

# Kedi ve Köpeklerde Antitrombotik İlaçların Kullanımı

## Use of Antithrombotic Drugs in Cats and Dogs

<sup>1b</sup> Zeynep ÖZDEMİR KÜTAHYA<sup>a</sup>,  
<sup>1b</sup> Bünyamin TRAŞ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Anadolu İlaç ve Kimya Sanayi  
Anonim Şirketi,

<sup>b</sup>Farmakoloji ve Toksikoloji ABD,  
Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi,  
Konya, TÜRKİYE

Received: 16 Aug 2019

Received in revised form: 15 Oct 2019

Accepted: 17 Oct 2019

Available online: 05 Nov 2019

Correspondence:

Zeynep ÖZDEMİR KÜTAHYA

Anadolu İlaç ve Kimya Sanayi

Anonim Şirketi, Konya,

TÜRKİYE/TURKEY

zyp.ozdmr@windowslive.com

Bu çalışma Ankara Uluslararası Bilimsel  
Araştırmalar Kongresi (4-6 Ekim 2019,  
Ankara)'nde sözlü olarak sunulmuştur.

**ÖZET** Tromboembolik hastalıklar, hayvanlarda ve özellikle kedi ve köpeklerde hayati risk oluşturan patolojik bozukluklardır. Antitrombotik ilaçlar, trombozun oluşumu ve genişlemesini önlemek için kullanılırken, trombolitik (fibrinolitik) ilaçlar oluşan pıhtıyı eritmek için kullanılır. Tromboz riskli kedi ve köpeklerde hangi grup antitrombotik ilacın ve uygulanacak dozaj rejiminin belirlenmesi klinik açıdan önem taşımaktadır. Antiplatelet ilaçlardan aspirin, klopidogrel, tiklopidin, antikoagülan ilaçlardan varfarin, heparin, düşük molekül ağırlıklı heparinler ve rivaroksaban ile fibrinolitik ilaçlardan streptokinaz kedi ve köpeklerde en sık kullanılan antitrombotik ilaçlardır. Arteriyel tromboembolizm tedavisinde antiplateletler önerilirken, venöz tromboembolizm vakalarında antikoagülanlar önerilmektedir. Bazı arteriyel tromboembolizm vakalarında ise antiplatelet ve antikoagülan ilaçlarla kombine tedavi tercih edilmektedir. Ayrıca, antitrombotik tedavinin izlenmesi, ilacın klinik etkinliğini ve istenmeyen etkilerini belirlemek için çok önemlidir. Terapötik ilaç takibi, özellikle antikoagülan ilaçlardan varfarin ve heparin gibi ilaçlar için kullanılmaktadır. Bu çalışmada, antitrombotik ilaçların kedi ve köpeklerde kullanımı, bu alandaki mevcut bilgi ve çalışmalar ışığında değerlendirilmiştir. Kedi ve köpeklerde çeşitli patofizyolojik olguların tetiklediği ve ciddi sağlık problemlerine yol açabilen trombozun önlenmesinde kullanılan antitrombotik ilaçların etkin ve güvenli kullanımı için ilave çalışmalara ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Tromboz; kedi; köpek; antitrombotik ilaçlar

**ABSTRACT** Thromboembolic diseases are pathological disorders that are life-threatening in animals, especially in cats and dogs. Antithrombotic drugs are used to prevent the formation and extend of thrombosis, while thrombolytic (fibrinolytic) drugs are used to dissolve the clot. It is clinically important to determine group of antithrombotic drugs and dosing regimens to be administered in cats and dogs with thrombosis risk. Among the antiplatelet drugs aspirin, clopidogrel, ticlopidine, among the anticoagulant drugs warfarin, heparin and low molecular weight heparins, rivaroxaban and from the fibrinolytic drugs streptokinase is the most commonly used antithrombotic drug in cats and dogs. Antiplatelet agents are recommended for the treatment of arterial thromboembolism, while anticoagulants are recommended in cases of venous thromboembolism. In some cases of arterial thromboembolism, combined therapy with antiplatelet and anticoagulant drugs is preferred. Also monitoring antithrombotic therapy is very important to determine the clinical efficiency and adverse effects of the drug. Therapeutic drug monitoring is especially used for anticoagulant drugs such as warfarin and heparin. In this review, the usage of antithrombotic drugs in cats and dogs has been evaluated in the light of current knowledge and studies in this field. It is understood that various studies are needed for the effective and safe use of antithrombotic drugs used in the prevention of thrombosis, which can be triggered by various pathophysiological phenomena in cats and dogs and may cause serious health problems.

**D**amar veya kalp içerisinde kanın pıhtılaşması olan tromboz; kedi ve köpeklerde yaygın görülen, morbidite ve mortalite oranı yüksek patofizyolojik bir durumdur.<sup>1,2</sup> Tromboz; emboli oluşumuna, sonuçta iskemi, kalıcı felç gibi ciddi sağlık problemlerine yol açmaktadır.

Trombozun epidemiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin etkinliğinde, kanın reolojisi ve damar yapısındaki değişiklikler tromboz gelişiminde rol oynar. Tromboz oluşumuna neden olan bu değişikliklerin köpeklerde immün aracılı hemolitik anemi [immune mediated hemolytic anemia (IMHA)] ve protein kayıplı nefropati, kedilerde ise kalp hastalıklarında ortaya çıkma insidansı yüksektir.<sup>2,3</sup> Köpeklerde pankreatit, Cushing sendromu, sepsis, kanser, serebrovasküler hastalıklar, glukokortikoid uygulaması, kalp hastalıkları, atlarda laminitis ve naviküler hastalıklar, sığırlarda abomasum deplasmanları ile tüm hayvanlarda akciğer ve kalp parazitlerinin oluştuğu enfestasyonlarda tromboz gelişimine neden olan değişiklikler meydana gelir.<sup>2,4</sup> Kedi ve köpeklerde tromboz insanlara göre daha az görülmesine rağmen, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2017 yılında evcil hayvanlara harcanan 13,5 milyar doların %0,01'ini trombotik bozukluklara bağlı hastalıkların oluşturduğu bildirilmiştir.<sup>2</sup>

Antitrombotik ilaçlar, trombozun oluşumu ve genişlemesini önlemek için kullanılırken, trombolitik (fibrinolitik) ilaçlar oluşan pıhtıyı eritmek için kullanılır. Antitrombotiklerin etkisini trombositler üzerinde gösterenler antiplateletler (antitrombotik, antiagregant); pıhtılaşma faktörleri (proteinleri) üzerinde gösterenler ise antikoagülanlar olarak tanımlanır. Antikoagülan ilaçların etkinliğini artırıcı ve kanın viskozitesini düzeltici etkilere sahip pentoksifilin hayvanlarda kullanımına yönelik çalışmalar da yapılmaktadır.<sup>5</sup>

Arter ve venlerde tromboz bileşim ve oluşum mekanizmasının farklı olması, farklı tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine neden olmuştur. Arteriyel tromboembolizm (ATE) tedavisinde

antiplateletler önerilirken, venöz tromboembolizm vakalarında ise antikoagülanlar önerilmektedir. Bazı ATE durumlarında ise antiplatelet ilaçlarla tedavi tam etkinlik sağlayamadığından, antikoagülanlar ile kombine tedavi tercih edilmektedir.<sup>6</sup> Beşerî hekimlikte bilinen venöz ve arteriyel trombozun epidemiyolojisi veteriner hekimlik için geçerli olsa da kedi ve köpek fizyolojisi ve trombozun eşlik ettiği hastalıklar büyük farklılıklar gösterir. Bu çalışmada, veteriner hekimlikte antitrombotiklerin klinik kullanımı ile ilgili güncel veriler değerlendirilmiştir.

## KEDİ VE KÖPEKLERDE KULLANILAN ANTİTROMBOTİK İLAÇLAR

### 1. ANTIPLATELET (ANTİTROMBOTİK) İLAÇLAR

Kanamamanın durması ve pıhtı oluşumunda trombositler merkezi rol oynarlar. Bu kan hücreleri pıhtılaşmayı sağlayan çeşitli maddeler salgırlarlar. Trombositler uyarıldıklarında birbirlerine yapışıp kümeleşirler. Kümeleşmede hücredeki siklik adozin monofosfat [cyclic adenosine monophosphate (cAMP)] konsantrasyonu etkili olur; artışı kümeleşmeyi baskılamak, azalması teşvik eder. Özellikle arterlerdeki olgularda koruyucu etkinliği daha iyidir.<sup>7</sup>

#### 1.1. Aspirin

Antiinflatuar, analjezik ve antipiretik etkilere sahip aspirin, köpeklere trombojenik madde oluşmadan en az 2 gün önce verilmeye başlandığında ATE oluşumunu etkili bir şekilde önlediği ortaya konmuştur. Deneysel oluşturulmuş endarterektomi ve anjiyoplasti modellerinde aspirin tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>8-11</sup> Aspirinin köpeklerde terapötik fibrinolizis sonrası etkili olduğu belirtilmiştir.<sup>12</sup>

Greft modellerinde yapılan çok sayıda çalışma, aspirinin köpeklerde etkili olmasına rağmen, bu çalışmalarda kullanılan aspirin dozları arasında büyük farklılıklar görülmüştür. Femoral arter greft açıklığı çalışmasında, yüksek doz aspirin (13 mg/kg/gün) protez implantasyonundan 24 saat önce başlanıp deneme süresince devam edildiğinde bir haftalık greft açıklığını iyileştirmiştir.<sup>13</sup> Benzer bir çalışmada, ağızdan yüksek doz aspirin (13,5-18

mg/kg/gün) ile birlikte dipiridamol (3 mg/kg/gün), karotid arter greftinden 24 saat önce uygulanmaya başlandığında, 7 günlük greft açıklığının iyileştiği belirlenmiştir.<sup>14</sup> Escudero ve ark., 5 mg/kg/gün dozda ağız yolu ile kullanılan aspirinin implantasyondan 7 gün önce başlandığında ex vivo arteriyel şant olarak kullanılan biyo-malzemelerde trombosit birikimini azalttığını belirtmişlerdir.<sup>8</sup>

Aspirinin antitrombotik etkinliğini tromboz riski taşıyan köpeklerde inceleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Mellett ve ark., IMHA'lı köpeklerde tromboprolifaktik amaçla aspirin (0,5 mg/kg/gün), klopidogrel ve aspirin+klopidogrel kombinasyonunun etkinliğini karşılaştırmışlardır. Tedavi grupları arasında hayatta kalma, pıhtı oranı ve yan etkiler değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark bulunamamıştır.<sup>15</sup> IMHA'lı köpeklerde yapılan bir başka çalışmada, köpeklere aspirin (0,5 mg/kg/gün) ve azatioprine ek olarak glukokortikoid uygulaması, tedavi edilmeyen ve azatioprin ile heparin uygulamasına göre hayatta kalma oranını artırmıştır.<sup>6</sup>

Köpeklerde arteriyel intimal yaralanmadan kısa bir süre sonra damar içi (Dİ), tek sefer 10-15 mg/kg aspirin uygulamasının tıkaçıcı pıhtı oluşumunu azalttığı ortaya konmuştur.<sup>10</sup> Ancak, aspirinin Dİ uygulamaya uygun bir formülasyonu olmadığından bu çalışma pratikte uygulanabilir değildir. Benzer şekilde, Hernández-Maldonado ve ark., femoral arterlerde trombozun önlenmesinde ağız yolu ile aspirinin (10 mg/kg/gün), postoperatif 1. gün başlanıp 3 hafta süreyle uygulandığında etkili olduğunu bildirmişlerdir.<sup>9</sup>

Köpeklerde aspirinin hem güvenliğini hem de antitrombotik etkinliğini doğrudan değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Bir vaka raporunda, 3 doz, 13 mg/kg aspirin uygulanan Greyhound ırkı bir köpekte mide-bağırsakta kanama rapor edilmiştir.<sup>16</sup> Deneysel çalışmaların hiçbirinde aspirinin mide-bağırsak veya böbrekler üzerine etkileri ile ilgili veri bulunmamaktadır. Bu nedenle aspirinin (8 hafta boyunca, 100 mg/kg/gün doz dâhil olmak üzere) sağlıklı köpeklerde kullanımı güvenli olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, hasta köpeklerde de aspirinin güvenlik

indeksi değerlendirilmemiştir. Hem pıhtılaşma eğilimine eşlik eden diğer hastalıkların bulunması hem de aspirin ile birlikte kullanılan ilaçlar aspirinin güvenlik profilini etkileyebilir.<sup>7</sup>

Köpeklerde aspirinin direkt dozunu karşılaştıran sınırlı sayıda çalışma vardır.<sup>8,13,14</sup> Aspirinin bildirilen doz aralığı çok geniştir, ancak günde 0,5 ile 15 mg/kg arasında kullanıldığında etkili olduğu bildirilmektedir.<sup>2</sup>

Aspirin, Dirofilariasis ile ilgili olgularda 10 mg/kg dozda önerilmektedir.<sup>17</sup> Bununla birlikte Boudreaux ve ark., Dirofilariasis'li köpeklerde aspirin ve aspirin ile dipiridamol kombinasyonunun yüksek dozlarda dahi (ortalama 17 mg/kg) pulmoner tromboembolizme karşı koruma sağlamadığını belirtirken; Schaub ve ark., aspirinin endotel hasarı, trombosit yapışması ve myointimal proliferasyonu azalttığını bildirmişlerdir.<sup>18,19</sup> Schaub ve ark. tarafından yürütülen bir başka çalışmada ise aspirinin Dirofilariasis'li köpeklerde yalnızca 30 gün süreyle verildiğinde etkili olduğu rapor edilmiştir.<sup>20</sup>

Klinik olarak ATE riski bulunan kedilere aspirin uygulandığında 1 sene içerisinde hastalık %75 oranında tekrar etmiş ve ATE trombofilaksisinde klopidogrel aspirinden daha etkili bulunmuştur.<sup>21</sup> ATE'li kedilerde yapılan retrospektif bir çalışmada, yüksek ( $\geq 40$  mg/keci, 3 günde bir) ve düşük (5 mg/keci, 3 günde bir) doz aspirin uygulanan kedilerde hayatta kalma oranları (sırasıyla, %28 ve %20) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.<sup>3</sup> Başka bir retrospektif çalışmada, ATE tekrarından sonra hayatta kalan 17 kедiden 12'sine aspirin uygulanmıştır. Aspirin uygulanan (aspirin uygulananların %16'sı) ve uygulanmayan ikişer kedide hastalık tekrarı rapor edilmiştir.<sup>22</sup>

Aspirinin kedilerde trombosit fonksiyonu üzerindeki inhibitör etkinliği ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir.<sup>3,21-26</sup> Deneysel oluşturulan tromboz modellerinde Dİ, 10 mg/kg dozda uygulanan aspirin kollajen trombosit aktivasyon markerlarını [tromboksan B2 (TXB2), 6-keto prostaglandin F1 $\alpha$  (6k-PGF1 $\alpha$ ), prostaglandin E2 (PGE2)]

zayıflatmıştır.<sup>24</sup> Yapışmaya bağlı olarak ayarlanan aspirin dozu (12-15 mg/kg, oral, günde 1) pulmoner arter trombusünün sınırlandırılmasında haftada 2 kez 97,5 mg aspirin veya plasebo uygulamasından daha etkili bulunmuştur.<sup>23</sup> Yapılan bir başka çalışmada, ağız yolu ile 5 mg/kg aspirin 2 günde bir uygulandığında, serum TXB2 düzeyi düşük olmasına rağmen yapışma [tam kan empedans agregometrisi (10 µM ADP veya 5 µg/mL kollajen), serotonin salınımı ve bukkal mukozal kanama süresi ile değerlendirilmiştir] üzerinde etkisi olmamıştır.<sup>27</sup> Aspirin, ağız yolu ile 81 mg dozda, 72 saatte bir verilip araziidonik asitle (AA, 10-2M) uyarıldığında agregasyonu önlerken kollajen (1 ve 3 µg/mL) veya adenosin 5'-difosfat [adenosine 5'-diphosphate (ADP)] (2 µM) ile stimüle edildiğinde etki gözlenmemiştir.<sup>25</sup> Kedilere diyetetik yağ asitleri ile birlikte oral yolla, günlük 5 mg/kg aspirin verildiğinde ADP ile indüklenen agregasyon üzerine farklı etkiler kaydedilmiştir.<sup>26</sup> Kedilere oral yolla 5 mg ve 3 günde bir 20,25 mg aspirin uygulamasının trombosit fonksiyonu üzerindeki etkisi trombosit testleriyle (ADP, kollajen, AA, çoğul agregometre ve PFA-100) taranmış ve trombosit fonksiyonunda bir azalma saptanmamıştır.<sup>28</sup>

Kedilerde aspirinin mide-bağırsak [gastrointestinal (GI)] sistemi üzerine istenmeyen etkilerini belirlemeye yönelik çalışmalardan birinde Dİ, 20 mg/kg dozda asetilsalisilat uygulanmış, 8 saat sonra endoskopi ile düşük düzeyde GI hasar tespit edilmiştir.<sup>29</sup> Bir başka çalışmada, ağız yolu ile 20 mg/kg aspirin ile 100 mg bağırsak kaplı aspirin kedilere uygulanmış, 7 gün sonra mide, duodenum ve ince bağırsakta lezyonlar belirlenmiştir.<sup>30</sup> Araştırmacılar, akşam beslenmesinden 3 saat sonra aspirin uygulanmasının ve simetidin veya mizoprostol ilavesinin mide lezyonlarını sınırlayacağını belirtmişlerdir.<sup>30</sup>

## 1.2. Klopidoğrel

Klopidoğrel, ADP reseptörünün geri dönüşümsüz inhibitörü bir ön ilaç olup, yapılan çalışmalarla köpeklerde antitrombotik etkinliği ortaya konmuştur.<sup>31-35</sup> Çalışmalarda; kullanılan köpekler, çalışma modeli ve trombotik uyarılara bağlı

olarak bildirilen dozlar önemli ölçüde değişmektedir. Ağız yolu ile günlük en düşük etkili doz 0,21 mg/kg olarak belirtilirken, farklı model sistemlerinde Dİ yolla 10 mg/kg'a kadar olan dozların arteriyel trombozun önlenmesinde devamlı etkinlik sağlamadığı rapor edilmiştir.<sup>31,32</sup> Ex vivo testler ile günde 1 kez ağızdan 1,1 mg/kg klopidoğrel kullanıldığında, ADP'nin indüklediği trombosit yapışmasının baskılandığı belirlenmiştir.<sup>34</sup> Klopidoğrel 10 mg/kg yükleme dozundan sonra günde 1 kez 4 mg/kg dozda ağızdan verildiğinde, deneysel oluşturulan arteriyel trombozise karşı koruma sağlamıştır.<sup>33</sup> Koroner veya femoral arter tromboz modellerinde, D0, 0.5-2.0 mg/kg klopidoğrel trombozu önlediği bildirilmiştir.<sup>35</sup> Köpeklerde venöz trombozide klopidoğrel etkinliği veya kullanılmaması gerektiği ile ilgili veri bulunmamaktadır.<sup>2</sup>

Köpeklerde klopidoğrel ağızdan biyoyararlanımı %10 olarak bildirilmiştir.<sup>36</sup> Bu nedenle, ağız yolu ile kullanım sonrası elde edilen plazma konsantrasyonları, D0 uygulamadan sonra belirlenen plazma konsantrasyonlarından daha düşük olacaktır.

Kedilerde de klopidoğrel antitrombotik etkinliği ortaya konmuştur.<sup>21,28,37,38</sup> Kedilerde klopidoğrel ile yapılan randomize kontrollü çalışma dâhil birçok çalışmada kullanılan günlük ağızdan toplam doz 18,75 mg'dır.<sup>21</sup> Ergin 3-6 kg ağırlığındaki bir kedi için bu değer 3,13-6,25 mg/kg'lık bir doz aralığına eşittir. Klopidoğrel günlük 18,75 mg'lık dozunun, daha yüksek dozlarından (37,5 mg ve 75 mg) istatistiki olarak farklılık göstermediği belirlenmiştir.<sup>37</sup> Bir başka çalışmada ise ex vivo trombosit fonksiyon testi verilerine dayanarak, günlük ağız yolu ile 10 mg klopidoğrel dozunun etkinlik bakımından 18,75 mg, ağız yolu ile günlük dozdan istatistiksel olarak önemli ölçüde farklı olmadığı belirtilmiştir.<sup>38</sup> Bu çalışmalar dikkate alındığında, kedilerde günlük ağızdan 18,75 mg klopidoğrel etkili ve güvenli olduğu, daha düşük bir dozun seçilmesini gerektirecek bir durum olmadığı belirtilebilir.<sup>7</sup> Randomize klinik bir çalışmada, klopidoğrel kedilerde ATE vakasında aspirine tercih edilmesi gerektiği belirlenmiştir.<sup>21</sup> Kedilerde venöz

trombozide klopidogrel'in etkinliği veya kullanılmaması gerektiği ile ilgili veri bulunmamaktadır.<sup>2</sup>

Bir ön ilaç olan klopidogrel'in belirtilen endikasyonlarda tercih edilmesi ve dozaj rejiminin belirlenmesinde, hayvanın metabolizma yeteneğini belirleyen karaciğer fonksiyonları ve ırklarının göz önünde bulundurulması yararlı olacaktır.

### 1.3. Tiklopidin

Trombositleri uyaran ADP reseptörlerini geri dönüşümsüz olarak bloke eder. Hayvanlara günlük 62 mg/kg dozunda uygulanabileceği belirtilmektedir.<sup>39</sup>

İntegrin inhibitörleri absiksimab, eptifibatid, tirofiban ve dipiridamol bu endikasyonda kullanılan diğer ilaçlardır. Dipiridamol, fosfodiesteraz enzimini baskılayarak cAMP seviyesini artırır; ayrıca trombosit, eritrosit ve endotel hücrelerce adozin alınımını engelleyerek hücreler arası adozin miktarını artırır.<sup>39</sup>

## 2. ANTIKOAGÜLANLAR

### 2.1. Varfarin

İn vivo etkili ağız yoluyla kullanılan antikoagülanlar karaciğerde sentez edilen K-vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörleri olan protrombin, faktör VII, IX ve X'un sentezinde son basamak olan karboksilasyonu bozarak sentezi önlerler. Bu nedenle bu grup ilaçlar dolaylı etkilidir. Etkileri, kullanımı takiben 1 gün sonra ortaya çıkmaya başlar ve ilaç kesilmesinden günler sonra sonlanır.<sup>40,41</sup>

Yapılan çalışmalar, varfarinin köpeklerde antitrombotik etkinliğini göstermektedir.<sup>42-50</sup> Bu çalışmalarda kontrol grubuna kıyasla varfarinin profilaktik kullanımının venöz trombüs oluşumunu azalttığı ve venöz stent açıklığını artırdığı bildirilmektedir.<sup>44,46</sup> Arai ve ark. ile Lantz ve ark., sırasıyla, biyoprotez valf replasmanı ve kraniyal vena kava grefti uygulanan köpeklerde trombozun önlenmesinde koruyucu olarak kullanılan varfarinin etkilerini ortaya koymuşlardır.<sup>47,49</sup> Yapılan farklı çalışmalarla, varfarinin akut arteriyel ve aort trombozunun

tedavisinde etkinliği belirlenmiş, ancak bu çalışmalarda kontrol grubu olmadığı ve varfarin antiplatelet ilaçlarla birlikte uygulandığı için sonuçlar tarafsız değerlendirilememiştir.<sup>48,50</sup> Deneysel oluşturulmuş venöz trombüs modelinde, Hoffman ve ark., varfarin tedavisinin ileri venöz trombüs lizisini hızlandırdığını rapor etmişlerdir.<sup>45</sup> Ayrıca, diğer çalışmalar ile 0,05-1 mg/kg dozda varfarin günde 1 kez uygulandığında 2,0-4,0 uluslararası normalize edilmiş oran [international normalized ratio (INR)] olarak tanımlanan in vitro antikoagülan etkinlik ile ilişkili olduğu desteklenmiştir.<sup>42,43,51</sup>

Bununla birlikte, varfarinin trombozu önlemede etkili olmadığı ve kanama komplikasyonlarına neden olduğu belirtilmektedir.<sup>42,46,47,52,53</sup> Varfarin; mitral kapak protez trombozunu önlemede, venöz greft açıklığını sürdürmede etkinlik gösterememiştir.<sup>52,53</sup> Ayrıca, nispeten yaygın kullanılan 0,17-1,5 mg/kg dozda varfarin, günlük kullanıldığında sıklıkla ölümcül olabilen hemorajik komplikasyonlara da neden olmuştur.<sup>46,47,52</sup> Shen ve ark., varfarin aspirin ile birlikte uygulandığında, varfarin konsantrasyonunun arttığını ve protrombin zamanı (PT)'nin uzadığını, dolayısıyla kanama riskinin artabileceğini ortaya koymuşlardır.<sup>42</sup>

Varfarinin koruyucu ya da tedavi edici olarak trombozun çözünmesinde istenmeyen yan etkiler gözlenmeksizin etkili olduğunu belirten araştırmalarda, PT'yi 1,5-2 kat uzatmak ya da 2,0-3,0 INR değerine ulaşmak için başlangıç dozu günlük 0,05-0,5 mg/kg arasında değişiklik göstermiştir.<sup>44,48</sup> Benzer şekilde, araştırmacılar tarafından kanama komplikasyonları olmadan 2,0-3,0 INR, 2,0-4,0 INR değerlerine veya 1,5-2 kat bazal PT olarak tanımlanan in vitro antikoagülan etkinliğe ulaşmak için varfarinin yükleme dozunun 0,05-0,3 mg/kg arasında değiştiği belirtilmiştir.<sup>43,54,55</sup> Sağlıklı köpeklerde yapılan farmakokinetik bir çalışmada, doz aralığının 12 saate indirilmesi önerilmiş, ancak bu öneri daha sonraki çalışmalarda uygulanmamıştır.<sup>54</sup> Köpeklerde çift taraflı iliak arter greftleme modelinde, varfarinin 3 yükleme dozunun (2 mg, 4 mg ve 6 mg) INR



üzerindeki etkisini değerlendiren Monnet ve Morgan tarafından dozaj rejimi açıkça belirtilmiştir.<sup>43</sup> Bir başka çalışmada ise 3 ila 5 gün boyunca 0,2-0,3 mg/kg varfarin yükleme dozu kullanıldığında, köpeklerde INR değeri geniş bir varyasyon göstermiştir (INR<2, INR>3,5).<sup>55</sup> Varfarinin trombozun önlenmesinde etkisiz olduğunu ve kanama komplikasyonlarını belirten çalışmada, başlangıç yükleme dozu (günlük 1-1,5 mg/kg) daha yüksektir, ancak bu çalışmalarda dozun nasıl belirlendiği tartışılmamış ve protokolize edilmiş PT izlenmemiştir.<sup>46,47,52,53</sup>

Pouchelon ve ark. tarafından bildirilen bir vaka raporunda, pulmoner tromboemboli tanısı konulan bir kediye 20 gün süreyle varfarin tedavisi uygulanmış, istenmeyen yan etki meydana gelmeden klinik iyileşme kaydedilmiştir. Bu vakada, tedavinin 5. gününden itibaren PT 7 kat uzadığından, varfarinin başlangıç dozu (0,086 mg/kg) diğer günlük uygulamalarda azaltılmıştır. Bununla birlikte, kontrol grubunun olmaması ve tedavinin heparin ile birlikte uygulanması, varfarin tedavisinin değerlendirilmesini zorlaştırmıştır.<sup>56</sup> Deneysel bir farmakodinamik çalışmada, rasemik varfarin Dİ, tek sefer 0,5 mg/kg dozda uygulanmış, varfarinin PT'yi önemli ölçüde uzatarak protrombin kompleks sentezini engelleyeceği belirtilmiştir.<sup>57</sup>

Varfarinin PT'yi 2-4 kat daha uzatmak için tek başına veya aspirin ile kombine hâlde kullanılması, kedilerde deneysel olarak oluşturulan arteriyel tromboz modelinde koruyucu etki oluşturmamıştır.<sup>58</sup> Benzer şekilde, aort tromboembolizm teşhisi konmuş bir kedide, günde 2 kez ağız yolu ile 0,05 mg/kg dozda, 9 gün boyunca uygulanan varfarin etkili olmamıştır.<sup>57</sup> Ayrıca, ticari bir tablet içerisinde varfarinin eşit dağılmadığı belirlenmiştir; bu durum, kedilere (veya küçük ırk köpeklere) aşırı veya düşük doz varfarin uygulama riskini artırabilir.<sup>59</sup>

Varfarinin yükleme dozları kullanıldığında, tedavinin erken döneminde beklenen etkinin tersine, protein C ve S seviyesini azaltarak koagülasyon neden olabileceği bilinmelidir.<sup>60</sup>

## 2.2. Heparin ve Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler

Hem in vitro hem de in vivo olarak kullanılan heparinin köpeklerde antitrombotik etkinliği, deri altı (DA) ve Dİ gibi farklı uygulama yollarıyla ortaya konmuştur.<sup>61,62</sup> Heparin ağızdan uygulandığında pıhtılaşma teşhisinde kullanılan testlerde [anti-Faktör Xa aktivitesi (anti-Xa), antitrombin, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)] değişikliklere neden olmuş, ancak biyolojik antitrombotik etkileri araştırılmamıştır.<sup>63</sup> Ayrıca, solunum yoluyla uygulanan heparin köpeklerde etkili olmamıştır.<sup>64</sup> D0 uygulamada bolus heparin (100 U/kg) daha sonra sabit oran yavaş D0 yol (480-900 U/kg/gün) önerilmiş, tedaviyi izlemenin sonuçlarına bağlı olarak dozun yükseltilebileceği veya indirgenebileceği belirtilmiştir.<sup>62</sup>

Heparin, DA yolla uygulandığında 6 saatte bir 150-300 U/kg başlangıç dozu önerilmiştir.<sup>61,65</sup> Köpeklerde en uygun heparin dozu bireyler arasında değişiklik gösterebilir ve koagülasyon izleme testlerine dayanarak doz ayarlaması yapılabilir.<sup>61</sup> Benzer şekilde bazı hastalıklarda (IMHA gibi) başlangıç dozu olarak çok daha yüksek dozlar seçilebilir.<sup>61</sup>

Sağlıklı kedilerde düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile heparinin antitrombotik etkilerini araştırılan sadece bir çalışma vardır. Doza bağlı olmaksızın, heparin uygulanan hayvanlarda küçük kanamalar meydana gelebilir. Kedilerde heparinin başlangıç dozu DA 6 saatte bir, 250 U/kg'dır.<sup>66</sup>

İn vitro ve in vivo olarak kullanılan antitrombotik ve antikoagülan etkili heparinin etkinliğini artırmak ve istenmeyen etkilerini (hiperkalemi, alerji, kanama, trombositopeni ve çok sayıda ilaçla geçimsizlik) azaltmak için heparinin depolimerizasyonu enoksaparin, dalteparin, reviparin, tinzaparin, nadroparin ve ardeparin gibi DMAH'ler sentezlenmiştir. Bunlar Xa üzerinde etkin iken, trombin üzerindeki etkinlikleri düşüktür.

Dalteparinin pet hayvanlarında klinik etkinliği veya komplikasyonları ile ilgili çok az çalışma vardır.<sup>65,67</sup> Yapılan çalışmalarda, insan hedef terapötik anti-Xa aktivite aralığının (örneğin; 0,5-

1,0) köpekler için uygun olduğu ve klinik antitrombotik etkisi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.<sup>62,67</sup> Dalteparin köpeklerde kullanıldığında kanama komplikasyonları nadir görülür ve genellikle küçük kanamalar şeklindedir; ancak aşırı doz, hayati tehlike yaratabilecek kanamalara neden olabilir.<sup>67</sup> Dalteparin DA, 100 U/kg, günde 2 kez kullanıldığında antitrombotik etkisi belirsiz olmasına rağmen yüksek doz heparinden (Dİ bolus 100 U/kg, daha sonra sabit oran yavaş Dİ yolla 900 U/kg/gün) daha az kanama komplikasyonlarına neden olduğu bildirilmiştir.<sup>62</sup>

Kedilerde dalteparinin, köpeklere kıyasla daha düşük dozlarda fakat artan sıklıkta (örneğin; her 6 saatte bir DA, 75-150 U/kg) uygulandığında etkili olacağı bildirilmiştir, ancak kedilerde anti-Xa aktivitesi ile klinik etkinlik arasındaki ilişki kesin olarak ortaya konulamamıştır.<sup>66,68</sup> Küçük kanamalar yukarıda bildirilen klinik dozlarda dahi görülebilir, ancak doz artırılmadıkça ciddi kanama olasılığı düşüktür.<sup>66,68</sup>

Köpeklerde yapılan çalışmalar ile enoksaparinin etkinliği belirlenmiş ve en sık kullanılan tedavi protokolü DA 6 saatte bir, 0,8 mg/kg olarak belirlenmiştir.<sup>1,65,69</sup> Enoksaparinin DA, 6 saatte bir, 0,8 mg/kg dozuna hayvanlar iyi tahammül etmişler ve birincil İMHA'lı köpeklerde güvenli bulunmuştur.<sup>1</sup> Bununla birlikte, bu protokol daha önce sağlıklı Beagle ırkı köpeklerde olduğu gibi tüm ırklarda etkinlik göstermeyebilir.<sup>70</sup>

Sağlıklı kedilerde yapılan çalışmalarla enoksaparinin etkinliği ortaya konmuştur.<sup>66,71,72</sup> En sık kullanılan protokol DA 6-12 saatte bir, 0,75-1 mg/kg dozda enoksaparin uygulamasıdır. İnsan hedef aralığında tekrarlanabilir pik anti-Xa aktivitesi oluşturmak için her 6 saatte bir 0,75 mg/kg uygulanması gerektiği bildirilmiştir.<sup>72</sup> Tromboz riski altında olan kedilerde DA günde 2 kez, 1 mg/kg dozda uygulanan enoksaparin etkili olabilir, ancak bu dozaj rejimi anti-Xa aktivitesini artırmakta yetersiz kalmaktadır.<sup>66,71</sup>

Bir heparinoid olan fondaparinuxun köpeklerde kullanımını değerlendiren bir çalışma yoktur. Kedilerde yapılan tek bir doz belirleme

çalışması ile insanlarda etkili olduğu düşünülen anti-Xa seviyelerinin kedilerde de güvenli bir şekilde sağlanabileceği ortaya konmuştur.<sup>73</sup>

### 2.3. Rivaroksaban

Seçici olarak hem serbest hem de protrombinaz kompleksindeki bağlı faktör Xa'yı direkt baskılayan rivaroksaban, ağız yolu ile kullanılan hızlı etkili bir ilaçtır. Köpeklerde rivaroksabanın etkinliği ile trombozun önlenmesindeki etkinliği araştırılmıştır.<sup>74-76</sup> Rivaroksabanın köpeklerde mevcut verilere dayanarak güvenilir ve iyi tahammül edilebilir olduğu söylenebilir. Conversy ve ark., sağlıklı köpeklerde rivaroksabanın güvenliği ile antikoagülan etkisini değerlendirmişlerdir.<sup>75</sup> Rivaroksaban 4 2 mg/kg dozda günde 2 kez uygulanmış, anti-Xa aktivitesi ve trombin oluşumu değerlendirildiğinde 24 saat süren bir antikoagülan etki belirlenmiştir. En yüksek antikoagülan etki, 1,5-2 saatte görülmüş ve hiçbir olumsuz etki kaydedilmemiştir.<sup>75</sup> Morassi ve ark., birincil İMHA'lı köpeklerde rivaroksabanın güvenliğini ve tahammül edilebilirliğini diğer ilaçlarla kıyaslamışlardır.<sup>74</sup> Köpeklerden 1. gruba ağızdan günlük 0,5-1 mg/kg rivaroksaban, 2. gruba ağızdan günlük 2-3 mg/kg klopidogrel ile 1 mg/kg aspirin uygulanmıştır. Tedavi sırasında herhangi bir istenmeyen yan etki, kanama bulgusu, PT/aPTT'de önemli bir artış belirlenmemiştir. Çalışma süresince ölen 5 köpekten 3'ünde, rivaroksaban uygulanan 1 köpek dâhil olmak üzere, trombotik komplikasyonlar (mezenterik tromboz) kaydedilmiştir. Arteriyel ve venöz trombozu olan köpeklerde rivaroksaban (ağız yolu ile günde 1, 0,6-1,25 mg/kg) trombüs çözünürlüğünde belirgin fayda sağlamıştır.<sup>76</sup>

Sağlıklı kedilerde rivaroksaban ile yapılmış sadece bir farmakokinetik ve farmakodinamik çalışma mevcuttur.<sup>77</sup> Sağlıklı kedilere ağızdan, 2,5 ve 5 mg rivaroksaban uygulanmış, sırasıyla  $2,8 \pm 1,3$  ve  $3,5 \pm 0,6$  IU/mL anti-Xa aktivitesi elde edilmiş, ayrıca doza bağlı bir antikoagülasyon etki oluşmuş ve herhangi bir yan etki gözlenmemiştir.<sup>77</sup>

Rivaroksaban gibi ağız yolu ile kullanılan antikoagülanlar dışında apiksaban ve trombin inhibitörü dabigatran da vardır.

### 3. FİBRİNOLİTİK İLAÇLAR

Pıhtılaşma sonucu oluşan fibrinin parçalanmasını hızlandırmak amacıyla kullanılan ilaçlardır. Fibrinin fizyolojik olarak parçalanmasını damar endotel hücrelerinden salgılanan parçalayıcı bir enzim olan plazmin sağlar. Enzim fibrinojen gibi diğer pıhtılaşma faktörlerini de etkisizleştirir. Bu madde plazmada plazminojen olarak etkisiz hâlde bulunur ve çeşitli etken ve ilaçlarca etkin hâle getirilir. Plazmin oluşumu pıhtının olduğu lokal bölgede değil, tüm dolaşımında meydana gelir.<sup>40,41</sup>

#### 3.1. Streptokinaz

Beta hemolitik streptokoklar tarafından sentezlenen bu protein plazminojenle birleşerek onu plazmine dönüştürür. Lokal olarak toz ve ıslak bez hâlinde uygulanabilir. Kan pıhtısı ve fibrinöz lü eksudatı, uygulanmasını takiben 0,5-12 saat arasında eritir.<sup>40</sup>

Ekzema, dermatit, ödem, selülit, hematom, travma, pnömoni, antibakteriyel tedaviye cevap vermeyen yaralar, yanık, ülser, kronik ekzema, otitis eksterna, kulak hematomu, sinüzitis, kistler ve osteomyelitis tedavisinde tercih edilmektedir. Büyük hayvanlara kas içi ve Dİ, günlük 5-10.000 U/45 kg ve küçük hayvanlara ise 5-10.000 U dozunda kullanılır. Streptokinaz günde 1 ya da 2 kez uygulanarak, 5 gün ve daha fazla süre ile tedaviye devam edilir.<sup>39</sup>

Vücutta endojen olarak üretilen doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz diğer fibrinolitik maddelerdir.<sup>41</sup>

## KEDİ VE KÖPEKLERDE

### ANTİTROMBOTİK TEDAVİLERİN İZLENMESİ

Terapötik ilaç takibi, hastalarda güvenli ve etkili tedavi protokollerini izlemek için değerli bir yöntemdir.<sup>78</sup> Özellikle kritik hastalıkların tedavisinde kullanılan, güvenlik indeksi dar olan ilaçların farmakokinetik-farmakodinemiğinde bireyler arası belirgin farklılıklar vardır.<sup>78</sup> Terapötik ilaç takibi, özellikle trombofilaktik ilaçlardan varfarin ve heparin gibi ilaçlar için kullanılmaktadır. Beşerî hekimlikte daha güvenilir trombofilaktik ilaçların varlığı, terapötik ilaç takibine olan

gereksinimi azaltmış olsa da terapötik izlemenin kullanıldığı durumlar da bulunmaktadır.<sup>79</sup>

### 1. ASPIRİN TEDAVİSİNİN İZLENMESİ

Aspirin tedavisinden sonra agregometre ile saptanabilen trombosit inhibisyonunun, ATE riskinin azalması ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte agregometre için kullanılan agonistlerde önemli farklılıklar vardır.<sup>11</sup> Aspirinin antitrombotik etkilerinin belirlenmesinde AA ile uyarılmış trombosit yapışmasının, ADP veya kollajen agonistlerden daha iyi bir belirleyici olduğu rapor edilmiştir.<sup>11,25</sup> Aspirinin tedavi edici etkisini belirlemek için yapılan platelet agregometri çalışmasında, kollajenin ADP'den daha iyi bir agonist olduğu ortaya konmuştur.<sup>12</sup> Ayrıca, aspirinin sebep olduğu trombosit inhibisyonunu izlemede AA ve ADP'nin serotonininden daha üstün olduğu Yao ve ark. tarafından bildirilmiştir.<sup>10</sup> Kedilerde yapılan bir başka çalışmada ise hem ADP hem de kollajen agonistlerinin aspirinle tedavi edilen kedilerin tam kan agregometresi üzerinde etkisinin olmadığı rapor edilmiştir.<sup>27</sup> Çalışmalar arasındaki farklılıklar, agonist konsantrasyonu, aspirin dozu ve örnekleme zamanından kaynaklanabilir.<sup>79</sup>

Köpeklerde deneysel oluşturulmuş Dirofilaria immitis enfestasyonunun sebep olduğu pulmoner tromboembolizm modelinde, aspirin trombosit aktivitesinin (kollajen kaynaklı trombosit yapışması) en az %50'sini baskılamış, ancak nematod embolizasyonu ve buna bağlı pulmoner tromboembolizmin oluşturduğu akciğer lezyonlarının şiddetini azaltmamıştır.<sup>18</sup> Bu durum, aspirinin trombosit inhibisyonunu sağlamada etkinliğinin olmamasından ziyade, özellikle Dirofilaria immitis vakasında trombofilaksi için aspirinin etkinliğinin yetersiz kalması ile ilgili olabilir.<sup>79</sup>

Kedilerde deneysel oluşturulmuş Dirofilaria immitis modelinde sabit doz aspirine göre hayvana özgü ayarlanmış aspirin dozunun daha etkili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, villöz proliferasyondan etkilenen pulmoner arter yüzeyinde ve akciğer lezyonlarının şiddetinde önemli bir fark belirlenmemiştir.<sup>23</sup>



Kedilerde antiplatelet tedaviyi (aspirin, klopidogrel, aspirin+klopidogrel) değerlendirmek için farklı test tipleri (trombosit fonksiyon analizörü-100 ile Multiplate, Plateletworks) kullanılmıştır. Sadece aspirin uygulanan grupta antiplatelet etki Plateletworks kullanılarak saptanırken, klopidogrel tüm test tiplerinde trombosit inhibisyonunu indüklemiştir. Araştırmacılar, aspirinin kedilerde daha az etkili olduğunu ve/veya kullanılan testlerin aspirinin antiplatelet etkilerini değerlendirmede uygun olmadığını ifade etmişlerdir.<sup>28</sup>

Aspirinin tromboz riski taşıyan kedilere verilmesini öneren araştırmaların çoğunda terapötik izleme yapılmamıştır.<sup>3,21,22</sup>

## 2. VARFARİN TEDAVİSİNİN İZLENMESİ

Köpeklerde varfarinin antitrombotik etkinliğini değerlendirmeye yönelik spesifik çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte, kalp kapak replasmanı uygulanan köpeklerde varfarin tedavisi değerlendirilmiş ve köpeklerin PT değerleri izlenmiştir. Yapılan bir araştırmada, varfarin dozu INR'ye ulaşmak için ayarlandığında varfarinin terapötik etkinliği ortaya konmuş, ancak terapötik izleme yapılmasına rağmen, 20 köpekten 9'u tedaviye bağlı olarak veya tromboz şüphesinden ölmüştür.<sup>49</sup> PT'ye göre ayarlanmış varfarinin vasküler greftleme yapılan köpeklerde kullanımını araştıran çalışmalarda, genel greft açıklık oranları iyi olmasına rağmen köpeklerden 1'i kanama nedeni ile ölmüştür.<sup>47,80</sup>

Varfarin ile yapılan bir başka çalışma, terapötik izleme yapılan tromboz riski altındaki kedilerde yürütülmüştür.<sup>58</sup> Bu çalışma, PT uzaması ve varfarinin terapötik etkinliği arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir. Sağlıklı kedilerde varfarinin farmakokinetik-farmakodinamiğini araştıran çalışmadan elde edilen veriler farklılık göstermiştir; bu durum, varfarinin kedilerde bireysel doz ayarlanmasının gerekliliğini ortaya koymuştur.<sup>57</sup>

## 3. HEPARİN VE DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLI HEPARİN TEDAVİSİNİN İZLENMESİ

Köpeklerde yürütülen randomize kontrollü bir çalışmadan elde edilen veriler, tedavi izlemine

dayanarak heparin dozunu ayarlanmasının yararlı olduğunu ortaya koymuştur.<sup>61</sup> Bu çalışma ile deneysel bir çalışmadan elde edilen veriler 0,35-0,7 IU/mL'lik bir anti-Xa etkinlik aralığının kullanımını desteklemektedir.<sup>65</sup> Anti-Xa etkinliğinin heparin tedavisini izlemede altın standart olduğu belirtilmiştir.<sup>61</sup> Ayrıca diğer hemostatik testlerin köpeklerde heparin tedavisini izlemede tercih edilebileceği önerilse de klinik fayda sağlanamamıştır. Sadece aPTT, anti-Xa etkinliği ile ilişkili bulunmuştur.<sup>63</sup>

Kedilerde de anti-Xa etkinliğinin heparin tedavisini izlemede standart bir yöntem olduğu yapılan bir çalışma ile ortaya konmuş; anti-Xa aktivitesi 0,3-0,7 U/L'ye ulaştığında antikoagü lasyon meydana gelmiştir.<sup>66</sup>

Köpeklerde yapılan çalışmalarda, DMAH tedavisi için anti-Xa aktivitesi, PT, aPTT, trombin zamanı, aktive pıhtılaşma zamanı, tromboelastografi (TEG) ve Sonoclot testi dâhil olmak üzere çeşitli izleme testleri değerlendirilmiştir.<sup>2,62</sup> Anti-Xa testi, köpeklerde DMAH'nin antikoagülan etkisini izlemede en hassas test olarak belirlenmiştir.<sup>2</sup>

Kedilere DMAH DA uygulandıktan sonra elde edilen anti-Xa etkinliğinde önemli farklılıklar ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, kedilere DMAH, DA uygulandıktan yaklaşık 2 saat sonra anti-Xa etkinliği en yüksek seviyeye çıkmıştır.<sup>2,66,68</sup>

## 4. RİVAROKSABAN TEDAVİSİNİN İZLENMESİ

Köpeklerde rivaroksabanın, spesifik anti-Xa aktivitesine PT, aPTT ve TEG'den daha duyarlı olduğu ortaya konmuştur. Hız indeksi ve trombin oluşumundaki gecikme süresi de rivaroksabanın antikoagülan etkisinin hassas olduğunu göstermiştir.<sup>75,79</sup> Ayrıca, rivaroksabanın gıda, sukralfat veya omeprazol ile birlikte uygulandığında anti-Xa aktivitesinin etkilenmediği de rapor edilmiştir.<sup>79</sup>

## SONUÇ

Çeşitli patofizyolojik olguların tetiklediği ve ciddi sağlık problemlerine yol açabilen tromboz oluşumunu önlemek için kullanılan antitrombotik ilaçların köpek ve kedilerde etkin ve güvenli olarak

kullanımı için ilave çalışmalara ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır. Aspirin ve klopidogrel; sepsis, *Dirofilaria immitis* enfestasyonlarının tedavisinde ve glukokortikoid uygulamasında meydana gelebilecek trombozun önlenmesinde yaygın şekilde pet hayvanlarında kullanılmaktadır. P2Y12 inhibitörleri (prasugrel, tikagrelor, cangrelor) ile GPIIb/IIIa inhibitörleri (absiksimab, tirofiban, eptifibatid) gibi yeni antiplatelet ilaçların kedi ve köpeklerde kullanımı ile ilgili çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Özellikle ilgili ilaçların uygun dozaj rejiminin oluşturulmasına katkı sağlayacak farmakokinetik-farmakodinamik ve klinik temelli çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir

firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Bünyamin Traş; **Tasarım:** Zeynep Özdemir Kütahya, Bünyamin Traş; **Denetleme/Danışmanlık:** Zeynep Özdemir Kütahya, Bünyamin Traş; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Zeynep Özdemir Kütahya, Bünyamin Traş; **Analiz ve/veya Yorum:** Zeynep Özdemir Kütahya, Bünyamin Traş; **Kaynak Taraması:** Zeynep Özdemir Kütahya, Bünyamin Traş; **Makalenin Yazımı:** Zeynep Özdemir Kütahya, Bünyamin Traş; **Eleştirel İnceleme:** Bünyamin Traş.

## KAYNAKLAR

- Panek CM, Nakamura RK, Bianco D. Use of enoxaparin in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia: 21 cases. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2015;25(2): 273-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Goggs R, Blais MC, Brainard BM, Chan DL, deLaforcade AM, Rozanski E, et al. American College of Veterinary Emergency and Critical Care (ACVECC) Consensus on the Rational Use of Antithrombotics in Veterinary Critical Care (CURATIVE) guidelines: Small animal. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2019;29(1):12-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Smith SA, Tobias AH, Jacob KA, Fine DM, Grumbles PL. Arterial thromboembolism in cats: acute crisis in 127 cases (1992-2001) and long-term management with low-dose aspirin in 24 cases. *J Vet Intern Med*. 2003;17(1):73-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Maden M, Yıldız R, Çöl R, Arican M, Ider M, Garip M, et al. The evaluation of hemostatic dysfunction and disseminated intravascular coagulation in dairy cows with abomasal displacement. *Pol J Vet Sci*. 2018;21(4):769-78. [[PubMed](#)]
- Uney K, Tras B, Corum O, Yıldız R, Maden M. Pharmacokinetics of pentoxifylline and its 5-hydroxyhexyl metabolite following intravenous administration in cattle. *Trop Anim Health Prod*. 2019;51(2):435-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Weinkle TK, Center SA, Randolph JF, Warner KL, Barr SC, Erb HN. Evaluation of prognostic factors, survival rates, and treatment protocols for immune-mediated hemolytic anemia in dogs: 151 cases (1993-2002). *J Am Vet Med Assoc*. 2005;226(11):1869-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Blais MC, Bianco D, Goggs R, Lynch AM, Palmer L, Ralph A, et al. Consensus on the rational use of antithrombotics in veterinary critical care (CURATIVE): domain 3-defining antithrombotic protocols. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2019;29(1):60-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Escudero M, Alvarez L, de Haro J, Millán I, Jorge E, Castillo-Olivares J. Prevention of thrombus formation on biomaterials exposed to blood using different antiplatelet drugs: experimental study in dogs. *J Biomed Mater Res*. 1994;28(1):1-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Hernández-Maldonado JJ, Padberg FT Jr, Teehan E, Neville R, DeFouw D, Durán WN, et al. Arterial intimal flaps: a comparison of primary repair, aspirin, and endovascular excision in an experimental model. *J Trauma*. 1993;34(4):565-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Yao SK, Benedict CR, Rosolowsky M, McNatt J, Falinska B, Campbell WB, et al. Effect of aspirin on local prostaglandin production and serotonin accumulation in a canine model with coronary cyclic flow variations or thrombosis. *J Mol Cell Cardiol*. 1991;23(4):473-82. [[PubMed](#)]
- Mickelson JK, Hoff PT, Homeister JW, Fantone JC, Lucchesi BR. High dose intravenous aspirin, not low dose intravenous or oral aspirin, inhibits thrombus formation and stabilizes blood flow in experimental coronary vascular injury. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(2):502-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Roux SP, Tschopp TB, Kuhn H, Steiner B, Hadváry P. Effects of heparin, aspirin and a synthetic platelet glycoprotein IIb-IIIa receptor antagonist (Ro 43-5054) on coronary artery reperfusion and reocclusion after thrombolysis with tissue-type plasminogen activator in the dog. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993;264(1): 501-8. [[PubMed](#)]

13. Bech FR, Cronenwett JL, McDaniel MD, Ogletree ML, Freeman DH Jr. The effect of thromboxane receptor blockade versus thromboxane synthase inhibition on canine arterial graft patency. *J Vasc Surg.* 1990;12(2):119-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. McDaniel MD, Huntsman WT, Miett TO, Cronenwett JL. Effect of a selective thromboxane synthase inhibitor on arterial graft patency and platelet deposition in dogs. *Arch Surg.* 1987;122(8):887-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Mellett AM, Nakamura RK, Bianco D. A prospective study of clopidogrel therapy in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *J Vet Intern Med.* 2011;25(1):71-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Shaw N, Burrows CF, King RR. Massive gastric hemorrhage induced by buffered aspirin in a greyhound. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1997; 33(3):215-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Rawlings CA, Keith JC, Lewis RE, Losonsky JM, McCall JW. Aspirin and prednisolone modification of radiographic changes caused by adulticide treatment in dogs with heartworm infection. *J Am Vet Med Assoc.* 1983;182(2): 131-6. [[PubMed](#)]
18. Boudreaux MK, Dillon AR, Ravis WR, Sartin EA, Spano JS. Effects of treatment with aspirin or aspirin/dipyridamole combination in heartworm-negative, heartworm-infected, and embolized heartworm-infected dogs. *Am J Vet Res.* 1991;52(12):1992-9. [[PubMed](#)]
19. Schaub RG, Keith JC Jr, Rawlings CA. Effect of acetylsalicylic acid on vascular damage and myointimal proliferation in canine pulmonary arteries subjected to chronic injury by *Dirofilaria immitis*. *Am J Vet Res.* 1983;44(3):449-54. [[PubMed](#)]
20. Schaub RG, Rawlings CA, Keith JC Jr. Effect of long-term aspirin treatment on platelet adhesion to chronically damaged canine pulmonary arteries. *Thromb Haemost.* 1981;46(4):680-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Hogan DF, Fox PR, Jacob K, Keene B, Laste NJ, Rosenthal S, et al. Secondary prevention of cardiogenic arterial thromboembolism in the cat: the double-blind, randomized, positive-controlled feline arterial thromboembolism; clopidogrel vs. aspirin trial (FAT CAT). *J Vet Cardiol.* 2015;17 Suppl 1:S306-17. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Schoeman JP. Feline distal aortic thromboembolism: a review of 44 cases (1990-1998). *J Feline Med Surg.* 1999;1(4):221-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Rawlings CA. Pulmonary arteriography and hemodynamics during feline heartworm disease. Effect of aspirin. *J Vet Intern Med.* 1990;4(6):285-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. De Clerck F, Loots W, Somers Y, Beetens J, Wouters L, Wynants J, et al. 5-hydroxytryptamine and arachidonic acid metabolites modulate extensive platelet activation induced by collagen in cats in vivo. *Br J Pharmacol.* 1990;99(4):631-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Behrend EN, Grauer GF, Greco DS, Rose BJ, Thrall M. Comparison of the effects of diltiazem and aspirin on platelet aggregation in cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1996;32(1):11-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Davidson BC, Haggan J. Dietary polyenoic fatty acids change the response of cat blood platelets to inductions of aggregation by ADP. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1990;39(1):31-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Cathcart CJ, Brainard BM, Reynolds LR, Al-Nadaf S, Budsberg SC. Lack of inhibitory effect of acetylsalicylic acid and meloxicam on whole blood platelet aggregation in cats. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2012;22(1):99-106. [[PubMed](#)]
28. Ho KK, Abrams-Ogg AC, Wood RD, O'Sullivan ML, Kirby GM, Blois SL. Assessment of platelet function in healthy cats in response to commonly prescribed antiplatelet drugs using three point-of-care platelet function tests. *J Feline Med Surg.* 2017;19(6):638-47. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Parton K, Balmer TV, Boyle J, Whitem T, MacHon R. The pharmacokinetics and effects of intravenously administered carprofen and salicylate on gastrointestinal mucosa and selected biochemical measurements in healthy cats. *J Vet Pharmacol Ther.* 2000;23(2):73-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Satoh H, Amagase K, Takeuchi K. The role of food for the formation and prevention of gastrointestinal lesions induced by aspirin in cats. *Dig Dis Sci.* 2013;58(10):2840-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Wang K, Zhou X, Huang Y, Khalil M, Wiktor D, van Giezen JJ, et al. Adjunctive treatment with ticagrelor, but not clopidogrel, added to tPA enables sustained coronary artery recanalisation with recovery of myocardium perfusion in a canine coronary thrombosis model. *Thromb Haemost.* 2010;104(09):609-17. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. Wang YX, Vincelette J, da Cunha V, Martin-McNulty B, Mallari C, Fitch RM, et al. A novel P2Y(12) adenosine diphosphate receptor antagonist that inhibits platelet aggregation and thrombus formation in rat and dog models. *Thromb Haemost.* 2007;97(5):847-55. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Borgarelli M, Lanz O, Pavlisko N, Abbott JA, Menciotti G, Aherne M, et al. Mitral valve repair in dogs using an ePTFE chordal implantation device: a pilot study. *J Vet Cardiol.* 2017;19(3):256-67. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Brainard BM, Kleine SA, Papich MG, Budsberg SC. Pharmacodynamic and pharmacokinetic evaluation of clopidogrel and the carboxylic acid metabolite SR 26334 in healthy dogs. *Am J Vet Res.* 2010;71(7):822-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Björkman JA, Zachrisson H, Forsberg GB, von Bahr H, Hansson GI, Warner TD, et al. High-dose aspirin in dogs increases vascular resistance with limited additional antiplatelet effect when combined with potent P2Y12 inhibition. *Thromb Res.* 2013;131(4):313-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Hagihara K, Kazui M, Ikenaga H, Nanba T, Fusegawa K, Takahashi M, et al. Comparison of formation of thiolactones and active metabolites of prasugrel and clopidogrel in rats and dogs. *Xenobiotica.* 2009;39(3):218-26. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Hogan DF, Andrews DA, Green HW, Talbott KK, Ward MP, Calloway BM. Antiplatelet effects and pharmacodynamics of clopidogrel in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 2004;225(9):1406-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Teuber M, Mischke R. Influence of a low dosage of clopidogrel on platelet function in cats as measured by the platelet function analyser PFA-100 and the multiplate analyser. *Res Vet Sci.* 2016;109:149-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Riviere JE, Papich MG. *Drugs acting on blood and blood elements. Veterinary Pharmacology & Therapeutics.* 9<sup>th</sup> ed. USA: Wiley-Blackwell; 2009. p.688.
40. Kaya S, Piriñçi İ, Ünsal A, Traş B, Bilgili A, Akar F. [Drugs that cause and relieve bleeding]. Kaya S, editör. *Veteriner Farmakoloji.* 1. Cilt. 5. Baskı. Ankara: Medisan; 2009. p.482-5.
41. Kayaalp SO, Akıcı A, Akova M, Kaleli Duman M, Erdemli İ, Babaoğlu MÖ, et al. [Antithrombotic drugs: anticoagulant drugs, antithrombotic drugs and thrombolytic drugs]. Kayaalp SO, editör. *Kalıcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.* 1. Cilt. 13. Baskı. Ankara: Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti; 2012. p.517, 531-32.
42. Shen C, Huang X, Li J, Zhang P, Li L, Zhang W, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of aspirin with warfarin in beagle dogs. *Xenobiotica.* 2016;46(6):530-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

43. Monnet E, Morgan MR. Effect of three loading doses of warfarin on the international normalized ratio for dogs. *Am J Vet Res.* 2000;61(1):48-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Makutani S, Kichikawa K, Uchida H, Maeda M, Konishi N, Hiasa Y, et al. Effect of antithrombotic agents on the patency of PTFE-covered stents in the inferior vena cava: an experimental study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1999;22(3):232-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Hoffman MJ, Stewart JR, Greenfield LJ. Effects of coumadin on the resolution of canine venous thrombi. *J Surg Res.* 1986;40(1):1-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Hoak JC, Connor WE, Warner ED. The antithrombotic effects of sodium heparin and sodium warfarin. *Arch Intern Med.* 1966;117(1):25-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Lantz GC, Badylak SF, Coffey AC, Geddes LA, Sandusky GE. Small intestinal submucosa as a superior vena cava graft in the dog. *J Surg Res.* 1992;53(2):175-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Winter RL, Sedacca CD, Adams A, Orton EC. Aortic thrombosis in dogs: presentation, therapy, and outcome in 26 cases. *J Vet Cardiol.* 2012;14(2):333-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Arai S, Griffiths LG, Mama K, Hackett TB, Monnet E, Boon JA, et al. Bioprosthesis valve replacement in dogs with congenital tricuspid valve dysplasia: technique and outcome. *J Vet Cardiol.* 2011;13(2):91-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Arai S, Callan MB. Warfarin therapy in a dog with acute arterial thrombosis and pyometra. *Can Vet J.* 2014;55(11):1066-8. [[PubMed](#)]
51. Choppin A, Irwin I, Lach L, McDonald MG, Rettie AE, Shao L, et al. Effect of tecarfarin, a novel vitamin K epoxide reductase inhibitor, on coagulation in beagle dogs. *Br J Pharmacol.* 2009;158(6):1536-47. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
52. Todd RS, Sive EB, DeJode LR, Danese C, Howard JM. Replacement of segments of the venous system. *Arch Surg.* 1963;87(6):998-1002. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Dale J, Aasen AO, Resch F, Semb B, Stadskleiv K, Lilleaasen P. Mitral disc valve implantation in the dog: early and late valve thrombosis and its prevention. *Eur Surg Res.* 1983;15(5):249-55. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Neff-Davis CA, Davis LE, Gillette EL. Warfarin in the dog: pharmacokinetics as related to clinical response. *J Vet Pharmacol Ther.* 1981;4(2):135-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Wheat JC, Hall TL, Hempel CR, Cain CA, Xu Z, Roberts WW. Prostate histotripsy in an anticoagulated model. *Urology.* 2010;75(1):207-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
56. Pouchelon JL, Chetboul V, Devauchelle P, Delisle F, Mai W, Vial V. Diagnosis of pulmonary thromboembolism in a cat using echocardiography and pulmonary scintigraphy. *J Small Anim Pract.* 1997;38(7):306-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Smith SA, Kraft SL, Lewis DC, Melethil S, Freeman LC. Pharmacodynamics of warfarin in cats. *J Vet Pharmacol Ther.* 2000;23(6):339-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Piegras DG, Sundt TM Jr, Didisheim P. Effect of anticoagulants and inhibitors of platelet aggregation on thrombotic occlusion of endarterectomized cat carotid arteries. *Stroke.* 1976;7(3):248-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Smith SA, Kraft SL, Lewis DC, Freeman LC. Plasma pharmacokinetics of warfarin enantiomers in cats. *J Vet Pharmacol Ther.* 2000;23(6):329-37. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. Binyamin KA, Nasher M, Patel D. Warfarin-induced deep vein thrombosis. *Int Med Case Rep J.* 2014;7:123-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
61. Helmond SE, Polzin DJ, Armstrong PJ, Finke M, Smith SA. Treatment of immune-mediated hemolytic anemia with individually adjusted heparin dosing in dogs. *J Vet Intern Med.* 2010;24(3):597-605. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
62. Scott KC, Hansen BD, DeFrancesco TC. Coagulation effects of low molecular weight heparin compared with heparin in dogs considered to be at risk for clinically significant venous thrombosis. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2009;19(1):74-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
63. Erickson M, Hiebert LM, Carr AP, Stickney JD. Effect of oral administration of unfractionated heparin (UFH) on coagulation parameters in plasma and levels of urine and fecal heparin in dogs. *Can J Vet Res.* 2014;78(3):193-201.
64. Manion JS, Thomason JM, Langston VC, Claude AK, Brooks MB, Mackin AJ, et al. Anticoagulant effects of inhaled unfractionated heparin in the dog as determined by partial thromboplastin time and factor Xa activity. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2016;26(1):132-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. Morris TA, Marsh JJ, Konopka R, Pedersen CA, Chiles PG. Anti-thrombotic efficacies of enoxaparin, dalteparin, and unfractionated heparin in venous thrombo-embolism. *Thromb Res.* 2000;100(3):185-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Alwood AJ, Downend AB, Brooks MB, Slensky KA, Fox JA, Simpson SA, et al. Anticoagulant effects of low-molecular-weight heparins in healthy cats. *J Vet Intern Med.* 2007;21(3):378-87. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
67. Lynch AM, deLaforcade AM, Sharp CR. Clinical experience of anti-Xa monitoring in critically ill dogs receiving dalteparin. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2014;24(4):421-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. Schöning JC, Mischke RH. Assessment of the effects of dalteparin on coagulation variables and determination of a treatment schedule for use in cats. *Am J Vet Res.* 2016;77(7):700-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
69. Rhue KE, Taylor AR, Cole RC, Winter RL. Bilateral vertebral venous sinus thrombosis causing cervical spinal cord compression in a dog. *Front Vet Sci.* 2017;4:8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
70. Pouzot-Nevoret C, Barthélemy A, Cluzel M, Verwaerde P, Bonnet-Garin JM, Goy-Thollot I. Enoxaparin has no significant anticoagulation activity in healthy Beagles at a dose of 0.8 mg/kg four times daily. *Vet J.* 2016;210:98-100. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
71. Van De Wiele C, Hogan DF, Green HW 3rd, Sederquist KD. Antithrombotic effect of enoxaparin in clinically healthy cats: a venous stasis model. *J Vet Intern Med.* 2010;24(1):185-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
72. Mischke R, Schöning J, Döderlein E, Wolken S, Böhm C, Kietzmann M. Enoxaparin: pharmacokinetics and treatment schedule for cats. *Vet J.* 2014;200(3):375-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
73. Fiakpui NN, Hogan DF, Whittam T, Green HW 3rd, Shipley EA, Sederquist KA. Dose determination of fondaparinux in healthy cats. *Am J Vet Res.* 2012;73(4):556-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
74. Morassi A, Bianco D, Park E, Nakamura RK, White GA. Evaluation of the safety and tolerability of rivaroxaban in dogs with presumed primary immune-mediated hemolytic anemia. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2016;26(4):488-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
75. Conversy B, Blais MC, Dunn M, Gara-Boivin C, Del Castillo JE. Anticoagulant activity of oral rivaroxaban in healthy dogs. *Vet J.* 2017;223:5-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
76. Yang VK, Cunningham SM, Rush JE, de Laforcade A. The use of rivaroxaban for the treatment of thrombotic complications in four dogs. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2016;26(5):729-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

77. Dixon-Jimenez AC, Brainard BM, Brooks MB, Nie B, Arnold RD, Loper D, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of oral rivaroxaban in healthy adult cats. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2016;26(5): 619-29. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
78. Boothe DM. Therapeutic drug monitoring. *Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2012. p.112-27.
79. Sharp CR, deLaforcade AM, Koenigshof AM, Lynch AM, Thomason JM. Consensus on the Rational Use of Antithrombotics in Veterinary Critical Care (CURATIVE): Domain 4-Refining and monitoring antithrombotic therapies. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2019;29(1): 75-87. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
80. Lantz GC, Badylak SF, Coffey AC, Geddes LA, Blevins WE. Small intestinal submucosa as a small-diameter arterial graft in the dog. *J Invest Surg*. 1990;3(3):217-27. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]