je njegova vrednost višja pri bolnikih s srčnimi infarkti (63 Fajvanshi in sod., 2017, 46 Hravnak, 2009). Naredili smo primerjavo med vrednostmi QTc in dihurji z oz. brez obolenj srca, pri čemer je bila značilna povezava med spremenljivkama srednje močna ($p=0,011$). Na podlagi teh rezultatov sklepamo, da vrednost cTnI sovпада z vrednostmi QTc.

Pri vseh belih dihurjih smo končne diagnoze postavili z analizo ehokardiografskih parametrov, ki se razlikujejo glede na srčno obolenje (2 Van Zeeland in Schoemaker, 2016, 9 Wagner, 2009). Meritve pri belih dihurjih brez srčnih težav so nam služile kot referenčne vrednosti. Vse ehokardiografske parametre smo primerjali s koncentracijo cTnI. Med njimi ni bilo ugotovljene nobene korelacije. Pri psih opisujejo značilno korelacijo med cTnI in paramtrom LVID pri kardiomiopatijah in degeneraciji mitralne zaklopke, ter z parametrom LVW pri subaortni stenozi zaklopk (39 Oyama in Sisson, 2004).

Raziskave (3 Petrie Petrie in Morrissey, 64 Malakoff in sod., 2012) navajajo, da je najpogostejše srčno obolenje zaklopk, predvsem mitralne zaklopke, kar potrjujejo tudi naši rezultati. Največkrat se je pojavljala mitralna regurgitacija pri 6 belih dihurjih, sledita trikuspidalna regurgitacija in aortna insuficienca pri 5 belih dihurjih, ter pulmunalna in mitralna insuficienca pri 1 belem dihurju. Po pogostnosti pojavljanja v literaturi (3 Petrie Petrie in Morrissey, 64 Malakoff in sod., 2012) si sledita povečanje votlin prekatov in hipertrofija levega prekata, od motenj prevodnosti pa se najpogosteje pojavljata atrioventrikularni blok 3 in 2 stopnje. V naši raziskavi je imelo razširjene votline srca 7 belih dihurjev, hipertrofijo levega ventrikla pa 5 belih dihurjev, 1 beli dihur je imel sočasno razširjen še desni ventrikel, medtem ko je motnjo v prevodnosti, in sicer popolni AV blok, imel 1 beli dihur. Podatki glede dilatativne kardiomiopatije niso skladni. Določena literatura (64 Malakoff in sod., 2012) navaja, da se le-ta pojavlja redko, druga pa navaja, da je to pogosto obolenje pri belih dihurjih (3 Petrie Petrie in Morrissey, 9 Wagner, 2009). V naši raziskavi je imel takšno obolenje le 1 beli dihur.

Naša študija ima nekaj pomanjkljivosti. Najpomembnejša izmed njih je majhno število belih dihurjev, zlasti obolelih, kar je vplivalo na rezultate statistične analize podatkov. Morali bi izključiti vse bele dihurje, pri katerih bi lahko na vrednosti cTnI vplivali drugi dejavniki. Tako

bi izločili 3 dihurje s povišanimi vrednostmi sečnine. Ena izmed pomanjkljivosti je tudi, da skupine belih dihurjev niso bile uravnotežene glede starosti. Le ta namreč vpliva na koncentracijo cTnI.

V prihodnosti bi bilo zelo zanimivo ugotoviti aminokislinsko zaporedje cTnI v krvi belega dihurja. Z njegovim poznavanjem bi lahko določili primernost imunološkega testa.

6 SKLEPI

Na osnovi rezultatov naše raziskovalne naloge smo prišli do naslednjih sklepov:

- Z i-STAT1 ročnim analizatorjem lahko hitro, enostavno in učinkovito določimo vsebnost cTnI.
- Določanje vrednosti cTnI lahko uporabljamo kot dobro diagnostično metodo za ugotavljanje srčnih obolenj pri belih dihurjih.
- Izmerjena vrednost cTnI je bila pri večini posameznih belih dihurjih s srčnimi obolenji višja kot pri belih dihurjih brez obolenj srca. Zato lahko sklepamo, da povezava med zdravstvenim stanjem srca belih dihurjev in vrednostjo cTnI obstaja.
- Beli dihurji s srčnimi obolenji so imeli značilno višje vrednosti RL-VHS, kot beli dihurji brez bolezni srca.
- Beli dihurji s srčnimi obolenji so imeli mejno značilne višje vrednosti DV-VHS, kot beli dihurji brez bolezni srca. Zaradi zabrisane srčne silhuete na RTG sliki smo imeli težave pri določitvi meje in posledično nismo mogli natančno izmeriti velikosti srca.
- Srčna obolenja pri belih dihurjih se pogosteje pojavljajo pri starejših belih dihurjih, kot pri mlajših (povprečna starost bolnih je bila 6,3 let, pri zdravih pa 3,7).
- Povezava med cTnI vrednostmi in posameznimi ehokardiografskimi parametri niso statistično značilne. To je lahko posledica premajnega vzorca za tako veliko število primerjav.
- Ugotovili smo srednje močno povezavo med vrednostmi cTnI in QTc vrednostmi.

7 ZAHVALA

8 LITERATURA

1. Boonyapakorn C. Cardiology examinations in ferrets with and without heart disease. Berlin: Freie Universität Berlin, Klinik und Poliklinik fuer kleine Haustiere des Fachbereiches Veterinaermedizin, 2007, Doktorska disertacija
2. Van Zeeland YRA, Schoemaker NJ. Disorders of the cardiovascular system. In: Johnson-Delaney CA. Ferret medicine and surgery. Boca Raton, CRC Press, 2016: 127 – 157
3. Petrie JP, Morrissey JK. Cardiovascular and other disease. In: Qusenberry KE. Carpenter JW. Ferrets, rabbits and rodents: clinical medicine and surgery. 2nd ed. St.Louis: MO, Saunders Company, 2006: 58-71
4. Di Girolamo N, Critelli M, Zeyen U, Selleri P. Ventricular septal defect in a ferret (*Mustela putorius furo*). J Small Anim Pract 2012; 53 (9): 549-553
5. Van Schaik-Gerritsen K, Schoemaker NJ, Kik MJL, Beijerink NJ. Atrial septal defect in a ferret (*Mustela putorius furo*). Journal of Exotic Pet Medicine 2013; 22: 70-75
[https://www.exoticpetmedicine.com/article/S1557-5063\(12\)00204-2/pdf](https://www.exoticpetmedicine.com/article/S1557-5063(12)00204-2/pdf) (27.5.2018)
6. Dias S, Planellas M, Canturri A, Martorell J. Extreme tetralogy of fallot with polycythemia in a ferret (*Mustela putorius furo*). Top Companion Anim Med 2017; 32:80-85
7. Williams JG, Graham JE, Laste NJ, Malakoff RL. Tetralogy of fallot in a young ferret (*Mustela putorius furo*). Journal of Exotic Pet Medicine 2011; 20:232-236
8. Laniesse D, Hébert J, Larrat S, Hélié P, Pouleur-Larrat B, Belanger MC. Tetralogy of fallot in a 6-year-old albino ferret (*Mustela putorius furo*). Can Vet J 2014; 55:456-461
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3992306/> (27.5.2018)
9. Wagner RA. Ferret Cardiology. Vet Clin Exot Anim 2009; 12: 115-134

10. McEwan JD. Canine dilated cardiomyopathy 2. Pathophysiology and treatment. In Practice 2000; 22:620-628
11. Stamoulis ME. Cardiac disease in ferrets. Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine 1995; 4 (1): 43-48
12. Malakoff RL, Laste NJ, Orcutt CJ. Echocardiographic and electrocardiographic findings in client-owned ferrets: 95 cases (1994-2009). J Am Vet Med Assoc 2012; 241 (11): 1484-1489
13. Ware WA. Cardiovascular disease in small animal medicine. London: Manson Publishing, 2007:227-262
14. Powers VL. Evaluation and Management of Bradyarrhythmias in the Domestic Ferret. In: Antinoff N, Barron H, eds. AAV Pre-conference program: The cycle of avian care and AEMV scientific program in conjunction with the 32nd annual AVV conference and expo with AEMV. Seattle, Washington: Association of Avian Veterinarians, 2011: 115-123
15. Azarbal A, LeWinter MM. Pericardial effusion. Cardiol Clin 2017; 35:515-524
16. Lewington JH. Ferret husbandry, medicine and surgery. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 2007
17. Sanchez-Migallon Guzman D, Mayer J, Melidone R, McCarthy RJ, McCobb E, Kavirayani A, et al. Pacemaker implantation in a ferret (*Mustela putorius furo*) with third-degree atrioventricular block. Vet Clin North Am Exot Anim Pract 2006; 9:677-687
18. Avallone G, Forlani A, Tecilla M, Riccardi E, Belluco S, Santagostino SF, et al. Neoplastic diseases in the domestic ferret (*Mustela putorius furo*) in Italy: classification and tissue distribution of 856 cases (200-2010). BMC Vet Res. 2016; 12:275 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5139086/> (31.5.2018)

19. Chetboul V. Advanced Techniques in Echocardiography in Small Animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2010; 40: 529 – 543
20. Dudás-Györki Z, Szabó Z, Manczur F, Vörös K. Echocardiographic and electrocardiographic examination of clinically healthy, conscious ferrets. *J Small Anim Pract* 2011; 52: 18-25
21. Onuma M, Kondo H, Ono S, Ueki M, Shibuya H, Sato T. Radiographic measurement of cardiac size in 64 ferrets. *J Vet Med Sci* 2009; 71 (3):355-358
22. Stepien RL, Benson KG, Forrest LJ. Radiographic measurement of cardiac size in normal ferrets. *Vet Radiol Ultrasound* 1999; 40(6):606-610
23. Buchanan JW, Büchler J. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. *J Am Vet Med Assoc* 1995; 206(2):194-199
24. Gugliemini C, Baron Toaldo M, Poser H, et al. Diagnostic accuracy of the vertebral heart score and other radiographic indices in the detection of cardiac enlargement in cats with different cardiac disorders. *J Feline Med Surg* 2014; 16(10):812-825
25. Oyama MA, Kraus MS, Gelzer AR. Rapid review of ECG interpretation in small animal practice. CRC Press, Taylor & Francis Group. Missouri: Saunders, 2008: 17-63
26. Mair J, Jaffe A, Apple F, Lindahl B. Cardiac biomarkers. *Dis Markers*. 2015; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4417565/> (31.5.2018)
27. Feltrer Y, Strike T, Routh A, Gaze D, Shave R. Point-of-care cardiac troponin I in non-domestic species: A feasibility study. *JZAR* 2016; 4(2): 99-103
28. Eggers KM, Lindahl B. Application of Cardiac Troponin in Cardiovascular Diseases Other Than Acute Coronary Syndrome. *Clin Chem* 2017; 63 (1): 223 – 235

29. Babuin L, Jaffe AS. Troponin: The biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ* 2005; 173(10): 1191–1202
30. Alquézar-Arbé A, Sionis A, Ordoñez-Llanos J. Cardiac troponins: 25 years on th stage and still improving their clinical value. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2017; 54: 551 – 571
31. O'Brien PJ, Smith DEC, Knetchel TJ, Marchark MA, Pruiimboom-Bres I, Brees DJ, et all. Cardiac troponin I is a sensitive, specific biomarker od cardiac injury in laboratory animals. *Lab Anim* 2006; 40:153
32. Al-Otaiby AM, Al-Amri SH, Al-Moghairi MA. The clinical significance of cardiac troponins in medical practice. *Journal of the Saudi Heart Association* 2011; 23, 3-11
33. Liu X, Zhang L, Pacciulli D, et al. Restrictive cardiomyopathy caused by troponin mutations: application of disease animal models in transaltional studies. *Front Physiol* 2016; 7: 629
34. Langhorn R, Willesen JL. Cardiac Troponin in Dogs and Cats. *J Vet Intern Med* 2016; 30(1): 36 – 50
35. Apple FS, Collinson PO. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2012; 58(1): 54 – 61
36. Winter RL, Saunders BA, Gordon SG, et al. Analytical validation and clinical evaluation of a commercially available high-sesityivity immunoassay for the measurement of troponin I in humans for use in dog. *J Vet Cardiol* 2014; 16: 81 – 89
37. Apple SF, Murakami MM, Ler R, Walker D, York M. Analytical characteristic odf commercial cardiac troponin I and T immunoassays in serum from rats, dogs and monkeys with induced acute myocardial injury. *Clin Chem* 2008; 54(12): 1982 – 1989

38. Langhorn R, Willesen JL, Tarnow I, Kjelgaard-Hansen M. Evaluation of a high-sensitivity assay for measurement of canine and feline serum cardiac troponin I. *Vet Clin Pathol* 2013; 42: 490-498
39. Oyama MA, Sisson DD. Cardiac troponin-I concentration in dogs with cardiac disease. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 831 – 839
40. Tharwat M, Al-Sobayil F, Buczinski S. Influence of racing on the serum concentrations of the cardiac biomarkers troponin I and creatine kinase myocardial band (CK-MB) in racing greyhounds. *Vet J* 2013; 197 (3): 900-902
41. Verbiest T, Binst D, Waelbers T, Coppieters E, Polis I. Perioperative changes in cardiac troponin I concentrations in dogs. *Res Vet Sci.* 2013; 94: 446-448
42. Blanck JJT, Wheeler MD. Mechanisms of anesthetic action in skeletal, cardiac and smooth muscle. *Proceedings of the mechanisms of anesthetic action in muscle '90 symposium.* Plenum press, New York 1991, str. 97 -190
43. Kilic N, Koxaci LD, Kibar B, Sen ZB et al. The Arrival Effect(s) of Long-Term Anaesthesia Induced by Isoflurane, Sevoflurane, Propofol-Fentanyl, Medetomidin-Midazolam-Ketamine or Xylazine-Ketamine Combinations on the Acute Phase Proteins and Cardiac Troponins Levels in Rabbits. *Adnan menderes university scientific research foundation* 2017; number 1, vol. 32
44. Evans AT, Springsteen KK. Anesthesia of ferrets. *Seminars in avian and exotic pet medicine.* 1998; No 1, Vol 7, str. 48 – 52
45. Orcutt OJ. Ferret urogenital diseases. *Avian and exotic pet medicine*, 2003; No 1, Vol. 6, s 113 - 138
46. Hravnak M, Frangiskakis M, Crago EA. Elevated Cardiac Troponin I and Relationship to Persistence of Electrocardiographic and Echocardiographic Abnormalities After

Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. American heart association inc 2009, 40: str. 3478- 3484

47. Connolly DJ, Magalhaes RJ, Syme HM, Boswood A, Fuentes VL, Chu L, et. al. Circulating natriuretic peptides in cats with heart disease. J Vet Intern Med 2008; 22: 96-105
48. Greco DS, Biller B, Van Liew CH. Measurement of plasma atrial natriuretic peptide as an indicator of prognosis in dogs with cardiac disease. Can Vet J 2003; 44: 293-297
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC372246/> (31.5.2018)
49. Tonomura Y, Matsushima S, Kashiwagi E, Fujisawa K, Takagi S, Nishimura Y, et.al. Biomarker panel of cardiac and skeletal muscle troponins, fatty acid binding protein 3 and myosin light chain 3 for the accurate diagnosis of cardiotoxicity and musculoskeletal toxicity in rats. Toxicology 2012; 302:179-189
50. McLean AS, Huang SJ. Cardiac biomarkers in the intensive care unit. Ann Intensive Care. 2012; 2:8, 11str.
51. Lawson AK, Lichtenberger M, Day T, Ko J, Kirby R. Comparison of sevoflurane and isoflurane in domestic ferrets (*Mustela putorius furo*). Vet Ther 2006; 7:207 – 2012
52. Deckardt K, Weber I, Kaspers U, Hellwig J, Tennekens H, Ravenzwaay van B. The effects of inhalation anaesthetics on common clinical pathology parameters in laboratory rats. Food Chem Toxicol 2007; 45: 1709 – 1718
53. Deepti BR, Yathiraj S. Hematological and biochemical variables in congestive heart failure in dogs. International Journal of Science, Environment and Technology, 2015; 4(3): 836 – 840
54. Liacopoulos OJ, Schimtto JD, Kazmaier S, et al. Cardiopulmonary and systemic effects of methylprednisolone in patients undergoing cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2007; 84: 110 – 119

55. Bohner J, von Pape KW, Hannes W, Stegmann T. False-negative immunoassay results for cardiac troponin I probably due to circulating troponin I autoantibodies. Clin Chem 1996; 42: 2046
56. Porciello F, Rishniw M, Herndon WE, Biretoni F, Antognoni MT, Simpson KW. Cardiac troponin I is elevated in dogs and cats with azotaemia renal failure and in dogs with non-cardiac systemic disease. Aust Vet J 2008; 86 (10): 390 – 394
57. Robaei D, Wo-Robaei L, Bewes T, Terkasher B, Pitney M. Myocarditis in association with Giardia intestinalis infection. Int J Cardiol 2014; 177: 142 – 144
58. Autieri CR, Miller CL, Scott KE, et al. Systemic coronaciral disease in 5 ferrets. Comp Med 2015; 65(6): 508 – 516
59. Enkirch T, von Messling V. Ferret models of viral pathogenesis. Virology 2015; 479 – 480: 259 – 270
60. Vet scan i.STAT 1 user guide. Abbott point of care. USA. 2014
61. Emergo Europe. I-STAT 1 user guide. Abbot point of care inc. USA, Netherlands. 2012
62. Gugliemini C, Baron Toaldo M, Poser H, et al. Diagnostic accuracy of the vertebral heart score and other radiographic indices in the detection of cardiac enlargement in cats with different cardiac disorders. J Feline Med Surg 2014; 16(10):812-825
63. Rajvanshi S, Nath R, Kumar M, Gupta A, Pandit N. Correlation on corrected QT interval with quantitative cardiac troponin-I levels and its prognostic role in Non-ST-elevation myocardial infarction. Int J Cardiol 2017; 240: 55 – 59

64. Malakoff RL, Laste NJ, Orcutt CJ. Echocardiographic and electrocardiographic findings in client-owned ferrets: 95 cases (1994-2009). J Am Vet Med Assoc. 2012; 241 (11): 1484-1489

Tabela 13: Hemogram belih dihurjev brez bolezni srca

Table 13: Haemogram of healthy ferrets

Hemogram belih dihurjev brez bolezni srca											
	1	2	4	8	9	12	13	14	18	21	22
WBC 10³/μl	6.66	6.93	5.18	4.49	3.73	6.42	4.38	12.63	6.57	5	5.72
LYM 10³/μl	2.32	3.06	2.14	1.24	0.19	1.77	1.41	0.45	3.74	2.18	1.47
MON 10³/μl	0.05	0.05	1	0.51	0.35	0.05	0.23	0.95	0.04	0.43	0.5
NEU 10³/μl	4.3	3.82	1.79	2.75	3.19	4.6	2.74	11.23	2.79	2.39	3.67
LYM%	34.7	44.1	41.3	27.6	5	27.6	32.2	3.6	56.9	43.6	25.7
MON%	0.7	0.7	19.3	11.3	9.4	0.8	5.2	7.5	0.6	8.7	10.1
NEU%	64.5	55.2	34.5	61.1	85.6	71.7	62.5	88.9	42.4	47.8	64.2
RBC 10⁶/μl	7.4	7.15	8.46	9.15	6.71	6.95	7.61	7.03	6.88	7.52	7.04
HGB g/dl	11	11.1	13.9	13.6	11.1	9.2	12	10.4	10.4	10.7	11.9
HCT%	34.75	34.22	41	43.04	32.4	30.27	37.44	33.25	33.35	35.88	37.55
MCV fl	47	48	48.1	47	48	44	49	47	48	48	48
MCH pg	14.8	15.5	16.5	14.9	16.5	13.2	15.8	14.8	15	14.2	15.2
MCHC g/dl	31.6	32.5	34.2	31.6	34.2	30.3	32.1	31.3	31	29.8	31.6
RDWc%	16.9	17.7	13.5	18.6	17.2	17.8	17.2	16.9	17.2	17.7	17.2
PLT 10³/μl	590	638	368	558	397	312	624	775	465	369	444
PCT%	0.56	0.67	0.31	0.55	0.4	0.26	0.57	0.8	0.4	0.41	0.41
MPV fl	9.5	10.5	8.3	9.9	10	8.5	9.1	10.3	8.6	11.1	0.3
PDWc%	37.2	37.4		39.8	38.4	35.2	35.8	38.1	34.5	41	36.6

Legenda: WBC – bela krvna slika, LYM – limfociti, MON – monociti, NEU – nevtrofilni granulocit, RBC – rdeča krvna slika, HGB – hemoglobin, HCT – hematokrit, MCV – povprečni volumen eritrocitov, MCH – povprečna količina hemoglobina v eritrocitih, MCHC – povprečna koncentracija hemoglobina v eritrocitih, RDWc –

koeficient variacije volumna eritrocitov, PLT- trombociti, PCT – trombokrit, MPV – povprečen volumen trombocita, PDWc – koeficient variacije volumna trombocita

Legend: WBC – white blood cells, LYM – lymphocytes, MON – monocytes, NEU – neutrophilic granulocytes, RBC – red blood cells, HGB – hemoglobin, HCT – hematocrit, MCV – mean corpuscular volume, MCH – mean corpuscular haemoglobin, MCHC – mean corpuscular haemoglobin concentration, RDWc – red cell distribution width, PLT – platelet, PCT – plateletcrit, MPV – mean platelet volume, PDWc – platelet distribution width

Tabela 14: Biokemijska preizkava krvi zdravih dihurjev

Table 14: Biochemical blood analysis of healthy ferrets

Nekateri biokemijski parametri pri belih dihurjih brez bolezni srca											
	1	2	4	8	9	12	13	14	18	21	22
ALB g/l	40	41	41	42	40	33	37	37	39	39	36
ALP u/l	24	32	31	23	26	37	22	41	12	35	59
ALT u/l	132	67	74	100	68	92	80	471	90	164	209
AMY u/l	5	20	14	14	22	20	21	19	9	18	23
TBIL umol/l	4	6	4	5	5	5	5	5	6	5	5
BUN mmol/l	6.9	13	6.3	13.4	9.9	9	12.1	7.7	11.9	8.4	12
CA mmol/l	2.5	2.33	2.39	2.44	2.39	2.29	2.37	2.41	2.57	2.32	2.46
PHOS mmol/l	2.94	2.99	1.33	3.09	3.42	2.87	2.67	3.02	4.03	2.83	2.43
CRE umol/l	55	38	49	82	67	65	57	53	104	45	62
GLU mmol/l	7	6.5	7.3	9	4.2	6.3	6.5	6.8	7.8	7.8	4.1
NA+ mmol/l	149	148	145	149	156	149	148	149	147	144	143
K+ mmol/l	4.6	5.1	4.8	6.6	5	6.1	5.2	5.4	5.6	6.2	5.6
TP g/l	53	55	60	59	61	65	51	65	54	56	63
GLOB g/l	13	14	19	16	21	32	14	28	15	17	26

Legenda: ALB – albumini, ALP – alkalna fosfataza, ALT – alanin aminotransferaza, AMY – amilaza, TBIL – skupni bilirubin, BUN – dušik sečnine v krvi, CA – kalcij, PHOS – fosfor, CRE – kreatinin, GLU – glukoza, NA - natrij, K – kalij, GLOB – globulini

Legend: ALB – albumin, ALP – alkaline phosphatase, ALT – alanine aminotransferase, AMY – amylase, TBIL – total bilirubin, BUN – blood urea nitrogen, CA – calcium, PHOS - phosphorus, CRE – creatinine, GLU – glucose, NA - sodium, K – potassium, GLOB – globulin

Hemogram belih dihurjev s srčnimi obolenji															
	7	11	15	16	24	25	5	6	17	19	20	26	27	28	29
WBC 10³/μl	10.48	14.09	22.09	5.44	5.75	10.69	4.76	7.15	5.41	2.92	7.14	5.25	4.05	8.06	4.95
LYM 10³/μl	2.25	5.18	13.81	0.69	0.55	2.02	1.59	2.51	1.32	1.11	0.07	1.25	1.53	1.76	0.35
MON 10³/μl	1.22	1.65	1.38	0.31	0.65	0.82	0.57	0.32	0.55	0.14	0.63	0.04	0.47	0.31	0.26
NEU 10³/μl	7	7.27	6.9	4.44	4.55	7.85	2.59	4.32	3.53	1.67	6.44	3.96	2.05	5.99	4.34
LY%	21.4	36.7	62.5	12.7	9.5	18.9	33.5	35.1	24.5	37.9	1	23.9	37.8	21.8	7
MO%	11.7	11.7	6.2	5.7	11.4	7.7	12.1	4.5	10.2	4.8	8.9	0.8	11.6	3.9	5.4
NE%	66.9	51.6	31.2	81.6	79.1	73.4	54.5	60.4	65.4	57.3	90.1	75.3	50.7	74.3	87.6
RBC 10⁶/μl	8.97	6.86	5.06	6.54	9.93	6.77	4.78	6.2	9.06	8.47	8.19	6.97	6.86	7.09	4.47
HGB g/dl	13.8	9.3	8.5	11.9	16.4	9.9	6.9	9.2	13.3	13.3	13.5	10.8	10.8	11.3	7.7
HCT%	41.7	30.83	26.36	33.65	46.82	31.52	22.65	29.23	41.84	40.21	41.99	34.97	33.97	34.83	22.06
MCV fl	46	45	52	51	47	47	47	47	46	47	51	50	50	49	49
MCH pg	15.4	13.5	16.9	18.2	16.6	14.6	14.4	14.9	14.7		16.4	15.8	15.7	15.9	17.2
MCHC g/dl	33.1	30.1	32.4	35.4	35.1	31.4	30.5	31.6	31.9		32	30.8	31.7	32.4	34.8
RDWc %	17.2	17.2	18.1	17.1	17.2	16.6	15.6	18.1	17.8	18.9	18.7	15.8	16.3	17.1	17.9
PLT 10³/μl	400	303	183	416	482	330	229	87	467	66	261	459	333	483	36-
PCT%	0.44	0.29	0.17	0.4	0.44	0.34	0.23	0.09	0.49	0.1	0.2	0.44	0.34	0.49	0.03
MPV fl	10.6	9.7	9.5	9.6	9.2	10.3	10	10	10.4	17.4	7.8	9.5	10.1	10.1	7.5
PDWc %	40	38.8	36.6	36.8	37.4	40.9	38.4	38.9	39.4	11.5	34.6	36.6	37.4	39	35.3

Tabela 15: Hemogram dihurjev s srčnimi obolenji

Table 15: Haemogram of ferrets with heart disease

Legenda: WBC – bela krvna slika, LYM – limfociti, MON – monociti, NEU – nevtrofilni granulocit, RBC – rdeča krvna slika, HGB – hemoglobin, HCT – hematokrit, MCV – povprečni volumen eritrocitov, MCH – povprečna količina hemoglobina v eritrocitih, MCHC – povprečna koncentracija hemoglobina v eritrocitih, RDWc – koeficient variacije volumna eritrocitov, PLT- trombociti, PCT – trombokrit, MPV – povprečen volumen trombocita, PDWc – koeficient variacije volumna trombocita

Legend: WBC – white blood cells, LYM – lymphocytes, MON – monocytes, NEU – neutrophilic granulocytes, RBC – red blood cells, HGB – hemoglobin, HCT – hematocrit, MCV – mean corpuscular volume, MCH – mean corpuscular haemoglobin, MCHC – mean corpuscular haemoglobin concentration, RDWc – red cell distribution width, PLT – platelet, PCT – platelecrit, MPV – mean platelet volume, PDWc – platelet distribution width

Tabela 16: Biokemijska preizkava krvi belih dihurjev s srčnimi obolenji

Table: Biochemical blood analysis of ferrets with heart disease

Nekateri biokemijski parametri pri belih dihurjih s srčnimi obolenji															
	7	11	15	16	24	25	5	6	17	19	20	26	27	28	29
ALB g/l	33	39	32	34	45	33	33	44	38	39	47	39	34	38	49
ALP u/l	15	23	9	39	32	28	47	24	28	109	37	13	12	22	94
ALT u/l	74	91	38	147	101	75	89	103	159	769	178	70	115	61	198
AMY u/l	14	25	15	28	15	13	30	16	17	140	24	18	21	32	27
TBIL umol/l	6	4	5	5	4	4	5	5	6	5	5	4	5	4	12
BUN mmol/l	11.5	12.5	4.7	16.4	6.6	10.9	29.8	10.4	6.2	6.2	47.4	11.3	8	9	64.3
CA mmol/l	2.43	2.32	2.26	2.52	2.35	2.32	2.28	2.51	2.36	2.45	2.51	2.5	2.18	2.5	2.34
PHOS mmol/l	3.11	3.58	3.81	3.69	2.78	3.3	4.11	4.28	3.2	2.79	>6,46	3.44	2.57	3.92	5.78
CRE umol/l	64	65	81	90	45	92	102	95	75	52	75	76	23	112	194
GLU mmol/l	6.7	5.5	6.4	6	2	4.8	7.3	6.2	4.4	4.4	8.6	6	5.6	13.1	28.7
NA+ mmol/l	150	148	145	146	144	148	154	153	151	148	151	149	144	147	148
K+ mmol/l	6.8	7.6	6.6	7.3	4.6	6.5	5.6	7.2	5.2	6.7	5.6	6.9	5.5	7.9	7.4
TP g/l	54	59	45	56	55	57	51	64	51	61	72	55	49	61	68
GLOBg/l	21	20	13	22	9	23	17	20	13	22	26	16	16	23	18

Legenda: ALB – albumini, ALP – alkalna fosfataza, ALT – alanin aminotransferaza, AMY – amilaza, TBIL – skupni bilirubin, BUN – dušik sečnine v krvi, CA – kalcij, PHOS – fosfor, CRE – kreatinin, GLU – glukoza, NA – natrij, K – kalij, GLOB – globulini

Legend: ALB – albumin, ALP – alkaline phosphatase, ALT – alanine aminotransferase, AMY – amylase, TBIL – total bilirubin, BUN – blood urea nitrogen, CA – calcium, PHOS – phosphorus, CRE – creatinine, GLU – glucose, NA – sodium, K – potassium, GLOB – globulin