Kardiyovasküler Hastalık Modelleri

Models of Cardiovascular Disease

Neşe Torun¹, Gülay Durmuş Altun²

¹Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Nükleer Tıp Kliniği, Adana, Türkiye

²Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Öz

Kardiyovasküler hastalıklar dünya genelinde mortalitenin ve morbiditenin önde gelen nedenidir ve küresel sağlık yükünün büyük kısmını oluşturmaktadır. Erken tanı ve tedavi hastalıkların seyrinde önemli olduğundan, tanı ve tedavi alternatiflerini geliştirmek üzere çok sayıda klinik öncesi çalışma yapılmaktadır. Preklinik çalışmalarda, cerrahi yöntemler, ya da kardiyovasküler sisteme toksik ajanlar ile küçük veya büyük hayvanlar kullanılarak kardiyovasküler modeller oluşturulmaktadır. Görüntüleme bu modellerin vazgeçilmezidir. Hayvan modellerini görüntüleme, biyolojik yapıyı değerlendirmek için *in vivo* invazif olmayan bir yol sağlar, görüntülemeye sintigrafik yöntemler ve pozitron emisyon tomografi sıklıkla kullanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kardiyovasküler hastalıklar, hayvan modelleri, görüntüleme

Abstract

Cardiovascular diseases are the leading causes of mortality and morbidity worldwide and account for the substantial proportion of global health burden. Since early diagnosis and treatment are important in disease course, numerous pre-clinical studies are being conducted to develop diagnostic and therapeutic alternatives. In preclinical studies, small or large animal models of cardiovascular diseases are created using surgical methods or toxic agents to the cardiovascular system. Imaging is essential in these models. Imaging of animal models provides a non-invasive way of evaluating the biological structure *in vivo* with scintigraphic methods and positron emission tomography being used often.

Keywords: Cardiovascular diseases, animal models, imaging

Giriş

Kardiyovasküler (KDV) hastalıklar mortalitenin ve morbiditenin önde gelen nedenidir ve küresel sağlık yükünün büyük kısmını oluşturmaktadır. Miyokard infarktüsü (Mİ) sıklıkla aterosklerotik plak ve sonrasında trombüs oluşumu ile koroner damarların oklüzyonuna bağlı uzamış iskemik (>20 min) sonucu kalp dokusunun ölümüdür (1). Akut veya tekrarlayan Mİ, uzun süreli hipertansiyon, kapak hastalığı, onkolojik hastalıkların tedavisine bağlı toksite ya da kardiyomiyopatiye bağlı kalp yetmezliği gelişebilir. Erken tanı ve tedavi KDV hastalıkların seyrinde oldukça önemlidir.

Elektrokardiyografi, üç boyutlu ekokardiyografi, miyokard perfüzyon sintigrafisi ve diğer stres testleri, çok kesitli bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans

(MR) KDV sistemi ayrıntılı değerlendirmeye izin verir. Bu yöntemler koroner arter stenozu, kardiyak dilatasyon ve hipertrofi, aritmiler, perfüzyon defektleri, bozulmuş kontraktıl fonksiyon gibi morfolojik ve/veya fonksiyonel bilgi verir. Ancak ilgili hastalıkların altında yatan hücresel nedenlerini ve moleküler patofizyolojisini değerlendiremez. Öte yandan genetik tarama, transgenik hayvan modellerinin geliştirilmesi ve uygulanması ile KDV hastalıkların moleküler temeline dair önemli yeni bilgiler elde edilmiştir (2).

Görüntüleme klinik uygulamanın vazgeçilmezidir. Klinikteki yerine ek olarak, deney hayvanlarında görüntüleme, biyolojik yapıyı değerlendirmek için *in vivo* invazif olmayan bir yol sağlar, normal ve hastalıklı dokular üzerinde kantitatif, uzaysal ve zamansal olarak indekslenmiş bilgiler verir. En önemlisi, invaziv olmaması

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Neşe Torun, Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Nükleer Tıp Kliniği, Adana, Türkiye

E-posta: ntorun@hotmai.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-5597-676X

©Telif Hakkı 2019 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

nedeniyle, görüntüleme, başlangıçtan itibaren, hastalık sürecinin tüm doğal seyrini değerlendirmeye, tedavinin ya da diğer müdahalelerin etkinliğinin izlenmesine olanak sağlar. Hayvan modellerinde oluşturulacak hastalığın mutlaka insanda gözlenen hastalığın fonksiyonel ve yapısal özelliklerine yakın benzerlik göstermesi gerekmektedir. Hastalıkların etiyojisi, oluşturulacak hayvan modellerinin en önemli ipuçlarını taşımaktadır (3).

Kardiyovasküler Modeller

KDV hastalıkları değerlendirmede küçük kemiriciler (sıçan, fare, tavşan) ve büyük hayvan modelleri (köpek, domuz, koyun) kullanılmaktadır.

KDV hastalıkları modellemede bazı avantajlarından dolayı sıçanlar en çok tercih edilen hayvan modelidir. Barınacak yer ve bakımları büyük hayvanlara göre ucuzdur ve istatistiksel analiz açısından daha fazla sayıda denek kullanımına fırsatı tanır. Sıçanların kardiyak fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi, açık kalp ameliyat prosedürünün geliştirilmesi farelere kıyasla daha kolaydır. Ayrıca sıçanların kalp kütlesi fare kalp kütlesine oranla 10 kat daha fazladır bu da postmortem histolojik ve moleküler değerlendirmede kolaylık sağlar. Sıçan modelleri kalp hastalıklarının tedavisi için potansiyel yeni farmakolojik ya da moleküler ajanların keşfi için kullanılırken, fare modelleri önemli gen ya da protein hedeflemeleri ile moleküler veya farmakolojik tedavi yollarının keşfinde kullanılmaktadır (3,4).

KDV biyolojinin moleküler ve hücresel özellikleri küçük hayvan modelleri özellikle de fare modelleri ile açığa çıkarılmıştır. Ancak fareler ile insanlar arasında kalp açısından önemli karakteristik farklılıklar olduğu bilinmektedir. Bu nedenle büyük hayvan modelleri, özellikle de insanla olan fizyolojik yakınlıklarından, fonksiyon ve anatomik benzerliklerinden dolayı önemli bir yer tutmaktadır (5,6,7).

MI ve Kalp Yetmezliği Modelleri

KDV kaynaklı ölümlerin en sık nedeni koroner kalp hastalıklarıdır. Tanı ve tedavideki gelişmeler akut koroner sendromlu ve Mİ'li hastaların hayatta kalmasını sağlamakta ancak, bu hastalarda kalp yetmezliğinin (KY) ilerlemesi kaçınılmaz bir şekilde devam etmektedir. Koroner kalp hastalıklarına bağlı KY'nin engellenmesi ve daha efektif bir şekilde yönetilmesi için bu hastalıkların zemininde yatan patofizyolojik mekanizmaların anlaşılması ve bunların doğrultusunda yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle de hayvan modelleri kullanılmaktadır.

Akut ve kronik Mİ modelleri cerrahi veya farmakolojik olarak oluşturulabilir.

Cerrahi Mİ Modelleri: Koroner arter ligasyonu (bağlama), kriyonekrozis yöntemi, koroner arter embolizasyonu, hidrolik occluder ve ameroid konstriktör, Coiling/Gelfoam yöntemi, koterizasyon yöntemleri cerrahi Mİ modellerinde kullanılmaktadır (3,8).

Mİ İndüklemesi: İsoproterenol, adriamisin (doksarubusin) gibi kardiyak toksite oluşturan ajanlar Mİ'yi indüklemeye kullanılmaktadır (3). İsoproterenol, sentetik bir sempatomimetik katekolamindir. Yapı olarak adrenaline çok benzemekle beraber sadece β_1 ve β_2 reseptörlerini uyarır ve α reseptörlerini hiç etkilemez. Sıçanlarda deneysel olarak Mİ oluşturmak için ilk ve yaygın olarak kullanılan ajandır (9,10). İsoproterenol, kalp kasının infarktüs benzeri nekrozuna neden olur (Resim 1). Bu nekroz membran geçirgenliğinin değişmesine yol açarak miyokard membran bütünlüğünün ve fonksiyonunun kaybına yol açar. İsoproterenol tarafından oluşturulan Mİ sonrası sıçan kalbinde oluşan patofizyolojik değişiklikler, insanlarda Mİ sonrası oluşan değişikliklere benzerlik göstermektedir (11,12).

Resim 1. İsoproterenol, deneysel olarak Mİ oluşturulmuş miyokard dokusu. ISO uygulanmasından 15 gün sonra sakrifiye edilerek kalp dokuları histopatolojik olarak incelenen deneklerde ISO ile indüklenmiş Mİ bulgusu olarak miyokard lifleri arasında fibrotik alanlar izlenmektedir. A) Hematoksilen-eosin ve B) Masson's trichrome ile boyama (100x büyütme) (Arşivlerini kullanmamıza izin verdikleri için çalışma ekibine teşekkür ederiz. E Özgün, GS Özgün, U Usta, S Eskiocak, SS Gökmen)

Kardiyak toksite oluşturan diğer bir ajan adriamisin (doksarubisin) konjestif KY ve ölüme neden olabilmektedir. Adriamisin uygulanan sıçanlar genellikle kardiyotoksitenin mekanizmasının anlaşılması ve önlenmesine yönelik araştırmalarda kullanılırlar. Sıçanlara 12 hafta boyunca 2 mg/kg/hafta şeklinde uygulanan adriamisin, kan basıncının ve kardiyak output'un azalmasına, plevral effüzyon, asit ve karaciğer konjesyonu gelişmesine neden olur. Bu modelin avantajı basit, noninvaziv, ekonomik olması ve çabuk gelişmesidir. Ayrıca, adriamisin toksitesinin anlaşılması için de uygun bir modeldir. Fakat kronik hipertrofinin neden olduğu dekompanse KY mekanizmalarının anlaşılmasına ve önlenmesine yönelik araştırmalar için aynı uygunluk söz konusu değildir (4).

Kalp Yetmezliği Modelleri

1. Miyokardiyal iske mi ile indüklenen KY modelleri: Koroner arter ligasyonu ve embolizasyonu ile oluşturulan modellerdir (13).

2. Taşikardi ile indüklenen KY modeli: Hızlı atriyal veya ventriküler kalp pili ile taşikardi sonucu yetmezlik oluşturulur. Bu modelde teknik zorluklar nedeniyle genellikle küçük hayvanlardan çok büyük hayvanlar kullanılır (14,15).

3. Basınç yükü ve volüm yükü ile oluşturulan KY modelleri: Aort kapak darlığı ile basınç yükü, mitral kapak yetmezliği ile hacim yükü oluşturulan modellerdir. Kedi, köpek, koyun ve domuz gibi büyük hayvanlarda supravavuler pozisyonda aort darlığı, fare gibi küçük hayvanlarda transvers aortik darlık ile KY modelleri oluşturulmuştur. Köpeklerde korda tendinelerin kesilmesi ya da beta adrenarjik ve anjiotensin II yolları ile mitral yetmezlik ve KY oluşturulmuştur (16,17).

4. Dilate, restriktif kardiyomiyopati ve hipertansiyon ile oluşturulan KY modelleri: Dilate kardiyomiyopati ventriküler dilatasyon, sistolik disfonksiyon, diyastolik dolum anormallikleri ile karakterizedir. En önemli yapısal değişiklik miyosit uzunluğunda ve genişliğinde artıştır. Ayrıca interstisyel fibrozis, ekstrasellüler matrikste azalma, progresif miyosit ölümü ve kapiller yoğunluğunda azalma saptanır. Küçük ve büyük hayvanlarda koroner arter ligasyonu veya hasarı gibi cerrahi yöntemler ile iskemik yolla ya da, toksik ajanlar (isoproterenol, doxorubicin) ile kardiyomiyopati oluşturulabilir. Yaşlandıkça, ya da bazı durumlarda genetik olarak spontane kardiyomiyopati gelişen spontane hipertansif sıçanlar kullanılarak kardiyomiyopati modelleri kullanılabilir (13,17,18,19).

Restriktif kardiyomiyopati diyastolik basınçların ciddi şekilde yükseldiği, önemli biatriyal dilatasyonun ve sonrasında ventriküler kontraktilitenin bozularak KY'nin geliştiği önemli bir patolojidir. Genelde son dönemlere kadar ejeksiyon fraksiyonunda azalma görülmez. Normal veya azalmış ventrikül hacimlerine rağmen ciddi biatriyal dilatasyon görülmesi tipiktir. Sarkoidoz, eozinofilik kardiyomiyopati, endomiyokardiyal fibrosis, skleroderma, radyasyon fibrozisi, amiloidoz, hemakromatozis ve idiyopatik nedenler ile ilişkili olabilir. Restriktif kardiyomiyopati çalışmalarında bu hastalıkların modelleri kullanılmıştır (13,17).

Kardiyovasküler Model Görüntüleme

Küçük hayvan görüntüleme, temel ve transla syonel KDV araştırmalarının farklı alanlarında sıklıkla kullanılmaktadır. İnsan KDV hastalıklarını taklit eden genetik veya cerrahi fare modellerini karakterize etmek, yeni ve mevcut hayvan modellerinin fenotiplendirilmesi amacı ile kullanılır. İlaç tedavisi, cerrahi müdahale, gen tedavisi, kök hücre tedavisi gibi girişimsel yöntemler ile oluşturulan morfolojik, fonksiyonel ve moleküler değişiklikleri izlemek için de görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Seri noninvaziv görüntüleme çalışmaları ile bireyin kendi içindeki değişikliklerin değerlendirilmesine izin verir. Preklinik çalışmalarda küçük hayvan görüntüleme modaliteleri kullanılarak ve geliştirilerek klinik görüntülemeye taşınır. Bu özellikle moleküler görüntüleme için yeni görüntüleme problemlerini test ederken yararlıdır (kontrast ajanlar, radyofarmasötik, optik boyalar vb.) (2).

İnsanda modellemede KDV hastalıkları taklit eden uygun hayvan modelleri kullanılmalıdır. Çeşitli hayvan modelleri kullanılabilir. Büyük hayvanlardan domuz klasik olarak Mİ da araştırmalarda sıklıkla kullanılsa da Mİ ve ateroskleroz modellerinde küçük hayvanlar da kullanılmış ve kullanılmaktadır (3).

Gelişmeler ve moleküler görüntülemenin gündeme gelmesi ile nükleer tıbbın konvansiyonel fonksiyonel görüntüleme yöntemi olan sintigrafi son yıllarda tekrar ilgi görmüştür. Tüm in vivo görüntüleme modaliteleri içerisinde floresan optik görüntüleme ile birlikte sintigrafik yöntemler en yüksek moleküler duyarlılığı sağlar. Sintigrafik yöntemlerin duyarlılığı hedefe duyarlı ligandlara etkili, eser miktarda radyofarmasötik enjeksiyonuna dayanır. Sintigrafik ve moleküler görüntüleme ile ejeksiyon fraksiyonu, bölgesel duvar hareketleri, perfüzyon, viabilite, oksijen tüketimi, glikoz ve yağ asidi metabolizması değerlendirilebilir. Ayrıca koroner arterlerin fonksiyonları, iske mi, infarkt ve ateroskleroz gibi ilişkili hastalıklar araştırılabilir (2).

Dedektör teknolojisindeki önemli gelişmeler sayesinde klinikte kullandığımız cihazlar dışında prelinik çalışmalarda küçük dokuları (örneğin; fare kalbi gibi) görüntülemeye yüksek rezolüsyon ve çözünürlükte tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografi (PET) (small animal SPECT/PET, microSPECT/PET) cihazları tasarlanmış ve kullanıma girmiştir. Pinhol görüntüleme kullanılarak geliştirilen small animal SPECT ile fare gibi küçük hayvanlarda papiller kas da dahil kalbin radyofarmasötik tutulumunu görüntüleme imkanı sağlar. Small animal SPECT'in diğer bir avantajı, farklı enerjide çoklu radyofarmasötik aynı anda kullanılarak görüntüleme sağlanır. Mevcut small animal PET sistemlerinde uzaysal rezolüsyon 1,5 mm'dir. PET'in başlıca avantajları çoğu fizyolojik ve biyokimyasal belirteç olan pozitron yayıcı radyonüklidlerin dedeksiyon gücünün yüksek olmasıdır (20).

Küçük hayvanlarda SPECT ve PET görüntülemenin ilk ve en sık kullanım alanı miyokard perfüzyon ve metabolizma görüntülemesidir. Çalışmalarda en sık perfüzyon ajanları kullanılmaktadır (Resim 2). İkinci sıklıkta kullanılan, PET ajanı olan F-18 fluorodeoksiglukozdur (F-18-FDG). Bazı çalışmalarda kombine yöntemler kullanılmıştır.

Sıçan ve farelerde pek çok çalışmada Tc-99m ile işaretli perfüzyon ajanları ile Pinhol SPECT görüntüleme yapılmış, küçük hayvan kalbinde yüksek kalitede perfüzyon görüntüleri elde edilmiş ve *in vivo* değerlendirmede mükemmel sonuçlara ulaşılmıştır (21,22).

Acton ve ark. sıçanlarda 45 dakika sol anterior desenden arter ligasyonu ile MI modeli oluşturmuşlar, ligasyondan 1 ve 6 saat sonra Tc-99m-sestamibi pinhol SPECT görüntüleme ile perfüzyonu değerlendirmişlerdir (23). Stegger ve ark. sol anterior desenden arter

ligasyonu ile farelerde transmural-nontransmural MI modeli oluşturarak PET'de enfarkt alanında canlı dokuyu kolayca ayırt etmişlerdir (24).

20. yy'ın sonlarında küçük hayvan PET sistemlerinin gelişmesi ve rezolüsyonun iyileşmesi ile sıçanlarda sonrasında farelerde PET'de küçük hayvan kalbinde glukoz kullanımını, perfüzyon ve metabolizmayı değerlendiren çalışmalar yapılmıştır. N¹³H³ amonyak PET görüntüleme miyokardiyal perfüzyonu özellikle miyokardiyal perfüzyona etkili ilaçları değerlendirmede kullanılmıştır (25,26). Sıçanlarda ve farelerde infarkt boyutunu ölçmek ve metabolik olarak değerlendirmek için F-18-FDG PET ile yapılan pek çok çalışma bulunmaktadır. Sonuçlar MR ile ve/veya histopatolojik olarak doğrulanmıştır (24,27). Shoghi ve ark.'nın yaptıkları çalışmada diyabetik yağlı sıçanlarda miyokardın glukozu yağsız yavrulara göre daha az kullandıklarını göstermişlerdir (28). Yeni PET ajanlarının gelişmesi ile miyokardiyal metabolizmayı değerlendirmede farklı ajanlar karşılaştırılmıştır. Herrero ve ark. sıçanlarda C¹¹ asetat ve H²O¹⁵ su kullanarak mikro PET ile miyokardiyal kan akımını kantitatif değerlendirmişlerdir (29). Welch ve ark. diyabetik sıçanlarda 1-O15-su, 1-C11-glukoz, 1-C11-asetat, 1-C11-palmitat ile miyokardiyal kan akımını ve metabolizmayı değerlendirmişler ve tip 2 DM'de erken metabolik anormallikler bu ajanlar ile PET de gösterilmiştir (30). Higuchi ve ark. sıçanlarda yaptıkları akut iskemi-reperfüzyon çalışmasında I-125-15-(p-iodophenyl)-3-R,S-methyl penta decanoic acid (BMIPP), TI201, Tc-99m sestamibi kullanarak 3 ajan ile otoradyografik değerlendirme yapmıştır (31).

KDV alanda hücresel ve moleküler gelişmeler oldukça ilerlemiştir. Miyokardiyal innervasyon, apoptosis, anjiyogenezis, ateroskleozda vasküler enflamasyon, gen taşıyıcı görüntüleme, kök hücre takibi small animal SPECT ve PET görüntüleme ile yapılmaktadır (32,33,34,35,36).

Prelinik small animal SPECT/MR, PET/MR gibi füzyon yöntemler araştırma ve gelişme aşamasındadır. Bu sayede hem damarların hem, miyokardın moleküler görüntülenmesi sağlanacaktır (37).

Sekonder Lenfödem Modelleri

Lenfödem, lenfatik alım ve/veya akımdaki kusurlardan dolayı doku sıvısı dengesinin yaygın bir şekilde bozulduğu vasküler bir patolojidir. Mikrosirkülasyondaki bozukluklar, sıklığına rağmen hala bir tedavisi olmayan ortak bir patolojik durum olan sekonder lenfödeme yol açabilir. İlk başarılı lenfödem modeli 1968'de bildirilmiştir. Bu buluş, hem yüzeysel hem de derin lenfatikler etki etmek için bir

Resim 2. Tc-99m-MIBI (1 mCi. iv) enjeksiyonunu takiben pinhol kolimatör ile kalp görüntülenmesi

köpeğin arka bacağına cerrahi olarak oluşturulmuştur. Kolay ulaşılabilir, ucuz ve uygulanabilir bir hayvan modeli oluşturmak için bu strateji tavşanlara ve kemirgenlere modifiye edilmiştir. Günümüzde, kemirgenler lenfatik araştırmalarda en yaygın olarak kullanılan hayvan modelleridir ve yayınlanmış modellerin yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır. Görüntüleme sistemleri için en uygun model fare veya sıçan kuyruğunda oluşturulan cerrahi lenfödem modelidir (38).

Sıçan ve farede kuyrukta lenfödem modeli cerrahi olarak kolay uygulanabilir bir modeldir. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Birimi'nde Wistar albino veya Sprague Dawley sıçanlarda uygulama yapılarak farklı soylarda model olduğu test edilmiştir. Fare (BALB/c) modeli de benzer teknikle uygulanır. Anestezi uygulamasını takiben dermal lenfatik damarları kesmek için kuyruk tabanına yakın dermis boyunca çevresel bir kesi yapılır.

Resim 3. Cerrahi lenfödem modelinin sıçanda uygulaması. A) Cerrahi uygulama, B) Birinci haftada lenfödem oluşmuş kuyruk, C) Normal sıçanda kuyruktan yapılan lenfosintigrafi, geç 30. dakika görüntülemesi, D) Cerrahi lenfödem oluşturulmuş farklı seviyede geçiş sağlanan 3 sıçanın eş zamanlı lenfosintigrafisi, geç 30. dakika görüntülemesi (kırmızı ok: enjeksiyon noktası, beyaz ok: pelvik lenfnodları, mavi ok: burun ucu marker, sarı ok: cerrahi lezyon seviyesi, Philips BrightView çift başlı gama kamera, 50 mCi Tc-99m Nanokolloid, LEHR kolimatör, 1024*1024 matriks)

Bu insizyonun kenarları daha sonra koterize edilerek derideki derin lenfatikler bozulur, yüzeysel kanama kontrolü sağlandıktan sonra yara temiz pansuman ile açık iyileşmeye bırakılır. Yaranın kapanmasını geciktirmek için fare ve sıçanlarda 2-3 mm'lik bir doku boşluğu oluşturulur (Resim 3). Belli başlı kan damarlarının ve tendonların bütünlüğünün korunmasına özen gösterilmelidir, böylece kesikten sonraki distal kuyruk alanı nekrozdan korunur. Lenfödem 1. haftada oluşmaya başlar ve 15. günden sonra iyileşmesini tamamlayarak kısmen ödem çözülmeye başlar. Eğer bir görüntüleme çalışması planlanacaksa cerrahiye takiben 2 hafta tamamlandığında görüntüleme için en uygun dönemdir.

Sonuç olarak, önemli mortalite nedenlerinden olan KDV hastalıklarının, erken tanı ve tedavisi hastalığın seyrinde oldukça önemlidir. Tanı ve tedavi alternatiflerini geliştirmek üzere çok sayıda klinik öncesi çalışma yapılmaktadır. Preklinik çalışmalarda küçük ve büyük hayvan modelleri kullanılmaktadır. Bu modelleri görüntülemeye nükleer tıp yöntemleri önemli yer tutmaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Jones DP, Patel J. Therapeutic approaches targeting inflammation in cardiovascular disorders. *Biology (Basel)* 2018;7.
2. Imaging in Cardiovascular Research. In: Kiessling F, Pichler BJ, Hauff P, editors. *Small animal imaging*. First edition. Heidelberg: Springer; 2011. p.449-471.
3. Akbay E, Onur MA, Gürpınar ÖA. Miyokard infarktüs modelleri. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Surg-Special Topics* 2013;5:49-57.
4. Minareci-Karasu E, Ögütman Ç. Kardiyovasküler sistem hastalıklarında kullanılan deneysel hayvan modelleri. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2011;23:65-74.
5. Shim J, Al-Mashhadi RH, Sorensen CB, Bentzon JF. Large animal models of atherosclerosis--new tools for persistent problems in cardiovascular medicine. *J Pathol* 2016;238:257-266.
6. Haghighi K, Kolokathis F, Pater L, et al. Human phospholamban null results in lethal dilated cardiomyopathy revealing a critical difference between mouse and human. *J Clin Invest* 2003;111:869-876.
7. Ginis I, Luo Y, Miura T, et al. Differences between human and mouse embryonic stem cells. *Dev Biol* 2004;269:360-380.
8. Doğancı S. Kalp cerrahisinde iskemi-reperfüzyon modelleri. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Surg-Special Topics* 2013;5:72-76.

9. Gökmen SS, Kılıçlı G, Özçelik F, Gülen S. Serum total and lipid-bound sialic acid levels following acute myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:1249-1255.
10. Özgün E, Özgün GS, Usta U, Eskiocak S, Gökmen SS. Melatoninin deneysel miyokard infarktüsünde serum paraoksonaz ve laktonaza etkisi. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2018;16:32-41.
11. Benjamin IJ, Jalil JE, Tan LB, et al. Isoproterenol-induced myocardial fibrosis in relation to myocyte necrosis. *Circ Res* 1989;65:657-670.
12. Tipnis UR, He GY, Li S, Campbell G, Boor PJ. Attenuation of isoproterenol-mediated myocardial injury in rat by an inhibitor of polyamine synthesis. *Cardiovasc Pathol* 2000;9:273-280.
13. Gürbüz HA, Kalp yetmezliği modelleri. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Surg-Special Topics* 2013;5.
14. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:709-715.
15. Morgan DE, Tomlinson CW, Qayumi AK, et al. Evaluation of ventricular contractility indexes in the dog with left ventricular dysfunction induced by rapid atrial pacing. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:489-495; discussion 496-498.
16. Tsutsui H, Spinale FG, Nagatsu M, et al. Effects of chronic beta-adrenergic blockade on the left ventricular and cardiocyte abnormalities of chronic canine mitral regurgitation. *J Clin Invest* 1994;93:2639-2648.
17. Houser SR, Margulies KB, Murphy, AM et al; American Heart Association Council on Basic Cardiovascular Sciences, Council on Clinical Cardiology, and Council on Functional Genomics and Translational Biology. Animal models of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Res* 2012;111:131-150.
18. Bing OH, Brooks WW, Robinson KG, et al. The spontaneously hypertensive rat as a model of the transition from compensated left ventricular hypertrophy to failure. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:383-396.
19. Tuna AT, Hipertansiyon modelleri. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Surg-Special Topics* 2013;5:45-48.
20. Tsui BM, Kraitchman DL. Recent advances in small-animal cardiovascular imaging. *J Nucl Med* 2009;50:667-670.
21. Constantinesco A, Choquet P, Monassier L, Israel-Jost V, Mertz L. Assessment of left ventricular perfusion, volumes, and motion in mice using pinhole gated SPECT. *J Nucl Med* 2005;46:1005-1011.
22. Hirai T, Nohara R, Hosokawa R, et al. Evaluation of myocardial infarct size in rat heart by pinhole SPECT. *J Nucl Cardiol* 2000;7:107-111.
23. Acton PD, Thomas D, Zhou R. Quantitative imaging of myocardial infarct in rats with high resolution pinhole SPECT. *Int J Cardiovasc Imaging* 2006;22:429-434.
24. Stegger L, Hoffmeier AN, Schäfers KP, et al. Accurate noninvasive measurement of infarct size in mice with high-resolution PET. *J Nucl Med* 2006;47:1837-1844.
25. Inubushi M, Jordan MC, Roos KP, et al. Nitrogen-13 ammonia cardiac positron emission tomography in mice: effects of clonidine-induced changes in cardiac work on myocardial perfusion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:110-116.
26. Croteau E, Bénard F, Bentourkia M, et al. Quantitative myocardial perfusion and coronary reserve in rats with ¹³N-ammonia and small animal PET: impact of anesthesia and pharmacologic stress agents. *J Nucl Med* 2004;45:1924-1930.
27. Higuchi T, Nekolla SG, Jankaukas A, et al. Characterization of normal and infarcted rat myocardium using a combination of small-animal PET and clinical MRI. *J Nucl Med* 2007;48:288-294.
28. Shoghi KI, Gropler RJ, Sharp T, et al. Time course of alterations in myocardial glucose utilization in the Zucker diabetic fatty rat with correlation to gene expression of glucose transporters: a small-animal PET investigation. *J Nucl Med* 2008;49:1320-1327.
29. Herrero P, Kim J, Sharp TL, et al. Assessment of myocardial blood flow using ¹⁵O-water and ¹⁻¹¹C-acetate in rats with small-animal PET. *J Nucl Med* 2006;47:477-485.
30. Welch MJ, Lewis JS, Kim J, et al. Assessment of myocardial metabolism in diabetic rats using small-animal PET: a feasibility study. *J Nucl Med* 2006;47:689-697.
31. Higuchi T, Taki J, Nakajima K, et al. Time course of discordant BMIPP and thallium uptake after ischemia and reperfusion in a rat model. *J Nucl Med* 2005;46:172-175.
32. Tipre DN, Fox JJ, Holt DP, et al. In vivo PET imaging of cardiac presynaptic sympathoneuronal mechanisms in the rat. *J Nucl Med* 2008;49:1189-1195.
33. Cauchon N, Langlois R, Rousseau JA, et al. PET imaging of apoptosis with (64)Cu-labeled streptavidin following pretargeting of phosphatidylserine with biotinylated annexin-V. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:247-258.
34. Laitinen L, Saraste A, Weidl E, et al. Evaluation of $\alpha\beta 3$ Integrin- Evaluation of $\alpha\beta 3$ integrin-targeted positron emission tomography tracer ¹⁸F-galacto-RGD for imaging of vascular inflammation in atherosclerotic mice. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:331-338.
35. Wu JC, Inubushi M, Sundaresan G, Schelbert HR, Gambhir SS. Positron emission tomography imaging of cardiac reporter gene expression in living rats. *Circulation* 2002;106:180-183.
36. Acton PD, Zhou R. Imaging reporter genes for cell tracking with PET and SPECT. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005;49:349-360.
37. Wehrl HF, Judenhofer MS, Wiehr S, Pichler BJ. Pre-clinical PET/MR: technological advances and new perspectives in biomedical research. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36 (Suppl 1):S56-68.
38. Hadrian R, Palmes D. Animal models of secondary lymphedema: new approaches in the search for therapeutic options. *Lymphat Res Biol* 2017;15:2-16.