



**YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ŞİDDETLİ SEPSİS ve SEPTİK ŞOKLU KÖPEKLERİN YAŞAYABİLİRLİK  
ÖNGÖRÜSÜ için ERKEN HEDEFE YÖNELİK TEDAVİDE KULLANILAN  
AJANLARIN ETKİNLİĞİ**

**DOKTORA TEZİ**

**Havva SÜLEYMANOĞLU ERGENE**

**Lefkoşa  
Mart, 2023**

**Havva  
SÜLEYMANOĞLU  
ERGENE**

**ŞİDDETLİ SEPSİS ve SEPTİK ŞOKLU KÖPEKLERİN  
YAŞAYABİLİRLİK ÖNGÖRÜSÜ için ERKEN HEDEFE YÖNELİK  
TEDAVİDE KULLANILAN AJANLARIN ETKİNLİĞİ**

**DOKTORA TEZİ**

**Lefkoşa  
Mart, 2023**

**YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ŞİDDETLİ SEPSİS ve SEPTİK ŞOKLU KÖPEKLERİN  
YAŞAYABİLİRLİK ÖNGÖRÜSÜ için ERKEN HEDEFE  
YÖNELİK TEDAVİDE KULLANILAN AJANLARIN ETKİNLİĞİ**

**DOKTORA TEZİ**

**Havva SÜLEYMANOĞLU ERGENE**

**Tez Danışmanı**

**Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ege İNCE**

**Lefkoşa**

**Mart, 2023**

## Onay

Havva Süleymanoğlu Ergene tarafından hazırlanan “Şiddetli Sepsis ve Septik Şoklu Köpeklerin Yaşayabilirlik Öngörüsü için Erken Hedefe Yönelik Tedavide Kullanılan Ajanların Etkinliği” başlıklı tez, kapsam ve nitelik açısından kalite standartlarına uygunluğu ile ilgili iç hastalıkları Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak 21/03/2023 tarihinde kabul edilmiştir. Tez Savunması yüz yüze ve online (çevrim içi) yapılmıştır. Jüri üyeleri onaylarını sözlü olarak vermişlerdir. Tüm süreç kaydedilmiştir.

Jüri Üyeleri	Adı – Soyadı	İmza
Jüri Başkanı:	Prof. Dr. Abdullah BAŞOĞLU	.....
Jüri Üyesi:	Prof. Dr. Selim ASLAN	.....
Jüri Üyesi:	Doç. Dr. Serkan SAYINER	.....
Jüri Üyesi:	Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ege İNCE	.....
Jüri Üyesi:	Yrd. Doç. Dr. Erdem GÜLERSOY	.....
Danışman:	Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ege İNCE	.....

Anabilim/ Anasanat Dalı Başkanı Onayı

21/03/2023

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ege İNCE  
Anabilim/Anasanat Dalı Başkanı

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Onayı

21/03/2023

Prof. Dr. Kemal Hüsnü Can Başer  
Enstitü Müdürü



## **Etik İkelere Uygunluk Beyanı**

Bu tezin içinde sunduğum verileri, bilgileri ve belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi; tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu; çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce, sonuç ve bilgilere bilimsel etik kurallar gereği olarak eksiksiz şekilde uygun atıf yaptığımı ve kaynak göstererek belirttiğimi beyan ederim.

**Havva Süleymanoğlu Ergene**

**21/03/2023**

## **Teşekkür**

Doktora eğitimim süresince ve bu tezin hazırlanmasında bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, yardımlarını esirgemeyen ve benimle paylaşan bölüm hocalarım başta Prof. Dr. Kürşad Turgut'a (Merhum), Prof. Dr. Abdullah Başoğlu'na ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ege İnce'ye çok teşekkür ederim.

Tez yazım aşamasında her türlü desteği bana sağlayan, doktora eğitimim süresince manevi destek ve dostluklarıyla her zaman yanımda olan arkadaşlarıma, eğitimimi sürdürmem ve kendimi geliştirebilmem için destek ve imkanlarını benden hiçbir zaman esirgemeyen, aldığım kararları her zaman destekleyen ve yanımda olan aileme, doktora eğitimim süresince her zaman yanımda olan canım eşim Doç. Dr. Osman Ergene'ye sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, çok teşekkür ederim.

**Havva Süleymanoğlu Ergene**

## Özet

### Şiddetli Sepsis ve Septik Şoklu Köpeklerin Yaşabilirlik Öngörüsü için Erken Hedefe Yönelik Tedavide Kullanılan Ajanların Etkinliği

Süleymanoğlu Ergene, Havva

Doktora, İç Hastalıkları Bilim Dalı

Mart 2023, 96 sayfa

Bu çalışmanın amacı, şiddetli sepsis ve septik şoklu (ŞS&ŞŞ) hayatta kalan ve ölen köpeklerde hedefe yönelik tedaviye yanıt olarak makrovasküler ve mikrovasküler parametrelerdeki değişikliklerin nasıl değerlendirileceğini görmektir. Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) hemodinamik optimizasyon ile norepinefrin (NE) ve dobutamin (DT) YBÜ uygulamalarını ve bunların ölümü öngörmedeki etkinliğini değerlendirmektir. ŞS&ŞŞ'lu otuz beş köpek kullanıldı. 10 hipotansif köpeğe, tek bir bolus sıvı tedavisi almasına rağmen, 2 saat boyunca 1,5 µg/kg/dk sabit infüzyon hızında NE verildi. 2 saat sonra klinik yanıt yetersizse NE infüzyon hızı iki katına çıkarıldı (3,0 µg/kg/dk). Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (LVSD) ( $LVS' < 7,5$  cm/s) olan 5 köpeğe 2 saat boyunca 5 µg/kg/dk sabit infüzyon hızında DT uygulandı. Hayatta kalan ve ölen gruplar, makrovasküler ve mikrovasküler özelliklerde, PW-TDI septal mitral halka sistolik (S') ve erken diyastolik (E') hızlarda veya DT uygulamalarında büyük farklılıklar göstermedi. Tek fark, NE uygulamalarının kullanılmasıydı. Ölenler daha fazla miktarda NE alırken, hayatta kalan daha az miktarda NE aldı. Buna karşılık, daha fazla sayıda hayatta kalan, daha fazla miktarda DT uygulaması aldı. Toplam ölüm oranı %25,7 idi. Sonuç olarak, ŞS&ŞŞ'lu köpeklerde DT ve NE'nin etkileri sınırlıdır. ŞS&ŞŞ'lu köpekler için kanıta dayalı kılavuzlar sağlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Kanin parvovirus, Septik şok, Hedefe yönelik tedavi, Dopamin, Norepinefrin,

## Abstract

### **Efficacy of Agents Used in Early Targeted Therapy for Predicting Survival of Dogs with Severe Sepsis and Septic Shock**

**Süleymanoğlu Ergene, Havva**

**PhD, Department of Internal Medicine**

**March 2023, 96 pages**

The goal of this study was to see how to evaluate the changes in macrovascular and microvascular parameters in survivors (Sv) and non-survivors (non-Sv) dogs with severe sepsis and septic shock (SEVS & SEPS) in response to goal-directed hemodynamic optimization at the intensive care unit (ICU), and to evaluate norepinephrine (NE) and dobutamine (DT) ICU applications, and their effectiveness for predicting death. Thirty-five dogs with SEVS & SEPS were used. NE was given to 10 hypotensive dogs, despite receiving a single bolus of fluid therapy, at a constant infusion rate of 1,5 µg/kg/min for 2 h. The rate of NE infusion was doubled (3,0 µg/kg/min) if the clinical response was insufficient after 2 hours. DT was administered to 5 dogs with left ventricular systolic dysfunction (LVSD) ( $LVS' < 7,5$  cm/s) at a constant infusion rate of 5 µg/kg/min for 2 h. The Sv and non-Sv groups had no major differences in macrovascular and microvascular characteristics, PW-TDI septal mitral annulus systolic (S') and early diastolic (E') velocities, or DT applications. The only difference was the use of NE applications. non-Sv received a greater amount of NE, while Sv received a smaller amount of NE. In contrast, more Sv received a greater amount of DT applications. The total mortality rate was 25,7%. In conclusion, the effects of DT and NE in dogs with SEVS & SEPS are limited. To provide evidence-based guidelines for dogs with SEVS & SEPS, more research is needed.

**Keywords:** Canine parvovirus, Septic shock, Goal-directed therapy, Dopamine, Norepinephrine,

## İçindekiler

Onay.....	i
Etik İlkelerle Uygunluk Beyanı.....	ii
Teşekkür.....	iii
Özet.....	iv
Abstract.....	v
İçindekiler.....	vi
Tablolar Listesi.....	ix
Şekiller Listesi.....	x
Kısaltmalar.....	xi

### BÖLÜM I

Giriş.....	1
------------	---

### BÖLÜM II

Kavramsal Temeller ve İlgili Araştırmalar .....	3
Kanın Parvovirüs .....	3
Patofizyoloji.....	4
Klinik bulgular.....	5
Tam kan sayımı.....	6
Diyagnostik testler .....	6
Tanısal Görüntüleme.....	7
Endokrin ve Diğer Biyomarkırlar.....	8
Tedavi.....	8
Vasküler Ulaşım ve Sıvı.....	9
Antiemetikler.....	10
Antimikriyal Kullanım.....	11
Enteral Besleme.....	11
Gözlem .....	12
Antiviral stratejiler.....	12
Onkotik destek .....	12



İmmun Plasma.....	13
Prognoz .....	14
Sepsis ve Septik şok .....	14
Kardiyovasküler Değişiklikler .....	17
Miyokardiyal Disfonksiyon .....	18
Sepsis ve Kalp Yetmezliği .....	19
Ekokardiyografik Değerlendirme .....	20
Hedefe Yönelik Tedavi .....	20

### BÖLÜM III

Yöntem.....	25
Hayvanlar .....	25
Sepsis Tanımları .....	25
Kan Basıncı Ölçümü.....	26
Ekokardiyografik Değerlendirme.....	26
Pulse Oksimetre.....	26
Kan Gazı analizi ve cTnI.....	26
Tedavi Protokolü.....	27
Vazoaktif Tedavi .....	28
Hasta Takibi.....	28
İstatistiksel Analiz.....	28

### BÖLÜM IV

Bulgular ve Yorumlar.....	30
Hayvanlar .....	30
Vazoaktif tedaviye yanıt .....	30
Ölüm oranı.....	31

### BÖLÜM V

Tartışma.....	37
---------------	----

## BÖLÜM VI

Sonuç ve Öneriler.....	42
Kaynakça.....	43
EKLER	
Ek 1. Etik Kurul İzin Belgesi.....	74
Ek 2. İntihal Raporu.....	75
Ek 3. Özgeçmiş.....	78

**Tablolar Listesi**

- Tablo 1.** Hayatta kalanlar arasında baz fazlalığı (ortalama  $\pm$  standart sapma), laktat (ortalama  $\pm$  standart sapma), SpO<sub>2</sub> (%) (ortalama  $\pm$  standart sapma), SBP ve MAP (ortalama  $\pm$  standart sapma), norepinefrin uygulaması ve Dobutamin uygulaması karşılaştırması (n = 25) ve hayatta kalmayanlar (n = 10) ŞS&SŞ için tedavi edilen köpekler arasında. 32
- Tablo 2.** ŞS&SŞ için tedavi edilen köpeklerde hayatta kalanlar (n = 25) ve hayatta kalmayanlar (n = 10) arasındaki kalp atış hızı (ortalama  $\pm$  standart sapma), ekokardiyografik parametreler (ortalama  $\pm$  standart sapma) ve cTnI (orta). 32

## Şekiller Listesi

- Şekil 1.** Bir köpekte PW ölçümü için sol apikal 4 boşluk görünümü – 33  
Doku Doppler Mitral halka sistolik (Sm), erken (Em) ve geç (Am) diyastolik çekme hızlarını hayal etme. Sm 10cm/s'den az ve Em 8 cm/s'den az (A). Eko verilerinde herhangi bir değişiklik gözlenmedi ve norepinefrin (B) verilmesine rağmen öldüler.
- Şekil 2.** Kaplan-Meier's analizi, hayatta kalanların ortalama oranının daha sonra %91 olduğunu gösterdi. NE grubu için bir bolus sıvı tedavisi. Hayatta kalanların ortalama oranı daha sonra %82 idi. 1,5 µg/kg/dak. hayatta kalanların ortalama oranı, 3.0 µg/kg/dk'dan sonra %35 idi. Ortalama tekrarlanan 3,0 µg/kg/ (p<0,05) sonrasında hayatta kalanların oranı %0 idi. 34
- Şekil 3.** PW – (A) ölçümü için bir köpekte sol apikal 4 boşluk görünümü. 35  
Doku Doppler Mitral halka sistolik (Sm), erken (Em) ve geç (Am) diyastolik çekme hızlarının görüntülenmesi. (B) Normal sistolik fonksiyon gözlemlendi ( $S' \geq 7,5$  cm/s), dobutamin tedavisine yanıt verdi.
- Şekil 4.** Kaplan-Meier's analizi, hayatta kalanların ortalama oranının %100 olduğunu gösterdi. DT grubu için bir bolus sıvı tedavisinden sonra. Hayatta kalanların ortalama oranı %100'dü 5 µg/kg/dk sonra. Hayatta kalanların ortalama oranı, 10 µg/kg/dk'dan sonra %80 idi. Ortalama hayatta kalanların oranı tekrarlanan 10 µg/kg/dak sonrasında %100 idi (p<0.05). 36

## Kısaltmalar

<b>A’:</b>	Geç Diyastolik
<b>AF:</b>	Atriyal Fibrilasyon
<b>AKI:</b>	Akut Böbrek Hasarı
<b>BE:</b>	Baz açığı
<b>BUN:</b>	Kan üre nitrojeni
<b>CO:</b>	Kalp debisi
<b>CPV:</b>	Köpek Parvovirüs
<b>CPVI:</b>	Köpek Parvovirus Enfeksiyonu
<b>cTnI:</b>	Cardiac Troponin I
<b>DAMP</b>	Damage-Associated Molecular Patterns
<b>DIC:</b>	Damar içi pıhtılaşma
<b>DT:</b>	Dobutamin
<b>E’:</b>	Erken Diyastolik
<b>EGDT:</b>	Erken Hedefe Yönelik Tedavi
<b>GDT:</b>	Hedefe Yönelik Tedavi
<b>ELISA:</b>	Enzyme-Linked immunoabsorbent assay
<b>G-CSF:</b>	Granülosit koloni Stimüle edici faktör
<b>HR:</b>	Heart rate
<b>IV:</b>	İntravenöz
<b>KY:</b>	Kalp Yetmezliği
<b>LAP:</b>	Sol atriyum basıncı
<b>LVDD:</b>	Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyon
<b>LVSD:</b>	Sol Ventrikül Sistolik Disfonksiyon
<b>MAC:</b>	Membran saldırı kompleksi
<b>MAP:</b>	Mean Atrial Pressure
<b>NE:</b>	Norepinefrin
<b>OPTIMIZE:</b>	Optimisation of Cardiovascular Management to Improve Surgical Outcome
<b>PAMP:</b>	Pathogen-Associated Molecular Patterns
<b>PCR:</b>	Polimeraz Zincir reaksiyonu
<b>PMN:</b>	Polimorfonükleer nötrofiller

<b>PPVS:</b>	Positive pressure ventilatory support
<b>RRT:</b>	Renal replacement therapy
<b>RV:</b>	Sağ Ventrikül
<b>S':</b>	Septal Mitral Halka Sistolik
<b>SBP:</b>	Sistolik blood pressure
<b>ScvO<sub>2</sub>:</b>	Sentral Venöz Oksijen Satürasyonu
<b>SOFA:</b>	Sequential Organ Failure Assessment
<b>SpGr:</b>	İdrar Özgöl
<b>SpO<sub>2</sub>:</b>	Oksijen Satürasyonu
<b>SVK:</b>	Santral Venöz Kateterin
<b>TTE:</b>	Trsanstorasik Ekokardiyografi
<b>VTI:</b>	Velocity Time Integral
<b>YBÜ:</b>	Yoğun Bakım Ünitesi

## BÖLÜM I

### Giriş

Sepsis hem veterinerlik hem de beşerî tıpta yüksek oranda morbidite ve mortaliteye neden olur (Silverstein & Hopper, 2015). Bağışıklık sistemi bir enfeksiyona aşırı tepki verdiğiğinde organ yetmezliği ortaya çıkar. Köpeklerde canine parvovirus enfeksiyonu (CPVI) sepsis kaynaklı miyokardiyal disfonksiyona neden olur (Ince vd., 2019).

Şiddetli sepsis (ŞS) ve septik şok (SŞ) ile sonuçlanan başlıca patolojik gelişmeler, mutlak veya göreceli dehidratasyon, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (LVSD) ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu (LVDD) (Landesberg vd., 2012) ve sağ ventrikül (RV) disfonksiyonu (Chan & Klinger, 2008), belirgin periferik vazodilatasyon ve vazoplejidir. Sıvı dengesi düzeltildikten sonra bile, mikrodolaşım anormallikleri devam edebilir ve kalp debisinin (CO) hatalı dağılımına (Ince & Sinaasappel, 1999), çoklu organ işlev bozukluğu sendromlarına (MODS) ve ölüme (De Backer & Scolletta, 2013) yol açabilir. Veteriner hekimlikte, ŞS&SŞ insidans seviyeleri bildirilmemiştir. ŞS&SŞ, insan YBÜ başvurularının %5 ila %19'unda gözlenmektedir (Angus vd., 2001). ŞS&SŞ'lu köpek ve kedilerde ölüm oranının %20 ile %68 arasında değiştiği bildirilmiştir (Silverstein & Beer, 2015).

Düzensiz ölçülebilir doku perfüzyonu ve oksijenasyon indekslerini normalleştirmek için erken hedefe yönelik tedavi protokolleri geliştirilmiştir (Rivers vd., 2012). Doku perfüzyonunu ve organ disfonksiyonunu yansıtmak için kullanılan SpO<sub>2</sub>, laktat ve BE gibi mikrovasküler parametrelerle birlikte SBP ve MAP gibi makrovasküler parametreler iyi prognostik değerlerinden dolayı sıklıkla ŞS&SŞ'lu hastaları izlemek için kullanılır (Butler, 2011). Vazoaktif ajanların hem vazopresör hem de inotropik etkileri vardır, ancak EGDT'de vazopresör etkileri kan basıncını, inotropik etkileri ise CO'ı artırır (Hollenberg, 2009). NE, karışık alfa ve beta-adrenerjik etkileri olan sempatik bir katekolamindir. Birincil aktivite bölgesi alfa-1 reseptörüdür (Shapiro & Loiacono, 2010). Yeterli sıvı replasman tedavisini takiben tüm hipotansif septik hastalarda NE kullanılmalıdır (Dellinger vd., 2013; Antonucci vd., 2014). Diğer vazopresörlere yanıt vermeyen hipotansiyonlu septik hastalarda, NE'nin etkili bir kurtarma ilacı olduğu keşfedildi (Jhanji vd., 2009). Dobutamin (DT), inotropik ve damar genişletici özelliklere sahiptir, potansiyel olarak oksijen

iletimini ve doku perfüzyonunu iyileştirir (De Backer & Scolletta, 2013). Bu nedenle, uygun sıvı replasman tedavisinden sonra düşük CO'li septik hastalarda DT kullanımını önerilmektedir (Bakker & Vincent, 1993; Dellinger vd., 2013). Bununla birlikte, volüm dolu hastalarda NE ile hipotansiyonun ve DT ile düşük CO'in optimal tedavisi tartışmalıdır (Silverstein & Hopper, 2015). Kapsamlı kullanımına rağmen, ŞS&SS'lu hipotansif köpeklerde DT'nin LVSD ve NE'deki etkilerine ilişkin araştırmalar nadirdir (Butler, 2011). EGDT'deki gelişmelerin ŞS&SS'lu köpeklerde daha yüksek sağkalım oranlarıyla bağlantılı olmasını bekliyorduk. Veteriner hekimlikte, ŞS&SS'lu köpeklerde NE ve DT'nin etkisinin yanı sıra bu makrovasküler ve mikrovasküler izleme ölçümlerinin değeri geniş çapta incelenmemiştir.

Yakın Doğu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SAG-2019-02-017 numaralı projeyle desteklenen tez çalışmasında; köpeklerde parvoviral enfeksiyonlu, sepsis ve septik şoklu köpeklerde hedefe yönelik tedavi ajanlarının etkinliğini değerlendirmek amaçlandı.



## BÖLÜM II

### Kavramsal Temeller ve İlgili Araştırmalar

#### Kanin Parvovirus

Kanin parvoviral enteritis duyarlı köpeklerde yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden enteropatojenik bir hastalıktır. Hastalığa Kanin parvovirus'un (CPV) üç farklı alt suşu (CPV-2a, 2b ve 2c) neden olmaktadır. Enfeksiyon daha çok enfekte hayvanların dışkılarıyla kontamine olan gıdaların sağlıklı ve duyarlı hayvanlar tarafından ağız yoluyla alınması sonucu şekillenmektedir. Hastalık 6 aylıktan küçük olan yavru köpeklerde yüksek morbidite ve mortalite ile seyredebilmektedir. Ayrıca immun sistemi çeşitli nedenlerde baskılanmış olan erişkin köpeklerde enfeksiyon ortaya çıkabilmektedir. Hastalığın tedavisinde sıvı sağaltımı, antibiyotik uygulamaları gibi semptomatik tedavilerin yanı sıra immun sistemin güçlendirilmesi için çeşitli ilaçlar veya bağışıklığı tetikleyen preparatlar kullanılmaktadır. Tedavinin yanında korunma açısından hijyen kurallarına uyulması, sağlıklı hayvanların hasta hayvanlardan izole edilmesi, aşılama prosedürlerine uyulması hastalığın önlenmesinde ve yayılımının azaltmasında son derece önemlidir (Aydın & Kırbaş, 2021).

Köpeklerde parvoviral enteritis, bütün dünyada köpeklerin en virulent ve yaygın bağırsak hastalıklarından biri olmaya devam ederken agresif tedaviye rağmen yavru köpeklerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Köpek parvovirüsü (CPV)-2 suşlarına karşı aşılanmanın geliştirilmesine ve uygulanmasına rağmen, hastalık hala veteriner hekimlik ve ekonomik açıdan önemini korumaktadır. CPV-2 çok yüksek morbidite oranı (%100) ve mortalite oranı (yavrularda %91, yetişkinlerde %10) ile köpeklerin başlıca patojenik enterik viruslarından biridir. CPV akut, bulaşıcı viral bir hastalık olup çoğunlukla genç (6 haftalıkla- 6 aylık) aşılanmamış veya tam aşıli olmayan köpekler en duyarlılardır. Genç köpeklerde morbiditeye, hemorajik enterite, lökopeniye, sepsise ve kardiyovasküler bozulmaya neden olmaktadır. CPV bakteriyel translokasyonu ve şiddetli immunosupresyonu artırdığı için yüksek prevalans ve mortalite oranı ile seyreden şiddetli bir durum olan sepsisi predispoze eder. Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu kriteri sensitivitesindeki artış, CPV'nin prognostik değerini ve klinikte yararlanılmasını geliştirebilir (Alves vd., 2020). Köpek sahiplerinin bilinçlenme ve rutin aşılama uygulamalarındaki artışa

rağmen CPV'nin çoklu variantları yüzünden CPV'ye bağlı morbidite ve mortalite hala kalıcıdır (Mazzaferro, 2020; Lakhdir vd., 2020). Enterovirüslerde (canine parvovirus, canine coronavirus, canine astrovirus ve canine calicivirus) gözlenen sık mutasyonların neden olduğu aşı başarısızlığını önlemek adı geçen enterik virüslerin moleküler analizleri esastır. Canine Coronavirus ve canine Astrovirus gibi diğer enterik virüslerin, aynı hayvanda koenfektan olarak bulunabildikleri, hastalığın şiddetini artırabildikleri ve bazı durumlarda insanlar için zoonotik bir risk oluşturabildikleri göz ardı edilmemelidir (Zobba vd., 2021). Daha virulent CPV suşu (tip-2), 40 yıldır genetik değişiklikler geçirmiş ve sonraki gelişmelerle birlikte antijenik olarak farklı alt tipleri (CPV-2a, CPV-2b ve CPV-2c) ortaya çıkmıştır (Polat vd., 2019).

### ***Patofizyoloji***

CPV-2 suşları, enfeksiyona yönelik stratejilerinde son derece güçlüdür; evcil köpekler (rakun, kedi, çakal, kurtlar) dışındaki memeli konakçıları da enfekte edebilir, çevrede her yerde bulunurlar ve uygun şartlarda 1 yıldan fazla yaşayabilirler (Sykes, 2014; Mylonakis vd., 2016). Oronazal maruziyet ve enfeksiyon, hassas veya zayıf aşı köpeklerde, enfekte hayvanların kusmuğu veya dışkısıyla dökülen CPV-2'nin yutulması yoluyla meydana gelir. Sonra virüs ilk olarak orofaringeal ve mezenterik lenf düğümlerinde ve timusta çoğalır, enfekte hayvanlar maruz kaldıktan sonra 1 ila 5 gün içinde viremik hale gelir (Goddard & Leisewitz, 2010). Daha sonra, CPV-2, bağırsak epitel kriptlerinin hızla bölünen hücrelerini, kemik iliğini, dil epitelini, ağız boşluğunu ve kardiyak miyositlere ek olarak akciğer, dalak, karaciğer ve böbrekleri hedefler (Ford vd., 2017). Köpeklerin yaygın olarak aşılmasından önce CPV-2, miyokardit, enfekte hayvanlarda yaygın bir ölüm nedeniydi ve hala bugün nadiren meydana gelmektedir (Sime vd., 2015; Strom vd., 2015; Ford vd., 2017). Maruziyetin ve değişebilen bir kuluçka dönemin (4 ila 14 gün arasında) ardından virüs saçılması, genellikle klinik kusma belirtilerinin başlamasından birkaç gün içinde hemorajik diyareden önce oluşur (Smith-Carr vd., 1997; Decaro vd., 2005; McCaw & Hoskins, 2006). Bağırsak mukozası enterosit döngüsü bozulduğu için soyulur, bu da bağırsak villuslarının körelmesine neden olur, ek olarak kusma ve hemorajik ishalin klinik belirtilerine neden olan besin malabsorpsiyonu ve enterik bakteriyel translokasyon gelişir. Timusta viral enfeksiyon timik korteksin yıkımına ve çökmesine neden olur. Kemik iliğinde lökosit prokürsörlerinin yıkımı ile birlikte,

enfekte hayvanlarda önemli lökopeni ile sonuçlanır (Pollack & Carmichael, 1982; Decaro & Buonavoglia, 2012). Bağırsak bakterilerinin translokasyondan kaynaklanan bakteriyemi ile birlikte bağışıklık eksikliği, etkilenen hayvanları yüksek septik şok geliştirme, sistemik enflamatuar yanıt sendromu, çoklu organ yetmezliği ve tedavi edilmezse ölüm riski altına sokar. Nadir bulgular olarak yavru köpeklerde çok şekilli eritema (Woldemskel vd., 2011), lökoensefalopati (Schaudien vd., 2010) ve periventriküler ensefalitle birlikte poreensefali (Marenzoni vd., 2019), ayrıca CPV-2 ile enfekte kedilerde (Gamoh vd., 2003; Decaro vd., 2011; Miranda vd., 2014) klinik hastalık ve intrakraniyal apseler belirtilmiştir.

### ***Klinik bulgular***

Dışkı testine ek olarak, fiziksel muayene bulguları, hasta şekli, klinisyenin şüphe indeksi ve diğer teşhis testleri destekleyici olabilir, ancak CPV enfeksiyonu için patognomonik değildir. Parvoviral enteritisin en yaygın klinik belirtileri letarji, iştahsızlık, kusma ve ishaldir. İshalin görünümü yumuşaktan mukoide, sulu ve hemorajiğe kadar değişebilir. Bağırsak mukozal yüzeyin sıyrıntısı dışkıya kırmızı jelatinimsi bir görünüm verebilir. Gastrointestinal sıvı kayıpları ile birlikte, hızlı bir şekilde hipovolemik şoka ilerleyen interstisyel dehidrasyon meydana gelebilir. Enterosit besin absorpsiyonu eksikliği, sistemik bakteriyemi ve hepatik ve kas glikojen depoları eksikliği ile birlikte önemli hipoglisemi ile sonuçlanabilir ve nöroglükopeni ve nöbetler de meydana gelebilir. Ayrıca sistemik enflamasyon ve bakteriyemi, hipotansiyon ve organ yetmezliği ile septik şoka neden olabilir. Klinik belirtilerin şiddeti yaşa, koruyucu antikor titresine ve süresine göre değişebilir. Klinik belirtiler ve fiziksel muayenenin tanısal doğruluğu, parvovirüs şüpheli tanısı koymak için tek başına sadece %58'dir. Şüphe indeksi her bir hastanın yaşına ve aşılama durumuna göre artabilir. Fiziksel muayene ile mukozal solukluk, gecikmiş kapiller dolum zamanı, ateş veya hipotermi ve abdominal rahatsızlık belirlenebilir. İnce bağırsak invaginasyonu meydana gelebilir ve bu da ağrılı, sert, tübüler bir yumuşak doku kitlesi oluşturabilir ve karın palpasyonunda tespit edilebilir (Rallis vd., 2000; Faz vd., 2019). Klinik belirtilerin varlığı ve şiddeti ile hastanede gerekli olan sürenin uzunluğu öngörülebilir (Kalli vd., 2010).

### ***Tam kan sayımı***

Virüs saldırıları kemik iliği, timus ve diğer lenfoid dokuların aktif olarak çoğalan hücrelerini replike ederek CPV'li hastalarda total lökosit sayısı ve lökonötropeni varlığı bir özellik olarak kabul edilir. Lenfopeni, etkilenen yavruların yanı sıra CPV'li köpeklerle birlikte koronavirüs ile enfekte yavrularda ortaya çıkabilir (Castro vd., 2013). Bu nedenle, etkilenen hastalarda CPV teşhisini daha fazla desteklemek için diğer testlerle birlikte kullanılır. Hastalık sırasında sitopeni varlığı, CPV'de sonucunu öngörüde yararlı olabilir. Bir çalışmada CVP'li ölen ve sağ kalanlar arasında nötropeni farkı olmadığı belirlendi. Aynı çalışmada, hasta kabülü ve 48 saatlik hastanede yatışta total lökosit sayısının 4500/mL'den yüksek oluşu ve başvuru sırasında ve sonrasında lenfosit sayısının 1000/mL'den büyük oluşu ile sağkalımın güçlü bir şekilde ilişkili olduğu öngörülmüştür (Goddard vd., 2008).

### ***Diyagnostik testler***

CPV-2 ile enfeksiyondan sonraki 3 gün içinde, hayvanlar virüsü dışkılarıyla yayabilir (Johnson & Smith, 1983), enfeksiyondan 4 ila 7 gün sonra ise en yüksek saçılma meydana gelir (Pollack & Carmichael, 1982). Viral bulaşmanın ve enfeksiyonun doğru tespiti, hastaneler, barınaklar ve üreme kulübelerinde bulaşıcı hayvanları izole ederek hastalığın yayılmasını azaltmaya yardımcı olmak için çok önemlidir, çünkü fekal Enzim-Bağlı İmmunosorbent Testi (ELISA) metodu ile pozitif ve negatif hayvanlarda klinik bulgular benzerdir (Decaro & Buonavoglia 2012; Proksch vd., 2015). CPV-2 enfeksiyonunu tespit etme metodolojisi bu nedenle yaygın olarak erişilebilir ve doğru olmalıdır. Antemortem, CPV-2 dışkıda, orofaringeal sürüntüde veya tüm kanda saptanabilir (Meunier vd., 1985; Smith-Carr vd., 1997; Decaro vd., 2005). Kesin tanı, dışkıda veya orofaringeal sürüntülerde ELISA dahil çeşitli tespit yöntemleri (polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), elektron mikroskobu, hemaglutinasyon ve virüs izolasyonu gibi) virüs partiküllerinin belirlenmesine bağlıdır (Maarkovich vd., 2012; Decaro vd., 2013). Bu sıralar, virüs tespiti için DNA tabanlı PCR, en hassas ve spesifik olan ancak klinik ortamda hemen mevcut olmayan yöntemler olarak düşünülmektedir (Decaro vd., 2013). Elektron mikroskobu, hemaglutinasyon ve virüs izolasyonu gibi diğer yöntemler yalnızca sınırlı olarak özel laboratuvarlarda mevcuttur ve daha kolay bulunabilen ELISA veya PCR yöntemleri kadar hassas değildir (Decaro vd., 2013).

PCR-pozitif CPV-2a, CPV-2b ve CPV-2c'yi karşılaştıran bir çalışmada yaygın olarak kullanılan ELISA'nın virüsü CPV 2a, CPV-2b ve CPV-2c için sırasıyla %80,4, %78,0, %77,0 oranında saptadığı gösterildi (Decaro vd., 2010). ELISA'nın duyarlılığı ve özgüllüğü PCR ile karşılaştırdı bir duyarlılık %81,8 bulundu (Maarkovich vd., 2012). Hem CPV-2b hem de CPV-2c'nin saptanma hassasiyeti istatistiksel olarak farklı değildi, bu da PCR'ye ek olarak ELISA'nın CPV-2c'yi tespit edebildiğini gösterir. Hemaglutinasyon ve PCR ile karşılaştırıldığında ELISA'nın duyarlılığı ve özgüllüğü, tüm CPV-2 suşları için PCR (%100 duyarlılık) ile karşılaştırıldığında ELISA için %86,3 ve hemaglutinasyon için %65,3 duyarlılık belirlenmiştir (Decaro vd., 2013). Klinik enfeksiyon belirtileri olan ELISA-pozitif bütün hayvanlar, gerçek pozitif olarak kabul edilmelidir. Modifiye canlı virüs ile yapılan yeni aşılama, 10 gün içinde hatalı pozitif sonuçlara neden olabilir; ancak yakın zamanda aşılanmış kusma ve ishal belirtileri olan yavru köpeklerde, çoğu vaka saha CPV suşu ile gerçek enfeksiyona maruzdur veya aşının kendisinden ziyade başka bir gastrointestinal enfeksiyona yakalanmıştır (Decaro vd., 2007). Fekal ELISA testinin hatalı negatif olabilmesinin birçok nedeni vardır. Fekal CPV viral yüklemeye, serum antikor titreleri ve test için klinik belirtilerin zamanı karşılaştırıldı ve karakteristik olarak hatalı negatif dışkı ELISA'sı olan köpeklerde fekal ELISA'sı CPV pozitif köpeklerle karşılaştırıldığında daha düşük fekal virüs yükü, düşük dışkılama sıklığı ve daha yüksek serum antikor titreleri vardı (Proksch vd., 2015).

### ***Tanısal Görüntüleme***

Tanısal görüntüleme, CPV'den etkilenen hayvanlar için büyük ölçüde spesifik değildir. Erken saatlerde karın grafileri normal görünebilir, sonra ince bağırsağın gaz veya sıvı ile dolgunluğu ile birlikte ileus belirtileri radyografide yansıtılabilir (Farro, 1982). Bulguları doğrulanmış CPV enfeksiyonlu 40 yavruda abdominal ultrasonografi nonspesifikti, midenin tüm bölgelerinde gaz ve sıvı dolgunluğu, ince ve kalın bağırsaklarda etkisiz peristaltizm, anekoik peritoneal efüzyon, duodenumda hiperekoik beneklenme görülebilir (Stander vd., 2010). Bununla birlikte, ultrasonografi gastrointestinal yabancı cisim, obstrüksiyon veya invaginasyon gibi diğer kusma ve ishal nedenlerini ve antiemetik ilaçların uygulanmasına rağmen inatçı rahatsızlık veya şiddetli kusmayı ekarte etmede yararlıdır. Ultrasonografik

anormalliklerin derecesi, CVP'li köpeklerde hastalığın şiddeti ile pozitif ilişkilidir (Stander vd., 2010).

### ***Endokrin ve Diğer Biyomarkırlar***

CPV ile enfekte köpeklerde çeşitli klinikopatolojik biyobelirteçler araştırılmıştır. Diğer kritik hastalıklarda gözlemlendiği gibi, CPV ile enfekte olan hayvanlarda stres tepkisi ve kortizol konsantrasyonları artar ve hastanede yatıştan 24 ve 48 saat sonra ölümlerin habercisi olabilen ötiroid hasta sendromu gelişir (Schoeman vd., 2007; Schoeman & Herrtage, 2008). Doğal olarak oluşan enfeksiyonda, hayvanın nötropenik olduğu süre boyunca endojen köpek granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) düzeylerinin arttığı bulunmuştur (Cohn vd., 1999). Köpeklerde diğer kritik hastalıklarda olduğu gibi, serum magnezyum seviyeleri sıklıkla azalır; ancak bu bulgu hastalık sonucu ile ilişkili değildir (Mann vd., 1998). C-reaktif protein, (Kocaturk vd., 2010; McClure vd., 2013) total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein, serum trigliserid (Yılmaz & Senturk, 2007), lipid peroksidaz, çinko (Panda vd., 2009), pankreatik lipaz ve plazma sitrülün seviyelerinin de (Otto vd., 1997; Dossin, vd., 2011; Kalli vd., 2017) CPV enfeksiyonuna yanıt olarak değiştiği belgelenmiştir. Bu testler, morbidite veya mortaliteyi öngöründe tek başına yararlı değildir; ancak, bunlarla enfeksiyonun şiddeti öngörülebilir (Schoeman vd., 2007; Kocaturk vd., 2010; McClure vd., 2013). Ek olarak, vasküler endotel hasarı, sistemik inflamasyon, pıhtılaşma aktivasyonu ve hipovoleminin yanı sıra yangısal biyobelirteçlerin varlığı sıklıkla hastaları hiper pıhtılaşabilir bir duruma yatkın hale getirir (Otto vd., 2000). Bu olasılık, intravenöz kateterlerin bakımında ve tromboflebit gelişiminde bir faktör olabileceği gibi şiddetli vakalarda organ hasarı sonucuna katkıda bulunabilir. CK-MB ve BNP düzeylerindeki artış durumunda, histopatolojik bulgulara bakarak uzun süreli akut miyokardit ve hemorajik parvoviral enteritin birlikte olabileceği dikkate alınmalıdır (Er & Ok, 2015; Gulersoy vd., 2020).

### ***Tedavi***

Parvoviral enterit tedavisi, büyük ölçüde klinik kusma ve diyare iyileşene kadar destekleyicidir. Genel olarak, klinik belirtilerdeki iyileşme sıklıkla lökosit sayısında

geri dönüşüm ile birliktedir, ancak, aspirasyon pnömonisi, devam eden hipoglisemi, hipoalbuminemi ile birlikte ödem veya invaginasyon gibi olumsuz durumların gelişimi daha yüksek morbidite ve daha uzun hastanede yatış süresi ile sonuçlanabilir. Parvovirüs tedavisinde hayvan sahipleri için önemli zorluklar ve sınırlayıcı faktörler hastaneye yatış ve tedavi maliyetidir. Parvovirüs vaka kümeleri, sosyoekonomik olarak ayrıcalıklı olmayan bölgelerde belgelenmiş (Brady vd., 2012; Kelman vd., 2019), belki de aşılama için eğitim ve maddi yetersizlikle bu yavrularda hastalığa yakalanma riski daha yüksektir. Etkilenmiş bir hayvanın hastaneye kabul edilip edilmeyeceği kararı, ayakta tedavi veya ötenazi yerine altın standart olup büyük ölçüde hayvan sahibinin bakım masraflarını ödeme kabiliyetine ve istekliliğine bağlıdır.

### ***Vasküler Ulaşım ve Sıvı Tedavisi***

CPV tedavisinde altın bakım standardı, intravasküler sıvı volümünü eski haline getirmek için IV sıvıların uygulanmasını içeren en agresif tedavi olup interstisyel sıvı kayıplarını tekrar doldurur ve hidrasyonu korur. Sıvıyı en aza indiren yardımcı tedaviler antiemetikler ve gastroprotektan ajanlar olup, analjezi ve beslenme sağlarlar. Sekonder bakteriyel enfeksiyonun antibiyotiklerle önlenmesi de önemlidir. Sıvı tedavisinin temel dayanağı öncelikle damar yolu açılmasıdır. En hipovolemik veya interstisyel dehidre hastalarda, bu bazen zor olabilir ve intraosseöz yerleştirilmesini gerektirebilir. Kusmuk ve dışkı ile bir kateterin yüksek kontaminasyon riski nedeniyle juguler kateter yerleştirilmesi tercih edilir. Juguler kateter yerleştirme sadece IV sıvıların verilmesini sağlamakla kalmaz, aynı zamanda perkütan venipunktur ihtiyacı olmadan glikoz, asit-baz ve elektrolit izleme için kan örneği toplama için fayda sağlar. En hipovolemik hastalarda, juguler kateter ile aynı başarı derecesi ile intraosseöz erişim daha hızlı olabilir (Allukian vd., 2017) ve volümün ikamesi için başlama zamanı açısından dikkate alınmalıdır. Gerekğinde intravenöz olarak verilebilecek herhangi bir sıvı intraosseöz kateter yoluyla da uygulanabilir (Hughes & Beal, 2000; Macintire, 2008). Vasküler erişim sağlandıktan sonra dengeli bir izotonik kristaloid sıvı verilmelidir. İlk sıvı uygulama hacmi ve hızı büyük ölçüde şunlara bağlıdır: interstisyel dehidratasyonun derecesi ve hipovoleminin olup olmadığı. Eğer bir hasta klinik hipovolemi belirtileri gösteriyorsa (taşikardi veya bradikardi, hipotermi, gecikmiş kapiller dolum süresi, hipotansiyon) IV sıvı, artımlı boluslar (20 mL/kg) olarak uygulanmalıdır.

Daha doğru ve önerilen bir yaklaşım hastanın interstisyel hidrasyon eksikliğini ve bunu bir sonraki 12 ila 24 saatte devam eden kayıpları hesaplamak, bakım (idame) sıvısı gereksinimlerini de göz önünde bulunduraktır. Sıvı kaybını izlemenin basit bir yöntemi hastayı tartmaktır, çünkü 1 g vücut ağırlığı 1 mL sıvı kaybına eşittir. Bir kez intravasküler ve interstisyel hacim geri yüklendiğinde, devam eden sıvı kazancı veya kaybı şuna eşittir: sıvının üçüncü aralığının oluşmaması koşuluyla hastanın vücut ağırlığı. CPV enteritli hastalarda gözlenen sıvı-elektrolit ve asit-baz düzensizlikleri için kristaloid sıvılar kullanılabilir. Hastaların çoğunda normal asit-baz durumu olmakla birlikte, kusmukla hidroklorik asit kaybının derecesi hipokloremik metabolik alkaloz gelişimine neden olabilir (Decaro vd., 2007). Bireysel hastanın serum potasyum konsantrasyonuna göre desteklenebilir (Heald vd., 1986; Ford vd., 2017). Hipoglisemi yaygındır, serum glukoz konsantrasyonu sık sık izlenmelidir ve gerektiğinde takviye edilir. Serum glukoz düzeyi 60 mg/dL'nin altına düşerse IV (veya intraosseöz) dekstroz bolusu (1–2 mL/kg %25 dekstroz) uygulanmalıdır, ardından kristaloid sıvılara %2,5 ila %5 dekstroz ilave edilir.

### ***Antiemetikler***

CPV'li hastalarda kusmayı azaltmak sıvı tedavisi ve enteral beslenmeye ek olarak antiemetik kullanımı da önemlidir. Prospektif bir çalışmada, CPV enteritli yavru köpeklerde antiemetik kullanımının, hastanede kalma süresinin arttığı belirlenmiştir (Mantione & Otto, 2005). Randomize, prospektif metoklopramid (8 saatte bir 0,5 mg/kg IV), ondansetron (8 saatte bir 0,5 mg/kg IV) ve maropitan (1 mg/kg subkutan her 8 saatte, 24 saat), karşılaştırıldığı CPV'li köpeklerde kusma olaylarında başarılı bir şekilde kullanılabilir. Bu ilaçlar kusmanın şiddetini ve sıklığını azaltmada aynı derecede etkili bulunmuştur (Yalcin & Keser, 2017). Başka bir çalışmada, ondansetron (her biri 0,5 mg/kg IV) veya maropitant (1 mg/kg IV her 24 saat) ile tedavi edilen CPV'li yavru köpeklerde hastanede kalış süresi, antiemetik ihtiyacı, kusma süresi veya gönüllü gıdaya geçiş günleri arasında fark olmamıştır (Sullivan vd., 2018).



### ***Antimikrobiyal Kullanım***

CPV enteritli hastalar, villöz kollaps ve koruyucu immun fonksiyon eksikliği nedeniyle bağırsaktan bakteriyel translokasyon açısından yüksek risk altındadır. Çeşitli bakteriler (*Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Salmonella* spp) CPV enteritli septik hastalarda belirlenmiştir (Sykes, 2010; Duijvestijn vd., 2016; Silva vd., 2017). CPV'den etkilenen hastaların tüm durumlarında geniş spektrumlu antibiyotikler önerilir. Kusma ve ishal nedeniyle devam eden sıvı kayıpları, hipotansiyon ve sepsis potansiyeli ile birleştiğinde, CPV enteritli köpeklerde akut böbrek hasarı gelişme riski yüksektir. Bir çalışmada kan üre nitrojeni, kreatinin, idrar özgül ağırlığı ve protein/kreatinin oranı değerlendirilmiş ve BUN'da değişiklik gözlenmezken kreatinin, protein/kreatinin oranı ve idrar özgül ağırlığı daha yüksek bulunmuştur. CPV'li köpeklerde glomerüler hasar ve renal tübüler hasarın diğer biyobelirteçleri önemli ölçüde artmıştır, bu da gizli akut böbrek hasarı geliştiğine işaret eder (Van den Berg vd., 2018). Çünkü çok sayıda geniş spektrumlu antimikrobiyal kombinasyonlar bulunduğu için, CPV enteritli hastalarda nefrotoksisite riski taşıyan antibiyotikler (aminoglikozit gibi) önerilmez. CPV enteritli yavru köpeklerde genellikle gastrointestinal parazitizm dahil olmak üzere komorbiditeler bulunur. Bunu göz önünde bulundurarak, köpek yavrusu oral tedavileri tolere edebilir olduğunda antiparazit tedavisine başlanmalıdır (Brunner & Swango, 1985).

### ***Enteral Beslenme***

Enteral beslenme, enterosit atrofisini önlemeye yardımcı olmak ve besin sağlamak için gereklidir. CPV enteritli yavru köpeklerde enteral beslenmenin erken sağlanmasının hasta morbiditesini ve hastanede kalış süresini azalttığı gözlenmiştir (Mohr vd., 2003). Bireysel bir hastanın enerji ihtiyacının hesaplanması için basit, doğrusal bir formül şudur: REE (istirahat enerji harcaması) =Kcal/gün (30 X vücut ağı/kg) + 70. Bireysel hastaların REE'leri hastanede yatış sırasında günden güne değişebildiği için (O'Toole vd., 2004) keyfi hastalık, hasar ve enfeksiyon faktörlerinin toplanması doğru değildir ve genellikle tavsiye edilmez. CPV'li hastalarda nazogastrik tüp yerleştirilmesi enteral beslenme sağlamanın yanı sıra karın rahatsızlığını ve kusmayı veya regürjitasyonu önlemek için gastrik aspirasyona izin

verme aracı olabilir. Bir çalışmada (Chih vd., 2018) tedavi protokolleri olan hastalarda gastrik aspirasyon dahil asit-baz durumunda çok az değişiklik olduğu veya hiç değişiklik olmadığını bildirilmiştir. Sıvı enteral diyetler hastanın REE'sinin %25'i ile başlanabilir, bu da klinisyenin tercihinine ve hastane kaynaklarına bağlı olarak aralıklı boluslar veya sürekli enfüzyonlar şeklinde uygulanır. CPV ile enfekte hastalara kalori ve besin sağlamak için agresif erken girişimsel beslenme faydalı ve tercih edilen bir yöntem olduğu için parenteral beslenme stratejilere artık ihtiyaç yoktur (Mylonakis vd., 2016).

### ***Gözlem***

CPV'li hastaların izlenmesi, interstisyel ve intravasküler hacim durumlarının, kan basınçlarının, kan glukoz düzeylerinin, asit-baz ve elektrolit durumlarının, rahatlık düzeylerinin ve bulantı derecelerinin dikkatli ve sık bir şekilde değerlendirilmesini içerir. Kirby'nin 20 İzleme kuralını kullanarak (Purvis & Kirby, 1994) klinisyenler, bakımın önemli yönlerini gözden kaçırmadan hastanın durumunu izlemek için bir kontrol listesi olarak kullanabilirler.

### ***Antiviral Stratejiler***

Öncelikle insan gripinin tedavisinde kullanılan antiviral bir ilaç olan oseltamivir, bir nörominidaz inhibitörü olarak CPV enteritli yavru köpeklerde çalışılmıştır (Savigny & Macintire, 2010; Papaioannou vd., 2013). Çalışma vücut ağırlığının arttığını ve lökosit sayısının korunmasını belgelemesine rağmen oseltamivir ile tedavi edilen hayvanlarda hücre sayımları, morbidite, hastanede kalış süresi ve mortalitede değişiklik olmamıştır (Savigny & Macintire, 2010; Papaioannou vd., 2013). İnterferonların rolü CPV enteritli köpekler için olası antiviral tedavi için araştırılmıştır. Rekombinant kedi omega-interferonunun (3 gün boyunca  $1-5 \times 10^6$  IU/kg/gün IV) ateş, kusma, ishal ve ölüm insidansını azalttığı ve iştahı iyileştirdiği gözlenmiştir (Ishiwata vd., 1998; Minagawa vd., 1999; De Mari vd., 2003).

### ***Onkotik destek***

Besinlerin enteral alımının olmaması ve albumin sentezi yerine akut faz proteinlerinin üretimi ile birlikte ishali dışkıda sıvı kaybının tümü, CPV enteritli

hastalarda önemli derecede hipoproteinemiye neden olabilir. Doğal veya sentetik kolloidler şeklinde onkotik destek sağlama kararı genellikle klinisyen tercihinine, ürün mevcudiyetine ve hasta boyutuna ve ihtiyacına bağlıdır. Serum albümin konsantrasyonu 2,0 g/dL'nin altına düştüğünde hasta morbidite ve mortalitesi artabilir (Mazzaferro vd., 2020). Albümin aynı zamanda serbest radikallerin temizlenmesine ve ilaç taşınmasına da katkıda bulunarak CPV'li yavru köpeklerde albümin replasmanını zorunlu hale getirir. Albümin, taze veya taze donmuş plazma veya konsantre albümin ürünleri uygulanarak geri yüklenebilir. Serum albümin konsantrasyonunu 0,5 g/dL artırmak için yaklaşık 20 mL/kg plazma verilmelidir. Anekdot raporları, taze donmuş plazma uygulamasının (6,6–11 mL/kg IV veya intraperitoneal, 12 saat arayla 3 doz), maruz kalan köpeklerde şiddetli enfeksiyonu önlemede profilaktik olabileceğini düşündürmektedir (Dodd, 2012). Köpeklere özgü albümin konsantresi de uygulama için mevcuttur ve konsantre insan albümin ürünlerinin uygulanmasıyla gözlenen önemli bir bağışıklık uyarımı riski olmadan serum albüminini eski haline getirmek için uygun maliyetli bir yöntemdir (Cohn vd., 2007; Martin vd., 2008; Mazzaferro vd., 2020). Daha fazla onkotik destek gerekirse, klinisyenin tercihinine bağlı olarak hidroksietil nişasta (20–30 mL/kg/gün) uygulanabilir.

### ***İmmun Plazma***

Annenin pasif bağışıklığından türetilen dolaşımdaki antikorlardaki düşüş, CPV enfeksiyonuna yakalanma riskine katkıda bulunan önemli bir faktördür. Dolaşımdaki parvovirüse bağlanan antikorlar ile parvovirüsün bağlanma yeteneği teorik olarak nötralize edilebilir ve hücrelere hücumu, enfeksiyonu ve çoğalma yeteneği etkili bir şekilde azaltılır (Bragg vd., 2012). Dolaşımdaki antiparvovirüs antikorlarını arttırma stratejileri, potansiyel tedavi olarak araştırılmıştır (Meunier vd., 1985; Macintire vd., 1999; Bragg vd., 2012). Köpek CPV-hiperimmün plazmasının deneysel enfekte köpeklere CPV inokülasyonundan hemen sonra uygulanması, kusma ve diyare insidansını azaltmış ve sağkalımda iyileşme sağlamıştır (Ishibashi vd., 1983; Meunier vd., 1985). Randomize bir prospektif çalışmada, CPV ile doğal enfeksiyonlu hayatta kalan köpeklerden elde edilen tek doz 12 mL immün plazma, lökosit sayısını ve vücut ağırlığını iyileştirmede veya viremi ve hastanede kalış süresini azaltmada başarılı olmamıştır (Bragg vd., 2012). Feline antiparvovirus antikorları ile gastrointestinal belirtiler, fekal viral yük, etken saçılması, hastanede

kalış süresi, morbidite veya mortalitenin azaltılmasında başarısız olmuştur (Gerlach vd., 2017). Doğal oluşan CPV enteritinde liyofilize immunoglobulin G, klinik belirtileri ve hastanede kalma süresini azaltmıştır (Macintire vd., 1999). İmmun plazmanın parenteral tedavisinin kesin olmayan sonuçlarına rağmen CPV antikörlerinin erken enteral uygulaması, deneysel CPV'li yavru köpeklerde klinik belirtileri azaltmada etkili olmuştur (Van Nguyen vd., 2006).

### ***Prognoz***

Hayatta kalma prognozu, genellikle tedavinin başladığı zamanda klinik belirtilerin şiddetine bağlıdır. Hipovolemi ve zayıf perfüzyonu gösteren klinik belirtiler, ateş, düşük protein C seviyesi, artmış kortizol seviyesi, düşük tiroksin ile birlikte 1000/mL'den az lenfosit sayısı ve hipoalbuminemi yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir (Kalli vd., 2010). Hastanın geldiği zaman lenfopeni ve hipoalbuminemi varsa yatış süresinin ve hastanede kalış süresinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Kalli vd., 2010). Genel olarak, hayatta kalma prognozu, tedavi türü ve tedaviye bireysel hasta yanıtına göre %60 ila %90 arasında değişir (Prittie, 2004; Kalli vd., 2010; Ling vd., 2012; Miranda vd., 2015). Komorbiditeler (köpek koronavirüsü ve gastrointestinal parazitizm gibi) hasta morbidite ve mortalitesini artırmıştır. Tedavi olmadan prognoz kötüdür ve %90'dan fazlasında ölüm meydana gelir (Prittie, 2004).

### **Sepsis ve Septik Şok**

Şiddetli sepsis ve septik şok, tıptaki en eski ve en acil sorunlardan birini temsil eder. Yoğun bakımdaki ilerlemeler, artan farkındalık ve kanıta dayalı kılavuzların yayılmasıyla klinisyenler sepsise bağlı yakın ölüm riskini azaltmada büyük adımlar attılar. Bununla birlikte, daha fazla hasta sepsisten sağ çıktıkça, daha önce ölümcül bir olayın devam eden durumlarına ilişkin endişeler artmaktadır. Aynı zamanda, moleküler biyolojideki ilerlemeler, patojenin karmaşıklığı ve konakçı tarafından alarm tanıma hakkında net bilgiler ve ters giden bir konakçı tepkisi için önemli ipuçları sağlamıştır. Bununla birlikte, etkili yeni tedaviler sağlamak için bu bilgileri kullanmanın zor olduğu kanıtlanmıştır. Yeni terapötik ajanların geliştirilmesi yoluyla sepsis hastalarının sonuçlarını daha da iyileştirmek için, klinik deney tasarımına ve yürütülmesine yönelik daha yeni, daha akıllı yaklaşımlar gerekir (Angus & van der Poll, 2013). Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

skorundaki tek değerler veya eğilimler, parvoviral enteritiste sepsisten şüphelenmede ve prognoza ulaşmada yardımcı olabilir (Kalogianni vd., 2022).

Sepsiste, hiper-enflamasyon ve hipo-enflamasyon arasında olayların sürekliliğini oluşturmak için bir araya gelen iki temel bileşen vardır. Sepsis, bir enfeksiyona karşı bağışıklık yanıtı genelleştiğinde ve bir hasar veya enfeksiyon bölgesinden uzaktaki normal dokuları kapsadığında gelişir. Hem doğal hem de kazanılmış bağışıklığın işlev bozukluğu tarafından yönlendirilen eşzamanlı hiperenflamatuvar ve hipoenflamatuvar durumların olduğu enfeksiyona sistemik, düzensiz bir konakçı tepkisi ile karakterize edilir. Sitokin fırtınasının ilerlediği erken bir hiperenflamatuvar faza, doku hasarını sınırlamak için kompansatuvar antiinflamatuvar yanıt sendromu eşlik eder (Hotchkiss vd., 2013). Sepsis septik şoka ilerlerken erken ve akut hiperenflamatuvar fazın nasıl kronik veya geç hipoenflamatuvar faza geçtiği tam olarak anlaşılamamıştır. Bilinen şey, immunoparalizin en önemli belirleyicilerinden bazılarının makrofaj deaktivasyonu, programlanmış hücre ölümü-1 (PD-1) gibi negatif düzenleyici meditörler, artan apoptoz (T hücre sayısında azalma ile birlikte), artan immun baskılanma, antiinflamatuvar sitokinlerin üretiminde artış ve hücre enerjisine yönelik enerji üretimindeki değişikliklerdir (Berlot & Passero, 2019). Sepsisin geç fazında ve septik şokta, etkilenen hastalarda artmış mortalite ve morbiditeye neden olan çok sayıda hemodinamik, mikro dolaşımsal, hücrel ve metabolik anormallikler vardır (Aird, 2003). Genel olarak, çoklu organ disfonksiyonuna yol açan en önemli dolaşım hasarı, kısmen komplement aktivasyonu ve ekstraselüler aşırı nötrofil üretimi de dahil olmak üzere hem trombositlerde hem de nötrofillerdeki bozulmadan kaynaklanır (Genga vd., 2018). Sıkıca düzenlenmiş bir multiprotein kompleksi ve doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin ana bileşeni olan komplementin düzensiz aktivasyonu, istilacı patojenleri tespit etmek, yok etmek, temizlemek ve ayrıca inflamatuvar yanıtı güçlendirmek için tasarlanmıştır (Lambris vd., 2008). Patojen yıkımına, litik komplement bileşeni membran saldırı kompleksi (MAC) aracılık eder, aynı zamanda endotel hücrelerine de zarar verir (Kerr & Richards, 2012). Normal şartlarda seyirci hücrelerin MAC'e karşı koruyucu bir mekanizması vardır: CD59 (Brooimans vd., 1992). CD59'un düşük regülasyonu ve işlevsiz düzenleyiciler ile MAC aşırı aktive olur ve mikro dolaşım alanındaki seyirci endotel hücrelerinin hasar görmesine ve çoklu organ işlev bozukluğuna neden olur (McPhaden & Whaley, 1985; Rittirsch vd., 2012; Chang, 2019). Septik şok sırasında nötrofiller çok önemli bir rol oynar.

Olgunlaşmamış hücrelerin toplanması, bozulmuş migrasyon, yetersiz patojen tanıma (bozuk bakteri kontrolüne yol açar), doku hasarı ve hücre marjı dahil olmak üzere oldukça düzensiz işlevler yaşarlar (Stiel vd., 2018). Bu değişiklikler, geçirgenliğin artmasına ve intravasküler boşluktan interstisyuma sıvı sızıntısına neden olan bir endotel hücre disfonksiyonunu tetikler (Lush & Kvietys, 2000). Nötrofiller elastikiyetlerini kaybederler ve daha sert hale gelirler, bu da endotelyal sıkı bağlantılardan geçişlerinin değişmesine neden olur (Skoutelis & vd., 2000). Hücrelerdeki bu aşırı rijidlik, çoklu organ yetmezliğinde rol oynayan kapiller tıkanmadan sorumludur (Lush & Kvietys, 2000). Septik olmayan enflamasyonla ilişkili nötrofillerinkine kıyasla nötrofillerin yaşam süresi uzadıkça organ hasarı artar ve bu olgun nötrofillerin kemik iliğine dönme olasılığı daha düşüktür, bu da kılcal damar ağlarındaki işlevsiz hücrelerin sınırlanmasını teşvik eder (Uhl vd., 2016). Nötrofiller aşırı NET (Neutrophil Extracellular Traps, net-benzeri yapılar olup DNA-histon kompleksleri ve proteinlerden oluşur ve aktif nötrofiller tarafından salınır) üretirler ve bu da pıhtılaşma kademesini aktive ederek immunotromboza yol açar (Engelmann & Massberg, 2013). İmmunotromboz, genelleştirilmiş bir yaygın DIC'i tetikleyen, pıhtılaşma ve doğuştan gelen bağışıklık arasındaki etkileşimdir. İstilacı mikroorganizmalar ve bileşenleri tarafından aktive edilen monositler ve makrofajlar gibi sepsiste pıhtılaşmaya dahil olan başka faktörlerin de olduğuna dikkat etmek önemlidir. Pıhtılaşma aktivasyonu da işlevsiz hale gelir (Huang vd., 2019). Ek olarak, septik şok sırasında yangı, bu hücrelerin dolaşımdaki formlarını aktive ederek nötrofillerin kılcal birikimini uyarır; bu hücreler, küçük damarların daha fazla tıkanmasından ve ayrıca hayati organlara göçünden ve sitotoksik maddelerin (proinflamatuvar sitokinler, proteolitikler) salınmasından sorumludur (Mantovani vd., 2011). Trombositler ayrıca mikrovasküler ve mitokondriyal disfonksiyon, DIC, akut böbrek hasarı ve kardiyak disfonksiyona aktif olarak katıldıkları için septik şok sırasında organ yetmezliğine önemli katkıda bulunurlar (Greco vd., 2017). Son zamanlarda yayınlanan veriler, aktive edilmiş trombositlerin bağışıklık tepkisinde ikili bir rolü olduğunu göstermektedir. İlk olarak, patojenleri doğrudan öldürerek ve makrofajları ve nötrofilleri aktive ederek patojen temizliğini kolaylaştırarak doğuştan gelen savunma mekanizmalarını devreye sokabilirler. İkinci olarak, trombosit agregatların oluşumu ile NET'leri teşvik ederler ve mortalite için bir risk faktörü olabilen mikrotrombileri yayarlar (Lipinska-Gediga, 2017). Sonuç olarak, trombositler endotel hasarı, tromboz ve organ yetmezliğini teşvik eder. Septik şok

sırasında trombositlerin mikrovasküler disfonksiyonu indükleyebileceği birkaç mekanizma vardır. Ek olarak, yaygın mikrovasküler pıhtılaşma ve sepsis kaynaklı yaygın damar içi pıhtılaşma ile sonuçlanan prokoagulan özelliklere sahiptirler. Tromboenflamatuvar yanıtın doğası, trombositler, nötrofiller ve NET'ler arasında yer alan ve yaygın intravasküler pıhtılaşma, mikrovasküler oklüzyon ve iskemik ve sitotoksik organ hasarı ile sonuçlanan yoğun çapraz ilişkide yatmaktadır (McDonald & Dunbar, 2019). Genellikle septik şokun erken başlangıcı sırasında başlayan, indüklenmiş bir immunsupresyon durumu, normalde proinflamatuvar yanıtta daha baskındır (Monneret vd., 2006). İmmunsupresyonun indüklenmesinde yer alan çeşitli mekanizmalar vardır. Bunlar, düzensiz bir telafi edici anti-enflamatuvar yanıtı (Yao vd., 2015), T ve B hücrelerinin artan apoptozunu (lenfosit tükenmesi) (Boomer vd., 2011), immun felci (endotoksinlere karşı artan tolerans) (van der Poll vd., 2017) ve T-düzenleyici hücrelerin düzensiz büyümesini içerir. Bağışıklık felci, bir patojene karşı bir bağışıklık tepkisini tetikleme yeteneğinin azalmasından oluşan bir durumu ifade eder. Makrofajlar, bir bağışıklık tepkisi için gerekli olan önemli monokinlerin azalmasıyla, antijen sunma yeteneklerinin ifadesini azaltmıştır (van der Poll vd., 2017). Septik şokun bir başka geç özelliği, makrofajların antienflamatuvar bir M2 fenotipine yeniden programlanmasıdır; bunların tümü inflamasyonu azaltma girişimidir, ancak fagositik hücrelerin neden olduğu kusurlu patojen yıkımıyla sonuçlanır (Abrams vd., 2019). Septik şok sırasında, T ve B hücrelerinin efektör işlevi bozulduğu için lenfosit tükenmesi meydana gelir. T hücre yüzeylerinde inhibe edici immun kontrol noktası moleküllerinin ve PD-1 reseptörü ve ligandının (PD-L1) salınması artmaktadır. Son çalışmalarda, septik hastalardan alınan periferik kan PMN'lerin yüksek seviyelerde PD-L1 saldırdığı gösterilmiştir (Patera vd., 2016). Bu hücreler, bakterileri fagositize etme kapasitelerinde bir düşüş sergiler; bu nedenle sepsis, değiştirilmiş Polimorfonükleer lökosit (PMN) işlevini yönlendirir. Sonuç olarak, sendromda sepsis ve septik şok ile ilişkili ikincil ve fırsatçı enfeksiyonlar geç ölüm riskinin artmasına katkıda bulunur (Yao vd., 2015).

### ***Kardiyovasküler Değişiklikler***

Septik şokta kardiyovasküler disfonksiyon hem periferik vasküler disfonksiyonu hem de miyokard değişikliklerini içerir. Damarların ve arterlerin genişlemesinden endoteli ve mikro sirkülasyonu etkileyen düzensiz ve doğuştan gelen bağışıklık tepkisine kadar çeşitli mekanizmalar vardır. Özellikle bir

mekanizma, doku sıvısı kaybına ve ventriküler diyastolik fonksiyonu azaltan göreceli hipovolemiye yol açan intravasküler boşluğun interstisyuma artan geçirgenliğidir (Vallabhajosyula vd., 2017). Sepsis kaynaklı miyokardiyal disfonksiyonun insanlarda septik şoklu hastaların yaklaşık %25-50'sinde meydana geldiği belgelenmiştir (Jardin vd., 1999). Toll benzeri reseptörlerin PAMP'ler (pathogen-associated molecular patterns) /DAMP'ler (damage-associated molecular patterns) tarafından aktivasyonu, önceki bölümlerde açıklandığı gibi (Boyd vd., 2006; Boyd vd., 2008) enflamatuvar salınımını tetikler. Enflamasyon aktive edildikten sonra, enflamatuvar sitokinlerin üretimi tetiklenir. Intracellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1) gibi kemotaktik sitokinlerin ve hücreler arası adezyon moleküllerinin salınması, nötrofilleri ve makrofajları mikrodamarlardan yapıştıkları miyokardiyuma çeker (Davani vd., 2004; Davani vd., 2006). Hücre aktivasyonu ve enflamatuvar yanıt, kardiyomiyositlerin depolarizasyonunun koordinasyonunu ve ardından kalsiyum salınımını etkileyerek kardiyomiyosit kontraktilitesinde azalmaya yol açar. Komplement aktivasyonu ayrıca septik kardiyomiyopatide önemli bir rol oynar. Tamamlayıcı fragman 5a (C5a) güçlü bir anafilatoksindir (Hoesel vd., 2007). Düzensiz miktarlarda C5a'nın varlığı, C5aR1 ve C5aR2 reseptörlerini (kardiyak miyositlerde bulunur) aktive ederek hatalı aksiyon potansiyellerine neden olur. Ek olarak, hücre içi kalsiyum homeostazı ve elektrofizyolojik fonksiyonlardaki değişiklikler gibi değişiklikler C5a tarafından indüklenir ve indüklendiğinde kardiyomiyositlerde kusurlu aksiyon potansiyelleri ve düzensiz NET üretimine yol açan nötrofil aktivasyonu ile sonuçlanır (Fattahi vd., 2018). NET'lerin, hatalı aksiyon potansiyellerine ve reaktif oksijen türlerinin birikmesine de neden olan histonlardan oluştuğu belirtilmelidir. Aktive edilmiş kompleman salınımı, hem patojenlerde hem de endotelial hücreler gibi konakçı hücrelerde gözenek oluşumuna neden olan bir zar kompleksi saldırısı oluşturur. Bu eylem, mikrotrombi ve DIC üretimi dahil olmak üzere endotel disfonksiyonunu tetikler (Chang, 2019).

### ***Miyokardial Disfonksiyon***

Sepsis kaynaklı miyokardiyal disfonksiyon insanlarda iyi belgelenmiştir ve sistolik fonksiyonda azalma ile karakterizedir (Walley, 2018). Tipik olarak kontraktilite azaldığında diyastolik kompanzasyon olur ve sol ventrikül diyastol sonu hacmi artar, bu da atım hacmini ve dolayısıyla kalp debisini korumaya yardımcı olur. Ancak sepsisli birçok insanda diyastolik uyumluluk da azalmıştır (Walley, 2018).



Bazı sepsis hastalarında neden diyastolik disfonksiyon geliştiği açık değildir, ancak bu artmış morbidite ile ilişkilidir. Miyokardiyal disfonksiyonlu hastalar sıvı tedavisine daha az yanıt verebilir ve kasılmanın azaldığı hastalarda kardiyak debiyi artırmak için pozitif inotropoların uygulanması gerekebilir. Bu hastalar ayrıca intravenöz sıvılara karşı daha az toleranslı ve konjestif kalp yetmezliğine eğilimli olabilir, bu da sıvı tedavisinde daha dikkatli olmayı gerektirir (Walley, 2018).

### ***Sepsis ve Kalp Yetmezliği***

Sepsis ve kalp yetmezliği (KY), kritik hastalarda sık görülen komplikasyonlardır ve ek olarak karmaşık bir patolojik durum yaratır. Klinisyenler, özellikle sıvı resüsitasyonu ile ilgili olarak, hedefe yönelik tedaviyi uygulamakta tereddüt edebilirler. Bununla birlikte, yalnızca önceden var olan KY'ye dayalı geleneksel sepsis yönetiminden sapma, daha kötü klinik sonuçlara neden olur ve şu anda sepsisli KY hastalarında bu uygulamayı destekleyen hiçbir veri yoktur. Kılavuz sıvı ve vazopresör önerileri güvenlidir ve KY hastalarına, KY olmayan hastalara olduğu kadar fayda sağlar ve bunların uygulanmaması muhtemelen sonuçları kötüleştirir. Dobutamin, birinci basamak sepsis yönetiminin ötesinde, kalp debisi (cardiac output, CO) modülasyonu yoluyla septik KY hastalarında ek fayda sağlayabilir. Genel olarak, inotropolar daha kötü sonuçlarla ilişkilidir, ancak farklı bulgular mevcut olabilir. Ek olarak, sepsis sırasında evde beta blokör (BB) tedavisine devam edilmesi sonuçları iyileştirebilir, ancak hemodinamik instabilite tedavinin kesilmesini ve daha sonra yeniden başlatılmasını gerektirebilir. Taşikardiyi azaltmak ve/veya AF (atriyal fibrilasyon)'yi tedavi etmek için sepsis sırasında kısa etkili BB kullanımı sürekli olarak umut verici bir strateji olarak gösterilmiştir ve büyük klinik deneyleri garanti eder. Hem PPVS (positive pressure ventilatory support) hem de RRT (renal replacement therapy) 'nin sepsisli KY hastalarında muhtemelen daha belirgin etkileri vardır. İleriye dönük olarak, ister ejeksiyon fraksiyon (EF) ölçümü ister diğer KY sınıflandırma ölçütü (örneğin, Amerikan Kalp Birliği evrelemesi) yoluyla olsun, hasta demografik bilgilerinin spesifik olarak raporlanması yoluyla sepsiste KY şiddetinin incelenmesi kritik öneme sahiptir. Araştırmalar aksini ortaya koyana kadar, kılavuza dayalı sepsis yönetimine bağlılık, önceden KY olan sepsis için standart olmaya devam etmektedir (Jones vd., 2021).

### ***Ekokardiyografik değerlendirme***

ŞS/ŞŞ'lu köpeklerde LVSD'den ziyade LVDD, klinik açıdan en önemli kardiyovasküler anormallik olmuştur. LVDD'li köpeklerin %50'sini oluşturan LVDD'li 8 köpek hayatta kalamamıştır. Bu nedenle, LVDD bir koruyucu prognostik indeks olabilir. LVSD, köpeklerin %13'ünde mevcut olmuştur. LVSD'li köpeklerin hiçbiri ölmemiştir. ŞS/ŞŞ'un erken evrelerinde düşük LVEF, normal vasküler tonusun (vazopleji yok) bir göstergesi olabilir ve iyi bir prognostik indeks sağlar. ŞS/ŞŞ'lu köpeklerde LVSD ve LVDD'nin izlenmesi için ekokardiyografinin kullanılması, yararlı bir yoğun bakım ünitesi aracıdır (Ince vd., 2021).

### **Hedefe Yönelik Tedavi**

Sepsis, vasküler değişiklikler, hipoalbuminemi ve miyokard disfonksiyonu ile sonuçlanabilen, sıvı tedavisi kararlarını zorlaştıran karmaşık bir sendromdur. Sıvı tedavisi planları, hipoperfüzyon, vazopleji, hipoalbuminemi veya kardiyak disfonksiyonun mevcut olup olmadığı dikkate alınarak, klinik durumuna göre her hasta için bireyselleştirilmelidir. Ödem oluşumunu sınırlamak için özen gösterilmesi gerekmesine rağmen, dengeli kristaloid çözeltiler sıvı tedavisinin temel dayanağıdır. Sıvıya yanıt vermeyen hastalarda erken dönemde norepinefrin başlanması düşünülmelidir. Renal hasar riski nedeniyle sentetik kolloidler önerilmemektedir. Derin hipoalbuminemi ve hipotansiyon varsa, albumin transfüzyonu düşünülebilir (Montealegre & Lyons, 2021).

Sepsis yaşamı tehdit eden önemli bir sağlık sorunudur (Seymour vd., 2016). Sepsis ve Septik Şok (Sepsis-3) için Üçüncü Uluslararası Uzlaşma Tanımları, sepsisi, enfeksiyona düzensiz konak yanıtı nedeniyle yaşamı tehdit eden bir organ yetmezliği olarak tanımlamıştır. Septik şok, artan mortaliteye yol açan dolaşım ve hücrel/metabolik anormallikler ile ilişkili bir sepsis alt kümesi olarak tanımlanmıştır. Septik şok, yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen vazopresörün ortalama arter basıncını  $MAP \geq 65$  mmHg ve serum laktat düzeyini  $>2$  mmol/L (18 mg/dL) tutma ihtiyacı dahil olmak üzere spesifik klinik kriterlerle tanımlanabilir (Singer vd., 2016). Septik şokun yönetimi önemli bir tıbbi sorundur (Marik vd., 2008). EGDT, sepsis mortalitesini azaltmak için yeni bir yaklaşım olarak ortaya çıktı ve Surviving Sepsis Campaign kılavuzlarına 2012'de dahil edildi. Sepsisin erken tespiti ve antibiyotiklerin hızlı bir şekilde başlatılması önemli bir endişe kaynağıydı. EGDT, IV sıvılar, vazopresörler ve inotropolarla resüsitasyona rehberlik etmesi için

santral venöz kateterin (SVK) yerleştirilmesini gerektirir (Dellinger vd., 2013). Mevcut Surviving Sepsis Campaign (SSC) kılavuz tavsiyelerine göre, sepsis ve septik şok hastalarında ilk 3 saat içinde 30 mL/kg IV kristaloidler kullanılarak ilk sıvı bolusu yapılabilir. Sıvı tedavisi cevabını belirlemek için dinamik veya statik değişkenlerle hemodinamik durumun sık sık değerlendirilerek ilave sıvılar kullanılabilir (Rhodes vd., 2017). EGDT yerine resüsitasyon için diğer protokollerin kullanımına ilişkin çok az bilgi mevcuttur. Ek olarak, çok sayıda çalışmada, uygulanan ilk sıvı boluslarının kalp debisinde karşılık gelen artışla ilişkili olmadığı ve mortalite ile pozitif sıvı dengesi arasında pozitif bir korelasyon olduğu bulunmuştur (Marik vd., 2008; Cavallaro vd., 2010; Boyd vd., 2011; Maitland vd., 2011; Rhodes vd., 2017).

EGDT'nin morbidite ve mortalite üzerindeki etkisini incelemek için üç randomize çalışma yapılmıştır: American Protocolized Care for Early Septic Shock (ProCESS) çalışması (Yealy vd., 2014), The Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation (ARISE) çalışması (Peake vd., 2014) ve Protocolized Management In Sepsis (ProMISe) denemesi (Mouncey vd., 2015). Tüm bu denemeler, EGDT'nin, olağan bakıma kıyasla septik şoklu hastalarda mortalitede önemli bir azalma ile ilişkili olmadığını gösterdi. Bu çalışma, protokolize resüsitasyon bakımının (PRC) septik şokun erken tedavisinde EGDT'ye kıyasla faydalı olabileceğini göstermiştir. Sıvı resüsitasyonuna rehberlik etmek için PLR (passive leg raising) ile birlikte karotis VTI (velocity time integral) kullanımı, sonucu iyileştirebilecek şekilde uygulanan önemli ölçüde daha az sıvı ile ilişkilendirilmiştir. Mortaliteyi azaltmak için anlamlı olmayan bir eğilim ile septik şok yönetiminde protokollü bir resüsitasyon bakımı, erken dönemde EGDT'ye kıyasla faydalı olabilir (Elsayed vd., 2022).

Dinamik göstergeleri amaçlamış olan hedefe yönelik sıvı tedavisi (Goal-directed fluid therapy (GDFT), kritik hastalıkta akut böbrek yetmezliğini önlemenin etkili bir yolu olabilir. Bu, erken yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopresörlerin birleşik etkisinden kaynaklı bir faydayı gösterebilir (Zhao vd., 2022).

Hedefe yönelik tedavi (GDT), klinisyenlere çeşitli klinik ortamlarda hastalara sıvılar, vazopresörler, inotropolar veya diğer tedavileri uygulama konusunda rehberlik etmek için izleme tekniklerini kullanır. Birçok çalışmada, GDT'nin potansiyel faydaları araştırılmıştır, ancak GDT'nin kullanımı konusunda bir fikir birliği yoktur. Sağkalıma ek olarak hasta merkezli sonuçları değerlendirmek için sıvı ve inotrop

seçimini ele alan ve sonuçları genişleten gelecekteki araştırmalar garanti altına alınmıştır (O'Neal & Shaw, 2015).

Piyometralı, şiddetli sepsis ve septik şoklu köpekleri tedavi etmek için protokollü bakım (EGDT'ye benzer) (Rivers vd., 2001) kullanarak prospektif bir gözlemsel veterinerlik çalışmasında (Conti-Patara vd., 2012), hedefe yönelik tedaviye yanıt olarak ScvO<sub>2</sub>, laktat ve baz eksikliğindeki değişiklikleri değerlendirildi ve bu parametreler mortalite ile ilişkilendirildi. Genel mortalite %36 idi ve septik şok grubundaki 13 hastanın 12'si öldü. Ölenlerin ilk resüsitasyon döneminde (<7.5 saat) vazoaaktif ilaçlara (dopamin) ve kristaloidlere daha fazla ihtiyacı vardı ve bunlarda ayrıca daha düşük ScvO<sub>2</sub>, daha yüksek baz eksiklikleri ve daha yüksek laktat vardı, ancak parametrelerdeki değişikliğin mortalite üzerinde anlamlı bir etkisi yoktu. Sepsis ve septik şoklu hastalara yaklaşım katı, esnek olmayan protokollere dayanmak yerine bireyselleştirilmelidir (Singer, 2019).

Vazopresör tedavisinin başlatılması için tetikleyiciler, hipoperfüzyonu gösteren şu klinik parametreleri içerir: bir hastada değişen mental durum, uzamış CRT, hiper/hipokinetik nabız kalitesi, MAP (mean arterial pressure)'ın 65 mm Hg ve idrar çıkışının <1 mL/kg/saat'den az olması. Vazopresör tedavisinin, eş zamanlı sıvı uygulamasıyla erken veya daha geç, hasta hacimle dolduğunda ve artık sıvıya yanıt vermediğinde başlanması konusunda fikir birliği yoktur. Vazopresörlerin (norepinefrin, epinefrin, dopamin, vazopressin) optimal seçimi de tartışmalıdır ve hemodinamik profil, eşlik eden organ disfonksiyonu ve müdahale hedef parametrelerine hasta tepkisi gibi faktörlere bağlıdır. Daha önce bahsedildiği gibi, bu hastaların sistemik vasküler dirençlerinde (vazopleji) muhtemelen hipotansiyonla sonuçlanan genel bir azalma olacaktır. Bununla birlikte, bu hastalarda sıklıkla eş zamanlı hipovolemi ve potansiyel olarak miyokardiyal disfonksiyon vardır. Sepsis-3 kılavuzları, bir hasta sıvı resüsitasyonu sırasında veya sonrasında hipotansif ise, MAP'ı 65 mm Hg'nin üzerinde tutmak için vazopresörlerin başlatılmasını önerir. Norepinefrin birinci basamak vazopresör olarak kabul edilir (Rhodes vd., 2017). Norepinefrin dopaminden daha güçlüdür ve kanıtlar taşiaritmi ve ölüm riskinin daha düşük olduğunu göstermektedir. Yüksek oranda seçilmiş hastalarda alternatif olarak dopamin kullanımı, böbrek koruması için herhangi bir fayda göstermedi. MAP'ı hedefe yükseltmek için norepinefrine vazopressin veya epinefrin eklenebilir veya norepinefrin dozunu azaltmak için vazopressin eklenebilir (Rhodes vd., 2017). Yeterli sıvı yüklenmesine ve vazopresör ajanların kullanımına rağmen kalıcı

hipoperfüzyon gösteren hastalarda dobutamin önerilir. Dopamine dirençli hipotansiyon ve vazodilatör şoklu köpeklerde vazopressin tedavisini araştıran bir çalışmada, tüm köpeklerde vazopressin tedavisinden sonra MAP artmıştır, bu da vazopressinin vazodilatör şok tedavisinde faydalı olabileceğini göstermektedir (Silverstein & Beer, 2015).

Norepinefrin veya noradrenalin güçlü bir alfaadrenerjik agonisttir ve bir miktar beta-adrenerjik agonizmi vardır. Farklılaşmamış şok ve septik şokta etkili bir müdahale olarak kabul edilir. Damar dışına çıkarsa doku nekrozu riski olduğundan, ideal olarak santral venöz kateter yoluyla uygulanır, ancak ilk resüsitasyon fazında periferik bir hatta kullanılması mantıklıdır. Septik kedilerde, endojen katekolaminlerin endojen konsantrasyonları yüksek olduğundan, bu yüksek konsantrasyonlar aynı zamanda reseptörlerin duyarsızlaşmasına neden olabilir (Silverstein & Beer, 2015). Tipik doz aralığı: 0,1-2 µg/kg/dk'dır.

Epinefrin veya adrenalin, adrenerjik reseptörlerin tümü için yapısal olarak ifade edilen bir agonisttir. Doza bağlı bir aktivite spektrumuna sahiptir. Düşük dozlarda, beta-adrenerjik reseptörler ağırlıklı olarak uyarılır; beta 1 reseptör agonizmi kontraktiletiyi ve kalp atış hızını artırır ve beta 2 reseptör agonizmi düz kas gevşemesini destekler. Artan dozlarda alfa adrenerjik 1 agonizmi hakim olur ve vazokonstriksiyona neden olur. Bu çok yönlü inopresör, vazodilatör şoklu septik bir hasta ve sistolik disfonksiyonlu sepsis kaynaklı kardiyomiyopati bağlamında yararlı olabilir. Doza bağlı yanıtın değişken ve öngörülemez olabilmesi ve beta 2 agonizmi nedeniyle artan laktat düzeylerinin, perfüzyonu ölçmek için bazı yöntemleri karıştırabilmesi tehlikeli olabilir. Tipik doz aralığı 0,05-1 µg/kg/dk'dır.

Dopamin vücutta norepinefrine ve sonunda epinefrine dönüştürülür. Düşük dozlarda, ağırlıklı olarak dopaminerjik etkilere sahiptir. Orta dozlarda (5-10 µg/kg/dak) çoğunlukla beta 1 adrenerjik agonizmi oluşur ve yüksek dozlarda (10-15 µg/kg/dak) alfa 1 etkileri baskındır. Epinefrine benzer, multimodal bir baskılayıcı değildir ve değişken bir yanıtı vardır. İnsanlarda taşiaritmiye neden olma olasılığı daha yüksektir ve bu nedenle gözden düşmüştür. Tipik doz aralığı 5-15µg/kg/dk'dır.

Dobutamin, kardiyak performansı artıran ve vazodilatasyona neden olan bir inodilatördür. Beta 1 reseptörlerine, beta 2 reseptörlerinden daha fazla afiniteye, aynı zamanda hafif alfa-agonist aktiviteye sahiptir. Kedilerde taşiaritmiler ve nörolojik belirtiler gibi yan etkiler bildirilmiştir. Tipik doz aralığı 2-15 µg/kg/dk'dır.

Muhtemelen uzun süreli stimülasyon durumlarda vazopressin depolarının tükenmesi nedeniyle sepsiste vazodilatör şokun patojenezinde vazopressin eksikliği önemlidir. Böbrekteki V-2 reseptör aktivitesi için (böbreklerde toplama kanallarının başlıca hücrelerinde ve distal tübül hücrelerde cGMP'de artışı aracılığı ile) vazopressin çok düşük konsantrasyonlarda gereklidir. V-1 aracılı etkiler için birkaç kat daha yüksek konsantrasyonlar gereklidir. V-1 reseptörlerine bağlanan vazopressin, voltaj kapılı kalsiyum kanallarının açılmasına neden olurken ATP sensitif potassium kanallarının da kapanmasına ve vazokonstriksiyona neden olur. V-1 aktivitesi için gerekli olan büyük miktardaki vazopressin nedeniyle, hipotalamus ve arka hipofiz onların depolarını hızlıca tüketir. Vazopressin aktivitesi katekolaminlerin aksine asidemiye dirençlidir ve pulmoner damarlar üzerinde vazokonstriktör etkisi olmadığı gibi doğrudan miyokardiyal etkileri yoktur. Tipik dozlama aralığı 0,5-5 U/kg/dk'dır (Ngwenyama, 2021).

GDT'nin gerçekten faydalı olup olmadığı sorusu hala cevapsız kalmaktadır. Bir fayda olduğu varsayılırsa, ele alınması gereken başka bir soru, uygulanacak sıvının türü ve bir inotrop eklenmesinin yanı sıra GDT'nin başarılı olması için hangisinin gerekli olup olmadığıdır. Algoritma, veriler de dahil olmak üzere meta-analizlerin sonuçlarını yorumlamayı zorlaştıran çalışmalar arasında değişmektedir. Tedaviyi yönlendirmek için en iyi hemodinamik hedef nedir? Bazı çalışmalar kalp debisini veya atım hacmini değerlendirirken, diğerleri karışık venöz oksijen doygunluğunu veya başka bir parametreyi kullanır. Literatürde tek bir hemodinamik hedef veya izleme yöntemi kabul edilmemiştir (Wilms vd., 2014). Bahsetmek gerekirse, OPTIMIZE (Optimisation of Cardiovascular Management to Improve Surgical Outcome) 2, hangi monitörün en iyi seçenek olduğunun yanı sıra inotropik ajanlı veya inotropik ajansız sıvı seçimine yönelik planlarla çalışır. GDT hakkında sonuçlara varılmadan önce ek çalışmaların yapılması garanti edilir ve klinisyenlerin bakımı yönlendirmesi gereken tek bir algoritmanın evrenselleştirilmesi zor olabilir (O'Neal & Shaw, 2015).

Bu çalışmanın ilk amacı, hedefe yönelik hemodinamik optimizasyona yanıt olarak ŞS&ŞŞ'lu köpeklerde izlenen parametrelerdeki (SBP ve MAP, laktat, SpO<sub>2</sub>, BE) değişiklikleri değerlendirmektir. İkinci amaç ise yoğun bakımda NE ve DT uygulamalarını ve ölümü öngörmedeki etkinliğini değerlendirmektir.

## BÖLÜM III

### Yöntem

Bu çalışma için etik kurul onayı Yakın Doğu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan alınmıştır (izin numarası: 2019/03). Ocak 2019 – Eylül 2020 tarihleri arasında Yakın Doğu Üniversitesi Hayvan Hastanesine başvuran köpeklerin kayıtları değerlendirildi.

### Hayvanlar

Çalışmaya 6 aylık ŞS&SŞ'lu CPVI'dan mustarip 16 dişi ve 19 erkek ve farklı melez ırklardan 35 köpek dahil edildi. ŞS&SŞ'lu tüm köpeklerde klinik semptomlar (kusma ve/veya kanlı ishal) ve test bulguları (lökopeni) CPVI ile uyumluydu. Köpeklerin hiçbiri ticari bir parvovirüs aşısı ile aşılanmamıştı ve tüm SNAP CPV antijen testleri (IDEXX, SNAPshot Dx) pozitif. Sistolik kan basıncı (SBP), Ortalama arter basıncı (MAP), laktat, SpO<sub>2</sub>, Baz açığı (BE) ve Kalp hızı (HR), Sol ventriküler sistolik disfonksiyon (LVSD), Sol ventriküler diyastolik disfonksiyon (LVDD) ve cTnI, bir bolus sıvı tedavisi, düşük doz vazoaktif ilaç, çift doz vazoaktif ilaç ve tekrarlayan çift doz sonrasında ölçüldü. ŞS&SŞ'lu köpekler için vazoaktif ilaç dozu, ŞS&SŞ'lu köpeklerde sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve ŞS&SŞ'lu saptanması, çalışmaya dahil edilme kriterleriydi. Daha önce başka tedaviler görmüş ve doğuştan kalp hastalığı olan veya yetersiz ekokardiyografik görüntüleri/ölçümleri olan köpekler elendi.

### Sepsis tanımları

Araştırmacılar sepsisi teşhis etmek için SIRS ve pozitif bir SNAP CPV antijen testi (IDEXX, SNAPshot Dx) kullandılar. Yetişkinlerde (Levy vd., 2003) ve çocuklarda (Goldstein vd., 2005) SIRS için vaka tanımlarının yanı sıra köpekler için belirlenmiş referans aralıkları (Silverstein & Hopper, 2015), köpeklerde aşağıdaki anormalliklerden iki veya daha fazlasına sahipse SIRS olup olmadığını belirlemek için kullanıldı: lökopeni (5000 hücre /L), hipotermi veya hipertermi (referans aralığı; 37,5–39,3 °C), taşikardi (kalp frekansı >120/dk) veya taşipne (solunum sayısı>35/dk). Şiddetli sepsis, organ yetmezliği, hipoperfüzyon veya hipotansiyonun eşlik ettiği sepsis olarak karakterize edilir. Septik şok, tek bir IV sıvı bolusuna yanıt

vermeyen ciddi bir sepsis vakası olarak tanımlandı. Hipotansiyon SBP 90 mmHg ve MAP 65 mmHg olarak tanımlandı (Shankar-Hari vd., 2016).

### **Kan basıncı ölçümü**

Sistolik kan basıncını ve MAP'yi dolaylı olarak değerlendirmek için osilometrik bir yaklaşım kullanıldı (Compact 7, Medical Econet, Oberhausen, Almanya). Hastanın kendi koşullarına alışması için zaman bulduktan sonra, kan basıncı ölçümleri sessiz, tenha bir alanda alındı. Manşet, bacağın çevresinin yüzde 40'ı kadardı. Köpekler yan yatar pozisyonda tutuldu. İlk okuma elendi ve sonraki beş okumanın ortalaması hesaplandı (Butler, 2011).

### **Ekokardiyografik değerlendirme**

Yoğun bakım ünitesinde (GE LOGIQ e R7 CONSOLE) transtorasik ekokardiyografi (TTE) yapmak için ekokardiyografi kullanıldı. ŞS&ŞS'lu tüm köpeklerin kapsamlı PW-TDI ekokardiyografik muayeneleri (apikal 4 boşluk görünümü) yapıldı. Tüm ölçümler sinüs ritmi olan köpeklerde üç kalp siklüsünden alındı ve ortalama değerler belirlendi. Kalp hızı (HR), ekokardiyografik prosedürlerle aynı zamanda base-apex veya derivasyon II elektrokardiyogramı kullanılarak değerlendirildi. İki araştırmacı (YBÜ personeli) tüm ekokardiyografik ölçümleri gerçekleştirdi ve bir araştırmacı (sertifikasız kardiyologlar) video kasete kaydedilen incelemeleri analiz etti. PW-TDI septal mitral annulusun sistolik (S') ve erken diyastolik (E') hızları belirlendi (Boon, 2011). S' 7,5 cm/s'nin altında olduğunda, LVSD teşhisi konuldu. E' 8 cm/s'den küçük olduğunda LVDD belirlendi (Dickson vd., 2017).

### **Pulse oksimetre**

Bir puls oksimetresinin (Compact 7, Medical Econet, Almanya) kısaç probu, doku oksijenlenmesini saptamak için köpeğin bukkal mukozasına yerleştirildi. Bukkal mukozanın SpO<sub>2</sub>'sini belirlemek için puls oksimetresi kullanıldı.

### **Kan gazı analizi ve cTnI**

BE ve laktat konsantrasyonlarını (GEM Premier Plus) belirlemek ve kan gazı analizi için periferik venöz kan örnekleri alındı. cTnI'yi ölçmek için ticari ELISA



testleri (MyBioSource, ABD) kullanıldı. Analizler YDÜ Hayvan Hastanesi Tanı laboratuvarında yapıldı.

### **Tedavi Protokolü**

Sıvı tedavisi, vazoaaktif ilaç, antimikrobiyal tedavi, kan ürünleri, antikoagülanlar, venöz tromboembolizm profilaksisi, stres ülseri profilaksisi ile kan örnekleri ve ölçümleri aldıktan sonra beslenmeyi içeren standart bir EGDT prosedürü kullanıldı. ŞS&SŞ için EGDT protokollerinin mevcut anlayışına göre, ŞS&SŞ'lu köpeklerde şok tedavisini yönlendirmek için laktat, glukoz, SBP ve MAP, SpO<sub>2</sub>, BE ve EKG kayıtları kullanılmıştır (Rhodes vd., 2017). Tedavinin ilk 30 dakikasında 30 ml/kg vücut ağırlığı dozunda %0,9 NaCl solüsyonu ile intravenöz sıvı uygulamasına başlandı. SBP, MAP ve S', bir bolus sıvı tedavisinden sonra değerlendirildi ve sırasıyla NE ve DT uygulaması kullanıldı. Klinik göstergeler (örn., HR, solunum hızı, mukozal membran rengi ve nabız kalitesi) üzerindeki etki daha sonra 10-20 ml/kg'lık çoklu (dörde kadar) bolus 10-15 dakikada verildikten sonra incelenmiştir. Ardından sıvı idame tedavisi olarak % 0,9 NaCl 20 ml/kg/gün verildi. Köpeklerde intravasküler hacim, hipoglisemi ve devam eden sıvı kayıplarının tümü izlendi. Hipoglisemi görülürse intravenöz sıvılara dekstroz (%5) eklendi. LVDD'li hastalara, büyük hacimlerde kristaloid solüsyon uygulanması nedeniyle pozitif sıvı dengesinin kurulmasını önlemek için bir kolloid solüsyonu (hidroksietil nişasta % 6, 10 ml/kg/sa, i.v) uygulandı. Ceftriaxone (Novosef®, Sanofi İlaç San. ve Tic. A.Ş., Türkiye, 30 mg/kg, i.v, 12 saatte bir), enrofloksasin (Enrocure®, Türkiye, 5 mg/kg, im, 12 saatte bir), metronidazol (Flagyl®, Aventis Pharma, Türkiye, 10 mg/kg, iv, 12 s) ve meloksikam (Bavet Meloxicam®, Bavet İlaç San., Türkiye, 0,1 mg/kg, sc, 24 s) sırasıyla geniş spektrumlu antibiyotik ve antiinflamatuvar tedavi olarak kullanıldı. SpO<sub>2</sub>'si %90'ın altında olan köpeklere oksijen (100 ml/kg vücut ağırlığı /dak) vermek için nazal oksijen maskesi kullanıldı. Kusma veya mide bulantısı için gerekirse metoklopramid verildi. Pantoprazol (Protaz®, HTA, Türkiye, 1 mg/kg VA, i.v, her 24 saatte bir), stres ülser profilaksisi için günlük olarak uygulandı. K<sup>+</sup> seviyeleri 3,5 mEq/l'nin altındaysa potasyum takviyesi yapıldı.

Dış sıcaklığı sağlamak için, hipotermik köpekler bir kızılötesi ısı lambasının altına yerleştirildi. Dalteparin (FRAGMIN®, Pfizer, Belçika), her 8 ila 12 saatte bir 100 IU/kg s.c'lik bir venöz tromboembolizm profilaksisi dozu olarak verildi.

Hematokrit değeri %20'nin altında olan köpeklerde 20 ml/kg dozunda taze tam kan verildi (Rozanski & Chan 2009).

### **Vazoaktif tedavi**

Tek bir bolus sıvı tedavisi almasına rağmen, hipotansif köpeklere yükleme dozu olmadan NE (% 0,9 NaCl solüsyonunda 1,5 µg/kg/dak.) verilerek vazopresör tedavi verildi. 2 saat sonra kabul edilebilir bir klinik yanıt alınmazsa yüzde 0,9'luk NaCl solüsyonunda NE uygulama dozu 3.0 µg/kg/dk'ya yükseltildi (Ince vd., 2019; Turgut, 2020). DT, LVS'<7,5 cm/s olan köpeklere %0.9 NaCl solüsyonunda 2 saat 5 µg/kg/dk sabit infüzyonla uygulandı. 2 saat içinde yeterli bir klinik yanıtla sonuçlanmayan vakalarda, DT infüzyonunun (10 µg/kg/dak) iki katına çıkarılması uygulandı (Turgut, 2017; Turgut, 2020).

Beslenme, kusma seviyelerini büyük ölçüde şiddetlendirmedeğinde, az miktarda yiyecek verildi. Uzun süreli anoreksi meydana gelirse parenteral beslenme uygulandı. Bu nedenle köpeklere her gün 10 ml/kg i.v solüsyon infüzyonu (Duphalyte® solüsyonu, Zoetis, Londra, Birleşik Krallık) verildi. İnfüzyondan önce intravenöz sıvılar sıcak su banyosunda 38°C'ye ısıtıldı.

### **Hasta takibi**

Köpeklerin ölüp ölmedikleri 28 gün boyunca gözlemlendi. Tedavi yanıtlarına göre, köpekler iki gruba ayrıldı: hayatta kalanlar ve ölenlerdir. Taburcu edildiğinde yaşayan köpekler hayatta kalanlar olarak kabul edildi ve ölen köpekler ölenler olarak kabul edildi. DT ile tedavi edilen yavrular, bir Kaplan-Meier's analizi ve hayatta kalma olasılığını değerlendirmek için log-rank testleri kullanıldı. İstatistiksel önemi belirlemek için P<0.05 kullanıldı.

### **İstatistiksel analiz**

Verileri analiz etmek için istatistiksel yazılım kullanıldı (Windows için SPSS 25.00). Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğini görmek için Shapiro-Wilk testi yapıldı. Parametrik verilerin incelenmesinde bağımsız örnekleme t-testi kullanıldı ve sonuçlar ortalama standart sapma (SD) olarak verildi. Parametrik olmayan verilerin incelenmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı ve medyan (min/maks) verildi. Kategorik değişkenleri incelemek için Fisher Exact testi kullanıldı. NE ve DT ile tedavi edilen yavrular için, hayatta kalma olasılığını

değerlendirmede Kaplan-Meier's analizi ve log-rank testleri kullanıldı. İstatistiksel önemi belirlemek için  $P < 0.05$  kullanıldı.

## BÖLÜM IV

### Bulgular ve Yorumlar

#### Hayvanlar

Yaş, vücut ağırlığı ve cinsiyet farklılıkları, hayatta kalan ve ölen gruplar arasında anlamlı bir ayrım yoktu. Makrovasküler (SBP ve MAP) ve mikrovasküler parametrelerdeki (laktat, SpO<sub>2</sub>, BE), S' ve E' ve DT uygulamalarında da farklılıklar iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 1 ve 2). Hayatta kalan ve ölen gruplar arasındaki tek fark, NE uygulamalarının kullanılmasıydı (Tablo 2).

Sistolik ve diyastolik disfonksiyonlar: Başvuru sırasında ŞS&ŞŞ köpeklerinin 26'sında (yüzde 74) en az bir tip miyokardiyal disfonksiyon mevcuttu. LVSD (LVS' 7,5 cm/s) hastaların 7'sinde (%20) mevcuttu. LVDD (E' <8cm/s) (Tablo 2) daha sık görülen disfonksiyon tipi idi ve hastaların 16'sında (%46) mevcuttu. Her iki disfonksiyon formu da hastaların 3'ünde (%8,6) mevcuttu. ŞS&ŞŞ'lu 9 köpekte (%25,7) ne LVSD ne de LVDD bulundu. LVDD'li toplam 8 köpek ve LVSD'li bir köpek öldü.

#### Vazoaktif tedaviye yanıt

NE grubu. Başvuru sırasında ŞS&ŞŞ'lu 35 köpekten 12'sinde hipotansiyon vardı. Bir ŞS&ŞŞ'lu hipotansif köpeğin, bir bolus sıvı tedavisinden sonra normal kan basıncı vardı. ŞS&ŞŞ'lu bir hipotansif köpek, bir bolus sıvı tedavisi sırasında öldü. 10 tanesinde bir bolus sıvı tedavisinden (septik şok) sonra hala düşük kan basıncı vardı. Hayatta kalan gruptan 2'si 1,5 µg/kg/dk dozunda NE ile tedaviye yanıt verdi. Ölenler grubunda yer alan ŞS&ŞŞ'lu 5 hipotansif köpek, 3,0 µg/kg/dk dozunda NE ile tedaviye yanıt vermedi (Şekil 1). Ölenler grubunda yer alan ŞS&ŞŞ'lu geri kalan 3 köpek, 3,0 µg/kg/dk dozunda tekrarlanan NE ile tedaviye yanıt vermedi. Kaplan-Meier's analizine göre, bir bolus sıvı tedavisinden sonra NE grubu için ortalama hayatta kalan oranı % 91 idi. Hayatta kalanların ortalama oranı 1,5 µg/kg/dk'dan sonra %82 idi. Hayatta kalanların ortalama oranı, 3.0 µg/kg/dk'dan sonra %35 idi. Tekrarlanan 3,0 µg/kg/ (P<0,05) sonrasında ortalama hayatta kalanların oranı %0 idi (Şekil 2).

Ölenler daha fazla miktarda NE alırken, daha fazla hayatta kalanlar daha az miktarda NE aldı. Ölenlerde 12 hastadan 8'i (%67) en az bir NE aldı (P<0,000). Sadece ölenlerde 7 köpek 1'den fazla NE aldı.

DT grubunda, ŞS&SŞ'lu 35 köpekten 7'sinde kabul sırasında sistolik disfonksiyon ( $S' < 7,5$  cm/s) vardı. Bunlardan ikisi bir bolus sıvı tedavisine yanıt verdi ve normal sistolik fonksiyona sahipti ( $S' \geq 7,5$  cm/sn). Bunlardan 5'inde bir bolus sıvı tedavisinden sonra hala  $S' < 7,5$  cm/s vardı. Köpeklerin hiçbiri  $5 \mu\text{g/kg/dk}$  dozunda DT ile tedaviye yanıt vermedi.  $10 \mu\text{g/kg/dk}$  dozunda DT ile tedaviye rağmen 1 köpek öldü. 1 köpek DT ile tedaviye  $10 \mu\text{g/kg/dk}$  dozunda yanıt verdi (Şekil 3). 3 köpek,  $10 \mu\text{g/kg/dk}$  dozunda DT ile tedaviye yanıt vermedi. Hayatta kalan grupta yer alan ŞS&SŞ'lu geri kalan 3 köpek,  $10 \mu\text{g/kg/dk}$  dozunda tekrarlanan DT ile tedaviye yanıt verdi. Kaplan-Meier's analizine göre, DT grubu için ortalama hayatta kalanların oranı, bir bolus sıvı tedavisinden sonra %100 idi. Hayatta kalanların ortalama oranı,  $5 \mu\text{g/kg/dk}$ 'dan sonra %100 idi. Hayatta kalanların ortalama oranı,  $10 \mu\text{g/kg/dk}$ 'dan sonra %80 idi. Tekrarlanan  $10 \mu\text{g/kg/dk}$  ( $P < 0.05$ ) sonrasında ortalama hayatta kalanların oranı %100 idi (Şekil 4). Buna karşılık, daha fazla hayatta kalanlar, daha fazla miktarda DT uygulaması aldı. Ölenlerden 1'i (%20) 2 DT (2 saatte  $5 \mu\text{g/kg/dak.} + 24$  saatte  $10 \mu\text{g/kg/dak.}$ ) alırken, 4 hayatta kalan köpek 3 DT (2 saatte  $5 \mu\text{g/kg/dak.}$ , 24 saatte  $10 \mu\text{g/kg/dak.}$ , 24 saatte tekrarlanan  $10 \mu\text{g/kg/dak.}$ ).

### **Ölüm oranı**

Otuz beş köpek dahil edilme kriterlerini karşıladı, ŞS&SŞ'lu köpeklerin 26'sı (%74) hayatta kaldı ve yoğun bakım ünitesinden taburcu edildi (hayatta kalanlar). Ölenler için toplam ölüm oranı % 25,7 olan dokuz köpek öldü. LVDD'li köpekler ( $E'8$  cm/sn) (8 vaka) ve NE uygulananlar (8 vaka) en düşük hayatta kalma oranlarına sahipti.

Tablo 1.

*ŞS&ŞŞ için tedavi edilen köpeklerde (hayatta kalanlar n = 25) ve hayatta kalmayanlar (n = 9) arasında baz fazlalığı (ortalama ± standart sapma), laktat (ortalama ± standart sapma), SpO<sub>2</sub> (%) (ortalama ± standart sapma), SBP ve MAP (ortalama ± standart sapma), norepinefrin uygulaması ve dobutamin uygulaması karşılaştırması.*

<b>Parametreler</b>	<b>Ölenler</b>	<b>Yaşayanlar</b>	<b>P value</b>
SBP (mmHg)	115.18±33.69	110.62±29.66	0.705
MAP (mmHg)	81.18±28.72	82.54±21.60	0.891
SpO <sub>2</sub> (%)	64 (19-91)	64.50 (20-99)	0.563
Laktat (mmol/L)	1.60 (0.70-31.00)	3.37 (0.80-26.00)	0.124
BE (mmol/L)	-5.60 (-17.90-1.90)	-6.35 (-17.90-12.80)	0.713
Norepinefrin (n)	8 (72%)	2 (8%)	0.000
Dobutamin (n)	1 (%9)	4 (%16)	0.491

SpO<sub>2</sub>: Oksijen Satürasyonu, SBP: Sistolik Kan Basıncı, MAP: Ortalama Arteriyel, BE: Baz açığı

Tablo 2.

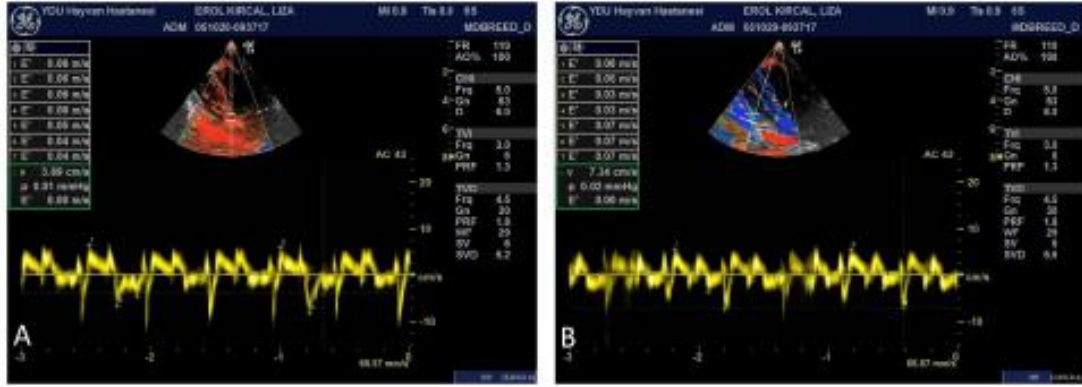
*ŞS&ŞŞ için tedavi edilen köpeklerde hayatta kalanlar (n = 25) ve hayatta kalmayanlar (n = 9) arasındaki kalp atış hızı (ortalama ± standart sapma), ekokardiyografik parametreler (ortalama ± standart sapma) ve cTnI (orta) karşılaştırması.*

<b>Parametreler</b>	<b>Ölenler</b>	<b>Yaşayanlar</b>	<b>P value</b>
HR (bpm)	185.18±30.19	189.83±29.42	0.675
cTnI(pg/ml)	251 (57-920)	414 (57-1000)	0.211
S' (cm/s)	8.65±2.35	9.54±2.88	0.357
E' (cm/s)	6.99±2.31	5.41±1.36	0.054

HR: Kalp Hızı, cTnI: Kardiyak Troponin I, S': Septal Mitral Halka Sistolik, E': Erken Diyastolik

## Şekil 1.

Bir köpekte PW ölçümü için sol apikal 4 boşluk görünümü – Doku Doppler görüntüleme, Mitral annulus sistolik ( $S_m$ ), erken ( $E_m$ ) ve geç ( $A_m$ ) diyastolik pik hızlar.  $S_m$  10cm/s'den az ve  $E_m$  8 cm/s'den az (A). Eko verilerinde herhangi bir değişiklik gözlenmedi ve norepinefrin verilmesine rağmen öldüler (B).



## Şekil 2.

Kaplan-Meier's analizi, NE grubu için bir bolus sıvı tedavisinden sonra hayatta kalanların ortalama oranının daha sonra %91 olduğunu gösterdi. 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dak}$ . sonrası hayatta kalanların ortalama oranı daha sonra %82 idi. Hayatta kalanların ortalama oranı, 3.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ 'dan sonra %35 idi. Ortalama hayatta kalanların tekrarlanan 3,0  $\mu\text{g}/\text{kg}/$  ( $p < 0,05$ ) sonrasında %0 idi.

Norepinefrin için tedavi aralıklarının tanımı

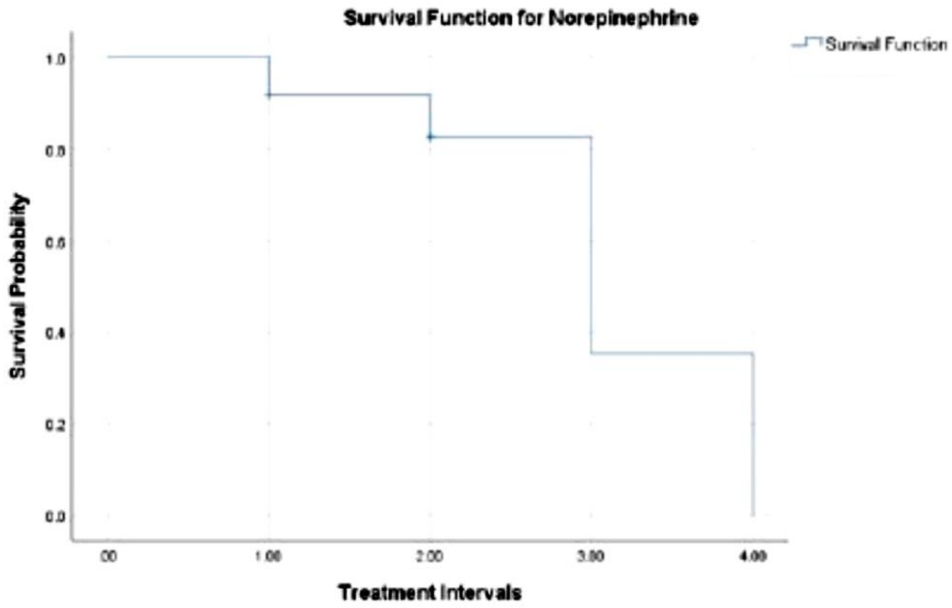
0: Hipotansif

1: Bir sıvı bolusu

2: Norepinefrin kullanımı 1.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  in 2 h

3: Norepinefrin kullanımı 3.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , CRI in 24h

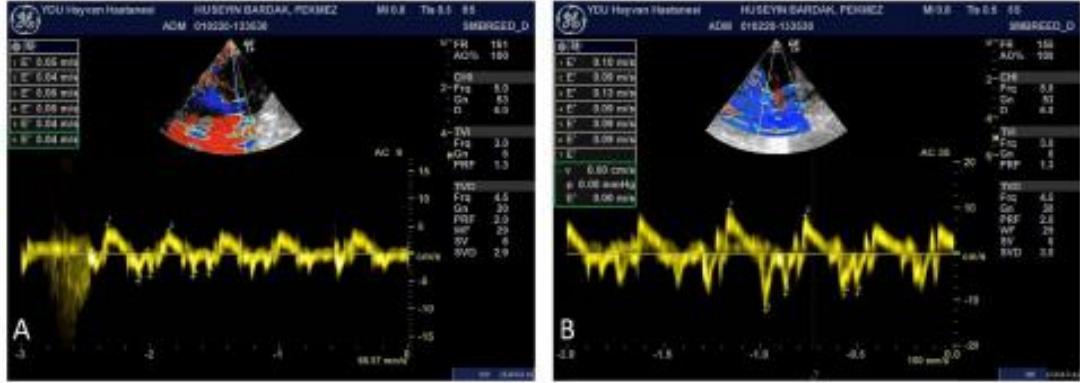
4: Tekrarlı norepinefrin kullanımı 3.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , CRI in 24h





Şekil 3.

PW- ölçümü için bir köpekte sol apikal 4 boşluk görünümü. (A). Doku Doppler görüntüleme, Mitral annulus sistolik ( $S_m$ ), erken ( $E_m$ ) ve geç ( $A_m$ ) diyastolik pik hızlar. (B) Normal sistolik fonksiyon gözlemlendi ( $S' \geq 7,5$  cm/s), dobutamin tedavisine yanıt verdi.



Şekil 4.

*Kaplan-Meier's analizi, DT grubu için bir bolus sıvı tedavisinden sonra hayatta kalanların ortalama oranının %100 olduğunu gösterdi. Hayatta kalanların ortalama oranı, 5 µg/kg/dk sonra %100, 10 µg/kg/dk'dan sonra %80 idi. Ortalama hayatta kalanların oranı tekrarlanan 10 µg/kg/dak sonrasında %100 idi ( $p < 0.05$ ).*

*Dobutamin için tedavi aralıklarının tanımı*

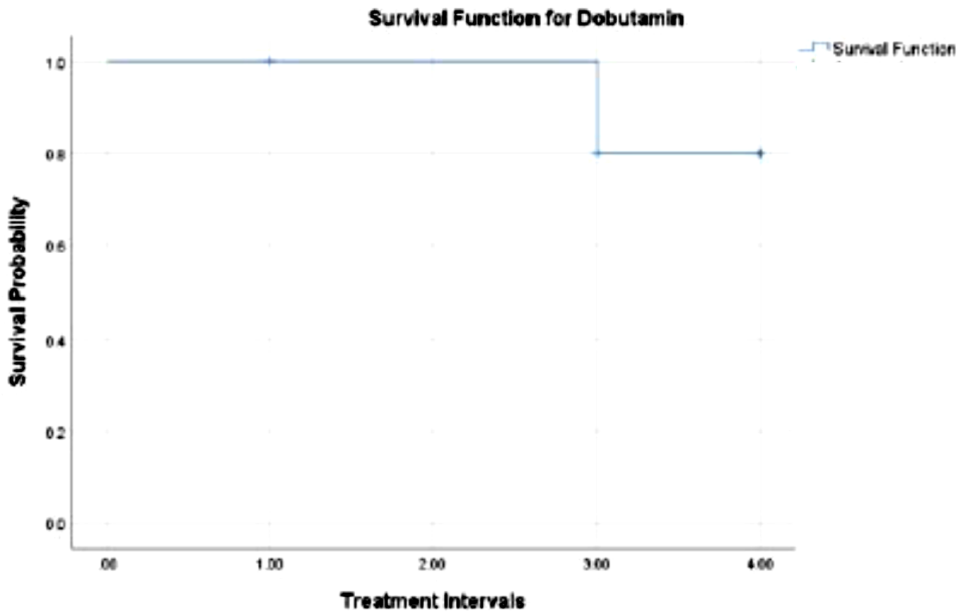
0: Hipotansif

1: Bir sıvı bolusu

2: Dobutamin kullanımı 5 µg/kg/min, CRI in 2h

3: Dobutamin kullanımı 10 µg/kg/min in 24 h

4: Tekrarlı dobutamin kullanımı 10 µg/kg/min in 24 h.



## BÖLÜM V

### Tartışma

Sepsis karmaşık bir klinik sendrom olup, doku hipoperfüzyonu ile komplike hale gelebilir. Sepsis hipotansiyona neden olduğunda, ortaya çıkan septik şok hayatı tehdit eden bir durumdur (Levy vd., 2003). Köpek ve kedilerde septik şok ölüm oranlarının %20 ile %68 arasında değiştiği belirtilmiştir (Silverstein & Beer, 2015).

Çalışmalara göre LVSD ve LVDD'nin her ikisi de ŞS&ŞŞ'lu insanlarda gelişmiştir (Bouhemad vd., 2008). Araştırmamızda ŞS&ŞŞ 35 köpeğin 7'sinde (%20) kabul sırasında LVSD mevcuttu. Bunlardan ikisi bir bolus sıvı tedavisine yanıt verdi ve normal sistolik fonksiyona sahipti. DT tedavisine rağmen 1 köpek öldü. Hayatta kalanlar grubunda yer alan ŞS&ŞŞ'lu 4 köpeğin geri kalanı DT ile tedaviye yanıt verdi. LVSD'li hastalar (7 vaka) daha iyi bir sağkalım sonucuna sahipti. Sepsisli insanlarda da mortalite artışı ile birlikte LVDD'nin çok yüksek prevalans oranları (%60-84) bulunmuştur (Landesberg vd., 2012).

İnce vd., (2019), 6,50'lik ideal bir cut-off noktasında bir LVDD indeksi olan E'nin yaşayan ve ölen köpekleri ayırt etmede en iyi sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu bulmuşlardır. Bununla ilgili değerler şunlardır: % 100 (% 95 CI: 55,2–100) ve % 100 (% 95 CI: 78,9–100). Bu nedenle, LVDD iyi bir bağımsız sonuç öngörücüydü. Bu çalışmada ŞS&ŞŞ'lu hayatta kalan ve ölen köpekler arasında E için istatistiksel bir fark olmamasına rağmen (P <0.054), sadece LVDD (Tablo 2)'nin görülmesi daha yaygındı (16/35 %46) ve bunlardan 8 vaka daha kötü hayatta kalma sonucuna sahipti. Mitral annulus E', LV dilatasyonunu uygun şekilde ölçmek için PW-TDI ile birlikte kullanılabilir (Turgut, 2017). Çeşitli araştırmalara göre E', çeşitli yüklenme durumlarına tepki olarak pek değişmez (Vignon vd., 2007). Lateral E' <10 ve septal E' <8 cm/s'nin yüksek oranda LVDD ve artmış LA basınçlarının (LAP) göstergesi olduğu gözlenmiştir (Flachskampf vd., 2015). LV dilatasyonunu inhibe ederek, LVDD sıvı yüküne yanıt olarak atım hacmi artışı önleyebilir. Akciğer konjesyonu, LVDD ile şiddetlenebilir. Kardiyojenik olmayan pulmoner ödem sonucu pulmoner hipertansiyon ve RV disfonksiyonu gelişebilir.

EGDT protokolleri, düzensiz ölçülebilir doku perfüzyon ve oksijenasyon indekslerini normalleştirmek için geliştirilmiştir (Rivers vd., 2012). İki geniş izleme parametre grubu vardır: makrovasküler ve mikrovasküler. Yukarı akış parametreleri olarak da adlandırılan makrovasküler parametreler, SBP ve MAP, sentral venöz basınç ve idrar çıkışı gibi kardiyopulmoner durumun sistemik ölçümleriyle ilgilidir.

Aşağı akış parametreleri olarak da adlandırılan mikrovasküler parametreler, doku oksijenasyonu ile ilişkilidir ve laktat ve laktat klirensini, ScvO<sub>2</sub> ve BE'yi içerir (Prittie, 2006). Bu nedenle, hem makro sirkülasyon hem de mikro sirkülasyon parametrelerinin izlenmesi, bilinçli klinik kararları mümkün kılmak için gerekli olan daha geniş bir tablo sağlar (Butler, 2011). Makrovasküler (SBP ve MAP) ve mikrovasküler (laktat, SpO<sub>2</sub> ve BE) ölçümlerimiz, hayatta kalan ve ölen gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 1). Bu, SBP ve MAP, laktat konsantrasyonu, SpO<sub>2</sub> ve BE'nin ŞS&ŞŞ'lu köpeklerin şiddeti ile ilişkili olmadığı anlamına gelir. Bu parametreler yararlı olabilir, ancak şok tedavisi için bir hedef olarak kusurludur (Bakker vd., 1996). Öte yandan, kabul sırasında ŞS&ŞŞ'lu 35 köpeğin 12'sinde makrovasküler bir ölçüm olarak hipotansiyon mevcuttu. Bunların 8'i sıvı resüsitasyonu ve NE uygulamalarına yanıt vermedi. Bunların hepsi ölenler grubundaydı. MAP'ün 60-65 mm Hg'nin altında olması hipotansiyon olarak kabul edilir (Silverstein & Hopper, 2015). EGD'T'de sistemik kan basıncının 65-70 mm Hg arasında bir MAP'e döndürülmesi iyi bir başlangıç hedefidir (Antonucci vd., 2014). Hipotansiyon, septik şoktan mustarip olanlarda sık görülen bir sonuçtur ve hipovolemi, düşük CO veya uygunsuz vazodilatasyondan kaynaklanabilir (Butler, 2011). Hayatta kalan ve ölen gruplar arasında SBP ve MAP açısından fark yoktu (Tablo 1). Araştırmamızda hipotansiyon, distruptif şokun ortaya çıkmasıyla açıklanabilir. Sepsis veya SIRS'de, enflamatuar mediatörlerin salınması distruptif şoka neden olur. Septik şok, distruptif şokun bir alt tipi olarak sınıflandırılan bir şok türüdür (Ince vd., 2019). Bu karmaşık süreçte hipovolemi, vazopleji ve septik kardiyomiyopati gibi farklı süreçler sıklıkla eş zamanlı veya ayrı ayrı bulunur.

Vazopresörler dolaşım sistemi tonusunu ve dolayısıyla MAP'ını yükseltir (Silverstein & Beer, 2015; Manolopoulos vd., 2020). Hastalar sıvı resüsitasyonuna yanıt vermiyorsa, hipotansiyon tedavisinde bir sonraki adım olarak vazopresör ilaçlar kullanılır (Dellinger vd., 2013). Sepsis hayatta kalma mücadelesinde (SSC) önerildiği gibi, septik şoklu bir hastada verilmesi gereken ilk vazopresör NE'dir (Rhodes vd., 2017). NE ve vazokonstriktör etkileri, ön yükü artırmak için kanı genel dolaşımdan uzaklaştırır. Bu, septik şokun erken evrelerinde önemlidir, çünkü pozitif bir sıvı dengesi ile sonuçlanabilir (Persichini vd., 2012). Septik şokun erken evrelerinde, beyin ve böbrek gibi önemli organların perfüzyonunu artırmak için resüsitasyonun amacı >65 mmHg'lik bir MAP'dir (Prittie, 2006; Jhanji vd., 2009). NE, endotoksik şok (Bakker & Vincent, 1993), septik şok (Minnecei vd., 2004),

tamponlanmaya bağlı durgun hipoksi (Zhang vd., 1994) ve hemorajik Şok (Fine vd., 1956) olan köpeklerde kullanılmıştır. Çalışmamızda hipotansif 10 köpeğe bir bolus sıvı tedavisine rağmen NE verildi. NE ile tedavi edilen köpeklerin kan basınçlarında genellikle bir artış olmadı ve 10 köpekten 2'si normotansiyona ulaŐtı. Köpeklerde ve kedilerde kalıcı hipotansiyon daha önce kötü bir sonuçla iliŐkilendirilmiŐti (Shea vd., 2017). Bu çalışmada sıvı toleranslı olarak algılanan köpeklerin tümü, vazopresör baŐlangıcından önce kristaloidlerden oluşan bir bolus sıvı tedavisi aldı. Kan basıncı ölçümleri, sıvı resüsitasyonuna rağmen ölenler grubunda sürekli olarak düŐüktü. İnsanlarda olduğu gibi, vazopresörlere baŐlamadan önce yeterli sıvı yüklemesinin yapılıp yapılmadığını belirlemek zaman zaman zordur (Bednarczyk vd., 2017), ancak pozitif sıvı dengesinin ölüm oranındaki artışla bağlantılı olduğuna dair artan kanıtlar vardır (Boyd vd., 2011). Bu çalışmada ölen köpeklerin pozitif sıvı dengesi veya hipotansiyon nedeniyle ölüp ölmediği bilinmemektedir.

İnsanlarda kalıcı hipotansiyon ve yetersiz doku perfüzyonu, MODS ve ölümün habercisi olarak kabul edilir ve müdahale için önemli ve somut hedeflerdir (Asfar vd., 2006; Silverstein vd., 2008). Kanıta dayalı kılavuzlar, yeterli hacim resüsitasyonu yapılmıŐ ve bu nedenle refrakter hipotansiyona sahip olduğu düŐünülen hipotansif insanlarda vazopresörlerin kullanılmasını savunmaktadır (Rhodes vd., 2017), ancak vazopresörlerin optimal kullanımını çevreleyen köpekler için kanıta dayalı kılavuzlar mevcut değildir. NE'yi ŞS&ŞŞ'lu köpeklerde vazopresör olarak kullandık. Hayatta kalanlar ve ölenler arasındaki tek fark NE'nin kullanılmasıydı (Tablo 1). ŞS&ŞŞ'lu 10 köpeğe NE başlandı, 8'i NE uygulamalarına yanıt vermedi ve tamamı ölenler grubundaydı. Bu, distruptif Şokun, vazopresör yetmezliğinin, hipotansiyonun, MODS'un ve LVDD'nin veya tüm bu nedenlerin bir kombinasyonunun sonucu olabilir. Bu alıŐmada, NE uygulanan hastalar (8 vaka) daha kötü bir hayatta kalma sonucuna sahip oldular.

ŞS&ŞŞ'lu köpeklerde çoklu vazopresör kullanımı kötü prognozla bağlantılıdır. Ameliyat nedeniyle hipotansif olan septik peritonitli ve birden fazla vazopresör alan köpeklerin hayatta kalma olasılıklarının daha düşük olduğu bulunmuştur (Bentley vd., 2007). Bu, vazopresör tedavisi gerektiren ŞS&ŞŞ'lu köpeklerin daha yüksek ölüm oranlarına sahip olduğu anlamına gelir. Sepsis sırasında ortaya çıkan uyumsuz inflamatuvar yanıtla ve bunların kardiyovasküler tonus üzerindeki etkisine ek olarak (Hollenberg vd., 1993) katekolamin ilaçlarının uzun süreli kullanımı ve bunun sonucunda arteriyel düz kasta  $\alpha$ -adrenerjik

reseptörlerin düşük regülasyonu nedeniyle azalmış bir reaktivite bulunabilir (Wakabayashi vd., 1986). Çalışmamızda, orantılı olarak daha yüksek sayıda ölenler daha fazla miktarda NE alırken, daha fazla hayatta kalanlar daha az miktarda NE aldı. Kaplan-Meier's analizi bu sonucu destekledi. NE grubu için bir bolus sıvı tedavisinden sonra hayatta kalma oranı %91 idi. Bu oran %0,9 NaCl solüsyonunda 1,5 µg/kg/dk sonra %82, CRI 2 saatte ve %0,9 NaCl solüsyonunda 3,0 µg/kg/dk sonra %35, 24 saatte CRI; %0,9 NaCl solüsyonunda tekrarlanan 3,0 µg/kg/dak sonrasında %0, 24 saatte CRI (P<0,05) (Şekil 2) olmuştur.

Artan oksijen dağıtımı, inotropik tedavi ile artmış doku perfüzyonuna sahip olabilir (Hollenberg vd., 1993; Dellinger vd., 2013). EGDT klinik deneylerinde DT, standart bakımın bir parçası olarak kullanılmaktadır (Mouncey vd., 2015).

Köpeklerde DT kullanımı nadiren bildirilmiştir. DT, tamponlanmaya bağlı durağan hipoksisi olan köpeklerde, dokulara oksijen sağlanmasını arttırmıştır (Zhang vd., 1994). Bir köpek endotoksik şok modelinde, Bakker ve Vincent (1993), DT'nin oksijen taşınması ve tüketimi üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu bildirmiştir.

Çalışmamızda, DT kullanımı için hayatta kalanlar ve ölenler arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen, daha fazla sayıda hayatta kalanlar, daha fazla miktarda DT uygulaması aldı. Kaplan-Meier's analizi bu sonucu desteklemektedir. DT grubu için bir bolus sıvı tedavisinden sonra hayatta kalanların ortalama oranı %100 idi. Hayatta kalanların ortalama oranı, 5 µg/kg/dk'dan sonra %100 idi. Hayatta kalanların ortalama oranı, 10 µg/kg/dk'dan sonra %80 idi. Tekrarlanan 10 µg/kg/dak (P<0.05) sonrasında hayatta kalanların ortalama oranı %100'dü (Şekil 2). DT'nin LVSD olgularında 10 µg/kg/dk dozunda kullanılabileceğini önerebiliriz.

Araştırmamızda ŞS&ŞŞ'lu 35 köpektan 26'sı hayatta kaldı ve yoğun bakım ünitesinden (hayatta kalanlar) taburcu edildi. Dokuz hasta öldü ve % 25,7 toplam ölüm oranı (ölenler) ile sonuçlandı. Bu nispeten düşük mortalite oranı, çalışmamızda EGDT protokollerinin kullanılmasının bir sonucu olabilir.

Araştırmamızda bir eksiklik de örnekleme sayısının sınırlı olmasıydı ancak septik bireylerde yapılan erken ekokardiyografik çalışmalarla karşılaştırılabilir. Vazoaktif kararların arkasındaki özel mantık, yalnızca genel sonucu etkilemiş olabilecek NE ve DT'yi yalnız kullanmaktı.

ŞS&ŞŞ'lu köpeklerde doku perfüzyonu yetersizdir. Bu nedenle oksijen ve besin sağlanması bozulur. EGDT, ŞS&ŞŞ'lu köpeklerde hemodinamiğin izlenmesi ve yönetimi için bir protokoldür. ŞS&ŞŞ'lu köpeklerde, sıvı uygulaması uygun

arteriyel basıncı ve organ perfüzyonunu sağlayamazsa NE ve DT ile tedaviye başlanabilir. NE ve DT, sırasıyla kalıcı hipotansiyon ve LVSD'li hastalarda kullanılabilir. ŞS&SS'lu köpeklerde EGDT prosedürlerinin nihai amacı, etkili doku perfüzyonunu artırmak ve hücrel metabolizmayı düzenlemektir. ŞS&SS'lu köpeklerde DT ve NE, sonuçları iyileştirmek için kullanılabilir. NE uygulamalarının kullanımı, hayatta kalan ve ölen gruplar arasındaki tek farklılıktır. LVDD'li köpekler ve NE uygulanan köpekler daha kötü hayatta kalma sonuçlarına sahiptir. ŞS&SS'lu köpeklerde DT ve NE kullanımına ilişkin veteriner hekimlik kanıt temeli, sık kullanılmalarına rağmen yetersizdir. Köpekler için kanıta dayalı kılavuzlar üretmek için daha fazla çalışma gereklidir.

## **BÖLÜM VI**

### **Sonuç ve Öneriler**

#### **Sonuç**

Köpeklerde parvoviral enfeksiyon, hayatı tehdit eden en önemli ölümcül hastalıklardan biridir. Hastalık başlangıçta enterit ve miyokarditle seyrederken hastalar asit-baz ve sıvı-elektrolit dengesizliklerini takiben çoklu organ yetmezliğine sürüklenmektedir. Bu tabloda gelişen durum, sepsis ve septik şoktur. Hastalığın tanısında ve klinik tablonun belirlenmesinde hemato-biyokimyasal parametrelerin yanında ekokardiyografik göstergeler de önemli olmaktadır. Erken hedefe yönelik tedavide sıvı-elektrolit ikameleri ve Noradrenalin ve Dobutamin gibi vazopressörler de hayat kurtarıcı olabilmektedir. İnsan ve veteriner hekimlikte enfeksiyona bağlı sepsis ve septik şoka yanıtlar bireysel olduğu için erken hedefe yönelik tedaviye de genellemeden öte bireysel yaklaşılmalıdır.

#### **Öneriler**

Yoğun bakımda bireysel gözlem ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımları önemlidir. Hastalık ölümcül seyrettiği için yaşayabilirlik öngörülerini geliştirilmelidir. Bunun için omik (metabolomik, proteomik, transkriptomik ve genomik) çalışmalara ağırlık verilmelidir.



### Kaynakça

- Abrams, S. T., Morton, B., Alhamdi, Y., Alsabani, M., Lane, S., Welters, I. D., Wang, G., & Toh, C. H. (2019). A Novel Assay for Neutrophil Extracellular Trap Formation Independently Predicts Disseminated Intravascular Coagulation and Mortality in Critically Ill Patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 200(7), 869–880.  
<https://doi.org/10.1164/rccm.201811-2111OC>
- Aird W. C. (2003). The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood*, 101(10), 3765–3777.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2002-06-1887>
- Allukian, A. R., Abelson, A. L., Babyak, J., & Rozanski, E. A. (2017). Comparison of time to obtain intraosseous versus jugular venous catheterization on canine cadavers. *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)*, 27(5), 506–511.  
<https://doi.org/10.1111/vec.12633>
- Alves, F., Prata, S., Nunes, T., Gomes, J., Aguiar, S., Aires da Silva, F., Tavares, L., Almeida, V., & Gil, S. (2020). Canine parvovirus: a predicting canine model for sepsis. *BMC veterinary research*, 16(1), 199.  
<https://doi.org/10.1186/s12917-020-02417-0>
- Angus, D. C., Linde-Zwirble, W. T., Lidicker, J., Clermont, G., Carcillo, J., & Pinsky, M. R. (2001). Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical care medicine*, 29(7), 1303–1310.  
<https://doi.org/10.1097/00003246-200107000-00002>
- Angus, D. C., & van der Poll, T. (2013). Severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine*, 369(9), 840–851.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMra1208623>

- Antonucci, E., Fiaccadori, E., Donadello, K., Taccone, F. S., Franchi, F., & Scolletta, S. (2014). Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *Journal of critical care*, 29(4), 500–511.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.03.028>
- Asfar, P., Hauser, B., Radermacher, P., & Matejovic, M. (2006). Catecholamines and vasopressin during critical illness. *Critical care clinics*, 22(1), 131–viii.  
<https://doi.org/10.1016/j.ccc.2005.08.007>
- Aydın, Ö., Kırbaş A. (2021). Köpeklerin Parvovirüs Enfeksiyonunda Tedavi Uygulamalarına Güncel Yaklaşım. *Bozok Veterinary Sciences*, 2(2): 62-72.
- Bakker, J., Gris, P., Coffernils, M., Kahn, R. J., & Vincent, J. L. (1996). Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *American journal of surgery*, 171(2), 221–226.  
[https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(97\)89552-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(97)89552-9)
- Bakker, J., & Vincent, J. L. (1993). Effects of norepinephrine and dobutamine on oxygen transport and consumption in a dog model of endotoxic shock. *Critical care medicine*, 21(3), 425–432.  
<https://doi.org/10.1097/00003246-199303000-00022>
- Bednarczyk, J. M., Fridfinnson, J. A., Kumar, A., Blanchard, L., Rabbani, R., Bell, D., Funk, D., Turgeon, A. F., Abou-Setta, A. M., & Zarychanski, R. (2017). Incorporating Dynamic Assessment of Fluid Responsiveness Into Goal-Directed Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical care medicine*, 45(9), 1538–1545.  
<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002554>
- Bentley, A.M., Otto, C.M., & Shofer, F.S. (2007). Comparison of dogs with septic peritonitis: 1988–1993 versus 1999–2003. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 17, 391-398.

- Berlot, G., & Passero, S. (2020). Immunoparalysis in Septic Shock Patients. *Infectious Process and Sepsis*.  
doi: 10.5772/intechopen.88866
- Boon, J. A. (2011). *Veterinary echocardiography* (2nd ed.). Wiley-Blackwell.
- Boomer, J. S., To, K., Chang, K. C., Takasu, O., Osborne, D. F., Walton, A. H., Bricker, T. L., Jarman, S. D., 2nd, Kreisel, D., Krupnick, A. S., Srivastava, A., Swanson, P. E., Green, J. M., & Hotchkiss, R. S. (2011). Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA*, *306*(23), 2594–2605. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1829>
- Bouhemad, B., Nicolas-Robin, A., Arbelot, C., Arthaud, M., Féger, F., & Rouby, J. J. (2008). Isolated and reversible impairment of ventricular relaxation in patients with septic shock. *Critical care medicine*, *36*(3), 766–774. <https://doi.org/10.1097/CCM.0B013E31816596BC>
- Boyd, J. H., Forbes, J., Nakada, T. A., Walley, K. R., & Russell, J. A. (2011). Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Critical care medicine*, *39*(2), 259–265. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181feeb15>
- Boyd, J. H., Mathur, S., Wang, Y., Bateman, R. M., & Walley, K. R. (2006). Toll-like receptor stimulation in cardiomyocytes decreases contractility and initiates an NF-kappaB dependent inflammatory response. *Cardiovascular research*, *72*(3), 384–393. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.09.011>
- Boyd, J. H., Kan, B., Roberts, H., Wang, Y., & Walley, K. R. (2008). S100A8 and S100A9 mediate endotoxin-induced cardiomyocyte dysfunction via the receptor for advanced glycation end products. *Circulation research*, *102*(10), 1239–1246. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.167544>

- Brady, S., Norris, J. M., Kelman, M., & Ward, M. P. (2012). Canine parvovirus in Australia: the role of socio-economic factors in disease clusters. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, *193*(2), 522–528.  
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.01.025>
- Bragg, R. F., Duffy, A. L., DeCecco, F. A., Chung, D. K., Green, M. T., Veir, J. K., & Dow, S. W. (2012). Clinical evaluation of a single dose of immune plasma for treatment of canine parvovirus infection. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *240*(6), 700–704.  
<https://doi.org/10.2460/javma.240.6.700>
- Brooimans, R. A., Van der Ark, A. A., Tomita, M., Van Es, L. A., & Daha, M. R. (1992). CD59 expressed by human endothelial cells functions as a protective molecule against complement-mediated lysis. *European journal of immunology*, *22*(3), 791–797.  
<https://doi.org/10.1002/eji.1830220324>
- Brunner, C.J., Swango, L.J. (1985). Canine parvovirus infection: effects on the immune system and factors that predispose to severe disease. *Comp Cont Educ Pract*, *7*(12), 979–88.
- Butler A. L. (2011). Goal-directed therapy in small animal critical illness. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, *41*(4), 817–vii.  
<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.05.002>
- Castro, T. X., Cubel Garcia, R.deC., Gonçalves, L. P., Costa, E. M., Marcello, G. C., Labarthe, N. V., & Mendes-de-Almeida, F. (2013). Clinical, hematological, and biochemical findings in puppies with coronavirus and parvovirus enteritis. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, *54*(9), 885–888.

- Cavallaro, F., Sandroni, C., Marano, C., La Torre, G., Mannocci, A., De Waure, C., Bello, G., Maviglia, R., & Antonelli, M. (2010). Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Intensive care medicine*, *36*(9), 1475–1483. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1929-y>
- Chan, C. M., & Klinger, J. R. (2008). The right ventricle in sepsis. *Clinics in chest medicine*, *29*(4), 661–ix. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2008.07.002>
- Chang J. C. (2019). Sepsis and septic shock: endothelial molecular pathogenesis associated with vascular microthrombotic disease. *Thrombosis journal*, *17*, 10. <https://doi.org/10.1186/s12959-019-0198-4>
- Chih, A., Rudloff, E., Waldner, C., & Linklater, A. K. J. (2018). Incidence of hypochloremic metabolic alkalosis in dogs and cats with and without nasogastric tubes over a period of up to 36 hours in the intensive care unit. *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)*, *28*(3), 244–251. <https://doi.org/10.1111/vec.12720>
- Cohn, L. A., Kerl, M. E., Lenox, C. E., Livingston, R. S., & Dodam, J. R. (2007). Response of healthy dogs to infusions of human serum albumin. *American journal of veterinary research*, *68*(6), 657–663. <https://doi.org/10.2460/ajvr.68.6.657>
- Cohn, L. A., Rewerts, J. M., McCaw, D., Boon, G. D., Wagner-Mann, C., & Lothrop, C. D., Jr (1999). Plasma granulocyte colony-stimulating factor concentrations in neutropenic, parvoviral enteritis-infected puppies. *Journal of veterinary internal medicine*, *13*(6), 581–586. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(1999\)013<0581:pgcsfc>2.3.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(1999)013<0581:pgcsfc>2.3.co;2)

- Conti-Patara, A., de Araújo Caldeira, J., de Mattos-Junior, E., de Carvalho, H.daS., Reinoldes, A., Pedron, B. G., Patara, M., Francisco Talib, M. S., Faustino, M., de Oliveira, C. M., & Cortopassi, S. R. (2012). Changes in tissue perfusion parameters in dogs with severe sepsis/septic shock in response to goal-directed hemodynamic optimization at admission to ICU and the relation to outcome. *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)*, 22(4), 409–418. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2012.00769.x>
- Davani, E. Y., Dorscheid, D. R., Lee, C. H., van Breemen, C., & Walley, K. R. (2004). Novel regulatory mechanism of cardiomyocyte contractility involving ICAM-1 and the cytoskeleton. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 287(3), H1013–H1022. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01177.2003>
- Davani, E. Y., Boyd, J. H., Dorscheid, D. R., Wang, Y., Meredith, A., Chau, E., Singhera, G. K., & Walley, K. R. (2006). Cardiac ICAM-1 mediates leukocyte-dependent decreased ventricular contractility in endotoxemic mice. *Cardiovascular research*, 72(1), 134–142. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.06.029>
- De Backer, D., & Scolletta, S. (2013). Clinical management of the cardiovascular failure in sepsis. *Current vascular pharmacology*, 11(2), 222–242.
- de Mari, K., Maynard, L., Eun, H. M., & Lebreux, B. (2003). Treatment of canine parvoviral enteritis with interferon-omega in a placebo-controlled field trial. *The Veterinary record*, 152(4), 105–108. <https://doi.org/10.1136/vr.152.4.105>
- Decaro, N., & Buonavoglia, C. (2012). Canine parvovirus--a review of epidemiological and diagnostic aspects, with emphasis on type 2c. *Veterinary microbiology*, 155(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.09.007>

- Decaro, N., Campolo, M., Desario, C., Elia, G., Martella, V., Lorusso, E., & Buonavoglia, C. (2005). Maternally-derived antibodies in pups and protection from canine parvovirus infection. *Biologicals : journal of the International Association of Biological Standardization*, 33(4), 261–267. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2005.06.004>
- Decaro, N., Desario, C., Billi, M., Lorusso, E., Colaianni, M. L., Colao, V., Elia, G., Ventrella, G., Kusi, I., Bo, S., & Buonavoglia, C. (2013). Evaluation of an in-clinic assay for the diagnosis of canine parvovirus. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 198(2), 504–507. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.08.032>
- Decaro, N., Desario, C., Elia, G., Campolo, M., Lorusso, A., Mari, V., Martella, V., & Buonavoglia, C. (2007). Occurrence of severe gastroenteritis in pups after canine parvovirus vaccine administration: a clinical and laboratory diagnostic dilemma. *Vaccine*, 25(7), 1161–1166. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.10.020>
- Decaro, N., Desario, C., Beall, M. J., Cavalli, A., Campolo, M., Dimarco, A. A., Amorisco, F., Colaianni, M. L., & Buonavoglia, C. (2010). Detection of canine parvovirus type 2c by a commercially available in-house rapid test. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 184(3), 373–375. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.04.006>
- Decaro, N., Desario, C., Amorisco, F., Losurdo, M., Colaianni, M. L., Greco, M. F., & Buonavoglia, C. (2011). Canine parvovirus type 2c infection in a kitten associated with intracranial abscess and convulsions. *Journal of feline medicine and surgery*, 13(4), 231–236. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.11.012>

- Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S. M., Sevransky, J. E., Sprung, C. L., Douglas, I. S., Jaeschke, R., Osborn, T. M., Nunnally, M. E., Townsend, S. R., Reinhart, K., Kleinpell, R. M., Angus, D. C., Deutschman, C. S., Machado, F. R., Rubenfeld, G. D., Webb, S. A., ... Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup (2013). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical care medicine*, *41*(2), 580–637. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827e83af>
- Dickson, D., Shave, R., Rishniw, M., & Patteson, M. (2017). Echocardiographic assessments of longitudinal left ventricular function in healthy English Springer spaniels. *Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, *19*(4), 339–350. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2017.04.003>
- Dodds W. J. (2012). Immune plasma for treatment of parvoviral gastroenteritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *240*(9), 1056.
- Dossin, O., Rupassara, S. I., Weng, H. Y., Williams, D. A., Garlick, P. J., & Schoeman, J. P. (2011). Effect of parvoviral enteritis on plasma citrulline concentration in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, *25*(2), 215–221. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0671.x>
- Duijvestijn, M., Mughini-Gras, L., Schuurman, N., Schijf, W., Wagenaar, J. A., & Egberink, H. (2016). Enteropathogen infections in canine puppies: (Co-)occurrence, clinical relevance and risk factors. *Veterinary microbiology*, *195*, 115–122. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.09.006>
- Elsayed, A.A., Ahmed, R.A.E., Beshey, B.N. (2022). Early goal directed therapy versus a protocolized resuscitation care in early management of septic shock. *Egyptian Journal of Anaesthesia*, *38*(1) 58–63.



- Engelmann, B., & Massberg, S. (2013). Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nature reviews. Immunology*, *13*(1), 34–45.  
<https://doi.org/10.1038/nri3345>
- Er, C., Ok, M. (2015). Levels of Cardiac Biomarkers and Coagulation Profiles in Dogs with Parvoviral Enteritis. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, *21* (3): 383-388.  
DOI: 10.9775/kvfd.2014.12575
- Farrow C. S. (1982). Radiographic appearance of canine parvovirus enteritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *180*(1), 43–47.
- Fattahi, F., Frydrych, L. M., Bian, G., Kalbitz, M., Herron, T. J., Malan, E. A., Delano, M. J., & Ward, P. A. (2018). Role of complement C5a and histones in septic cardiomyopathy. *Molecular immunology*, *102*, 32–41.  
<https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.06.006>
- Faz, M., Martínez, J. S., Gómez, L. B., Quijano-Hernández, I., Fajardo, R., & Del Ángel-Caraza, J. (2019). Origin and genetic diversity of canine parvovirus 2c circulating in Mexico. *Archives of virology*, *164*(2), 371–379.  
<https://doi.org/10.1007/s00705-018-4072-7>
- Fine, J., Frank, E. D., Frank, H. A., Jacob, S., Korman, H., & Weizel, H. A. (1956). Effect of norepinephrine on circulation of the dog in hemorrhagic shock. *The American journal of physiology*, *186*(1), 74–78.  
<https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1956.186.1.74>
- Flachskampf, F. A., Biering-Sørensen, T., Solomon, S. D., Duvernoy, O., Bjerner, T., & Smiseth, O. A. (2015). Cardiac Imaging to Evaluate Left Ventricular Diastolic Function. *JACC. Cardiovascular imaging*, *8*(9), 1071–1093. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.07.004>

- Ford, R. B., Larson, L. J., McClure, K. D., Schultz, R. D., & Welborn, L. V. (2017). 2017 AAHA Canine Vaccination Guidelines. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 53(5), 243–251.  
<https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6741>
- Gamoh, K., Shimazaki, Y., Makie, H., Senda, M., Itoh, O., & Inoue, Y. (2003). The pathogenicity of canine parvovirus type-2b, FP84 strain isolated from a domestic cat, in domestic cats. *The Journal of veterinary medical science*, 65(9), 1027–1029.  
<https://doi.org/10.1292/jvms.65.1027>
- Genga, K. R., Shimada, T., Boyd, J. H., Walley, K. R., & Russell, J. A. (2018). The Understanding and Management of Organism Toxicity in Septic Shock. *Journal of innate immunity*, 10(5-6), 502–514.  
<https://doi.org/10.1159/000487818>
- Gerlach, M., Proksch, A. L., Unterer, S., Speck, S., Truyen, U., & Hartmann, K. (2017). Efficacy of feline anti-parvovirus antibodies in the treatment of canine parvovirus infection. *The Journal of small animal practice*, 58(7), 408–415. <https://doi.org/10.1111/jsap.12676>
- Goddard, A., & Leisewitz, A. L. (2010). Canine parvovirus. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 40(6), 1041–1053.  
<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.07.007>
- Goddard, A., Leisewitz, A. L., Christopher, M. M., Duncan, N. M., & Becker, P. J. (2008). Prognostic usefulness of blood leukocyte changes in canine parvoviral enteritis. *Journal of veterinary internal medicine*, 22(2), 309–316.  
<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0073.x>

- Goldstein, B., Giroir, B., Randolph, A., & International Consensus Conference on Pediatric Sepsis (2005). International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 6(1), 2–8. <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6>
- Greco, E., Lupia, E., Bosco, O., Vizio, B., & Montrucchio, G. (2017). Platelets and Multi-Organ Failure in Sepsis. *International journal of molecular sciences*, 18(10), 2200. <https://doi.org/10.3390/ijms18102200>
- Gulersoy, E., Ok, M., Yildiz, R., Koral, E., Ider, M., Sevinc, M., & Zhunushova, A. (2020). Assessment of intestinal and cardiac-related biomarkers in dogs with parvoviral enteritis. *Polish journal of veterinary sciences*, 23(2), 211–219. <https://doi.org/10.24425/pjvs.2020.133635>
- Heald, R.D., Jones, B.D., Schmidt, D.A. (1986). Blood gas and electrolyte concentrations in canine parvoviral enteritis. *J Am Anim Hosp Assoc*. 22, 745–748.
- Hoesel, L. M., Niederbichler, A. D., Schaefer, J., Ipaktchi, K. R., Gao, H., Rittirsch, D., Pianko, M. J., Vogt, P. M., Sarma, J. V., Su, G. L., Arbabi, S., Westfall, M. V., Wang, S. C., Hemmila, M. R., & Ward, P. A. (2007). C5a-blockade improves burn-induced cardiac dysfunction. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 178(12), 7902–7910. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.12.7902>
- Hollenberg, S. M. (2009). Inotrope and vasopressor therapy of septic shock. *Critical care clinics*, 25(4), 781–ix. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2009.07.003>

- Hollenberg, S. M., Cunnion, R. E., & Zimmerberg, J. (1993). Nitric oxide synthase inhibition reverses arteriolar hyporesponsiveness to catecholamines in septic rats. *The American journal of physiology*, *264*(2 Pt 2), H660–H663.  
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.1993.264.2.H660>
- Hotchkiss, R. S., Monneret, G., & Payen, D. (2013). Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nature reviews. Immunology*, *13*(12), 862–874.  
<https://doi.org/10.1038/nri3552>
- Huang, M., Cai, S., & Su, J. (2019). The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. *International journal of molecular sciences*, *20*(21), 5376. <https://doi.org/10.3390/ijms20215376>
- Hughes, D., & Beal, M. W. (2000). Emergency vascular access. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, *30*(3), 491–507.  
[https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(00\)50036-9](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(00)50036-9)
- Ince, C., & Sinaasappel, M. (1999). Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Critical care medicine*, *27*(7), 1369–1377.  
<https://doi.org/10.1097/00003246-199907000-00031>
- Ince, M. E., Turgut, K., Akar, A., Naseri, A., Sen, I., Süleymanoglu, H., Ertan, M., & Sagmanligil, V. (2019). Prognostic importance of tissue Doppler imaging of systolic and diastolic functions in dogs with severe sepsis and septic shock. *Acta veterinaria Hungarica*, *67*(4), 517–528.  
<https://doi.org/10.1556/004.2019.051>
- Ince, M. E., Turgut, K., & Naseri, A. (2021). Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Systolic and Diastolic Functions in Dogs with Severe Sepsis and Septic Shock; Longitudinal Study. *Animals : an open access journal from MDPI*, *11*(7), 2011.  
<https://doi.org/10.3390/ani11072011>

- Ishibashi, K., Maede, Y., Ohsugi, T., Onuma, M., & Mikami, T. (1983). Serotherapy for dogs infected with canine parvovirus. *Nihon juigaku zasshi. The Japanese journal of veterinary science*, 45(1), 59–66.  
<https://doi.org/10.1292/jvms1939.45.59>
- Ishiwata, K., Minagawa, T., & Kajimoto, T. (1998). Clinical effects of the recombinant feline interferon-omega on experimental parvovirus infection in beagle dogs. *The Journal of veterinary medical science*, 60(8), 911–917.  
<https://doi.org/10.1292/jvms.60.911>
- Jardin, F., Fourme, T., Page, B., Loubières, Y., Vieillard-Baron, A., Beauchet, A., & Bourdarias, J. P. (1999). Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: A longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest*, 116(5), 1354–1359.  
<https://doi.org/10.1378/chest.116.5.1354>
- Jhanji, S., Stirling, S., Patel, N., Hinds, C. J., & Pearse, R. M. (2009). The effect of increasing doses of norepinephrine on tissue oxygenation and microvascular flow in patients with septic shock. *Critical care medicine*, 37(6), 1961–1966.  
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a00a1c>
- Johnson, R.H., Smith, J.R. (1983). Epidemiology and pathogenesis of canine parvovirus. *Aust Vet Pract*, 13(1):31.
- Jones, T. W., Smith, S. E., Van Tuyl, J. S., & Newsome, A. S. (2021). Sepsis With Preexisting Heart Failure: Management of Confounding Clinical Features. *Journal of intensive care medicine*, 36(9), 989–1012.  
<https://doi.org/10.1177/0885066620928299>
- Iris Kalli, Leontides, L. S., Mylonakis, M. E., Adamama-Moraitou, K., Rallis, T., & Koutinas, A. F. (2010). Factors affecting the occurrence, duration of hospitalization and final outcome in canine parvovirus infection. *Research in veterinary science*, 89(2), 174–178.  
<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.02.013>

- Kalli, I. V., Adamama-Moraitou, K. K., Patsika, M. N., Pardali, D., Steiner, J. M., Suchodolski, J. S., Menexes, G., Brellou, G. D., & Rallis, T. S. (2017). Prevalence of increased canine pancreas-specific lipase concentrations in young dogs with parvovirus enteritis. *Veterinary clinical pathology*, *46*(1), 111–119. <https://doi.org/10.1111/vcp.12447>
- Kalogianni, L., Polizopoulou, Z. S., Kazakos, G., Kontopoulou, K., Triantafyllou, E., Siarkou, V. I., Ceron, J. J., Chaintoutis, S. C., Dovas, C. I., Tamvakis, A., Theodoridis, A., Savvas, I., Diakou, A., & Soubasis, N. (2022). The role of the sequential organ failure assessment score in evaluating the outcome in dogs with parvoviral enteritis. *Research in veterinary science*, *150*, 44–51. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2022.05.014>
- Kelman, M., Ward, M. P., Barrs, V. R., & Norris, J. M. (2019). The geographic distribution and financial impact of canine parvovirus in Australia. *Transboundary and emerging diseases*, *66*(1), 299–311. <https://doi.org/10.1111/tbed.13022>
- Kerr, H., & Richards, A. (2012). Complement-mediated injury and protection of endothelium: lessons from atypical haemolytic uraemic syndrome. *Immunobiology*, *217*(2), 195–203. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2011.07.028>
- Kocaturk, M., Martinez, S., Eralp, O., Tvarijonaviciute, A., Ceron, J., & Yilmaz, Z. (2010). Prognostic value of serum acute-phase proteins in dogs with parvoviral enteritis. *The Journal of small animal practice*, *51*(9), 478–483. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2010.00965.x>

- Lakhdhir, S., Viall, A., Alloway, E., Keene, B., Baumgartner, K., & Ward, J. (2020). Clinical presentation, cardiovascular findings, etiology, and outcome of myocarditis in dogs: 64 cases with presumptive antemortem diagnosis (26 confirmed postmortem) and 137 cases with postmortem diagnosis only (2004-2017). *Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 30, 44–56.  
<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2020.05.003>
- Lambris, J. D., Ricklin, D., & Geisbrecht, B. V. (2008). Complement evasion by human pathogens. *Nature reviews. Microbiology*, 6(2), 132–142.  
<https://doi.org/10.1038/nrmicro1824>
- Landesberg, G., Gilon, D., Meroz, Y., Georgieva, M., Levin, P. D., Goodman, S., Avidan, A., Beeri, R., Weissman, C., Jaffe, A. S., & Sprung, C. L. (2012). Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *European heart journal*, 33(7), 895–903.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr351>
- Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., Cohen, J., Opal, S. M., Vincent, J. L., Ramsay, G., & SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical care medicine*, 31(4), 1250–1256.  
<https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>
- Ling, M., Norris, J. M., Kelman, M., & Ward, M. P. (2012). Risk factors for death from canine parvoviral-related disease in Australia. *Veterinary microbiology*, 158(3-4), 280–290.  
<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2012.02.034>
- Lipinska-Gediga M. (2017). Platelets in sepsis - are there any new aspects?. *Anaesthesiology intensive therapy*, 49(2), 167–172.  
<https://doi.org/10.5603/AIT.a2017.0025>

- Lush, C. W., & Kvietys, P. R. (2000). Microvascular dysfunction in sepsis. *Microcirculation (New York, N.Y. : 1994)*, 7(2), 83–101.  
<https://doi.org/10.1038/sj.mn.7300096>
- Markovich, J. E., Stucker, K. M., Carr, A. H., Harbison, C. E., Scarlett, J. M., & Parrish, C. R. (2012). Effects of canine parvovirus strain variations on diagnostic test results and clinical management of enteritis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 241(1), 66–72.  
<https://doi.org/10.2460/javma.241.1.66>
- Macintire, D., Smith-Carr, S., Jones, R. (1999). Treatment of dogs naturally infected with canine parvovirus with lyophilized canine IgG. *Proceedings of the 17th Annual Conference of the American College of Veterinary Internal Medicine*, p721.
- Macintire D. K. (2008). Pediatric fluid therapy. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 38(3), 621–xii.  
<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.01.004>
- Maitland, K., Kiguli, S., Opoka, R. O., Engoru, C., Olupot-Olupot, P., Akech, S. O., Nyeko, R., Mtove, G., Reyburn, H., Lang, T., Brent, B., Evans, J. A., Tibenderana, J. K., Crawley, J., Russell, E. C., Levin, M., Babiker, A. G., Gibb, D. M., & FEAST Trial Group (2011). Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *The New England journal of medicine*, 364(26), 2483–2495. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1101549>
- Mann, F. A., Boon, G. D., Wagner-Mann, C. C., Ruben, D. S., & Harrington, D. P. (1998). Ionized and total magnesium concentrations in blood from dogs with naturally acquired parvoviral enteritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212(9), 1398–1401.



- Manolopoulos, P.P., Boutsikos, I., Boutsikos, P., Iacovidou, N., Ekmektzoglou, K. (2020). Current use and advances in vasopressors and inotropes support in shock. *J Emerg Crit Care Med*, 4, 20.  
doi: 10.21037/jeccm.2019.12.03
- Mantione, N. L., & Otto, C. M. (2005). Characterization of the use of antiemetic agents in dogs with parvoviral enteritis treated at a veterinary teaching hospital: 77 cases (1997-2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(11), 1787–1793.  
<https://doi.org/10.2460/javma.2005.227.1787>
- Mantovani, A., Cassatella, M. A., Costantini, C., & Jaillon, S. (2011). Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nature reviews. Immunology*, 11(8), 519–531.  
<https://doi.org/10.1038/nri3024>
- Marenzoni, M. L., Calò, P., Foiani, G., Tossici, S., Passantino, G., Decaro, N., & Mandara, M. T. (2019). Porencephaly and Periventricular Encephalitis in a 4-month-old Puppy: Detection of Canine Parvovirus Type 2 and Potential Role in Brain Lesions. *Journal of comparative pathology*, 169, 20–24.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2019.03.005>
- Marik, P. E., Baram, M., & Vahid, B. (2008). Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest*, 134(1), 172–178.  
<https://doi.org/10.1378/chest.07-2331>
- Martin, L. G., Luther, T. Y., Alperin, D. C., Gay, J. M., & Hines, S. A. (2008). Serum antibodies against human albumin in critically ill and healthy dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(7), 1004–1009. <https://doi.org/10.2460/javma.232.7.1004>

- Mazzaferro E. M. (2020). Update on Canine Parvoviral Enteritis. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 50(6), 1307–1325.  
<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.07.008>
- Mazzaferro, E. M., Balakrishnan, A., Hackner, S. G., Forman, M., Foster, J. D., Calabro, J., & Cianciolo, R. E. (2020). Delayed type III hypersensitivity reaction with acute kidney injury in two dogs following administration of concentrated human albumin during treatment for hypoalbuminemia secondary to septic peritonitis. *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)*, 30(5), 574–580.  
<https://doi.org/10.1111/vec.12976>
- McCaw, D.L., Hoskins, J.D. (2006). Canine viral enteritis. In: Green CE, editor. *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 4th ed. St Louis, MO: Saunders; pp. 63–73
- McClure, V., van Schoor, M., Thompson, P. N., Kjelgaard-Hansen, M., & Goddard, A. (2013). Evaluation of the use of serum C-reactive protein concentration to predict outcome in puppies infected with canine parvovirus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243(3), 361–366.  
<https://doi.org/10.2460/javma.243.3.361>
- McDonald, B., & Dunbar, M. (2019). Platelets and Intravascular Immunity: Guardians of the Vascular Space During Bloodstream Infections and Sepsis. *Frontiers in immunology*, 10, 2400.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02400>
- McPhaden, A. R., & Whaley, K. (1985). The complement system in sepsis and trauma. *British medical bulletin*, 41(3), 281–286.  
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a072063>

- Meunier, P. C., Cooper, B. J., Appel, M. J., & Slauson, D. O. (1985). Pathogenesis of canine parvovirus enteritis: the importance of viremia. *Veterinary pathology*, 22(1), 60–71.  
<https://doi.org/10.1177/030098588502200110>
- Meunier, P. C., Cooper, B. J., Appel, M. J., Lanieu, M. E., & Slauson, D. O. (1985). Pathogenesis of canine parvovirus enteritis: sequential virus distribution and passive immunization studies. *Veterinary pathology*, 22(6), 617–624.  
<https://doi.org/10.1177/030098588502200617>
- Minagawa, T., Ishiwata, K., & Kajimoto, T. (1999). Feline interferon-omega treatment on canine parvovirus infection. *Veterinary microbiology*, 69(1-2), 51–53. [https://doi.org/10.1016/s0378-1135\(99\)00087-5](https://doi.org/10.1016/s0378-1135(99)00087-5)
- Minnecci, P. C., Deans, K. J., Banks, S. M., Costello, R., Csako, G., Eichacker, P. Q., Danner, R. L., Natanson, C., & Solomon, S. B. (2004). Differing effects of epinephrine, norepinephrine, and vasopressin on survival in a canine model of septic shock. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 287(6), H2545–H2554.  
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00450.2004>
- Miranda, C., Carvalheira, J., Parrish, C. R., & Thompson, G. (2015). Factors affecting the occurrence of canine parvovirus in dogs. *Veterinary microbiology*, 180(1-2), 59–64.  
<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.08.002>
- Miranda, C., Parrish, C. R., & Thompson, G. (2014). Canine parvovirus 2c infection in a cat with severe clinical disease. *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 26(3), 462–464.  
<https://doi.org/10.1177/1040638714528502>

- Mohr, A. J., Leisewitz, A. L., Jacobson, L. S., Steiner, J. M., Ruaux, C. G., & Williams, D. A. (2003). Effect of early enteral nutrition on intestinal permeability, intestinal protein loss, and outcome in dogs with severe parvoviral enteritis. *Journal of veterinary internal medicine*, *17*(6), 791–798. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2003.tb02516.x>
- Monneret, G., Lepape, A., Voirin, N., Bohé, J., Venet, F., Debard, A. L., Thizy, H., Biennvenu, J., Gueyffier, F., & Vanhems, P. (2006). Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive care medicine*, *32*(8), 1175–1183. <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0204-8>
- Montealegre, F., & Lyons, B. M. (2021). Fluid Therapy in Dogs and Cats With Sepsis. *Frontiers in veterinary science*, *8*, 622127. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.622127>
- Mouncey, P. R., Osborn, T. M., Power, G. S., Harrison, D. A., Sadique, M. Z., Grieve, R. D., Jahan, R., Harvey, S. E., Bell, D., Bion, J. F., Coats, T. J., Singer, M., Young, J. D., Rowan, K. M., & ProMISe Trial Investigators (2015). Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *The New England journal of medicine*, *372*(14), 1301–1311. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500896>
- Mylonakis, M. E., Kalli, I., & Rallis, T. S. (2016). Canine parvoviral enteritis: an update on the clinical diagnosis, treatment, and prevention. *Veterinary medicine (Auckland, N.Z.)*, *7*, 91–100. <https://doi.org/10.2147/VMRR.S80971>
- Ngwenyama, T.R. (2021). Current and Future Practice in the Diagnosis and Management of Sepsis and Septic Shock in Small Animals. *Advances in Small Animal Care*, *2*, 49–67.

- O'Neal, J. B., & Shaw, A. D. (2015). Goal-directed therapy: what we know and what we need to know. *Perioperative medicine (London, England)*, 4(1), 1.  
<https://doi.org/10.1186/s13741-015-0012-1>
- O'Toole, E., Miller, C. W., Wilson, B. A., Mathews, K. A., Davis, C., & Sears, W. (2004). Comparison of the standard predictive equation for calculation of resting energy expenditure with indirect calorimetry in hospitalized and healthy dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 225(1), 58–64.  
<https://doi.org/10.2460/javma.2004.225.58>
- Otto, C. M., Drobatz, K. J., & Soter, C. (1997). Endotoxemia and tumor necrosis factor activity in dogs with naturally occurring parvoviral enteritis. *Journal of veterinary internal medicine*, 11(2), 65–70.  
<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1997.tb00075.x>
- Otto, C. M., Rieser, T. M., Brooks, M. B., & Russell, M. W. (2000). Evidence of hypercoagulability in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(10), 1500–1504.  
<https://doi.org/10.2460/javma.2000.217.1500>
- Panda, D., Patra, R. C., Nandi, S., & Swarup, D. (2009). Oxidative stress indices in gastroenteritis in dogs with canine parvoviral infection. *Research in veterinary science*, 86(1), 36–42.  
<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2008.05.008>
- Papaoiannou, E., Soubais, N., Theodorou, K., et al, (2013). The potential role of oseltamivir in the management of canine parvoviral enteritis in 50 natural cases. Abstract BSAVA Congress April 4–7, 20-13 Birmingham, UK.

- Patera, A. C., Drewry, A. M., Chang, K., Beiter, E. R., Osborne, D., & Hotchkiss, R. S. (2016). Frontline science: Defects in immune function in patients with sepsis are associated with PD-1 or PD-L1 expression and can be restored by antibodies targeting PD-1 or PD-L1. *Journal of Leukocyte Biology*, *100*(6), 1239-1254.  
<https://doi.org/10.1189/jlb.4HI0616-255R>
- Peake, S. L., Delaney, A., Bailey, M., Bellomo, R., Cameron, P. A., Cooper, D. J., Higgins, A. M., Holdgate, A., Howe, B. D., Webb, S. A., & Williams, P., ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, (2014). Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *The New England journal of medicine*, *371*(16), 1496–1506.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404380>
- Persichini, R., Silva, S., Teboul, J. L., Jozwiak, M., Chemla, D., Richard, C., & Monnet, X. (2012). Effects of norepinephrine on mean systemic pressure and venous return in human septic shock. *Critical care medicine*, *40*(12), 3146–3153. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318260c6c3>
- Polat, P. F., Şahan, A., Aksoy, G., Timurkan, M. O., & Dinçer, E. (2019). Molecular and restriction fragment length polymorphism analysis of canine parvovirus 2 (CPV-2) in dogs in southeast Anatolia, Turkey. *The Onderstepoort journal of veterinary research*, *86*(1), e1–e8.  
<https://doi.org/10.4102/ojvr.v86i1.1734>
- Pollock, R. V., & Carmichael, L. E. (1982). Maternally derived immunity to canine parvovirus infection: transfer, decline, and interference with vaccination. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *180*(1), 37–42.
- Prittie, J. (2006). Optimal Endpoints of Resuscitation and Early Goal-Directed Therapy. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.*, *16* (4), 329–39.

- Prittie, J. (2004) Canine Parvoviral Enteritis: A Review of Diagnosis, Management, and Prevention. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 14, 167-176.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1534-6935.2004.04020.x>
- Proksch, A. L., Unterer, S., Speck, S., Truyen, U., & Hartmann, K. (2015). Influence of clinical and laboratory variables on faecal antigen ELISA results in dogs with canine parvovirus infection. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 204(3), 304–308.  
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.03.009>
- Purvis, D., & Kirby, R. (1994). Systemic inflammatory response syndrome: septic shock. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 24(6), 1225–1247.  
[https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(94\)50136-0](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(94)50136-0)
- Rallis, T. S., Papazoglou, L. G., Adamama-Moraitou, K. K., & Prassinou, N. N. (2000). Acute enteritis or gastroenteritis in young dogs as a predisposing factor for intestinal intussusception: a retrospective study. *Journal of veterinary medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine*, 47(8), 507–511.  
<https://doi.org/10.1046/j.1439-0442.2000.00318.x>
- Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., Kumar, A., Sevransky, J. E., Sprung, C. L., Nunnally, M. E., Rochwerg, B., Rubenfeld, G. D., Angus, D. C., Annane, D., Beale, R. J., Bellinhan, G. J., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C., De Backer, D. P., ... Dellinger, R. P. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical care medicine*, 45(3), 486–552. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002255>
- Rittirsch, D., Redl, H., & Huber-Lang, M. (2012). Role of complement in multiorgan failure. *Clinical & developmental immunology*, 2012, 962927.  
<https://doi.org/10.1155/2012/962927>

- Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., Peterson, E., Tomlanovich, M., & Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group (2001). Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine*, 345(19), 1368–1377.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa010307>
- Rivers, E. P., Katranji, M., Jaehne, K. A., Brown, S., Abou Dagher, G., Cannon, C., & Coba, V. (2012). Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of the evidence one decade later. *Minerva anesthesiologica*, 78(6), 712–724.
- Rozanski, E., & Chan, D.L. (2009): Anticoagulants.797–800. In: DC Silverstein and K Hopper (Eds), *Small Animal Critical Care Medicine*, Elsevier, USA.
- Savigny, M. R., & Macintire, D. K. (2010). Use of oseltamivir in the treatment of canine parvoviral enteritis. *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)*, 20(1), 132–142.  
<https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2009.00404.x>
- Schaudien, D., Polizopoulou, Z., Koutinas, A., Schwab, S., Porombka, D., Baumgärtner, W., & Herden, C. (2010). Leukoencephalopathy associated with parvovirus infection in Cretan hound puppies. *Journal of clinical microbiology*, 48(9), 3169–3175.  
<https://doi.org/10.1128/JCM.01582-09>
- Schoeman, J. P., Goddard, A., & Herrtage, M. E. (2007). Serum cortisol and thyroxine concentrations as predictors of death in critically ill puppies with parvoviral diarrhea. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 231(10), 1534–1539.  
<https://doi.org/10.2460/javma.231.10.1534>



- Schoeman, J. P., & Herrtage, M. E. (2008). Serum thyrotropin, thyroxine and free thyroxine concentrations as predictors of mortality in critically ill puppies with parvovirus infection: a model for human paediatric critical illness?. *Microbes and infection*, *10*(2), 203–207.  
<https://doi.org/10.1016/j.micinf.2007.11.002>
- Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., Brunkhorst, F. M., Rea, T. D., Scherag, A., Rubenfeld, G., Kahn, J. M., Shankar-Hari, M., Singer, M., Deutschman, C. S., Escobar, G. J., & Angus, D. C. (2016). Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, *315*(8), 762–774.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>
- Shankar-Hari, M., Phillips, G. S., Levy, M. L., Seymour, C. W., Liu, V. X., Deutschman, C. S., Angus, D. C., Rubenfeld, G. D., Singer, M., & Sepsis Definitions Task Force (2016). Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, *315*(8), 775–787. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0289>
- Shapiro, D. S., & Loiacono, L. A. (2010). Mean arterial pressure: therapeutic goals and pharmacologic support. *Critical care clinics*, *26*(2), .  
<https://doi.org/10.1016/j.ccc.2009.12.005>
- Shea, E. K., Dombrowski, S. C., & Silverstein, D. C. (2017). Survival analysis of hypotensive cats admitted to an intensive care unit with or without hyperlactatemia: 39 cases (2005-2011). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *250*(8), 887–893.  
<https://doi.org/10.2460/javma.250.8.887>
- Silva, R. O. S., Dorella, F. A., Figueiredo, H. C. P., Costa, É. A., Pelicia, V., Ribeiro, B. L. D., Ribeiro, M. G., Paes, A. C., Megid, J., & Lobato, F. C. F. (2017). Clostridium perfringens and C. difficile in parvovirus-positive dogs. *Anaerobe*, *48*, 66–69. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.07.001>

- Silverstein, D. C., & Beer, K. A. (2015). Controversies regarding choice of vasopressor therapy for management of septic shock in animals. *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)*, 25(1), 48–54. <https://doi.org/10.1111/vec.12282>
- Silverstein, D.C., & Hopper, K. (2015): Small Animal Critical Care Medicine. Elsevier Saunders, USA.
- Silverstein, D. C., Winingar, F. A., Shofer, F. S., & King, L. G. (2008). Relationship between Doppler blood pressure and survival or response to treatment in critically ill cats: 83 cases (2003-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(6), 893–897. <https://doi.org/10.2460/javma.232.6.893>
- Sime, T. A., Powell, L. L., Schildt, J. C., & Olson, E. J. (2015). Parvoviral myocarditis in a 5-week-old Dachshund. *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)*, 25(6), 765–769. <https://doi.org/10.1111/vec.12347>
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubinfeld, G. D., van der Poll, T., Vincent, J. L., & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Singer M. (2019). Sepsis: personalization v protocolization?. *Critical care (London, England)*, 23(Suppl 1), 127. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2398-5>

- Skoutelis, A. T., Kaleridis, V., Athanassiou, G. M., Kokkinis, K. I., Missirlis, Y. F., & Bassaris, H. P. (2000). Neutrophil deformability in patients with sepsis, septic shock, and adult respiratory distress syndrome. *Critical care medicine, 28*(7), 2355–2359.  
<https://doi.org/10.1097/00003246-200007000-00029>
- Smith-Carr, S., Macintire, D.K., Swango, L.J. (1997). Canine parvovirus: Part I Pathogenesis and vaccination. *Comp Cont Educ Pract, 19*(2), 125–33.
- Stander, N., Wagner, W. M., Goddard, A., & Kirberger, R. M. (2010). Ultrasonographic appearance of canine parvoviral enteritis in puppies. *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association, 51*(1), 69–74.  
<https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2009.01625.x>
- Stiel, L., Meziani, F., & Helms, J. (2018). Neutrophil Activation During Septic Shock. *Shock (Augusta, Ga.), 49*(4), 371–384.  
<https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000980>
- Strom, L. M., Reis, J. L., & Brown, C. C. (2015). Pathology in practice. Parvoviral myocarditis in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association, 246*(8), 853–855.  
<https://doi.org/10.2460/javma.246.8.853>
- Sullivan, L. A., Lenberg, J. P., Boscan, P., Hackett, T. B., & Twedt, D. C. (2018). Assessing the Efficacy of Maropitant Versus Ondansetron in the Treatment of Dogs with Parvoviral Enteritis. *Journal of the American Animal Hospital Association, 54*(6), 338–343.  
<https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6650>
- Sykes, J. E. (2010). Immunodeficiencies caused by infectious diseases. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice, 40*(3), 409–423.  
<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.01.006>

- Sykes J. E. (2014). Canine Parvovirus Infections and Other Viral Enteritides. *Canine and Feline Infectious Diseases*, 141–151.  
<https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-0795-3.00014-4>
- Turgut, K. (2017). Klinik Kedi ve Köpek Kardiyolojisi. *Nobel Tıp Kitabevleri*, İstanbul.
- Turgut, K. (2020). Manual of Heart Failure; Recommendations for Diagnosis and Treatment in Dog and Cats. *Near East University Press*, Nicosia.
- Uhl, B., Vadlau, Y., Zuchtriegel, G., Nekolla, K., Sharaf, K., Gaertner, F., Massberg, S., Krombach, F., & Reichel, C. A. (2016). Aged neutrophils contribute to the first line of defense in the acute inflammatory response. *Blood*, 128(19), 2327–2337.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-718999>
- Vallabhajosyula, S., Kumar, M., Pandompatam, G., Sakhuja, A., Kashyap, R., Kashani, K., Gajic, O., Geske, J. B., & Jentzer, J. C. (2017). Prognostic impact of isolated right ventricular dysfunction in sepsis and septic shock: an 8-year historical cohort study. *Annals of intensive care*, 7(1), 94.  
<https://doi.org/10.1186/s13613-017-0319-9>
- van den Berg, M. F., Schoeman, J. P., Defauw, P., Whitehead, Z., Breemersch, A., Goethals, K., Daminet, S., & Meyer, E. (2018). Assessment of acute kidney injury in canine parvovirus infection: Comparison of kidney injury biomarkers with routine renal functional parameters. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 242, 8–14.  
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.10.002>
- van der Poll, T., van de Veerdonk, F. L., Scicluna, B. P., & Netea, M. G. (2017). The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nature reviews. Immunology*, 17(7), 407–420.  
<https://doi.org/10.1038/nri.2017.36>

- Van Nguyen, S., Umeda, K., Yokoyama, H., Tohya, Y., & Kodama, Y. (2006). Passive protection of dogs against clinical disease due to Canine parvovirus-2 by specific antibody from chicken egg yolk. *Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire*, 70(1), 62–64.
- Vignon, P., Allot, V., Lesage, J., Martailé, J. F., Aldigier, J. C., François, B., & Gastinne, H. (2007). Diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in the setting of acute changes in loading conditions. *Critical care (London, England)*, 11(2), R43.  
<https://doi.org/10.1186/cc5736>
- Wakabayashi, I., Hatake, K., Kakishita, E., Hishida, S., & Nagai, K. (1989). Desensitization of alpha-1 adrenergic receptor mediated smooth muscle contraction in aorta from endotoxic rats. *Life sciences*, 45(6), 509–515.  
[https://doi.org/10.1016/0024-3205\(89\)90101-x](https://doi.org/10.1016/0024-3205(89)90101-x)
- Walley K. R. (2018). Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Current opinion in critical care*, 24(4), 292–299.  
<https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000507>
- Wilms, H., Mittal, A., Haydock, M. D., van den Heever, M., Devaud, M., & Windsor, J. A. (2014). A systematic review of goal directed fluid therapy: rating of evidence for goals and monitoring methods. *Journal of critical care*, 29(2), 204–209.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.10.019>
- Woldemeskel, M., Liggett, A., Ilha, M., Saliki, J. T., & Johnson, L. P. (2011). Canine parvovirus-2b-associated erythema multiforme in a litter of English Setter dogs. *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 23(3), 576–580.  
<https://doi.org/10.1177/1040638711403429>

- Yalcin, E., & Keser, G. O. (2017). Comparative efficacy of metoclopramide, ondansetron and maropitant in preventing parvoviral enteritis-induced emesis in dogs. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, *40*(6), 599–603.  
<https://doi.org/10.1111/jvp.12396>
- Yao, Y. M., Luan, Y. Y., Zhang, Q. H., & Sheng, Z. Y. (2015). Pathophysiological aspects of sepsis: an overview. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, *1237*, 5–15. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1776-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1776-1_2)
- Yealy, D. M., Kellum, J. A., Huang, D. T., Barnato, A. E., Weissfeld, L. A., Pike, F., Terndrup, T., Wang, H. E., Hou, P. C., LoVecchio, F., Filbin, M. R., Shapiro, N. I., & Angus, D. C., ProCESS Investigators, (2014). A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *The New England journal of medicine*, *370*(18), 1683–1693.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401602>
- Yilmaz, Z., & Senturk, S. (2007). Characterisation of lipid profiles in dogs with parvoviral enteritis. *The Journal of small animal practice*, *48*(11), 643–650.  
<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2007.00391.x>
- Zhang, H., Spapen, H., & Vincent, J. L. (1994). Effects of dobutamine and norepinephrine on oxygen availability in tamponade-induced stagnant hypoxia: a prospective, randomized, controlled study. *Critical care medicine*, *22*(2), 299–305.  
<https://doi.org/10.1097/00003246-199402000-00022>
- Zhao, C. C., Ye, Y., Li, Z. Q., Wu, X. H., Zhao, C., & Hu, Z. J. (2022). Effect of goal-directed fluid therapy on renal function in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Renal failure*, *44*(1), 777–789.  
<https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2072338>

Zobba, R., Visco, S., Sotgiu, F., Pinna Parpaglia, M. L., Pittau, M., & Alberti, A. (2021). Molecular survey of parvovirus, astrovirus, coronavirus, and calicivirus in symptomatic dogs. *Veterinary research communications*, 45(1), 31–40. <https://doi.org/10.1007/s11259-020-09785-w>

## Ek 1. Etik Kurul İzin Belgesi



YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

**Toplantı Tarihi** : 27/03/2019  
**Toplantı No** : 2019/03  
**Proje Başvuru No** : 62

Yakin Doğu Üniversitesi, Veteriner Hekimliği Fakültesi'nden, Sorumlu Araştırmacı Prof. Dr. Kürşad TURGUT tarafından hazırlanan "Köpeklerde şok yönetiminde hedefe yönelik ekokardiyografi protokolü olması" başlıklı araştırma önerisi Kurulumuzca etik olarak uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emine KOÇ	(BAŞKAN)	
1. Prof. Dr. Tamer YILMAZ	(ÜYE)	
2. Prof. Dr. Vedat SAĞMANLIGİL	(ÜYE)	
3. Doç. Dr. Dilek ARSOY	(ÜYE)	
4. Doç. Dr. Bilgen BAŞGUT	(ÜYE)	
5. Doç. Dr. Serdar SUSEVER	(ÜYE)	
6. Yrd. Doç. Dr. Savaş Volkan GENÇ	(ÜYE)	
7. Vet. Hek. Umut SAYILI	(ÜYE)	
8. Avukat Burak NOLAN	(ÜYE)	
9. Vet. Hek. Meliha TEMİZEL	(ÜYE)	



## Ek 2.

## İntihal Raporu

ŞİDDETLİ SEPSİS ve SEPTİK ŞOKLU KÖPEKLERİN YAŞABİLİRLİK  
ÖNGÖRÜSÜ için ERKEN HEDEFE YÖNELİK TEDAVİDE  
KULLANILAN AJANLARIN ETKİNLİĞİ

## ORIGINALITY REPORT

9%

SIMILARITY INDEX

8%

INTERNET SOURCES

1%

PUBLICATIONS

%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1

vetjournal.ankara.edu.tr

Internet Source

4%

2

docs.neu.edu.tr

Internet Source

2%

3

dergipark.org.tr

Internet Source

1%

4

acikbilim.yok.gov.tr

Internet Source

&lt;1%

5

spotidoc.com

Internet Source

&lt;1%

6

neu.edu.tr

Internet Source

&lt;1%

7

UZEL, Nedret and HACIMUSTAFAOĞLU,  
Mustafa. "Çocuklarda meningokoksik  
hastalık", Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM)  
Derneği, 2006.

Publication

&lt;1%

8	Halil Ozcan Gulcur. "The effects of irradiation on bone fracture healing: Can it promote mineralization at low doses?", 2010 15th National Biomedical Engineering Meeting, 04/2010 Publication	<1 %
9	hdl.handle.net Internet Source	<1 %
10	Andrew Levinson, Brian Casserly, Mitchell Levy. "Reducing Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock", Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine, 2011 Publication	<1 %
11	Kadriye SAYIN KASAR, Yasemin YILDIRIM. "Nursing Management in CAR-T Cell Therapy", Turkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences, 2020 Publication	<1 %
12	protesismg.com Internet Source	<1 %
13	adaveteriner.com Internet Source	<1 %
14	jag.journalagent.com Internet Source	<1 %
15	pt.slideshare.net Internet Source	<1 %

16 [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org) <1 %  
Internet Source

---

17 "Role of Interleukin-10 in the modulation of  
the airway immune response during lung  
bacterial infection", Pontificia Universidad  
Catolica de Chile, 2018 <1 %  
Publication

---

Exclude quotes Off

Exclude matches Off

Exclude bibliography Off

**Ek 3.****Özgeçmiş**

1. **Adı Soyadı** : Havva Süleymanoğlu Ergene
2. **Doğum Tarihi** : 02.03.1992
3. **Unvanı** : Araş. Gör.
4. **Öğrenim Durumu** : Yüksek Lisans
5. **Çalıştığı Kurum** : Yakın Doğu Üniversitesi

<b>Derece</b>	<b>Alan</b>	<b>Üniversite</b>	<b>Yıl</b>
Lisans	Veteriner Fakültesi	Yakın Doğu Üniversitesi	2010-2015
Y. Lisans	Veteriner Fakültesi	Yakın Doğu Üniversitesi	2010-2015
Doktora	Yakın Doğu Üniversitesi Veteriner Fakültesi Klinik Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Yakın Doğu Üniversitesi	2015-

**5. Akademik Unvanlar**

Yardımcı Doçentlik Tarihi : -

Doçentlik Tarihi : -

Profesörlük Tarihi : -

**6. Yönetilen Yüksek Lisans ve Doktora Tezleri****6.1.** Yüksek Lisans Tezleri**6.2.** Doktora Tezleri**7. Yayınlar**

- **7.1.** Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler (SCI,SSCI,Arts and Humanities)

- **Süleymanoğlu, H. , Turgut, K. , Ertan, M. , İnce, M. E. & Naseri, A.** (2022). Vasoactive use in early goal-directed therapy in dogs with severe sepsis and septic shock . Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi , , 1-29 . DOI: 10.33988/auvfd.1028816
- **Turgut, K., Şen, İ., İnce, M.E., Naseri, A., Süleymanoğlu, H., Ertan, M.** and Sağmanlıgil, V. (2020). The End-systolic Wall Stress/End-systolic Volume Index Ratio for Systolic Function in Anatolian Shepherd Dogs with Stage B2 Degenerative Mitral Valve Disease. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 26(2), 299-303. 10.9775/kvfd.2019.22661
- **Turgut, K., Naseri, A., Suleymanoglu, H., Ertan, M. and Ince, M.E.** (2020). Rhabdomyolysis Triggered by Septic Shock in a Dog: A Case Report. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 26(6), 827-831. 10.9775/kvfd.2020.24408
- Basoglu, A., **Turgut, K.,** Baspinar N., Tenori, L., Licari C., **Ince, M.E., Ertan, M., Suleymanoglu H.,** Sayiner S., (2020) NMR based serum extracts' metabolomics for evaluation of canine Ehrlichiosis. *Japanese Journal of Veterinary Research*, 68(4), 227-236 DOI: 10.14943/jjvr.68.4.227
- **Turgut K, Amir N, Mehmet Ege I, Havva S, Merve E, Vedat S, Ismail S** (2019):Clinical and Cardiologic Assessment of Anatolian shepherd dogs with asymptomatic degenerative mitral valve disease, *International Journal of Advanced and Applied Sciences* 6 (7): 29-35, 2019 DOI: 10.21833/ijaas.2019.07.004
- **Ince ME., Turgut K., Akar A., Naseri A., Sen I., Süleymanoglu H., Ertan M.,** Sagmanligil V. (2019): Prognostic importance of tissue Doppler imaging of systolic and diastolic functions in dogs with severe sepsis and septic shock. *Acta Vet Hung.* 2019 Dec;67(4):517-528. doi: 10.1556/004.2019.051.
- **Kürşad TURGUT, Havva SÜLEYMANOĞLU, Merve ERTAN, Mehmet Ege İNCE (2017):** Geriatric Cardiology in Dogs - Part 1: Classification and Treatment of Heart Failure in Geriatrics, *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 24 (1): 159-167, 2018 DOI: 10.9775/kvfd.2017.18580.
- **Kürşad TURGUT, Havva SÜLEYMANOĞLU, Merve ERTAN, Mehmet Ege İNCE (2017):** Geriatric Cardiology in Dogs - Part 2: Challenge with HF Therapy in Geriatric Dogs: Adverse Drug Reactions and

Comorbidities, Kafkas Univ Vet Fak Derg 24 (2): 319-326, 2018 DOI: 10.9775/kvfd.2017.18581

## 7.2. Uluslararası diğer hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

7.3. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

- **Merve Ertan, Serkan Sayiner, Havva Süleymanoğlu, Deniz Seyrek İntaş, Hüseyin Cihan, Nilüfer Aytuğ (2017):** İki Köpekte Siklosporin Yanıtlı “Kilitli Çene” Sendromu Uluslararası Veteriner Hekimliği Bahar Kongresi, 27 – 30 Mart 2017, Antalya
- **Havva Süleymanoğlu, Serkan Sayiner, Hazel Tamakan, Nilüfer Aytuğ, Merve Ertan, Tahire Darbaz (2017):** Bir Köpekte Steril Nodüler Pannikülitis; Ehrlichia canis ile ilişkili olabilir mi? Uluslararası Veteriner Hekimliği Bahar Kongresi, 27 – 30 Mart 2017, Antalya
- **Mehmet Pilli, Havva Süleymanoğlu, Gül Çıray Akbaş, Sevgi Gençosman, Deniz Seyrek İntaş, Nilüfer Aytuğ (2017):** Hiperkalsemik Bir Alman Çoban Köpeğinde Malignite İlişkili Radyografik ve Ultrasonografik Bulguların Değerlendirilmesi  
Uluslararası Veteriner Hekimliği Bahar Kongresi, 27 – 30 Mart 2017, Antalya
- **Vedat Sağmanlıgil, Mehmet Ege İnce, Havva Süleymanoğlu, Merve Ertan, Süleyman Özdemir, Kürşad Turgut (2018):** ECG Findings in a Dog with Syncope  
II. Uluslararası Veteriner Cerrahi Kongresi & XVI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi, 20-23 Eylül 2018, Kıbrıs
- **Deniz Seyrek İntaş, Gül Çıray Akbaş, Mehmet Ege İnce, Havva Süleymanoğlu, Merve Ertan, Kürşad Turgut (2018):** Bir Kedide Karşılaşılan Caecum, Colon Ascendens ve Colon Transversum Agenezisi  
II. Uluslararası Veteriner Cerrahi Kongresi & XVI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi, 20-23 Eylül 2018, Kıbrıs
- **Merve Ertan, Serkan Sayiner, Havva Süleymanoğlu, Deniz Ceylanlı, Kürşad Turgut (2017):** Kuzey Kıbrıs'ta Kanin Erlişiyozis'in SNAP-ELISA ve IFA testleriyle teşhisi ve yönetim üzerine ön çalışma.

I.Uluslararası Türkiye Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, 10-13 Ekim 2017, Antalya

- **Havva Süleymanoğlu, Serkan Sayiner, Merve Ertan, Sevgi Gençosman, Kürşad Turgut (2017) :** Kuzey Kıbrıs'ta Kanin Laişmaniyozisin SNAP-ELISA ve IFA Testleriyle Teşhisi ve Yönetimi Üzerine Ön Çalışma  
I.Uluslararası Türkiye Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, 10-13 Ekim 2017, Antalya
- **Vedat Sağmanlıgil, Mehmet Ege İnce, Havva Süleymanoğlu, Merve Ertan, Süleyman Özdemir, Kürşad Turgut (2018):** ECG Findings in a Dog with Syncope. II. Uluslararası Veteriner Cerrahi Kongresi & XVI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi, 20-23 Eylül 2018, Kıbrıs
- **Deniz Seyrek İntaş, Gül Çıray Akbaş, Mehmet Ege İnce, Havva Süleymanoğlu, Merve Ertan, Kürşad Turgut (2018):** Bir Kedide Karşılaşılan Caecum, Colon Ascendens ve Colon Transversum Agenezisi. II. Uluslararası Veteriner Cerrahi Kongresi & XVI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi, 20-23 Eylül 2018, Kıbrıs
- **Mehmet Ege Ince, Kursad Turgut, Aybars Akar, Amir Naseri, Ismail Sen, Havva Süleymanoglu, Merve Ertan, (2019)** Prognostic Importance of Tissue Doppler Imaging in Systolic and Diastolic Functions in Dogs with Severe Sepsis and Septic Shock. 2. Uluslararası - 13. Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, 11-13 Ekim 2019 Ankara, Swissotel / Ankara
- **Havva Süleymanoğlu, Merve Ertan, Mehmet Ege İnce, Kürşad Turgut, (2019):** Rhabdomyolysis Triggered By Septic Shock In A Dog: A Case Report. 2. Uluslararası - 13. Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, 11-13 Ekim 2019 Ankara, Swissotel / Ankara

**7.4.** Yazılan uluslararası kitaplar veya kitaplarda bölümler

**7.5.** Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

**7.6.** Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

**7.7.** Diğer yayınlar

## 8. Projeler

- **Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde Köpeklerde Doğusal ve Edinsel Kalp Hastalıklarının Prevalansı** (Prof. Dr. Kürşad TURGUT), Yakın Doğu Üniversitesi BAP SAG-2017 (04.01.2017-04.01.2018)
- **Köpeklerde Şokun Değerlendirmesinde Ve Tedavisinde Ekokardiyografi** (Prof. Dr. Kürşad TURGUT), Yakın Doğu Üniversitesi BAP SAG-2017-2-003 (01.12.2017-01.04.2019)
- **Köpeklerde şok yönetiminde hedefe yönelik ekokardiyografi protokolü (2019)** (Prof. Dr. Kürşad TURGUT), Yakın Doğu Üniversitesi BAP SAG-2019-1-050 (01.04.2019-)

## 9. İdari Görevler

## 10. Bilimsel ve Mesleki Kuruluşlara Üyelikler

## 11. Ödüller

- Genç Araştırmacı Ödülü, 2017, Yakın Doğu Üniversitesi
- Genç Araştırmacı Ödülü, 2018, Yakın Doğu Üniversitesi
- Genç Araştırmacı Ödülü, 2019, Yakın Doğu Üniversitesi