

Septik Şoklu Köpeklerde Koagülasyon Profiline Değerlendirilmesi

Zeki YILMAZ, Ebru YALÇIN

Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa - TÜRKİYE

Yeşim İLÇÖL

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Merkez Biyokimya Laboratuvarı, Bursa - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 17.11.2000

Özet: Bu çalışmada septik şoklu köpeklerde koagülasyon profilinde meydana gelebilecek değişimlerin ortaya konması amaçlanmıştır. Çalışmanın materyalini 10'u kontrol, 20'si test grubu olmak üzere toplam 30 köpek oluşturdu. Test grubunu oluşturan köpeklerde septik şok gelişimine neden olan farklı hastalıklar belirlenmesine rağmen, olgular ateş ya da hipotermi, hipotansiyon, lökopeni ya da lökositoz ve trombositopeni gibi septik şok kriterleri temelinde seçildi. Rutin klinik ve laboratuvar muayenelerinin yanında prothrombin zamanı (PT), aktive edilmiş parsiyal tromboplastin zamanı (aPTT), antithrombin III (AT III), fibrinogen ve fibrin parçalanma ürün (FSP) düzeyleri ile pıhtılaşma mekanizmasında rol oynayan faktörler (F-VIII, F-IX) değerlendirildi.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, test grubunda klinik olarak ateş ($p<0.001$), kalp frekansı, solunum sayısı ($p<0.01$) ve kapillar dolma süresinde artma ($p<0.05$), periferel nabız kalitesinde ise azalma ($p<0.001$); hematolojik olarak total lökosit, eritrosit, hemoglobin, hematokrit, MCV ve MCHC değerlerinde istatistiksel olmayan değişimler şekillenirken trombosit sayısında belirgin bir azalma ($p<0.001$) saptandı. Koagülasyon profilinde ise test grubunda PT ($p<0.05$) ve aPTT'de ($p<0.01$) uzama belirlenirken, fibrinogen ve AT III düzeylerinde azalma, FSP'de artma ($p<0.05$) tespit edildi.

Sonuç olarak septik şoklu köpeklerde koagülasyon profilinde önemli değişimlerin olabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Septik şok, koagülasyon profili, köpek

Evaluation of Coagulation Profiles in Dogs with Septic Shock

Abstract: The aim of this study was to observe possible changes in coagulation profiles in dogs with septic shock. A total of 30 dogs (control group $n=10$, test group $n=20$) were used as materials in this study. Although different diseases leading to septic shock were diagnosed in dogs in the test group, dogs were selected on the basis of septic shock criteria such as fever or hypothermia, hypotension, leukopenia or leukocytosis and thrombocytopenia. In addition to the results of routine clinical and laboratory examination, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT), antithrombin III (AT III), fibrinogen and fibrin split products (FSP), as well as factors (F-VIII and F-IX) playing role in the coagulation mechanism, were evaluated.

In the test group, clinical findings included fever ($p<0.001$), increased heart and respiratory rate ($p<0.01$), prolonged capillary filling time (CFT) ($p<0.05$) and weak femoral pulsation ($p<0.001$); and hematologically, while WBC count, RBC, Hgb, PCV, MCV and MCHC were not significantly changed, thrombocyte count was markedly decreased ($p<0.001$). In the test group, prolonged PT ($p<0.05$) and aPTT ($p<0.01$), decreased fibrinogen and AT III values and increased FSP ($p<0.05$) were determined in the coagulation profiles.

It was concluded that coagulation profiles were significantly changed in dogs with septic shock

Key Words: Septic shock, coagulation profiles, dog

Giriş

Septik şok ya da sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) köpeklerde diffuz peritonitis, hemorajik gastroenteritis ve parvo viral enteritis gibi bir çok olayda gözlenmektedir (1-4). Etiyolojide rol oynayan mikroorganizmalardan açığa çıkan endotoksinler hemostasis (koagülasyon sistemi) ile birlikte birçok

sistemi de olumsuz yönde etkilemektedirler (5, 6). Septik şokun önemli komplikasyonlarından biri olan (6-9) yaygın intravaskular koagülasyon (DIC)'un başlamasına neden olan birçok mekanizma bildirilmekle birlikte (7, 10), Feldman (6) endotoksin etkisi ile hasarlanan damar endotellerinden kan dolaşımına doku mediatörlerinin sızarak thrombin benzeri etki yapmasını önemli

bulmuştur. Thrombindeki bu aktivasyonun AT III gibi hemostatik inhibitörlerin, prokoagulant ve trombositlerin belirgin olarak tüketimine neden olarak thrombozun başlamasına ve şiddetli doku hasarının şekillenmesine yol açtığı ileri sürülmektedir (8).

DIC'in şekillendiği olgularda klinik olarak primer hastalık bulgularının yanısıra deri ve mukozalarda peteşi ile ekimoz, purpura, epistaksis, gastrointestinal sistem kanamaları, enjeksiyon bölgesinde kanama, hemarthrosis ve hematüri tespit edilmektedir (5-10).

Septik şokun önemli laboratuvar bulgularından biri olan progresif trombositopeni, aynı zamanda şiddetli enfeksiyonlarda ortaya çıkabilen DIC'in önemli bir indikatörü olarak görülmektedir (1, 5, 9, 10, 11). DIC'teki kanama defektleri trombositopeni ve bazı pıhtılaşma faktörlerinin (faktör I-II-V-VIII-IX-X) eksikliğine bağlanmaktadır. Koagülasyon zamanının uzaması, fibrinogen düzeyinin azalması ve FSP'lerin artmasının DIC'in diğer bulguları olduğu belirtilmiştir (5, 7, 9). Fourrier ve ark (5) da koagülasyonun primer fizyolojik inhibitörü olan AT III'ün dolaşımdaki konsantrasyonunun azalmasının DIC'in tek başına önemli bir bulgusu olabileceğini ifade etmiştir.

Koagülasyon profili laboratuvar düzeyinde trombosit (PLT) sayısı, prothrombin zamanı (PT), aktive edilmiş parsiyal thromboplastin zamanı (aPTT), thrombin zamanı (TT), fibrinogen ve fibrin parçalanma ürün (FSP) düzeyleri ile pıhtılaşma mekanizmasında rol oynayan faktörlerin (özellikle Faktör VIII – IX) belirlenmesiyle değerlendirilmektedir (12). Klinik olarak pıhtılaşma süresi ve yanak mukozası kanama zamanı da spesifik olmamakla birlikte kullanılan pratik uygulamalardır. Fizyolojik olarak pıhtılaşma mekanizmasında intrinsik ve ekstrinsik sistemlerin aktivasyonu gerekmektedir. Koagülasyon anormallikleri ile ilgili olarak intrinsik sistem değerlendirmelerinde aPTT'nin, ekstrinsik sistem değerlendirmelerinde de PT'nin belirlenmesi önerilmektedir (13). PT karaciğer hastalıkları, DIC ve faktör eksikliklerinde anormal sonuçlar verirken (13, 14), TT'nin fibrinolitik hastalarda nadiren kullanıldığı belirtilmiştir (13). Hipofibrinogeminin karaciğer hastalıkları ya da DIC ta şekillendiği; FSP düzeyindeki artışların da hemostatik anormalliklere yol açtığı belirtilmiştir (9, 13, 14).

Bu çalışmada septik şok tanısı konulan köpeklerde koagülasyon profilinde meydana gelebilecek değişimlerin

ortaya konması; klinik ve laboratuvar bulgularının koagülasyon profili ile birlikte değerlendirilmesiyle DIC şekillenme olasılığının tespiti ve prognozun belirlenmesinde sağlayacağı katkıların ortaya konması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Bu çalışmanın materyalini U.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Küçük Hayvan Kliniğine getirilen 10'u kontrol, 20'si test grubu olmak üzere, farklı yaş, ırk ve cinsiyetten toplam 30 köpek oluşturdu.

Olguların Seçimi:

Kontrol Grubu: Bu grupta kliniğimize aşı uygulaması ya da genel kontrol amacı ile getirilen ve klinik-hematolojik olarak sağlıklı olduğu tespit edilen, test grubunu oluşturan köpek ırklarına (terrier, kurt, kurt melezi, pointer, cocker, melez) benzer ırklardan oluşan toplam 10 adet köpek kullanıldı.

Test Grubu: Bu grubun materyalini septik şok kriterlerine uyan toplam 20 olgu oluşturmuştur. Bu amaçla ateş ($T > 39.3$ °C) ya da hipotermi ($T < 37$ °C), lökopeni ($< 5000/\mu\text{l}$) ya da lökositoz ($> 17000/\mu\text{l}$), trombositopeni ($< 170000/\mu\text{l}$) ve hipotansiyon (< 70 mmHg) (14) bulgularının bütününe sahip hastalar araştırma kapsamına alınmıştır.

Klinik muayene:

Kontrol ve test grubunu oluşturan köpeklerin anamnez bilgilerinin alınmasını takiben rutin klinik muayeneleri yapılmış; ateş, kapillar dolma süresi (CFT), kalp ve solunum frekansı ile periferel nabız kaliteleri (PNK) araştırmaya dahil edilmiştir. PNK kaynaklarda (4,6,7) belirtildiği gibi arteria femoralisin palpasyonu ile tansiyonu belirleyebilmek amacıyla 4 kategoride relatif olarak değerlendirilmiştir. Buna göre;

- 1 = hissedilen, sayılamayan
- 2 = kuvveti oldukça zayıf, ancak sayılabilen
- 3 = kuvveti zayıflamış nabız
- 4 = normal, kuvvetli-dolgun nabız

Numunelerin Toplanması:

Hematolojik muayeneler için test ve kontrol grubunu oluşturan köpeklerden tekniğine (14) uygun olarak vena cephalica antebrachi'den kan alındı. Hematolojik muayeneler için antikoagülan olarak EDTA'lı tüpler

kullanılırken, koagülasyon profilini değerlendirmek amacı ile sodyum sitratlı (0.129 M) tüpler (Becton Dickinson Vacutainer) kullanıldı. Hemogramlar kan alınmasını takiben çalışıldı, sitratlı plazmalar ise zaman kaybı olmaksızın 3000 devirde 15 dakikalık santrifüjden (13) sonra plastik tüplere aktarıldı ve maksimum bir hafta -20 C de derin dondurucuda biriktirildi.

Numunelerin değerlendirilmesi:

EDTA'lı kan numuneleri otomatik kan sayım (Serono diagnostic) cihazında hematolojik parametreler (total lökosit, eritrosit, hematokrit, hemoglobin, ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu ve trombosit sayısı) yönünden, sitratlı kan numuneleri de U.Ü.Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında otomatik koagülasyon profil analizatörü (Behring Coagulation Timer)'nde PT (Coagulation Factor II Deficient Plasma OSGR 13 3x1ml), aPTT (Actin® aPTT B4218-1 10x2ml), FVIII (Coagulation Factor VIII Deficient Plasma OTXW 13 8x1ml), FIX (Coagulation Factor IX Deficient Plasma OTXX 13 3x1ml), fibrinogen (Multifibren® U OWZG 15 14x2ml), FSP (D-Dimer) (Dimertest® latex Assay B4233-60) ve AT III (Berichrom® Antithrombin III OUBP 21) yönünden değerlendirildi.

İstatistik Analizler:

Kontrol ve test gruplarında gruplar arası farkların kontrolü Minitab İstatistik Programında student-t testi ile değerlendirildi (15).

Bulgular

Tablo 1, 2 ve 3'de görüldüğü gibi kontrol grubunu oluşturan köpeklerin klinik, hematolojik ve koagülasyon parametreleri yönünden sağlıklı oldukları görülmektedir.

Tablo 1. Kontrol ve test grubunda bazı klinik bulgular.

Parametreler	Kontrol Grubu $\bar{X} \pm S\bar{x}$	Test Grubu $\bar{X} \pm S\bar{x}$
Temperatür / OC	38,7±0,2	39,7±0,5***
Kalp Frekansı / dk	100,0±9,0	152,0±18,0**
Solunum Sayısı / dk	16,4±3,2	55,3±14,1**
Kapillar Dolma Süresi /sn	1,3±0,4	3,4±0,6*
Periferel Nabız Kalitesi	4	1***

*P<0.05

**P<0.01

***P<0.001

Tablo 2. Kontrol ve test grubunda hematolojik bulgular.

Parametre	Kontrol Grubu $\bar{X} \pm S\bar{x}$	Test Grubu $\bar{X} \pm S\bar{x}$
Total Lökosit / ml	9290±1764	11620±8154
Eritrosit x 106/ ml	7,420±1,400	5,951±1,513
PCV (%)	35,4±1,6	39,6±7
Hemoglobin (gr/dl)	11,2±2,3	13,3±4,2
MCV / fl	66,7±2,1	68,3±3,1
MCHC (g/dl)	32,3±2,4	34,5±1,3
Trombosit x 103 / ml	325±145A	78±29***

***P<0.001

Tablo 1'de görüldüğü gibi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında test grubu köpeklerde yüksek ateş (p<0.001), kalp frekansı ve solunum sayılarında artma (p<0.01), CFT'de uzama (p<0.05) ve PNK'de zayıflama (p<0.001) saptanmıştır. Test grubu köpeklerden 3'ü hipotermikti. Tablo 2'de görüldüğü gibi hematolojik parametrelerde genel olarak istatistiksel anlamda bir değişiklik oluşmazken, test grubunda belirgin trombositopeni dikkati çekmiştir (p<0.001). Test grubu köpeklerden 11'inde lökositoz (WBC >15000/μl), 9'unda lökopeni (WBC<5000/μl), 3'ünde de anemi (PCV<%30) tespit edilmiştir.

Tablo 3'de görüldüğü gibi test grubunda PT (p<0.05) ve aPTT'de (p<0.01) patolojik uzama, fibrinogen ve FSP düzeyinde (p<0.05) normal düzeyleri aşmayan hafif derecede artma, AT III aktivitesinde ise azalma belirlenmiştir. Test grubu köpeklerin 2'sinde AT III aktivitesi normalin altında (<%80) iken, 2 olguda fibrinogen düzeyi (>5 gr/dl) hafif artmıştı.

Klinik ve laboratuvar bulguları temelinde olguların 8'inde üriner sistem, 7'sinde gastrointestinal sistem, 3'ünde solunum sistemi ve 2'sinde de hematolojik sistem problemi belirlendi. Test grubunda dokuz olguda gastrointestinal sistem kanaması (hemorojik gastroenteritis), 2 olguda da epistaksis tespit edildi. Bir haftalık gözlem periyodunda olgulardan 3'ünün kapsamlı tedavi uygulanmalarına rağmen öldüğü saptandı.

Tartışma

Septik şok, köpeklerde gastrik dilatasyon volvulus, hemorajik gastroenteritis, parvo viral enteritis, pyoderma, neoplasi ve pankreatitis gibi hastalıkların seyri

Parametreler	Kontrol Grubu $\bar{X} \pm S\bar{x}$	Test Grubu $\bar{X} \pm Sx$	Normal Değerler*
Prothrombin zamanı	8,1±2,2	10,6±3,4*	<10 sn
Aktive edilmiş parsiyal thromboplastin zaman	8,1±2,7	19,8±4,5**	1-17 sn
Fibrinogen	3,2±1,5	3,2±1,3	1-5 gr/dl
Faktör – VIII	208±82	263±71	%159±34 ⁺
Faktör – IX	259±32	259±56	%129±40 ⁺
Fibrin Parçalanma Ürünleri	1,4±1,5	4,1±2,3*	<10 mcg/ml
Anti-thrombin III	116±13	112±17	%80-100

Tablo 3. Kontrol ve test grubunda koagülasyon profili.

*p<0.05 **p<0.01 *Kirk, Bistner, Ford (1990): Emergency treatment of small animal practice

⁺Kitoh et al (1994): Blood coagulopathy in dogs with shock induced by injection of heartworm extract. Am J Vet Res.

ile şekillenmektedir (1-4,16). Bir hastada septik şokun tanımlanması için ateş ya da hipotermi, hipotansiyon, taşikardi, taşipne, lökopeni ya da lökositozdan oluşan septik şok kriterlerinden en az ikisinin saptanması yeterli görülmekte (1, 4, 5), belirgin trombositopeni de tanıyı desteklemektedir (1). Bu çalışmanın materyali septik şok kriterlerine uygunluk gösteren; bronchopneumoni, hemorajik gastroenteritis, enteritis, pyelonephritis, interstitial nephritis ve üremi gibi hastalık tablosu belirlenen köpeklerden oluşturulmuştur. Enfeksiyon etkenlerine karşı sistemik yanıt olarak gelişen septik şok, belirgin ve hızlı gelişen klinik-laboratuar bulguları ile karakterizedir (14, 17, 18). Test grubunu oluşturan köpeklerde klinik olarak yüksek ateş ya da hipotermi (p<0.001), kalp frekansı ve solunum sayısında artma (p<0.01), CFT'de uzama, PNK'de zayıflama (p<0.001); hematolojik olarak ta değişken lökosit değerleri (lökopeni/lökositoz) ile belirgin trombositopeni (p<0.001) saptanması septik şok tablosunu ortaya koymaktadır. Periferik nabız kalitesi (PNK) zayıfladığında arterial kan basıncının 50-70 mmHg, hissedilemediğinde de 50 mmHg'nın altına düştüğü kabul edilmektedir (4, 7). Bu bağlamda test grubunu oluşturan köpeklerde belirgin hipotansiyon ve dolaşım yetmezliği şekillendiği görülmektedir.

Sepsiste endotoksin (lipopolisakkarid)'ler lokal ya da sistemik olarak koagülasyonu aktive ederek en önemli komplikasyonlardan biri olan DIC'in şekillenmesine yol açarlar (11, 19, 20). DIC şekillenen hastalarda klinik olarak kanama eğilimi ile birlikte, laboratuar düzeyinde koagülasyon profilinde değişiklikler belirlenmektedir (9,

12). Test grubu köpeklerin 9'unda gastrointestinal sistem kanaması, 2'sinde de epistaksis tespit edilmişken, PT'de ve aPTT'de uzama belirlenmiştir. PT (p<0.05) ve aPTT'deki bu uzama (p<0.01) hasarlı damar bölgesinden ya da endotoksinlerin etkisi ile hücre yüzeylerinden salınan doku faktörünün intrinsik ve ekstrinsik koagülasyon sistemini aktive etmesinden (19) ileri gelebilir. Bununla birlikte PT ve aPTT'nin karaciğer hasarı ve DIC'ta da uzadığı belirtilmektedir (18).

Septik şokun en önemli komplikasyonu olan DIC klinik düzeyde tanısının güç olduğu, koagülasyon profili ile birlikte FSP ve AT III düzeylerinin de belirlenmesi gerektiği önerilmektedir (21, 22, 23). FSP'de artma, AT III aktivitesinde azalma ve hipofibrinogemi DIC'nin tanısı için gerekli koagülasyon profili değişimleridir (22, 23, 24, 25). Bu çalışmada test grubu köpeklerde FSP değerleri normal sınırlarda belirlenmişken, fibrinogen düzeyi ve AT III aktivitesinin yalnız 2'şer olguda patolojik değerlerde saptanması; genel olarak, tanımladığımız septik şok olgularının DIC ile komplike olmadığını göstermektedir. İki olguda fibrinogen düzeylerinde saptadığımız artışlar kronik organ-doku hastalıkları ile ilgili (18) olabilir. Plazma AT III düzeyinin DIC tanısı için çok önemli bir indikatör olduğu ileri sürülmüştür (23, 25). Test grubu köpeklerden 2 olguda AT III aktivitesinin <%80 olması, ancak PT ve aPTT'deki uzamalarla birlikte hipofibrinogemi saptanamaması; DIC'nin şekillenmediğini destekleyen bulgulardır (18,23,24). Diğer taraftan Bateman ve ark. (25) AT III'ü DIC'in erken dönem tanısı için yeterli görmemektedirler. AT III aktivitesindeki bu azalma, DIC'in erken dönemlerinde klinik-hematolojik ve

koagülasyon profilinde beklenen değişimler olmadan AT III'ün endojen antikoagulant olarak aşırı tüketiminden (19, 26) kaynaklanabilir. Zira DIC koagülasyon parametreleri açısından bir tüketim sendromu olarak kabul edilmektedir (3, 12, 19, 23, 27). Trombositler, endotoksemilerde trombositleri aktive eden faktör (PAF) gibi bazı mediatörlerin etkisi ile periferal kandaki düzeyleri önemli ölçüde azalarak mikrovaskular alanlarda birikmekte, oluşan trombozlarda dolaşım yetmezliği yaratmaktadır (3, 12, 22). Bu bilgiler ışığında test grubu köpeklerin tümünde endotokseminin bir göstergesi olarak trombositopeni ($p < 0.001$) saptanması; klinik anlamda koagülasyon problemi olan olgularda kanamanın durdurulması esnasındaki tüketimden, anemi belirlediğimiz olgularda da muhtemel kemik iliği depresyonundan ileri gelebilir.

Hemophilia köpeklerde en yaygın koagülasyon problemlerinden biridir (28, 29). Gerber ve ark.(30)

hemophili A ve hemophili B'de sırası ile F-VIII ve F-IX eksikliğinin yanısıra aPTT'de uzama saptamışlardır. Araştırmamızda F-VIII ve F-IX düzeylerinin test ve kontrol grularında birbirine paralel olması; koagülasyon faktörleri açısından bir tüketim sendromu olarak adlandırılan DIC'in şekillenmediğini destekler niteliktedir.

Kapsamlı tedavi uygulamalarına rağmen ölüm şekillenen köpeklerden 2'sinde AT III düzeyinin < 80 olarak saptanması; AT III'ün prognozun belirlenmesinde katkı sağlayabileceğini düşündürmüştür. Bu bulgu Kirby'nin (23), AT III'ün < 80 olduğunda mortalitenin 96 'ya ulaşabileceği tespitiyle uyum göstermektedir.

Sonuç olarak bu çalışma ile septik şoklu köpeklerde koagülasyon profilinde PT, aPTT, AT III ve trombosit sayılarında değişimlerin meydana gelebileceği; DIC şekillenmeyen olgularda da özellikle AT III düzeyinin prognozun belirlenmesinde katkı sağlayabileceği kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

- Hardie, E.M.: Life-threatening bacterial infection, *Comp.cont.Edu.*, 1995; 17, (6): 763-777.
- Kirby, R.: Systemic inflammatory response syndromes: How to keep them alive!, *WSAVA XIX World cong.*, 1994; Durban, 186-194.
- Strombeck, D.R., Guilford, W.G.: *Small Animal Gastroenterology*, 2. Edition, Wolfe Publishing Ltd., 1991; California, 328-330.
- Weeren, F.R., Muir III, W.W.: Clinical aspects of septic shock and comprehensive approaches to treatment in dogs and cats, *J.A.V.M.A.*, 1992; 200 (12): 1859-1870.
- Fourrier, F., Chopin, C., Govdemand, J.: Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation, *Chest*, 1992; 101: (3): 816-823.
- Feldman, B.F.: Disseminated intravascular coagulation, *W.S.A.V.A. XIX World Cong.*, Durban, 1994; 129-131.
- Kolata, R.J., Burrows, C.F., Soma, L.R.: Shock, *Current Veterinary Therapy Small Anim Prac*, Ed. Kirk, R.W., 7.edition, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1980; 32-38.
- Gopegui, R.R., Feldman, B.F.: Hemostatic Diseases, *Practical Small Animal Internal Medicine*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997; 973-990.
- Hohenhaus, A.E.: Coagulopathies in dogs: a clinical approach, *W.S.A.V.A. XIX. World Cong.*, Durban, 1994; 126-128.
- Kociba, G.J.: Disseminated intravascular coagulation, *Current Veterinary Therapy Small Anim. Prac*, Ed. Kirk, R.W., 6th edition, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1997; 448-450.
- Harres, R.L., Musher, M.D., Bloom, K.: Manifestions of sepsis, *Arc. Intern. med.*, 1987; (147): 1895-1906.
- Hohenhaus, A.E.: Feline coagulopathies, *W.S.A.V.A.- F.E.C.A.V.A. Cong*, Amsterdam, 2000; 197-199.
- Mahony, O.M., Cotter, S.M.: Bleeding disorders: epistaxis and hemoptysis. In "Textbook of veterinary internal medicine-III". Ed. S.J. ETTINGER, W.B. Saunders company, Philadelphia, 1995; 200-204.
- Haskins, S.J.: Handbook of veterinary Procedures Emergency Treatment, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1990; 39-50.
- Sümbüloğlu, K., Sümbüloğlu V.: Biyoistatistik, Özdemir Basım, Yayım Ltd.Şti., Ankara, 1995.
- Luce, C.M.: Pathogenesis and management of septic shock, *Chest*, 1997; 91: (6), 883-888.
- Parillo, J.E.: Pathogenic mechanism of septic shock, *N.Engl.J.Med.*, 1993; 328, 1471-1477.
- Bush, B.M.: Interpretation of laboratory results for small animal clinicians, Blackwell Scientific Publications, London, 1991; 31-330.
- Wegeis, D.J., Rashid, J.: The sepsis-coagulant axis: A review, *J.Vet. Intern. Med.*, 1998; (12), 317-324.
- Stokol, T., Brooks, M., Erb, H., Mauldim, G.E.: Evaluation of kits for the detection of fibrin (ogen) degradation products in dogs, *J. Vet Internal Med.*, 1999; (13), 478-484.
- Millis, D.L., Hauptman, J.G., Fulton, R.B.Jr.: Abnormal hemostatic profiles and gastric necrosis in canine gastric dilatation- volvulus, *Vet. Surg.*, 1993; 22: (2), 93-97.

22. Stokol, T., Brooks, M.B., Erb, H.N., Mauldin, G.E.: D-dimer concentrations in healthy dogs and dogs with disseminated intravascular coagulation. *Am J.vet. res.*, 2000; 61 (4), 393-398.
23. Kirby, R.: Disseminated intravascular coagulation. *W.S.A.V.A.-F.E.C.A.V.A. Cong.*, Amsterdam, 2000; 197-199.
24. Hammer, A.S., Couto, C.G., Swardson, C., Getzy, D.: Hemostatic abnormalities in dogs with hemangiosarcoma, *J.Vet.Intern.Med.*, 1991; 5 (1), 11-14.
25. Bateman, S.W., Mathews, K.A., Abrams-Ogg, A.C.G., Lumsden, J.H., Johnstone, I.B., Hillers, T.K.: Evaluation of point-of-care tests for diagnosis of disseminated intravascular coagulation in dogs admitted to an intensive care unit; *J.A.V.M.A.*, 1999; (vol 215), 805-809.
26. Bateman, S.W., Mathews, K.A., Abrams, Ogg, A.C.G., Lumsden, J.H., Johnstone, I.B., Hillers, T.K., Foster, R.A.: Diagnosis of disseminated intravascular coagulation in dogs admitted to an intensive care unit, *J.A.V.M.A.*, 1999; (Vol 215), 798-803.
27. Bowie, E.J., Owen, C.A.: The clinical pathology of intravascular coagulation, 1983; (49), 217-224.
28. Herzog, R.W., High, K.A.: Problems and prospects in gene therapy for hemophilia. *Curr. Opin. Hematol.*, 1998; 5: (5), 321-326.
29. Kaufman, R.I: Advances toward gene therapy for hemophilia at the millennium, *Hum. Gene Ther.*, 1999; 10: (13), 2091-2107.
30. Gerber, B., Taboada, J., Lothrop, C.D.J., Busato A., Hosgood, G., Goodman, S.A., Gaschen F.P.: Determination of normal values using an automated coagulation timer for activated coagulation time and its application in dogs with hemophilia, *J. Vet Internal Med.*, 1999; 13, 433-436.