

## Bir Köpekte Malignant Perikardiyal Mezotelyoma ve Perikardiyal Efüzyon

Meriç KOCATURK\*, Hakan SALCI\*\*, Aylin ALASONYALILAR-DEMİRER\*\*\*,  
Nureddin ÇELİMLİ\*\*

Geliş Tarihi: 22.12.2009

Kabul Tarihi: 06.01.2010

**Özet:** Kliniğimize kilo kaybı, abdominal dilatasyon, kollaps ve egzersiz intoleransı şikâyetiyle getirilen 15 yaşlı, erkek, Terrier ırkı bir köpeğe malignant perikardiyal mezotelyomaya bağlı perikardiyal efüzyon (PE) tanısı konuldu. Klinik muayenesinde aritmi, zayıf femoral nabız, kardiyak seslerde boğukluk ve juguler dolgunluk belirlendi. EKG’de QRS ile ilgili küçük kompleks oluşumu ve elektrik alternans, toraks radyografisinde; kalbin silüetinde opasite artışı ve pulmoner ödem, ekokardiyografide; PE ve kardiyak tamponat, abdominal ultrasonografide de asites saptandı. Hematolojik ve serum biyokimyasal bulgular ile perikardiyosentez sıvısının sitolojik muayenesi nonspesifikti. İdiopatik PE tedavisine (ampisilin + prednizolon) yanıt alınamayan hastaya bir ay sonra parsiyel perikardiyektomi yapılmasına karar verildi. Postoperatif kardiyopulmoner arrest nedeni ile hastada eksitus letalis şekillendi. Nekropsi muayenesi sonrası doku örnekleri alındı. Perikardiyumdaki neoplastik kitle, makroskobik, mikroskobik ve immunohistokimyasal özellikleri ile perikardiyal epitelyal mezotelyoma olarak tanımlandı. Sonuç olarak EKG ve ekokardiyografinin PE tanımlamasında yüksek doğruluk derecesinde kullanılabilecekleri, mezotelyoma gibi perikardiyal kitlelerin tanısında yetersiz kalınılabileceği gözlemlendi. İleri yaşlı PE’li köpeklerin tanılmasında mezotelyomanın da düşünülmesi gerektiği kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Perikardiyal efüzyon, mezotelyoma, köpek.

## Malignant Pericardial Mesothelioma and Pericardial Effusion in a Dog

**Abstract:** Pericardial effusion (PE) due to malignant pericardial mesothelioma was diagnosed in a terrier-breed dog, of 15 year old, presented to our clinics with the clinical problems of weight loss, abdominal dilatation, collapse and exercise intolerance. In the clinical examination, arrhythmia, weak femoral pulse, cardiac stiffness, and jugular distension were determined. In ECG examination, small complex of QRS and electric alternans, in thoracic x-ray; increased opacity of the cardiac silhouette and pulmonic oedema, in echocardiographic examination; PE and cardiac tamponate, and ascites by abdominal ultrasonography were determined. The results of haematology and serum biochemistry analysis as well as cytological examination of pericardial fluid were non-specific. Based on these results, idiopathic PE was diagnosed and a treatment plan (ampicillin + prednisolone) was suggested. One month later, partial pericardiectomy was performed in the patient because of which treatment was unresponsive. Patient was died due to postoperative cardiopulmonary arrest. At necropsy, tissue specimen was collected. Neoplastic mass within pericardium was described the gross, microscopic, and immunohistochemical features of a pericardial epithelial mesothelioma. As a result, in PE diagnosis, ECG and echocardiography are highly reliable, however, they may be inadequate in the diagnosis of mass such as mesothelioma into pericardial cavity. Mesothelioma should be kept in mind, during the diagnostic work-up in geriatric dogs with PE, as well.

**Key Words:** Pericardial effusion, mesothelioma, dog.

\* Araş. Gör., Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.  
merick@uludag.edu.tr

\*\* Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa.

\*\*\* Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bursa.

## Giriş

Perikardiyal boşluk içerisinde anormal sıvı birikimi olarak tanımlanan perikardiyal efüzyon (PE), köpeklerde perikardiyumun en yaygın hastalığı olarak kabul edilmektedir<sup>2,4,12,35</sup>. Küçük hacimli PE'ler klinik bulgu oluşturmazken, intraperikardial basınç artışı oluşturabilen aşırı sıvı birikimleri kardiyak tamponat ve klinik yansımaları neden olabilmektedir<sup>35</sup>. Köpeklerde PE'nin etiolojisinde neoplaziler, sağ kalp yetmezliği ve kardiyak ruptur yaygın olarak bildirilirken, bazı olgular idiyopatik olarak değerlendirilmektedir<sup>1,2,4,5</sup>.

PE'nin tümöral etiyojilerden biri olan mezotelyoma, periton, plevra ve perikard gibi yüzeyleri örten mezotel hücrelerinden köken alan ve bu alanların hem visseral hem de pariyetal kısımlarında oluşabilen bir tümördür<sup>23,40</sup>. Epiteloid, sarkomatoid ve bifazik mezotelyoma gibi farklı histolojik tipleri vardır<sup>21</sup>. Köpeklerde torasik boşluğu, perikardiyal keseyi, abdominal boşluğu ve skrotumun tunica vaginalisini etkileyen mezotelyomalar belirtilmiştir<sup>8,11,37</sup>. İnsanlardaki malignant mezotelyal tümörler oldukça agresif ve asbest tozlarına maruz kalma ile ilişkilidir<sup>7</sup>. Asbestoza maruz kalmak insanlarda olduğu gibi köpeklerde de mezotelyoma oluşumu için önemli bir faktör olarak düşünülmektedir<sup>3,19,28,30</sup>. İnhal edilen yapılar, lenfatikler aracılığıyla plevra boyunca saçılır, mitoz süresince hücrelerin mekanik yıkımına yada anöploidi gibi çeşitli kromozomal bozukluklara yol açarak mezotelyal hücrelerin neoplastik dönüşümüne katkıda bulunur<sup>22</sup>. Köpeklerde perikardiyal mezotelyoma vakaları nadir olarak rapor edilmiş<sup>9,10,20,23,25,38</sup> ve genellikle nadir görülen bir tümör olarak yorumlanmıştır<sup>9,16,24,38</sup>. Mezotelyomanın implantasyon yoluyla yayılabilmesi ve lenfatikleri bloke ederek bol miktarda efüzyona neden olması nedeniyle malignant olduğu düşünülmektedir<sup>14,16,21</sup>.

Görsel tanı teknikleri ile perikardiyal mezotelyoma tanımlanmasının her zaman mümkün olmayacağı ifade edilmektedir<sup>34,36</sup>. PE sıvısının sitolojik analizi lenfoma gibi tümöral hastalıklarda tanısal değerinde olsa da mezotelyomaların tanımlanmasında yetersiz kalabilmektedir. Başarılı bir tedavi modeli bildirilmemekle beraber, cerrahi rezeksiyon (perikardiyektomi) ve cisplatin gibi kemoterapötik ajanların yararlı olabileceği düşünülmektedir<sup>13,40</sup>.

Günümüzde küçük hayvan popülasyonunun yaşam kalitesinin ve süresinin artması

nedeniyle veteriner hekimler, insanlarda olduğu gibi kliniklerinde onkolojik ve kardiyolojik problemlerle daha sık karşılaşmaya başlamışlardır<sup>34</sup>. Sunulan bu olgunun malignant mezotelyomaya bağlı PE gelişimi için literatüre katkı sağlayabileceğini düşünürken, görsel tanı teknikleri ve klinik patoloji bilgileri ile tanısal süreç ve operatif yaklaşımların pratisyenlere aktarılması anlamında da değerli olabileceği kanısındayız.

## Materyal ve Metod

**Olgu:** Materyalimizi Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Küçük Hayvan İç Hastalıkları Kliniğine kronik kilo kaybı ve abdominal genişleme şikâyetleri ile getirilen, 15 yaşlı, 6 kg'lık, Terrier ırkı, kısırlaştırılmamış, erkek bir köpek (protokol no: 090179) oluşturdu.

**Klinik ve Laboratuvar Muayeneleri:** Rutin klinik muayeneleri (beden ısısı, kalp ve solunum sayıları, torasik öskültasyon, eksternal lenf yumrularının palpasyonu, kapillar dolum süresi, konjunktiva-mukoz membranların rengi vb) takiben, tanısal prosedürlerden elektrokardiyografi (EKG, bipolar ekstremite derivasyonu – Esoate, Florance, Italy), ekokardiyografi (Carisplus, Esoate, Italy) ve radyolojik yaklaşımlar (laterolateral – ventrodorsal) gerçekleştirildi. EKG köpeğin sağ lateral yatış pozisyonunda, yalıtımlı bir masada elde edilirken, ölçümler II. derivasyondan (50 mm/sn, 1 cm/mV) gerçekleştirildi. Derivasyon I ve III kullanılarak kalbin vektörel yönü (MEA) belirlendi. Ekokardiyografi ile sağ ve sol parasternal pencerelerden 5-7.5 MHz lik kardiyak (phase array) transducer ile standart iki boyutlu (2D), tek anatomik kesit (M-mode) ve renkli Doppler görüntüleri elde edilerek PE belirlendi.

Klinik muayeneleri takiben, tam kan sayımı (lökogram, eritrogram ve trombogram) ve serum biyokimyasal analizler (komprehensiv profil-14 parametre) için tekniğine uygun antikoagülanlı (EDTA) ve antikoagülanlı tüplere kan örnekleri alındı. Tam kan sayımı impedans ve optik dansiteye göre ölçüm yapabilen otomatik analizör (Celldyn 3500, Abbott) ile serum biyokimyasal parametreler (albumin, globulin, total protein, total bilirubin, üre, kreatinin, glukoz), enzim aktiviteleri (ALT, ALP, amilaz) ve elektrolitler de (Na, K ve Ca) otomatik analizör (Vetscan, Abaxis) ile belirlendi.

Spontan alınan idrar örneği, makroskobik ve mikroskobik olarak incelendi, takiben strip

(Combur test 10, Roche) ile dansite ve kimyasal içerik yönünden değerlendirildi. Dışkı örneğinde ticari bir kit (GiKan Test) ile gizli kan, natif muayene ile de parazit varlığı araştırıldı.

**Perikardiyosentez ve abdominosentez:** Bulgular ışığında efüzyon sıvısının karakterini belirlemek üzere, atropin sülfat (0.03mg/kg, s.c.; Atrol-F 20 ml Flk., Sanovel, Türkiye) ve xylazine HCl (1mg/kg, i.m.; Alfazine 2%, Alfasan-Egevet, Türkiye) uygulamalarını takiben, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi eşliğinde, akciğerlerde ve büyük koroner damarlarda oluşacak muhtemel travmayı minimize etmek üzere toraksın sağından 3-7 interkostal aralık hizasında bulunan bölgenin tıraş ve dezenfeksiyonu gerçekleştirildi. Ardından asepsi antisepsi kurallarına uyularak, bir kanül yardımıyla perikardiyal boşluğa girilerek (18-20 gauge, 3.75-5.0 cm) perikardiyosentez ile sıvı örnekleme yapıldı. Perikardiyosentez sıvısı, makroskobik ve mikroskobik olarak değerlendirildi. Hücresel ve biyokimyasal içerikleri otomatik analizörler (Celldyn ve Vetscan) ile incelendi. May-Grünwald Giemsa bileşik boyamasını takiben örnekler sitolojik olarak değerlendirildi.

Perikardiyosentez uygulamasını takiben ultrason eşliğinde abdominosentez işlemi yapıldı, eldi edilen sıvı makroskobik, mikroskobik ve kimyasal içerik (Combur Test 10, Roche) yönünden analiz edildi.

**Tromboelestografi (TEG; Haemoscope, US):** Hastaya ait sitratlı kan örneğinden 1 ml kaolinli tüplere aktarım yapıp, ölçüm için TEG kanallarından (toplam 2 kanal mevcuttur) birine kan örneğinin konacağı kaplar (pins & cups) yerleştirildi. Bu kaplara kaolinli kan örneği (320 µl) ve CaCl<sub>2</sub> (20 µl) ilave edildi. Sistem test konumuna getirilerek içinde özel program yüklü bilgisayardan verilen onayla çalıştırıldı, 1 saat içinde sonuçlar bilgisayar ekranından yazılı ve grafiksel olarak alındı. Değerlendirilen parametreler: R time (testin başlaması ve ilk fibrin formasyonunun oluşumuna kadar geçen süre), K time (pıhtı formasyonunun dinamiğini yansıtır; pıhtının oluşumunu ve stabilitesini değerlendirir), alfa açısı (fibrin oluşumu ve çapraz bağların gelişim süresini yansıtır), MA (maksimum amplitüd; pıhtının dayanıklılığı, fibrinle birlikte trombosit sayısı ve fonksiyonlarını yansıtır) ve MA60 (MA dan 60 dak. sonra pıhtı dayanıklılığını değerlendirir).

**Tedavi:** Mevcut bulgular ışığında idiopatik PE tanımlaması yapılan hastaya ampisilin (Ampisina Flk., 20 mg/kg, 2x1, IM),

prednisolon (Deltacortil tbt., 1 mg/kg, 2x1, PO) ve omeprazol (Omeprazol kaps., 4 mg/kg, 2x1, PO) tedavisi ile periyodik monitorizasyon önerildi. Bir aylık süreçte durumunda beklenen iyileşme sağlanamayan ve kötüleşme eğilimi ile hayvan hastanesi acil kliniğine (Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi-Bursa) getirilen hastaya operatif yaklaşım (perikardiyektomi) kararı verildi.

**Parsiyal Perikardiyektomi:** Köpeğin sol toraks duvarı tıraş edildikten sonra premedikasyon amacıyla atropin sülfat (0.03mg/kg, s.c.) (Atrol-F 20 ml Flk., Sanovel, Türkiye) ve xylazine HCl (1mg/kg, i.m.) (Alfazine 2%, Alfasan-Egevet, Türkiye) uygulandı. Sağ toraks duvarı üzerine lateral pozisyonda operasyon masasına alınan köpeğin damar yolu açıklığı sol vena sefalika antebraichi'den 22 no anjioket ile sağlandı ve laktatlı ringer solüsyonu (Vacoliter®, Baxter, Eczacıbaşı, Türkiye) infüze edilmeye başlandı. İndüksiyon, genel anestezi ve idamesi; 1/1 oranında hazırlanan ketamine HCl (10 mg/kg, i.v.) (Alfamine® 10%, Alfasan-Egevet, Türkiye) diazepam (0,5 mg/kg, i.v.) (Diazem®, Deva, İstanbul-Türkiye) kombinasyonu ile sağlandı ve 5 no endotrakeal tüp kullanılarak entübasyon gerçekleştirildi.

Operasyon bölgesinin antisepsisi sağlandıktan sonra bölge steril serviyetler ile sınırlandırıldı. Sol lateral torakotomi ensizyonu 4. interkostal aralıktan rutin yöntemle gerçekleştirildi<sup>31,32</sup>. Yapılan pleval ensizyonu takiben şekillenen negatif intratorasik basınç nedeniyle spontan solunum, mekanik ventilasyon ve endotrakeal tüpe bağlanan *silikon ambu seti* ile desteklendi. Sol pleval ensizyon esnasında pleval boşluktan transudat benzeri yaklaşık 240 ml sıvı aspire edildi. Sıvının aspirasyonu sonrası yapılan pleval eksplorasyonda sol akciğer loblarının atelektazik, perikardiyumun geniş ve kalınlaşmış olduğu fark edildi. Yapılan perikard ensizyonu ile perikardiyal kese içerisinden yaklaşık 95 ml kanlı sıvı dışarıya alındı. Sol perikardiyektomi (parsiyel) frenik sinir korunarak kuralına uygun şekilde gerçekleştirildi<sup>15</sup>. Kalbin eksplorasyonunda herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Pleval boşluk içerisindeki sıvıların aspirasyonu ve atelektazik sol akciğer loblarının tamamen şişirilmesini takiben pleval boşluğa silikon torakostomi tüpü yerleştirildi ve torakotomi ensizyonu kuralına uygun şekilde kapatıldı<sup>31,32</sup>. Torakostomi tüpünün ucu negatif intratorasik basınç sağlamak amacıyla hemovak drene bağlandı ve tüp geçici olarak deriye sabit-

lendi. Atektazik sol akciğer loblarının şişirilmesi ve intratorasik negatif basıncın tekrar sağlanmasının neticesinde oluşabilecek pulmoner ödeme<sup>31</sup> karşı prednizolon (Prednisolon Linz<sup>®</sup>, Fako, Türkiye) (2 mg/kg, i.v.) uygulandı. Postoperatif analjezi ve antibiyoterapi için sırasıyla karprofen (Rimadyl<sup>®</sup>, Pfizer, Türkiye) (5 mg/kg, i.v.) ve ampisilin sulbaktam (Ampisid<sup>®</sup> 250mg, Mustafa Nevzat, Türkiye) (20 mg/kg, i.v.) uygulandı. Postoperatif köpeğin uyanmasının ardından hemovak dren kontrol edildi ve herhangi bir aspirasyon görülmeyerek torakostomi tüpü çıkartıldı.

**Nekropsi, Histopatoloji ve İmmunohistokimya:** Hasta sahibinden kozmetik nekropsi için izin alınmasını takiben, bilinen kurallar çerçevesinde nekropsi gerçekleştirildi. Sistemik nekropsi yapılan olgudan alınan doku örnekleri, % 10'luk tamponlu formaldehit içinde tespit edildi. Tespit edilen dokular bilinen yöntemlerden geçirilerek parafinde bloklandı. Parafin bloklardan elde edilen 5 µm kalınlığındaki kesitler, hematoksilen-eozin solusyonu (HE) ile boyandı. İmmunohistokimyasal olarak sitokeratin ve vimentinin identifikasyonu yapıldı. Bunun için öncelikle kesitlerin ksilol ile deparafinizasyonları ve seri alkollerle hidrasyonları yapıldı. Endojen peroksidaz aktivitesini bloke etmek için kesitler deiyonize suda hazırlanmış % 3'lük hidrojen peroksitte 5 dakika tutuldu. PBS ile her defasında 2 dakika olmak üzere iki kez yıkandı. Tekrar tamponla yıkanan kesitlere antijenik alanların dışında kalan bölgelerin kapatılmasını sağlamak için oda sıcaklığında 5 dakika normal keçi serumu (blocking reagent) uygulandı. Kesitler primer antikordan sitokeratin (monoklonal mouse anti-vimentin, IS630, klon V9, Dako) ve vimentin (monoklonal mouse anti-human cytokeratin, M0821, klon MNF116, Dako) ile 60 dakika inkübe edildi. PBS ile iki kez yıkandı ve silindi. Kesitlere biotinle isaretlenmiş sekonder antikor (EnVision Labelled Polymer, peroxidase; all from DakoCytomation) damlatıldı ve 20 dakika inkübe edildi. PBS ile iki kez yıkandı ve silindi. Daha sonra streptavidin peroksidaz ile 15 dakika muamele edilen kesitler yıkandıktan sonra immunreaktiviteyi görünür hale getirmek için diaminobenzidin (DAB) ile 5 dakika boyandı. Yeterli boyanma geliştiğinde kesitler deiyonize suda 5 dakika yıkandı. Karşıt boyama için kesitler Mayer'in hematoksileninde 2 dakika boyandı. Kesitler mavi renk alınıncaya kadar çeşme suyunda yıkandı ve gliserol jelatin ile yapıştırıldı.

## Bulgular

**Klinik - Laboratuvar Bulguları:** Kronik kilo kaybı, abdominal genişleme, kollaps ve egzersiz intoleransı anamnezi ile sunulan olguda, klinik olarak ilk değerlendirme aşamasında aritmi, kalp frekansı artışı (188/dk), hiperventilasyon (38/dk), zayıf femoral nabız, nabız eksikliği, kardiyak seslerde boğukluk, juguler dolgunluk, akciğer oskültasyonunda sertleşmiş sesler belirlendi. Hemogramda hafif lökopeni ve lenfopeni saptanırken (Tablo-1), serum biyokimyasal analizlerde hafif hiperglisemi dışında dikkate değer bir bulgu gözlenemedi (Tablo-2). İdrar (dansite: 1020, pH: 6, lökosit: 1+, protein: 1+) muayenesi bulgularında belirgin patoloji belirlenmezken, dışkı muayenesinde gizli kan pozitifliği.

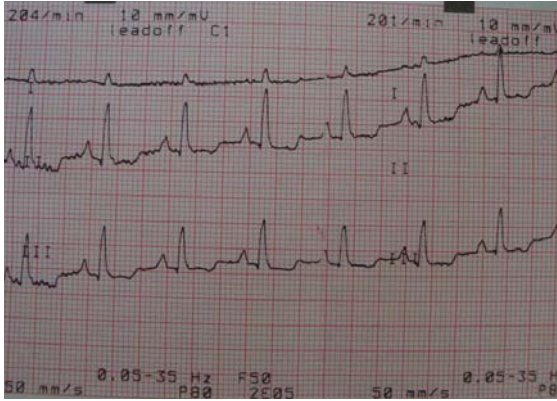
**Tablo 1. Kan ve perikardiyal sıvının hematolojik test sonuçları**

**Table 1. Hematological test results of blood and pericardial fluid**

Parametre	Hasta (referans)	Perikardiyal sıvı
WBC (K/µL)	4,41 (6-17)	4,19
Neutrofil %	72,4 (60-70)	21,2%
Lenfosit %	9,59 (12-30)	32,4%
Monosit %	8,93 (3-10)	2,11%
Eosinofil %	1,31 (2-10)	44,1%
Bazofil %	7,81 (0,0-0,1)	0,196%
RBC (M/ µL)	5,51 (5,5-8,5)	1,03
Hgb (g/dL)	13,9 (12-18)	3,40
HCT (%)	41,1 (37-55)	8,78
MCV (fL)	74,6 (60-77)	85,7
MCH (pg)	25,3 (20-26)	33,1
MCHC (g/dL)	33,8 (32-36)	38,7
RDW (%)	15,5 (12-16)	17,9
PLT (K/µL)	327 (200-900)	15,3
MPV (fL)	12,8 (12-16)	TE
PCT (%)	0,417 (0,3-0,5)	TE
PDW 10 (GSD)	18,2	TE

TE: Tespit edilemedi

**EKG Bulguları:** Sinus taşiaritmi ile birlikte küçük kompleksli QRS dalgaları ve elektrik alternans (R dalga amplitüdünde değişkenlik) belirlenmiştir (Figür-1). Derivasyon I ve III'e göre kalbin normal axiste (40-100<sup>0</sup>) olduğu belirlendi. Premedikasyon anestezisi (xylazine+ketamine) altında yapılan perikardiyosentezi takiben alınan EKG örneğinde, QRS küçük kompleks oluşumunda normalleşme eğilimi fark edildi. Tedavi sonrası farklı günlerde yapılan EKG değerlendirmelerinde sinus taşiaritminin ve küçük kompleks oluşumunun devam ettiği gözlemlendi.



*Figür-1:*

*Derivasyon II'de sinus taşikardi, küçük kompleks QRS ve elektrik alternans (50mm/sn, 1cm/mV)*

*Figure-1:*

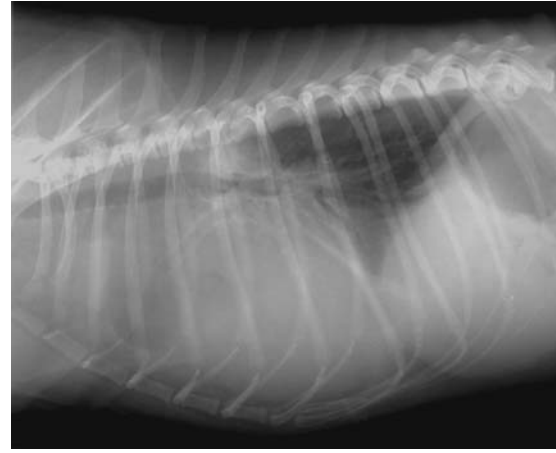
*Sinus tachycardia, small complexes of QRS, and electrical alternans in derivation II (50mm/sec, 1cm/mV)*

**Radyolojik ve Ultrasonografik Bulgular:** Toraks grafilerinde kalp sınırlarının normale göre aşırı derecede genişlemiş olduğu tespit edildi. Vertebra Kalp Ölçümü 13,25 olarak saptandı (Figür-2). Trachea'nın dorsale doğru deplase olduğu ve trachea ile vertebralar arasındaki açıklanmanın azaldığı ve nerdeyse birbirine paralel hale geldiği görülmüştür. Toraksta, özellikle orta ve ventral kesimlerde total opasite artışı görülmekte ve kalp sınırları net olarak ayrılanmamaktadır (pleura boşluğunda sıvı olasılığı). Bronş yapıları net olarak izlenmektedir. Bununla birlikte akciğer dokusunda da opasite artışı (ödem) tespit edilmiştir.

Abdominal ultrasonografide kranial abdomende anekoik görünümde olan ve içerisinde herhangi bir partikül içermeyen serbest sıvı tespit edildi (asites). Bununla birlikte abdominal organlara ilişkin spesifik bir patolojik bulguya rastlanmadı. Asites sıvısı saman rengi ve görünümünde gözlenmiş olup, tortuya rastlanmadı. Modifiye transudat kriterlerine sahipti.

**Ekokardiyografik Bulgular:** Sağ parasternal uzun ve kısa eksen görüntülerde B-mode ekokardiyografik muayenede perikardiyal kesede hipoeoik alan, sağ ve sol ventriküler alanlarda azalma ile beraber kalpte bir çalkalanma hareketi gözlenmiştir. Bu çalkalanma hareketi aynı zamanda M-Mode ekokardiyografide de dikkati çekmiştir (Figür-3). PE'nun olası nedenleri (tümoral kitle) araştırılmış, ancak ilk ve takip eden muayene günlerinde intrakardiyak tümoral oluşuma rastlanamamıştır. PE çevresi 23,4 cm, alanı da 36,86 cm<sup>2</sup> olarak hesaplandı.

PE kalınlığı sistolde 0,96 cm, diyastolde ise 2,10 cm idi. B-mode ekokardiyografi sağ ve sol ventriküler kollapsı yani kardiyak tamponatın varlığını düşündürse de fonksiyonel kalp parametrelerinden fraksiyonel kasılma-FS (%48-65) normal, ejeksiyon fraksiyonu-EF (%83-92) ise referans değerlerden yüksek saptandı. Diyastol ve sistolde sol ventrikül iç çapları ve duvar kalınlığı ile interventriküler septum kalınlığı normal değerlerde belirlendi. Aortik ve pulmoner arter akım karakteristikleri ile maksimal velosite ve gradientleri referans aralıklarda belirlendi (datalar verilmedi).



*Figür-2:*

*Kalp sınırlarında aşırı derecede genişleme, trachea'nın dorsale deplasmanı ile orta ve ventral kesimlerde total opasite artışı görülmekte*

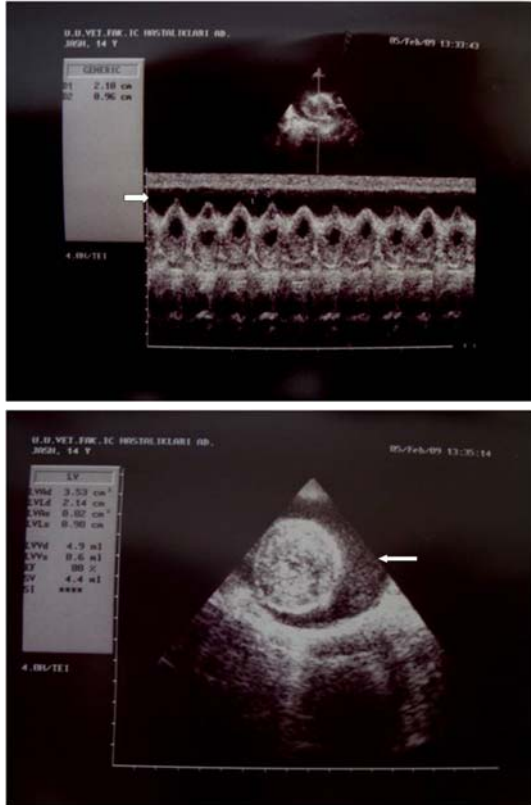
*Figure-2:*

*A widened cardiac silhouette, dorsal displacement of trachea, and increased opacity in the ventral and middle of thorax.*

**TEG Sonuçları:** Hastanın (referans değerleri ile birlikte) elde edilen TEG sonuçları şöyledir: R time: 3,3 dk (1,8-8,6 dk); K time: 1,6 dk (1,3-5,7 dk); alfa açısı: 67,5 derece (36,9-74,6 derece); MA: 61 mm (42,9-67,9 mm) ve G: 7,8 Kdyn/cm<sup>2</sup> (3,2-9,6 Kdyn/cm<sup>2</sup>).

**Nekropsi ve Sitolojik Bulgular:** Perikardiyosentez sıvısının serosanguinöz karakterde olduğu (hematokriti: % 8,7) belirlendi. Perikardiyosentez sıvısı kan şekilli elementleri, enzim ve elektrolitlerce zengin olarak değerlendirildi (Tablo-2). Perikardiyal sıvının May-Grünwald-Giemsa ile boyanmış frotisinin mikroskopik muayenesinde, eritrositler ve reaktif mezoepitelyal hücreler gözlemlendi. Nekropsi muayenesinde perikardiyumda boyutları 2 x 2,5 cm olan frajil yapıda, nodüler odağın varlığı görüldü (Figür-4A). Bu perikardiyal nodüler oluşum, kalbin sol duvarında, aurikula altında plöral boş-

luğa dönük şekilde perikardiyumdan çıkıntı yapmıştı. Perikardiyumun pariyetal kısmından başlayıp, viseral kısmına kadar yayılım gösteren krem renkteki kitlenin, epikardiyum ile herhangi bir bağlantısı yoktu. Perikardiyumun seröz membranları düz, mat ve hafif kalınlaşmış görünümdeydi. Perikardiyum lumeninde 20 ml kadar serosanguinöz karakterde efüzyon sıvısı saptandı. Epikard yüzeyinde peteşiyal ve ekimotik kanamalar ile birlikte, kalp kapakçıklarında belirgin kalınlaşma ve mikzomatöz üreme alanları görüldü. Tüm akciğer lobları konjesteydi. Sağ akciğerin lobus caudalisinin plevral yüzünde, dokuyla bütünleşik, boyutları 0.8 x 0.5 cm, 0.3 x 0.2 cm ve 0.2 x 0.2 cm olan beyaz renkteki metastatik odaklar saptandı. Sağ akciğerin lobus caudalis ve lobus accessoriusunda antrakozis alanları mevcuttu. Karaciğerde kronik konjesyon gözlemlendi. Böbrek kapsulasının kalınlaştığı ve kapsula uzaklaştırıldığında korteksin pürüzlü bir yüzeye sahip olduğu görüldü. Sol böbrek korteksinde 0.3 x 0.3 cm boyutlarında, içerisinde sarı-berrak bir sıvı bulunan basit kist varlığı gözlemlendi.



Figür-3:

Sağ parasternal uzun eksen M-mode ekokardiografi (sol) ve kısa eksen görüntüde (sağ) perikardial efüzyon (beyaz ok)

Figure-3:

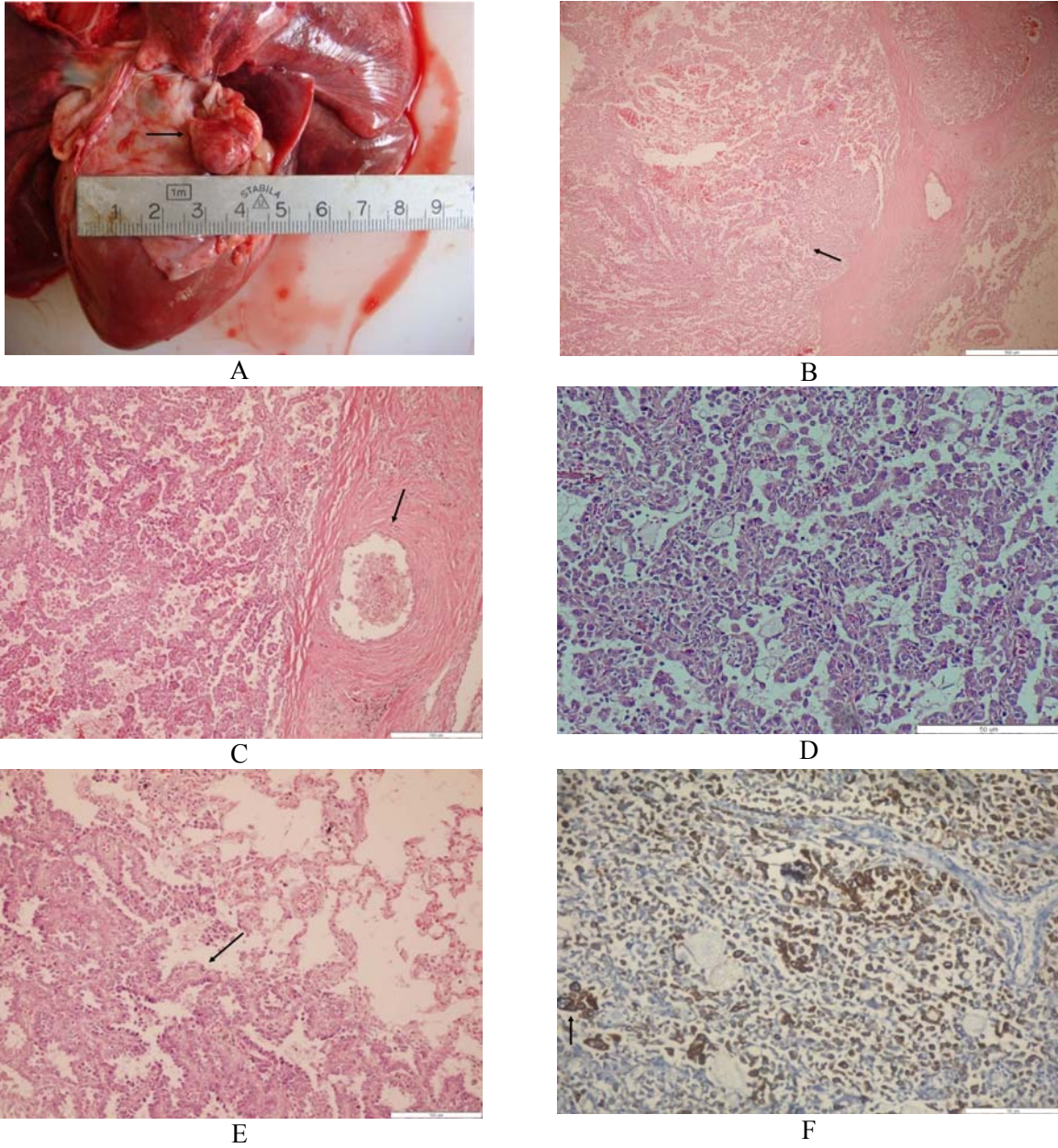
Pericardial effusion (white arrow) by use of M-mode echocardiography at right parasternal - long axis (left) and - short axis views (right).

Tablo 2. Serum ve perikardiyal sıvının biyokimyasal test sonuçları

Table 2. Biochemical test results of serum and pericardial fluid.

Parametre	Hasta (referans)	Perikardiyal sıvı
Albumin g/dL	3,3 (2,5-4,4)	Ölçülemedi
ALP U/L	42 (20-150)	Ölçülemedi
ALT U/L	73 (10-118)	<5
Amilaz U/L	987 (200-1200)	455
Total Bilirubin mg/dL	0,5 (0,1-0,6)	Ölçülemedi
BUN mg/dL	22 (7-25)	22
Ca++ mg/dL	10,1 (8,6-11,8)	Ölçülemedi
Phos mg/dL	4,0 (2,9-6,6)	2,4
Kreatinin mg/dL	1,1 (0,8-1,4)	Ölçülemedi
Glukoz mg/dL	143 (60,-110)	96
Na+ mmol/L	147 (138-160)	160
K+ mmol/L	4,4 (3,7-5,8)	Ölçülemedi
Total protein g/L	5,5 (5,4-8,2)	2,5
Globulin g/dL	2,1 (2,3-5,2)	Ölçülemedi
Hemoliz	-	3+
Lipemi	-	-
İkterik	-	1+

Histolojik olarak, perikardiyal kese fibröz doku ve ödem sıvısı ile hafif derecede kalınlaşmıştı. Perikardiyumun fibrovasküler destek ağı, kolumnar şekilli neoplastik mezotelyal hücrelerin dallanma şeklinde sıralandığı papiller proliferasyonlar ile örtülüydü (Figür-4B). Mezotelyal hücreler oval şekilli, veziküler, bazofilik bir nükleus, belirgin bir nükleolus ve kuboidal-poligonal şekilli, asidofilik boyanma özelliği gösteren bir sitoplazmaya sahipti (Figür-4C). Anizositozis, anizonükleozis belirgindi. Pek çok kapillar ve lenf damar lumeninde embolik neoplastik epitel hücreleri görüldü (Figür-4D). Mezotel hücreleri arasında gevşek yapıda ve damardan zengin, retikülün ve kollagen ipliklerinden oluşan az miktarda bir stroma gözlenmekteydi. Az sayıda mitotik figür görüldü. Akciğerde perikardiyumdaki alanla benzer özellikteki metastatik alan görüldü (Figür-4E). Neoplastik doku içerisinde herhangi bir infiltrasyon bulunmayıp, özellikle akciğerde hemosiderin yüklü makrofajların birikimi gözlemlendi. Diğer organlardaki önemli histolojik bulgular ise; kalpte yer yer dejeneren myositler ile birlikte, kalp kapakçıklarının mikzomatöz hücreler, fibroblast ve fibrositlerden oluşmuş gevşek musinöz doku ile kalınlaştığı görüldü. Karaciğerde sinuzoidlerde konjesyon, hepatositlerde belirgin vakuoler dejenerasyon, kiernan aralıklarında belirgin safra kanalı hiperplazisi ile birlikte, yoğun kollajen ve fibrositlerden oluşan bağ doku artışı görüldü.



**A** Perikardiyal kese üzerindeki neoplastik kitle (Ok).

**B** Perikardiyal mezotelyomanın epitel formuna ait histolojik kesitler. Perikardiyal kese üzerindeki papiller proliferasyonlar (Ok). Bar = 500  $\mu$ m

**C** Perikardiyal kese üzerindeki neoplastik kitlenin mikroskopik görünümü. Perikardiyal lenfatiklerin lumeninde embolik epitelooid mezotelyal hücreler. (Ok) Bar =100  $\mu$ m

**D** Oval şekilli, veziküler, bazofilik bir nükleus, belirgin bir nükleolus ve kuboidal-poligonal şekilli, asidofilik boyanma özelliği gösteren bir sitoplazmaya sahip mezotelyomanın epitel formuna ait hücreler. Bar = 50  $\mu$ m

**E** Mezotelyoma akciğer metastazı. Metastatik alan (Ok). Bar = 100  $\mu$ m

**F** Perikardiyal mezotelyoma. İmmunohistokimyasal boyamada kübik ya da kolumnar şekilli epitel benzeri tümör hücrelerinin diffuz ve yoğun bir şekilde sitokeratin ile pozitif boyanması (Ok). Bar=50 $\mu$ m

*Figür-4:*

*Mezotelyomalı köpeğin nekropsi ve histopatolojik bulguları*

*Figure-4:*

*Necropsy and histopathologic findings in dog with mesothelioma*

Böbrekte kortikal alanda basit kist varlığı yanında, glomeruluslarda ve meduller alanda tubullerin bazal membranında amiloid birikimi, tubul lumenlerinde hyalin silindirlerinin varlığı saptandı. İmmunohistokimyasal olarak küboidal yada kolumnar benzeri tümör hücrelerinin diffuz ve yoğun olarak sitokeratin ile, daha zayıf olarak vimentin ile işaretlendiği görüldü (Figür-4F).

## Tartışma

Bu çalışmada, sunulan olguya ait egzersiz intolaransı, abdominal dilatasyon, oskültasyonda kalp seslerinin uzaktan ya da boğuk gelmesi, jugular dolgunluk ve zayıf femoral nabız gibi bulgular, PE için bildirilen klinik bulgulara<sup>2,4,33,35</sup> uygunluk göstermiştir. Kalp ve solunum sayısındaki artışlarla birlikte, kan tablosunda hafif lökopeni belirlenmesi, olgudaki septik ya da non-septik bir etkene karşı sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun (SIRS) göstergeleri olarak değerlendirildi. Kardiyak problemlerin belirlenmesinde rutin klinik ve laboratuvar muayeneleri yetersiz kalmakta, görsel tanı tekniklerine (EKG, röntgen, ekokardiyografi) gereksinim duyulmaktadır<sup>2,4,12,33,35</sup>. Olguda saptadığımız QRS ile ilgili küçük kompleks oluşumu; PE için tanısal bir değerde görülse de hipotiroidizm, hidrotoraks ve plevral efüzyon gibi hastalıkların ve obesite ile derin göğüs yapısı gibi fizyolojik durumların bir yansıması olabileceği de düşünülmektedir<sup>34</sup>. Küçük kompleks ya da düşük voltajlı QRS kompleksinin miyokardiyumun elektriksel iletişindeki problemlerden, vücut yüzey elektrotları ile kalbin mesafeli olmasından ve kalp hacim ve volümünün azalmasından ileri geldiği belirlenmiştir<sup>6,34</sup>. Bununla birlikte, özellikle kalbin sıvı dolu bir kese içinde olduğunu yansıtan EKG bulgusu, elektrik alternansın<sup>4,34</sup> sunulan bu olguda olduğu gibi, PE varlığı için güçlü bir bulgu olduğu söylenebilir. Jugular dolgunlukla birlikte asites saptandığında, sağ kalp yetmezliği yönünden hastanın değerlendirilmesi gerektiği, adı geçen bulguların da pasif konjesyon ve geri dönüşüm yetmezliğinden (diastolik disfonksiyon) ileri geldiği belirtilmektedir<sup>34</sup>.

Kardiyak hastalıkların tanısında radyolojik ve ekokardiyografik değerlendirilmelere gereksinim duyulmaktadır. Radyolojik muayene ile kalpte dilatasyon ve hipertrofi ayrımı net olarak yapılamamakta, PE oluşumlarında da kesin tanı için torasik ultrason (ekokardiyografi) uygulanmaktadır<sup>34</sup>. Olgumuzun radyolojik görüntülerinde kalbin silüetinde büyüme ve opasite artışı saptanmış, ekokardiyografik incelemede de PE

varlığı doğrulanmıştır. M-mode görüntüde perikard ve epikard arasında (perikardiyal kese lümeninde) hipoekoik görünümlü sıvı birikimi tespit edilmiş, sol presternal apikal 4 boşluk bulgusuyla bu tanımla doğrulanmıştır. Ekokardiyografi PE tanımlamasında altın standart olarak kabul edilse de<sup>4,34</sup> mezotelyoma gibi intraperikardiyal tümörlerin tespitinde yetersiz kalabilmektedir. Kalpte en sık görülebilecek tümörler hemangiosarkoma ve kemodektoma iken<sup>34</sup>, mezotelyomalar nadiren rapor edilmektedir<sup>16,24,33,35,36,38</sup>. Bu çalışmada PE tespiti ne rağmen, rutin tanısal prosedürlerle etioloji belirlenememiş ve tanı "idiopatik" olarak kalmıştır.

PE'lerin ilerleyen tanısal sürecinde perikardiyosentez yapılması (kardiyak tamponatı azaltıp, kalp debisini normalize eder) ve elde edilen sıvı örneklerinin sitolojik incelemeye tabi tutulması gerekmektedir<sup>13,24,33,35,38</sup>. Bu uygulamanın EKG ve ekokardiyografi eşliğinde yapılması önerilmekte, aksi durumda şiddetli aritmiler ve miyokardiyal hasarlar oluşabilmektedir<sup>34</sup>. Bu olguda perikardiyosentez uygulamasıyla eş zamanlı elde edilen EKG ve ekokardiyografi parametrelerinde önemli bir değişim oluşmaması, tekniğin doğru uygulanışının bir göstergesi olarak değerlendirildi. Perikardiyosentez öncesi kalp frekansı azalması ve EKG'de düşük voltajlı QRS'in belirlenmesinde preanestezik medikasyonun da<sup>34</sup> etkisi olduğu düşünülmüştür. Alınan örneğin uzun süre pıhtılaşmaması perikardiyal sıvı olduğunun bir diğer göstergesiydi<sup>5,33,34</sup>. Kesin tanı için sitolojik inceleme önerilse de bu çalışmada olduğu gibi bazı olgularda neoplastik olmayan efüzyon sıvılarında da reaktif mezoepitelyal hücrelerin bulunması ve neoplastik hücrelere yakın benzerliği nedeniyle sitolojik tanı zor olabilir<sup>16,24,36-38</sup>.

Hemorajik PE'lerin tanısal sürecinde koagülasyon problemleri de düşünülmektedir. Karaciğer yetmezliklerinin koagülasyon proteinlerinin yetersiz üretimine yol açarak kanama lezyonları oluşturduğu bilinmektedir. Dışkıda gizli kan bulgusu dışında hematurinin olmaması, özellikle karaciğer enzimleri ve trombosit indekslerinin referans aralıklarında belirlenmesi; sunulan bu olguda koagülasyon defekti olasılığını azaltmıştır. TEG sonuçları ile primer, sekonder ve tersiyer hemostasisle ilgili bir patoloji olmadığı da konfirme edilmiştir.

Klinik düzeyde tanısal prosedürlerin işlenmesi ve elde edilen bulgular temelinde idiopatik PE tanımlanan olguya, literatüre<sup>1,18,33,35</sup> uygun şekilde tedavi (ampisilin ve



prednisolone) önerildi. Monitorizasyon sürecinde EKG patolojileri kalıcılık gösterirken, ekokardiyografik parametrelerde beklenen iyileşmeler gerçekleştirilemedi. Hastanın ekokardiyografik olarak fraksiyonel kasılması normal değerlerde, ancak ejeksiyon fraksiyonunun referans değerlerden yüksek hesaplanması, klinik olarak kötüleşme (solunum güçlüğü, egzersiz intoleransında şiddetlenme) eğilimi ve PE alanının minimize edilememesi gibi nedenlerle<sup>34</sup> parsiyel perikardiyektomi kararı verildi.

Perikardiyektomi birçok olguda başarılı sonuçlar vermektedir<sup>15</sup>. Sunulan bu olguda preve perioperatif süreç, operasyon tekniği ve hastanın hemodinamikleri açısından önerildiği gibi işletilmesine rağmen, postoperatif dönemde gelişen ani kardiyorespiratorik arrestten dolayı hastada eksitus letalis şekillendi.

Nekropside kalbin sol duvarında, aurikula altında plöral boşluğa dönük şekilde perikardiyumdan çıkıntı yapan neoplastik kitle ve sağ akciğerin lobus caudalisindeki metastatik alan tespit edildi. Lezyonların makroskobik ve mikroskobik özellikleri daha önce hayvanlarda tanımlanan mezotelyoma vakalarına benzerlik göstermekteydi<sup>16,25,39</sup>. Mezotelyomanın histolojik tanısı çok katlı, poligonalden iç şekline kadar değişen şekildeki hücrelerin submezotelyal dokulara invaze olması temeline dayanır. Olgumuzdaki epitelooid hücrelerin papiller kordonlar halinde perikardiyuma infiltrasyonu ve akciğere metastazı epitelooid tip perikardiyal mezotelyoma olarak tanımlanmasına yol açtı. Normal mezotelyal hücrelerin hem epitelyal sitokeratinleri ve hem de vimentin gibi mezenşimal işaretleyicileri birlikte ekspres etmesi diğer epitelyal tümörlerden bu tümörün ayırımı sağlar<sup>25,26</sup>. Bu olguda da tümör hücrelerinin sitokeratin ve vimentini güçlü ekspres etmesi mezotelyoma tanısını destekledi. Sitokeratin ve vimentin anaplastik karsinoma, amelanotik melanoma, renal karsinom ve sertoli hücre tümörleri gibi bazı diğer tümör olgularında birlikte ekspres edilir ancak bu olguda benzer vakalardaki gibi<sup>29</sup> diğer organlarda olası primer bir kitle saptanmadı. İnsanlardaki mezotelyoma vakalarında kalsiyum-bağlayıcı protein kalretinin, tanısız olarak yararlı bulunmuştur<sup>27</sup> ancak köpeklerdeki mezotelyoma olgularında kalretinin kullanışlı bir işaretleyici olarak değerlendirilmemiştir<sup>17</sup>. Bizim olgumuzda da insanlarda mezotelyoma tanısında kullanılan kalretinin antijen ve CK5/6 antijen gibi mezotelyomada boyanması beklenen işaretleyiciler ile pozitif boyanma elde edilemedi.

Sonuç olarak EKG ve ekokardiyografinin PE tanımlamasında yüksek doğruluk derecesinde kullanılabilecekleri, mezotelyoma gibi perikardiyal kitlelerin tanısında yetersiz kalımlılabileceği gözlemlendi. İleri yaşlı PE'li köpeklerin tanısız sürecinde mezotelyomanın da düşünülmesi gerektiği kanısına varıldı.

## Kaynaklar

1. Aronson, L., Gregory, C., 1995. Infectious pericardial effusion in 5 dogs. *Vet. Surg.*, 24, 402-407.
2. Berg, R., Wingfeld, W., 1984. Pericardial effusion in the dog: A review of 42 cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 20, 721-730.
3. Berrett, J.C., 1991. Role of chromosome mutations in asbestos-induced cell transformation. In: Harris CC, Lechner JF, (eds.), *Cellular and Molecular Aspects of Fiber Carcinogenesis*. Plainview, TX, Cold Spring Harbor Lab Press, pp. 27-39.
4. Bonagura, J. D., Pipers, F.S., 1981. Echocardiographic features of pericardial effusion in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 179, 49-56.
5. Bouvy, B., Bjorling, D., 1991. Pericardial effusion in dogs and cats, part I: Normal pericardium and causes and pathophysiology of pericardial effusion. *Comp. Cont. Educ. Pract.*, 13, 417-424.
6. Bruch, C., Schmermund, A., Dages, N., Bartel, T., Caspari, G., Sack, S., Erbel, R., 2001. Changes in QRS voltage in cardiac tamponade and pericardial effusion: reversibility after pericardiocentesis and after anti-inflammatory drug treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 38, 219-26.
7. Carbone, M., Kratzke, R.A., Tst, J.R. 2002. The pathogenesis of mesothelioma. *Semin Oncol*, 29:2-17.
8. Cihak, R.W., Roen, D.R., Klaassen, J., 1986. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis in a dog. *J Comp Pathol.*, 96, 459-462.
9. Closa, J.M., Font, A., Ascort, J., 1999. Pericardial mesothelioma in a dog: long-term survival after pericardiectomy in combination with chemotherapy. *J Small Anim Prac*, 40, 383-386.
10. Cobb, M.A., Brownlie, S.E., 1992. Intrapericardial neoplasia in 14 dogs. *J Small Anim Prac*, 33, 309-316.
11. Dubielzig, R.R., 1979. Sclerosing mesothelioma in five dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.*, 15, 745-748.
12. Dunning, D., Monnet, E., Orton, C., Salman, M., 1998. Analysis of prognostic indications for dogs with pericardial effusion: 46 cases (1985-1996). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 212, 1279-1280.
13. Edwards, N.J., 1996. The diagnostic value of pericardial fluid pH determination. *J. Am Anim Hosp Assoc*, 32, 63-67.

14. Erer, H., Kiran, M.M., 2005. Veteriner Onkoloji, 3. basım, Damla Ofset A.Ş., sf. 101-102.
15. Fossum, T.W., 2002. Small Animal Surgery. Second Edition, Chapter 29. Mosby, St Louis, pp. 701-715.
16. Garrlet, L.D., Macewen, E.G., 2001. Mesothelioma. In. Small Animal Clinical Oncology, 3rd Edit., S.J. Witrow, E.G. Macewen (Eds.), W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 656-661.
17. Geninet, C., Bernex, F., Rakotovo, F., Crespeau, F.L., Parodi, A.L., Fontaine, J.J., 2003. Sclerosing peritoneal mesothelioma in a dog—a case report. *J Vet Med A*, 50, 402-405.
18. Gibbs, C., Gaskell, C., Darke, P., Wotton, P., 1982. Idiopathic pericardial hemorrhage in dogs: A review of fourteen cases. *J. Small Anim. Pract.*, 483-500.
19. Glickman, L.T., Domanski, L.M., Magiure, T.G., 1983. Mesothelioma in pet dogs associated with exposure of their owners to asbestos. *Environ Res.*, 32, 305-313.
20. Harbison, M.L., Godleski, J.J., 1983. Malignant mesothelioma in urban dogs. *Vet Pathol*, 20, 531-540.
21. Head, K.W., Else, R.W., Dubielzig, R.R. 2002. Tumors of the alimentary tract. In. Tumors in Domestic Animals, Meuten DJ (Eds.), 4th edit., Iowa State Press, Ames, IA, pp.477-478.
22. Hesterberg, T.W., Barrett, J.C., 1985. Induction by asbestos fibers of anaphase abnormalities: mechanism for aneuploidy induction and possibly carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 6, 473-475.
23. Ikede, B.O., Zubaidy, A., Gill, C.W., 1980. Pericardial mesothelioma with cardiac tamponade in a dog. *Vet Pathol*, 17, 496-500.
24. Kienle, R.D. 1998. Pericardial disease and cardiac neoplasia. In. Small Animal Cardiovascular Medicine, M.D. Kittleson, R.D. Kienle, (Eds.), Mosby, St Louis, pp. 413-432.
25. McDonough, S.P., Mac Lachlan N.J., Tobias, A. H., 1992. Canine pericardial mesothelioma. *Vet Pathol*, 29, 256-260.
26. Mutsaers, S.E., 2004. The mesothelial cell. *Int J Biochem Cell Biol*, 36, 9-16.
27. Ordenez, N.G., 2002. Immunohistochemical diagnosis of epithelioid mesotheliomas: a critical review of old markers, new markers. *Hum Pathol*, 33, 953-967.
28. Petrus, D., Henik, R., 1999. Pericardial effusion and cardiac tamponade secondary to brodifacoum toxicosis in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 215, 647-648.
29. Regetti, F., Brisson, B., Ruotsalo, K., Southorn, E., Bienzle, D., 2005. Invasive Epithelial Mesothelioma in a Dog. *Vet Pathol*, 42, 77-81.
30. Reider, C.L., Sluder, G., Brinkey, B.R., 1991. Some possible routes for asbestos-induced aneuploidy during mitosis in vertebrate cells. In. Harris CC, Lechner JF, (eds.), Cellular and Molecular Aspects of Fiber Carcinogenesis. Plainview, TX, Cold Spring Harbor Lab Press, pp. 1-26.
31. Salcı, H., 2006. Köpeklerde pnömonektomi sonrası farklı bronş kapatılma tekniklerinin karşılaştırılması, Doktora tezi, Bursa.
32. Salci, H., Kennerman, E., Celimli, N., Torun, S., 2005. Use of Heimlich flutter valve in a dog with spontaneous pneumothorax. *Aust Vet Prac*, 35, 47-51.
33. Shaw, S. P., Rush, J. E., 2007. Canine Pericardial Effusion: Diagnosis, Treatment, and Prognosis. *Compendium*, 405-411.
34. Sisson, D., Thomas, W., 1999. Pericardial disease. In. Textbook of Canine and Feline Cardiology Principles and Clinical Practice – II., Fox, P.R., Moise, N.S. (Eds.), W.B. Saunders Co., Philadelphia, pp. 668-669.
35. Smith, F., Rush, J., 1999. Current Veterinary Therapy XIII. In. Kirk, R., Bonagure, J., (Eds.), Diagnosis and treatment of pericardial effusion. W.B. Saunders Co., Philadelphia, pp. 722-777.
36. Stephen, R., Withley, N., Dubielzig, R., 2000. Idiopathic or mesothelioma-related pericardial effusion: Clinical findings and survival in 17 dog studied retrospectively. *J. Small Anim. Pract.*, 41, 342-347.
37. Thrall, D.E., Goldschmidt, M.H., 1978. Mesothelioma in the dog: Six case reports. *J Am Vet Res*, 19, 107-115.
38. Ware, W.A., Hopper, D.L., 1999. Cardiac tumors in dogs: 1982-1995. *J Vet Inter Med*, 13, 95-103.
39. Wilson, D.W., Dungworth D.L., 2002. Tumors of the respiratory tract. In. Tumors in Domestic Animals, 4th Edit., D.J. Meuten (Ed.), Iowa State Press, Ames, pp. 365-399.
40. Withrow, S.J., MacEwen, E.G., 2001. Small Animal Oncology, 3rd Edit, Saunders, Philadelphia, pp. 656-661.