Eurasian Journal
of Veterinary Sciences

www.eurasianjvetsci.org

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Deneysel endotoksemi oluşturulan buzağılarda sıvı tedavisinin hemodinamik parametreler üzerine etkisi

Enes Akyüz[1], Alparslan Coşkun[2], İsmail Şen[3]*

[1]Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Kars,
[2]Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Sivas,
[3]Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Konya, Türkiye
Geliş: 21.06.2016, Kabul: 11.08.20016
*ismailsen@selcuk.edu.tr

Öz

Akyüz E, Çoşkun A, Şen İ. Deneysel endotoksemi oluşturulan buzağılarda sıvı tedavisinin hemodinamik parametreler üzerine etkisi.

Amaç: Endotoksin, gram negatif sepsisin önemli bir mediatörü olarak bilinmektedir. Endotoksemi neonatal buzağılarda yüksek mortalite ile ilişkilidir. Bu nedenle buzağılarda endotoksemi ile ilişkili ölüm oranını azaltmak için güvenilir ve etkili tedavi gerekmektedir. Bu projenin temel amacı endotoksemili buzağılarda izotonik NaCl'ün klinik, hematolojik ve hemodinamik parametreler üzerine etkisini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Araştırmanın hayvan materyalini 5-15 günlük 12 adet holstein ırkı buzağı oluşturdu. Bu araştırmada buzağılar LPS ve kontrol olmak üzere randomize olarak iki gruba ayrıldı. 1. Grup (Deneme); LPS (1 µg/kg, IV, 50 mL %0.9 NaCl/30 dk) uygulamasını takiben 1. saatte %0.9 NaCl verildi. 2. Grup (Kontrol); buzağılara sadece %0.9 NaCl (50 mL/30 dk, IV) verildi. Buzağılardan uygulama öncesi ve sonrası 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48, 72 ve 96. Saatlerde kan örnekleri alındı.

Bulgular: Endotoksin uygulamasını takiben kan laktat seviyesinin ve kalp atım sayısının artması ve sistolik ile ortalama arterial kan basıncında azalmaların olması sistemik dolaşımın etkilendiğini gösterdi. İzotonik NaCl uygulamasını takiben ise 8. ve 12. saatlerinde bu parametrelerin normalleştiği görüldü.

Öneri: Sonuç olarak neonatal buzağılarda izotonik NaCl solüsyonunun endotokseminin tedavisinde kullanılmasının faydalı olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Buzağı, endotoksemi, sepsis, %0.9 NaCl

Abstract

Akyuz E, Coskun A, Sen I. The effects of fluid resuscitation on the hemodynamic parameters of experimental induced endotoxemia in the neonatal calves.

Eurasian J Vet Sci, 2016, 32, 4, 246-254
DOI: 10.15312/EurasianJVetSci.2016422396

Aim: Endototoxin is known to be an important mediator of gram negative bacterial sepsis. Endotoxemia is associated with high mortality rates in neonatal calves. Therefore, a safe and effective treatment for endotoxemia in calves is needed in order to address this common and potentially fatal condition. The primary aim of the study is to determine the effects of NaCl on the clinic, hematologic and hemodynamic parameters of calves.

Materials and Methods: Twelve healthy calves, aged between 5 to 15 days included into the study. Calves which included into the study randomly divided two groups as lypopplisaccharide (LPS) and Control groups: Group I(LPS): 0.9% NaCl (IV) was given to calves at 1th hour following of LPS administration (1 µg/kg, IV, 50 mL 0.9% NaCl/30 min). Group II (Control): Only 0.9% NaCl (IV, 50 mL/30 min) was given to calves. Blood samples were taken from vena Jugularis before LPS infusion at 0 h (base line) and after LPS infusion at 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48, 72, and 96 hours.

Results: Following the LPS administration, increase in lactate levels and heart rate as well as decrease in systolic and mean arterial pressures were indicated the failure in circulatory system. However, administration of 0.9% NaCl was improved this parameters near the base line at within 8 and 12 hours of study period.

Conclusion: It may be concluded that the use of 0.9% NaCl in treatment of the endotoxemia would be useful in neonatal calves.

Keywords: Calves, endotoxemia, sepsis, 0.9% NaCl

Giriş

Endotoksemi kanda endotoksinin varlığını ifade eder, klinik olarak bu terim kullanıldığı zaman endotoksemiye ait klinik belirtilerin var olması gerekmektedir (Mackay 1996). Endotoksin gram negatif bakterilerin hücre duvarının bir parçasını oluşturur ve canlı dokuya girdikten sonra akut yangının başlatılmasından sorumludur (Lohuis ve ark 1988). Gram negatif bakteri hücre duvarı; içte peptidoglikan tabaka, dışta lipopolisakkaridler, proteinler ve fosfolipitlerden oluşur. Lipopolisakkarid tabakada bulunan endotoksin molekülü, hücre membranında kaldığı sürece inaktiftir.

Hücrenin hızlı büyümesi veya hücre yıkımı sırasında açığa çıkan endotoksin, sepsis/endotoksemide olaylar dizisini başlatan anahtar moleküldür (Fışgın 2004). Sepsiste bakteriler tarafından oluşturulan enfeksiyonun morbidite ve mortalitesi üzerinde, endotoksinin önemli rolü olduğu bildirilmektedir (Levi ve ark 1997, Levi ve ark 2000, Çöl ve Durgun 2004, Constable 2007).

Endotoksemi buzağı ve sığırlarda abomazal motilite yetersizliğine sebep olmaktadır. Endotoksemili buzağılarda abomazal hipomotiliteye bağlı olarak, içirilen süt abomazumda birikerek, ince bağırsaklara geçişte gecikmelere sebep olur. Oral verilen sütün abomazumda uzun süre kalması abomazum içeriğinin pH'sını asidik ortamdan alkali ortama dönüştürür. Bu alkali ortamda özellikle E. coli ve Salmonella gibi etkenler çoğalarak ciddi enfeksiyonların gelişmesine neden olabilir. Gelişen komplikasyonun şiddetine bağlı olarak buzağılarda kondüsyon kayıpları, hatta ölümler görülebilmektedir (Constable ve ark 2006).

Sığırlarda görülen pek çok hastalıkta özellikle koliform mastitis, neonatal koliform septisemi, pasteurellozis ve salmonellozis gibi gram negatif bakteriyel enfeksiyonlarda lipopolisakkaritten (LPS) kaynaklanan yangısal semptomlar gözlenir. Endotoksin seviyesi ile hayvanların klinik görünümü arasında pozitif ilişki söz konusudur (Constable 2007).

Sığırların çeşitli laboratuar hayvan türlerine göre LPS'nin etkilerine karşı daha duyarlı olduğu ve düşük dozlardaki LPS'nin dahi ciddi etkiler oluşturabileceği bildirilmiştir (Jacopsen ve ark 2005).

Deneysel araştırmalarda hayvanlarda sepsis/endotoksemiyi oluşturmak için LPS uygulamalarının model oluşturduğu bildirilmekte (Fink ve ark 1990, Riederman ve ark 2003, Garrido ve ark 2004) ve bu hayvanlarda gelişen klinik, hematolojik, solunum, metabolik değişimlerin doğal olarak ortaya çıkan endotoksemili hayvanların semptomlarına benzediği belirtilmektedir. (Templeton ve ark 1988, Biniek ve ark 1998). LPS enjeksiyonu ile endotoksemi ve endotoksik şok için bir model oluşturulacağı düşünülmektedir (Fink ve ark 1990, Riederman ve ark 2003, Garrido ve ark 2004).

Bu projede endotoksemili buzağılarda izotonik NaCl'ün klinik, hematolojik ve hemodinamik parametreler üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Hayvan materyali

Bu araştırma S.Ü. Veteriner Fakültesi Etik kurulunca onaylandı ve S.Ü. Veteriner Fakültesinde gerçekleştirildi. Araştırmanın hayvan materyalini 5-15 günlük 12 adet sağlıklı erkek Holstein ırkı buzağı oluşturdu. Araştırmaya başlamadan önce buzağılar 3 gün gözlem altında tutularak rutin klinik ve hematolojik muayeneleri yapıldı.

Muayeneler sonucu sağlıklı olduklarına karar verilen buzağılar araştırmaya dahil edildi. Deneme öncesi buzağılar sabah-akşam olmak üzere süt ikamesi (60 mL/kg) ile beslendi. Ayrıca buzağılara adlibitum su sağlandı. Buzağılar araştırma öncesi kontrol aşaması, deney aşaması ve deney sonrası kontrol aşaması olmak üzere 10 gün süreyle takip edildi.

Endotokseminin oluşturulması

Lipopolisakkarit infüzyonundan 24 saat önce Vena jugularis'e aseptik olarak intravenöz kateter yerleştirildi. Ayrıca, LPS infüzyonu öncesi buzağılar 12 saat aç bırakıldı. Endotoksemi oluşurmak için buzağılara 1 µg/kg dozunda LPS (Sigma 0111:B4) 50 mL fizyolojik %0.9 NaCl içerisinde V. jugularis'ten 30 dakikada intravenöz yolla verildi (Coşkun ve Şen 2008). Endotoksemi oluşturma ve tedavi aşamalarındaki intravenöz solüsyonların verilme hızı infüzyon pompası (Eickmyer-vet) kullanılarak ayarlandı.

Deney aşamasında çalışma protokolü

Araştırmada çalışma grupları her grupta 6 buzağı olacak şekilde 2 gruba ayrıldı. Buzağılarda sıvı uygulaması LPS uygulamasını takiben gelişen endotokseminin klinik bulgularının (Coşkun ve Şen 2008, Constable ve ark 1991) belirgin hale geldiği 1. saatte yapıldı.
Araştırmada çalışma grupları aşağıda şekilde dizayn edildi.
1. Grup (LPS-Deneme): LPS (1 µg/kg, IV, 50 mL %0.9 NaCl/30 dk) uygulamasını takiben 1. saatte; %0.9 NaCl (15 mL/kg, IV)
2. Grup (Kontrol): %0.9 NaCl (15 mL/kg, IV) uygulandı.

Klinik muayene

Lipopolisakkarit uygulamasını takiben deneme süresince buzağılar sürekli olarak gözlendi ve her kan alımı zamanı ile birlikte aynı anda klinik muayeneleri de yapıldı. Klinik muayene için buzağıların vücut ısısı, kalp atım sayısı, solunum sayısı, kapiller dolum zamanı, mukoza muayenesi, mental durum ve bilinç kaybı, ayakta durabilme yeteneği, iştah ve dışkı şekli gibi değişimler kayıt edildi. Çalışmaya alınan her

buzağı deneme öncesi ve süresince hasta başı monitörüne (BM5VET) bağlanarak solunum sayısı, kalp atım sayısı, vücut ısısı, noninvaziv kan basıncı (Sistolik-diastolik) oksijen saturasyonu (SpO_2) bulguları tespit edildi.

Kan örneklerinin alınması

Araştırmaya dahil olan gruplardan LPS infüsyonu öncesi 0. dakika ve LPS infüsyonunu takiben 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48, 72 ve 96. saatlerde kan örnekleri alındı. Hemogram için EDTA'lı tüplere, kan gazları analizi için heparinli 2.5 mL'lik enjektörlere kan örnekleri alındı.

Hemogram ve kan gazı analizleri

Hemogram: Alınan EDTA'lı kan örnekleri 30 dakika içinde eritrosit sayısı (RBC), ortalama eritrosit hacmi (MCV), hematokrit (HCT), lökosit (WBC), lenfosit, nötrofil, monosit, hemoglobin (HGB), ortalama hemoglobin (MCH) ve bir eritrositteki ortalama hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), trombosit parametreleri MS4 VET Hemocell Counter cihazında belirlendi.

Kan gazların ölçümü: Heparinli enjektöre alınan kan örneklerinden 15 dakika içinde pH, parsiyal venöz karbondioksit basıncı ($PvCO_2$), parsiyal venöz oksijen basıncı (PvO_2), total karbondioksit basıncı (TCO_2), bikarbonat (HCO_3 std), baz açığı (BE), O_2 saturasyonu ve laktat parametreleri GEM Premier Plus kan gazı cihazında ölçüldü.

Biyokimyasal analizler

Biyokimyasal analizler için alınan kan örnekleri oda ısısında 15 dakika bekletildikten sonra 5000 rpm'de, +4°C'de soğutmalı santrfüj ile 10 dakika santrfüj edilerek serumlar çıkarıldı. Serum ve plazmalar analizler yapılancaya kadar -80°C'de saklandı. Kardiyak Troponin-I (cTn-I) multiplate spektrofotometrede (Thermo Multiscan-GO), Kreatin kinaz-MB (CK-MB) ise otoanalizatörde (BT 3000) ölçüldü.

Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) parametreleri

Antitrombin III (AT III) ve fibrinojen koagulametre cihazında (Tromboscreen), trombosit sayısı MS4 VET cihazında ölçüldü.

İstatiki analiz

Biyokimyasal, kan gazları, hemogram ve klinik bulgular bağımsız t-testi ile analiz edildi (SPSS 15.00). İstatistiksel önemin seviyesi $P<0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Klinik bulgular

Araştırma süresince buzağıların vücut ısısı, kalp atım sayısı, solunum sayısı, kapiller tekrar dolum zamanı, mukoza muayenesi, mental durum ve bilinç kaybı, ayakta durabilme yeteneği, iştah ve dışkı şekli değerlendirildi. Birinci gruptaki buzağıların tamamında değişen derecelerde klinik semptomlar gözlendi. Vücut ısısı, solunum sayısı, kalp vurum sayısı gibi klinik parametrelerde değişiklikler tespit edilirken, 2. gruptaki buzağılarda çalışma süresince her hangi bir anormallik tespit edilmedi. 1. Gruptaki buzağıların vücut ısıları ve diğer klinik bulguların normalleşme süreci 8-12. saat aralığında gözlendi (Tablo 1). 1. gruptaki buzağılarda emme refleksinde, mental duruşta, ayakta durabilmesinde belirgin değişimler gözlenmesine rağmen, istatiksel fark gözlenmedi. Birinici grup buzağılarda denemenin 2 ile 6. saat arasında solunum sayısında istatiksel fark gözlendi ($P<0.05$). 1. grupta gözlenen klinik anormalliklerin uygulamayı takiben 12 saat içerisinde 2. gruptaki buzağılarda gözlenen klinik bulgularla benzerlik gösterdi.

Kan gazı ve hemogram bulguları

Tablo 1. Endotoksemili ve sağlıklı buzağılarda klinik parametrelerdeki değişimler.

		Uygulama Başlangıcından Sonra											
	Başlangıç												
Parametre/saat	0.dk	1. saat	2. saat	4. saat	6. saat	8. saat	12. saat	18. saat	24. saat	36. saat	48. saat	72. saat	96. saat
Vücut ısısı (°C)													
1. Grup	39.0±0.08	39.1±0.07	39.0±0.12	38.9±0.27	39.3±0.27	39.1±0.30	39.0±0.24	38.7±0.08	38.6±0.09	38.8±0.09	38.7±0.13	38.9±0.18	39.0±0.15
2. Grup	38.7±0.17	38.9±0.11	38.9±0.12	38.8±0.15	38.8±0.15	38.7±0.09	38.6±0.15	38.4±0.25	38.5±0.11	38.6±0.0.18	38.4±0.28	39.0±0.19	38.8±0.15
Nabız (dk)													
1. Grup	95.0±7.11	113±10.4	102±7.47	117±6.19	138±8.60*	132±14.0	122±5.30	112±7.90	122±8.80	118±10.2	126±10.4	103±14.6	108±11.9
2. Grup	93.0±13.3	95.3±9.32	97.2±10.4	101±12.0	97.8±10.1	97.3±9.20	108±8.11	106±11.4	101±11.5	108±13.3	96.0±12.5	93.3±13.2	88.0±21.6
Solunum sayısı (dk)													
1. Grup	30.4±7.44	65.8±9.68*	61.6±8.63**	41.6±3.71*	41.4±5.33*	30.8±6.50	27.6±6.52	21.2±1.74	32.0±5.06	27.2±1.96	24.8±2.33	30.8±2.94*	24.0±2.83
2. Grup	29.7±2.09	22.7±0.84	21.3±1.33	30.0±3.06	25.3±1.61	26.7±2.46	25.8±4.69	25.7±1.67	28.3±3.36	24.0±3.27	20.5±2.68	21.3±1.61	33.0±9.49

Tablo 2. Endotoksemili ve sağlıklı buzağılarda hemogram parametrelerindeki değişimler.

		Uygulama Başlangıcından Sonra										
	Başlangıç											
Parametre/saat	0.dk	1. saat	2. saat	4. saat	6. saat	8. saat	12. saat	18. saat	24. saat	36. saat	48. saat	72. saat	96. saat
WBC (m/mm^3)													
1. Grup	8.65±0.57	1.76±0.29***	1.57±0.13***	1.04±0.28***	2.37±0.38	4.74±0.44**	12.5±2.04	16.1±3.58	14.7±4.01	11.4±2.49	11.5±0.87	17.3±2.71	13.9±1.77
2. Grup	8.78±1.14	9.06±0.99	8.51±1.05	8.80±0.88	9.91±1.19	9.15±0.92	10.2±1.39	9.82±1.03	8.94±1.00	13.8±4.50	8.43±1.39	10.2±0.38	9.18±1.03
LYM (m/mm^3)													
1. Grup	4.23±0.33	1.38±0.24**	1.11±0.13**	0.60±0.07**	0.86±0.09*	1.38±0.32**	3.26±1.23	4.17±1.30	4.69±1.45	4.14±0.62	3.92±0.53	6.40±1.46	4.77±0.38
2. Grup	3.93±1.31	4.47±0.75	4.26±0.69	4.18±0.67	4.67±1.16	4.47±0.78	5.42±1.02	5.68±0.86	5.52±1.02	8.29±3.06	5.00±1.23	5.51±1.05	5.09±0.70
MON (m/mm^3)													
1. Grup	0.70±0.11	0.11±0.02**	0.10±0.01**	0.06±0.01***	0.11±0.01**	0.37±0.18	1.29±0.78	1.57±0.96	1.44±0.85	1.02±0.41	1.11±0.56	1.33±0.54	1.17±0.56
2. Grup	0.48±0.07	0.49±0.08	0.48±0.06	0.49±0.05	0.54±0.09	0.53±0.06	0.63±0.10	0.51±0.06	0.44±0.05	0.52±0.07	0.74±0.34	0.67±0.10	0.79±0.24
GRA (m/mm^3)													
1. Grup	4.65±0.44	0.26±0.04*	0.35±0.06**	0.15±0.02**	0.85±0.11	2.97±0.49	9.14±1.08*	12.3±2.53	10.40±2.27	7.12±2.00	6.43±0.26	9.60±1.65*	7.95±1.51*
2. Grup	3.55±0.70	4.11±0.92	3.78±0.83	4.13±0.94	4.70±0.80	4.14±0.60	4.21±0.48	3.63±0.36	2.98±0.43	4.98±1.46	2.70±0.58	4.09±1.24	3.27±0.55
RBC ($10^6/mm^3$)													
1. Grup	6.89±0.55	6.88±0.49	6.77±0.37	7.24±0.56	7.30±0.59	7.24±0.55	7.29±0.62	7.29±0.43	7.47±0.13	6.87±0.42	6.60±0.38*	7.03±0.32	6.32±0.75
2. Grup	8.50±0.62	8.09±0.62	7.71±0.68	7.89±0.61	7.96±0.71	7.81±0.61	8.24±0.69	8.30±0.59	7.34±0.57	8.38±0.75	8.85±0.85	7.92±0.36	7.61±0.51
MCV (fl)													
1. Grup	34.3±1.65	35.5±1.23	35.3±1.75	35.4±1.64	34.8±1.56	35.0±1.55	35.0±1.60	35.2±1.63	35.6±1.78	35.3±1.27	34.9±1.51	33.9±1.52	35.5±3.25
2. Grup	34.3±1.51	34.6±.1.33	34.4±1.54	33.7±1.47	34.3±1.53	34.3±1.44	34.3±1.31	36.1±1.05	35.6±1.30	36.5±1.13	38.8±1.73	38.2±1.54	36.8±1.15
MCH (pg)													
1. Grup	12.5±0.42*	10.6±1.3	11.7±0.40	11.2±0.46	11.0±0.47	11.3±0.55	11.4±0.32	11.5±0.31	11.2±0.38	11.7±0.29	11.0±0.44	12.0±0.41	13.7±1.61
2. Grup	10.9±0.45	10.8±0.42	11.0±0.34	18.1±7.47	15.9±4.96	11.3±0.56	11.1±0.36	11.2±0.64	11.6±0.19	11.5±0.50	11.1±0.43	11.1±0.31	11.4±0.42
MCHC (g/dL)													
1. Grup	36.7±1.01	30.0±3.63	33.4±0.77	32.0±1.31	32.0±1.06	32.6±1.36	33.0±1.59	33.1±0.99	31.8±1.25	33.5±1.80	31.8±0.40	35.8±1.84*	38.7±1.48**
2. Grup	31.8±0.80	31.5±0.93	32.0±1.37	43.3±11.4	44.3±11.1	33.1±0.81	32.4±0.80	31.2±1.29	33.1±1.26	31.8±0.92	29.0±1.23	29.3±0.94	30.8±0.61
HGB (g/dL)													
1. Grup	8.62±0.61	8.04±0.47	7.96±0.43	8.08±0.43	8.04±0.56	8.26±0.75	8.30±0.60	8.48±0.59	8.44±0.42	8.12±0.61	7.32±0.46	8.48±0.38	8.34±0.57
2. Grup	9.30±0.82	8.80±0.72	8.31±0.71	8.50±0.59	8.72±0.77	8.88±0.83	9.18±0.87	9.40±0.86	8.61±0.69	9.70±0.95	9.91±1.11	8.85±0.39	8.70±0.74

Birinci grupta WBC, granülosit ve lenfosit sayılarının 0. saate göre uygulama sonrası 1, 2, 4 ve 6. saatlerde önemli oranda ($P<0.05$) azaldığı, 8. saatte daha az şiddetli azaldığı, 12. saat ve sonrasında ise 2. grup buzağılarına yakın seviyede seyrettiği belirlendi. Birinci grupta monosit sayısı araştırmanın başlangıcına göre 1, 2, 4, 6, 8. saatlerde düşük, 12. saat ve sonrasında yüksek olmasına rağmen, bu değişimin istatistiksel önem arz etmediği görüldü. İkinci grupta WBC, granülosit, lenfosit ve monosit değerlerinde önemli bir değişiklik oluşmadı (Tablo 2). Birinci gruptaki buzağıların kan gazları parametrelerinde dalgalanmalar gözlendi, fakat istatistiksel bir fark belirlenmedi. Birinci gruptaki buzağılarda laktat seviyesi uygulama öncesine göre uygulama sonrası 1. saat ve sonrasında önemli oranda ($P<0.05$) artarken, 2. grupta değişmedi (Tablo 3).

Biyokimyasal ve koagulasyon parametreleri

Serum CK, CK-MB ve cTn-I düzeylerinde 1. grupta aşağı veya yukarı yönlü dalgalanmalar gözlenirken, 2. grupta belirgin bir değişiklik tespit edilmedi (Tablo 4). Birinci grup ve sağlıklı buzağılardaki trombosit, fibrinojen ve AT-III düzeylerinde değişimler Tablo 5'de belirtildi.

Birinici grup buzağılarda trombosit, fibrinojen ve AT-III düzeylerinde bireysel değişiler gözlenmesine rağmen, istatiksel fark belirlenmedi (Tablo 5).

Monitörizasyon bulguları

Birinci grupta monitörize edilen buzağılarda O2 saturasyonu birinci saatte hafif düşme gösterip sonraki saatlerde başlan-

Tablo 3. Endotoksemili ve sağlıklı buzağılarda kan gazı parametrelerindeki değişimler.

		Uygulama Başlangıcından Sonra										
	Başlangıç											
Parametre/Saat	0.dk	1. saat	2. saat	4. saat	6. saat	8. saat	12. saat	18. saat	24. saat	36. saat	48. saat	72. saat	96. saat
pH													
1. Grup	7.41±0.01	7.35±0.01*	7.35±0.01	7.35±0.02	7.35±0.00	7.34±0.33	7.35±0.02	7.35±0.02	7.37±0.02	7.35±0.04	7.38±0.01	7.37±0.02	7.37±0.02
2. Grup	7.41±0.01	7.40±0.01	7.38±0.01	7.40±0.02	7.40±0.00	7.38±0.02	7.38±0.06	7.37±0.02	7.41±0.01	7.39±0.01	7.38±0.01	7.35±0.22	7.37±0.01
PCO_2 (mmHg)													
1. Grup	39.8±1.24*	40.6±2.35	38.2±2.74	38.6±2.42*	38.2±1.82*	41.8±1.93	43.6±1.28	45.8±3.36	42.6±1.66	41.0±1.81	40.6±1.74	40.0±2.48	38.8±2.03*
2. Grup	44.5±1.54	45.8±1.37	45.0±0.57	44.5±0.99	44.6±1.22	47.8±2.24	49.0±3.14	47.6±2.53	44.6±2.43	46.1±1.95	47.8±1.86	46.8±2.92	47.0±2.50
PO_2 (mmHg)													
1. Grup	32.0±3.80	25.6±1.72	28.4±.2.94	27.8±2.45	24.6±2.31	24.2±1.46	25.0±1.76	24.0±3.39	24.8±2.20	26.2±2.57	27.6±1.72	31.4±7.50	25.6±3.58
2. Grup	29.5±5.35	25.3±3.00	28.5±2.97	25.5±2.10	25.6±2.48	25.3±1.02	24.6±1.92	25.1±2.82	31.3±2.80	29.0±2.35	25.6±2.44	30.3±3.61	29.3±3.27
Laktat(mmol/L)													
1. Grup	0.40±0.07	2.28±0.56*	2.46±0.51*	2.62±0.93	2.40±0.38	2.54±0.68	1.78±0.38	1.74±0.53	1.20±0.14	0.68±0.07	0.84±0.39	0.64±0.15	0.52±0.10
2.Grup	1.18±0.39	0.66±0.16	0.60±0.15	0.62±0.18	0.95±0.21	1.35±0.19	1.16±0.36	0.96±0.17	0.73±0.14	0.81±0.14	2.10±1.54	1.30±0.46	0.78±0.18
Hct (%)													
1. Grup	26.0±1.81	25.8±1.77	25.6±1.63	26.8±2.17	26.6±2.15	26.2±2.13	25.4±2.11	26.4±1.93	25.4±1.88	24.6±1.80	24.2±1.52	25.0±2.21	25.2±2.26
2. Grup	29.0±2.08	27.1±1.88	26.3±2.21	27.1±1.72	27.5±1.64	27.6±2.13	28.6±2.23	28.3±2.04	26.0±1.63	27.6±1.85	26.6±1.74	27.3±1.45	27.6±2.02
HCO_3 (mmol/L)													
1. Grup	25.3±1.53	22.6±1.92*	21.2±1.99*	21.7±1.79*	22.8±1.06**	23.0±1.34*	24.4±2.16	25.0±2.50	25.1±1.96	25.3±2.06	24.2±1.35	23.3±1.50	22.9±1.67
2. Grup	28.9±0.82	28.9±0.70	27.1±0.87	27.5±0.41	27.9±0.37	28.2±0.57	28.7±0.45	27.9±0.73	26.8±1.81	28.2±1.43	28.0±0.94	26.3±1.72	27.6±1.82
TCO2 (mmHg)													
1.Grup	6.6±1.57	23.7±1.87*	22.4±2.07*	22.9±1.84*	23.9±1.12**	24.3±1.35*	25.7±2.19	34.8±7.97	26.5±2.01	26.6±2.10	25.6±1.45	24.6±1.56	24.1±1.75
2. Grup	30.3±0.83	30.3±0.71	28.5±0.87	28.9±0.79	29.3±0.39	29.7±0.58	31.0±0.95	29.3±0.74	29.9±1.25	29.6±1.47	29.4±0.95	27.7±1.79	29.0±1.89
BEecf (mmol/L)													
1. Grup	0.74±1.76	-2.92±2.12*	-4.36±2.15*	-1.06±2.76	-1.72±1.31*	-2.60±1.82*	0.20±2.69	0.02±2.33	-0.02±2.29	0.44±2.42	-0.59±1.60	-1.84±1.69	-2.20±1.99
2. Grup	4.50±0.98	4.26±0.86	0.01±0.54	2.73±0.46	1.28±0.52	3.18±0.72	5.26±1.20	2.80±0.99	4.00±1.22	3.30±1.60	2.96±1.07	0.81±1.90	2.40±2.00
SO_2 (%)													
1. Grup	61.6±7.22	40.4±3.38	48.6±5.99	48.0±5.91	42.4±5.72	39.6±5.28	43.2±3.52	38.8±8.79	42.6±5.67	47.0±5.38	50.4±4.92	50.6±12.6	47.0±11.8
2. Grup	52.5±11.4	46.0±7.25	51.5±6.00	46.0±5.21	46.3±6.20	44.8±2.84	42.8±5.46	93.0±48.4	59.6±5.33	53.6±4.97	44.8±2.25	52.8±8.93	51.8±7.31

gıç seviyelerinde devam ettiği belirlendi. Sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncındaki değişimler 1. grup buzağılarda dalgalanmalı seyir gözlenmiş, fakat sistolik basıncınca 6. saatte, distolik basıncada 2, 6 ve 8. saatlerinde ve ortalama arteriyal basıncında ise 2. saatlerinde kontrole kıyasla istatistiki fark gözlendi.

Monitörizasyonla ilgili bulguların normalleşme süreci 12-18 saat içerisinde tespit edilmiştir (Tablo 6).

Tartışma

Akut endotokseminin klinik bulguları çoğu nonspesifik tokseminin bulguları ile benzerlik gösterir. Depresyon, anoreksi ve kas zayıflığı akut endotoksemide yaygın olarak gözlenir. Buzağılar istekli emmez veya emme refleksine sahip değildir ve hafif ishal de oluşabilir (Mackay 1996, Constable 2007). Endotokseminin genel bulguları; depresyon, yerde yatma, emme refleksi kaybı veya yokluğu, dehidrasyon, yüksek ateş, ishal, mukoz membranlarda konjesyon, güçsüzlük, zayıflık ve hızlı ölüm olarak sıralanır (Constable 2007). Sunulan bu çalışmada buzağılarda 1 µg/kg dozda LPS'nin uygulanmasıyla buzağılarda oluşan klinik görünüm (emme refleksi, ayakta durabilmesi, mukoza görünümü, dışkı şekli, vücut ısısı, kalp vurum sayısı, solunum sayısı ve kapiller tekrar dolum zamanı değerlerindeki anormallikler) buzağılarda endotokseminin oluştuğu düşünülmüştür (Tablo 1). Birinci grupta gözlenen endotoksemiyle ilişkili klinik bulguların deneysel endotokse-

Tablo 4. Endotoksemili ve sağlıklı buzağılarda kardiyak parametrelerdeki değişimler.

Parametreler/ Gruplar	Başlangıç 0. dk.	Uygulama Başlangıcından Sonra 2. saat	6. saat	12. saat	24. saat	48. saat	72. saat	96. saat
Tn I (ng/mL)								
1. Grup	0.003±0.003	0.023±0.010	0.144±0.078	0.051±0.023	0.030±0.017	0.013±0.006	0.021±0.011	0.005±0.003
2. Grup	0.006±0.002	0.009±0.003	0.005±0.010	0.006±0.004	0.024±0.016	0.005±0.003	0.011±0.010	0.005±0.001
CK-MB (U/L)								
1. Grup	379±130	351±116	375±120	367±135	316±103	322±58.5	331±60.5	317±61.0
2. Grup	305±81.2	270±79.9	323±97.6	360±104	345±110	278±72.3	274±71.4	264±63.5
CK (U/L)								
1. Grup	128±58.0	135±45.7	145±49.2	145±56.1	145±23.4	200±85.5	145±36.4	133±24.7
2. Grup	128±30.2	195±78.7	202±78.9	172±46.0	153±40.6	133±31.8	106±28.3	108±20.9

Tablo 5. Endotoksemili ve sağlıklı buzağılarda koagulasyon parametrelerindeki değişimler.

Parametreler/ Gruplar	Başlangıç 0. dk.	Uygulama Başlangıcından Sonra 1. saat	2. saat	4. saat	6. saat	8. saat	12. saat	18. saat	24. saat	36. saat	48. saat	72. saat	96. saat
PLT (103/mm3)													
1. Grup	380±40.0	336±53.3	182±31.3	253±44.1	277±42.1	293±48.8	237±48.1	270±74.8	172±8.9	317±92.3	270±65.2	195±41.4	394±128
2. Grup	471±106	420±58.4	322±32.6	398±74.1	461±86.9	385±29.0	358±42.9	469±61.9	376±59.7	492±83.1	434±106	490±51.3	355±70.9
Fibrinojen (mg/dL)													
1. Grup	323±65.6	392±98.1	369±97.9	280±53.6	226±52.9	274±56.2	365±61.9	379±63.0	396±51.4	--	--	--	--
2. Grup	463±83.7	320±94.0	368±90.8	450±119	503±138	457±79.6	421±103	543±112	274±80.8	--	--	--	--
AT III (%)													
1. Grup	93.0±3.48	86.2±3.17	83.2±4.85	90.6±4.93	89.4±2.48	88.4±2.54	86.4±2.11	88.8±6.72	90.6±9.45	--	--	--	--
2. Grup	95.8±17.3	88.3±19.0	73.5±10.9	103±19.9	70.3±8.09	114±18.1	74.8±14.0	98.0±21.9	84.2±2.79	--	--	--	--

mi oluşturulan diğer çalışmanın sonuçlarıyla benzerlik göstermiştir (Constable ve ark 1991, Coşkun ve Sen 2012).

Emme refleksinde azalma ve iştahsızlık 1. gruptaki buzağılarda LPS uygulamasını takiben belirgin şekilde azalmış, fakat 12. saatten sonra iştah düzelmiştir. Çalışma süresince takip edilen CRT, emme refleksi ve iştah, mukozal görünüm, ayakta durabilme kabiliyeti, mental durum ve dışkı şekli incelendiğinde 2. grup buzağılarına benzer klinik tablonun 8 ile 12. saat içerisinde olduğu gözlenmiştir. Endotokseminin seyri sırasında nabız zayıf-hızlı fakat düzenlidir.

Şiddetli endotokseminin klinik semptomları; depresyon, hipotermiyi takip eden hipertermi, kalp atışında azalmayı takip eden taşikardi, sistemik kan basıncında azalma, soğuk deri ve ekstremite, kapiller dolum zamanında uzama, kas zayıflığı ve yerde yatma olarak değerlendirilmiştir (Lohuis ve ark 1988, Gerros ve ark 1995, Constable 2007). Vücut ısısı endotokseminin erken döneminde yüksek, daha sonra normal veya normalin altında bir seyir gösterebilir. Neonatal buzağı, tay ve kuzularda, kolostrum yoksunluğu ve termoregülasyonun yetersizliği nedeniyle her zaman yüksek ateş oluşmayabilir (Mackay 1996, Constable 2007). Çalışmaya dahil edilen 1. gruptaki buzağılarda bireysel farklılık olmakla beraber 1 ve 3. saatler arasında kalp vurum sayısında ve solunum sayısında artışlar olurken, 6. saatten sonra başlangıç seviyelerine ulaşması, vücut ısısı 3. saatte pik seviyesine ulaşmış fakat 12. saatte başlangıç seviyelerine geriledi. Coşkun ve Şen (2008) buzağılara 0.1 µg/kg dozda LPS uygulamasını takiben vücut ısısı başta olmak üzere, mental durum, kalp ve solunum sayılarındaki değişimlerin 24 ile 36. saat sürdüğünü ifade etmişlerdir. Sunulan bu araştırmada endotoksemiyle ilişkili klinik bulguların 8 ile 12. saat gibi kısa sürmesi intravenöz izotonik NaCl sıvı uygulamasının etkili olabileceği düşünüldü.

Granülosit, monosit ve trombositlerin damar endotellerine yapışmasına bağlı olarak endotoksemide lökopeni gözlenmektedir. Bu durum endotoksin dozu ile ilişkilidir. Küçük dozlarda endotoksemi uygulaması geçici bir lökopeni fazına

Tablo 6. Endotoksemili ve sağlıklı buzağılarda dolaşımla ilişkili hemodinamik parametrelerdeki değişimler.

		Uygulama Başlangıcından Sonra											
Parametreler	Başlangıç												
Gruplar	0. dk.	1. saat	2. saat	4. saat	6. saat	8. saat	12. saat	18. saat	24. saat	36. saat	48. saat	72. .saat	96. saat
O2Sat													
1. Grup	93.3±1.49	87.8±5.93	91.2±1.50	92.6±2.42	95.8±1.07	96.4±1.21	91.2±1.02	91.4±2.11	93.4±1.91	93.5±1.55	93.0±3.62	92.8±1.74	91.6±1.29
2. Grup	95.8±1.35	92.2±1.58	94.8±1.85	95.7±0.99	90.5±2.78	93.8±1.43	91.8±2.63	93.2±1.64	91.6±3.59	93.2±2.20	92.0±1.69	94.8±1.24	95.3±0.99
Sistol													
1. Grup	130±6.45	125±4.50	125±2.50	111±1.65	105±6.90*	114±6.39	127±15.8	115±10.4	119±9.43	128±6.44	130±12.0	119±9.40	121±14.7
2. Grup	129±4.72	142±7.21	134±5.27	136±4.71	134±7.22	111±5.47	119±7.45	119±7.00	120±4.38	120±7.98	129±9.63	111±6.98	127±6.67
Mean													
1. Grup	90.0±2.92**	96.5±4.84	104±3.09*	83.8±5.41	86.4±6.28	95.4±5.59	79.0±6.36	91.2±10.0	85.2±8.11	100±5.28	99.6±10.4	84.8±10.4	93.4±11.0
2. Grup	105±3.07	109±5.11	93.7±1.87	101±3.35	105±7.75	84.8±3.60	86.8±4.12	92.2±4.70	91.0±4.39	85.8±6.66	93.8±9.52	81.7±4.87	90.5±4.51
Diyastol													
1. Grup	75.0±2.28	90.8±2.69	87.0±3.67*	66.8±4.15	63.2±8.11*	89.4±4.82*	66.8±9.95	77.2±11.4	70.0±7.94	82.4±5.48	82.0±10.2	69.2±11.3	75.6±10.5
2. Grup	82.8±4.15	91.7±8.27	73.5±3.15	80.3±5.22	92.5±8.51	72.8±4.78	69.5±4.19	78.0±4.20	73.0±5.09	76.8±8.51	70.3±5.68	64.3±4.34	70.5±3.37

neden olurken, bir sonraki fazda lökositozis gözlenir. Lökositozis muhtemelen kemik iliğinden olgunlaşmış lökositlerin dolaşıma salınmasıyla ilgilidir (Andersen 2003).

Coşkun ve Şen (2012) buzağılara 0.1 µg/kg dozda LPS uygulamasını takiben 1. ve 8. saatler arası lökopeni 18. saatten sonra lökositosiz geliştiğini ifade etmişlerdir. Sunulan bu çalışmada LPS infüzyonu yapılan tüm buzağılarda uygulama sonrası 1, 2, 4 ve 6. saattlerde şiddetli, 8. saatte ise daha az şiddetli lökopeni (beraberinde lenfopeni, monositopeni ve granülositopeni) gözlendi. Uygulama sonrası 12. saatten itibaren lökosit sayısı 2. grup ile benzerlik göstermiştir.

Lökosit parametrelerindeki değişimler Andersen (2003) ile uyumlu olmakla birlikte lökosit seviyesinin 12. saatten sonra normal seviyede kalmasıyla da Andersen (2003) ve Coşkun ve Şen (2008) in bulgularıyla uyuşmamıştır. Bunun muhtemel nedenin intarvenöz sıvı tedavisinin dolaşımı restöre etmesiyle birlikte mikrosirkülasyonunu da iyileştirerek LPS'nin dokular üzerindeki olumsuz etkisini azaltmasıyla ilişkili olabilir.

Endotokseminin akut fazında asid-baz dengesinde bozulmalar görülebilir. Pulmoner vazokonstriksiyon nedeniyle respiratorik asidozis ve sonra hiperlaktatemi gibi metabolik değişikliklerden dolayı buna eşlik eden bir metabolik asidozis gelişir (Anderson 2003, Constable 2007).

Endotoksemili atlarda gastrointestinal atoniye bağlı olarak gelişen hipokloremi ile ilişkili metabolik alkalozisin gelişebileceğide belirtilmektedir (Anderson 2003). Constable ve ark (1991) yapmış oldukları çalışmada deneysel 0.1 µg/kg dozda endotoksemi oluşturulan buzağılarda asit-baz dengesinde önemli değişiklikler meydana geldiği belirtilmiştir.

LPS uygulanan 1. grupta uygulama öncesi 7.39-7.41 olan kan pH'sının uygulama sonrası 1, 2, 4, 6 ve 8. saatler arasında 7.33-7.36 aralığında seyretmesi, LPS uygulamasına bağlı olarak buzağılarda hafif şiddette asidoz şekillendiğini göstermektedir. Kan pH'sındaki bu değişikliklerin istatistiksel önem arz etmemesinin gruplardaki hayvan sayısının az, bireysel farklılıkların fazla olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca 1. gruptaki buzağılardan elde edilen pH bulguların normal sınırlara yakın oranda seyir etmesi de izotonik NaCI solüsyon kullanımı ile ilişkili olabilir. Çünkü endotoksemi sonucu sirkülasyon bozukluğuna bağlı olarak dokularda oluşabilecek işeminin uygulanan sıvı tedavisi ile önlendiği düşünüldü.

Miyokardiyal hasarın belirlenmesinde kardiyak biyomarkırlar kullanılmaktadır. Bu biyomarkırlar; LDH, miyoglobin, kardiyak troponinler, CK, CK-MB veya izoformlarıdır. Son yıllarda yapılan araştırmalarda insanlarda CK-MB'nin kardiyak hasar için spesifik olmadığı ve bu nedenle myokardiyal hasarın belirlenmesinde güvenilir olmayacağı belirtilmiştir (Trevisanuto ve ark 2000, Distefano ve ark 2006). Kalp yetmezliği teşhisinde kullanılan bir diğer biyomarkır ise troponinlerdir (Apple 1999).

Kardiyak troponinlerin yapısı türler arasında birbirine oldukça yakın olduğu için (O'brien ve ark 1997), insan hekimliğinde kullanılan reagent veya test kitlerinin sığır (Güneş ve ark 2008), buzağı (Güneş ve ark 2005, Tunca ve ark 2008) ve kuzularda (Ekici ve Işik 2011, Tunca ve ark 2009, Güneş ve ark 2010) gelişen kalp hastalıklarının tanısında da diagnostik öneme sahip olduğu ortaya konulmuştur ve holstein ırkı buzağılarda yaptıkları araştırmada LPS uygulamasından sonra 1. grupta uygulama öncesine ve 2. gruba (İzotonik NaCl uygulanan grup) göre cTnI ve CK düzeylerinde 3.

saatte önemli artışlar görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu çalışmada LPS infüzyonu sonrası cTn-I seviyelerinde önemli bir artış belirlenmemesine rağmen 6. saatte elde edilen veriler sığırlar için referans sınırlar olarak bildirilen cTn-I seviyesinin (<0,04 ng/mL) üzerinde olduğu ve bu yüzden de endotoksemi sonucu buzağılarda kardiyak hasarın gelişebileceği söylenebilir (Tablo 4). Fakat CK ve CK-MB seviyeleri 1. grupta dalgalı bir seyir izlemesine rağmen normal referans sınırlar içerisinde kalmış ve gruplar arasında her hangi bir fark tespit edilmemiştir. Bu sonuç Trevisanuto ve ark (2000) ile Distefano ve ark (2006)'nın da belirttiği gibi kardiyak hasarın belirlenmesinde CK ve CK-MB parametrelerinin güvenilir olmadığını göstermiştir.

Neoplazi, sepsis, şok ve pankreatitis gibi çeşitli hastalıklarda hemostatik bozukluk sonucu disseminant intravasküler kougulasyon gözlenir. Özellikle septisemi, DIC ile özdeşleştirilen en yaygın klinik bozukluktur. Hemen hemen bütün mikroorganizmalar DIC'e sebep olmakla birlikte, söz konusu sendromun gelişmesinde en sık bakteriyel enfeksiyonlar rol oynamaktadır.

Thomson ve ark (1974) sığırlarda 20 µg/kg doz da intravenöz uygulanan endotoksini takiben plazma fibrinojen konsantrasyonunun ilk saatlerde azalma 12. saatten sonra artarak başlangıç seviyesine döndüğü belirtilmiştir. Septik şoklu hastalarda ATIII düzeyini azaldığı ve ATIII ile fibrinojen düzeylerinin deneysel endotoksemide önce düştüğü devamında normal değerlere yükseldiği ifade edilmiştir Irmak ve ark (2006) septik şok şüpheli buzağılarda koagulasyon profilini değerlendirdiklerinde fibrinojende önemli bir artış tespit etmişlerdir. Çöl ve Durgun (2004) tavşanlarda oluşturdukları endotoksemide APTT, PT seviyesinde önemli artış ve fibrinojen seviyesinde ise önemli azalmalar olduğunu belirtmişlerdir. Coşkun ve Şen (2012)'nin buzağılarda LPS infüzyonu sonrasında fibrinojen seviyesi 30. dakikadan 6. saate kadar düşüş gösterirken 12. saatten sonra başlangıç seviyesine doğru yükseldiği tespit edilmiştir. Çalışmamızda 1. grupta PLT, AT ve fibrinojen seviyelerinde 1. saatten itibaren azalmalar gözlenmiş ancak bu azalmalar istatiksel olarak önemsizdi. PLT sayısı 2. saatte en düşük seviyesine ulaşmış (180 adet/mm^3) ancak 2. grupla arasında fark tespit edilememiştir (Tablo 5).

Hemodinamik monitörizasyon, kardiyorespiratuar performans hakkında bilgi edinilmesini, dolaşım sistemi ile ilgili bozuklukların hemen fark edilip tedavinin başlanabilmesini ve tedavinin izlenebilmesini sağlar. Hemodinamik monitörizasyon vital bulgular gibi temel klinik değerlendirmeyle başlayıp, elektrokardiyografi, kan gazları gibi laboratuvar tetkiklerini de içeren geniş bir yelpazeyi kapsar (Marik 1999). Sunulan bu araştırmada Birinci grupta monitörize edilen buzağılarda O_2 saturasyonu birinci saatte hafif düşme gösterip sonraki saatlerde başlangıç seviyelerinde devam etmiştir.

Sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncındaki değişimler 1. grup buzağılarda dalgalanmalı seyir gözlenmiş, fakat sistolik basıncınca 6. saatte, distolik basıncada 2, 6 ve 8. saatlerinde ve ortalama arteriyal basıncında ise 2. saatlerinde kontrole kıyasla istatistiki fark gözlendi. Monitörizasyonla ilgili bulguların normalleşme süreci 12-18. saat içerisinde tespit edilmiştir (Tablo 6). Hemodinamik parametrelerdeki hızlı normalleşmenin nedeni olarak uygulanan sıvının kan basıncını arttırmasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Öneriler

Sonuç olarak araştırmamızda 1 µg/kg LPS (0111:B4) ile birlikte %0.9 NaCI solüsyonun uygulanmasıyla endotoksemiyle ilişkili klinik ve laboratuvar anormalliklerin etki süresinin 8-12 saat gibi kısa sürmesi erken dönemde izotonik NaCl solüsyonun hafif endotoksemin tedavisinde kullanılmasının faydalı olacağı kanısına varılmıştır.

Teşekkür

Bu çalışma Deneysel Endotoksemi Oluşturulan Buzağılarda Sıvı Tedavisinin Hemodinamik Parametreler Üzerine Etkisi adlı tezden özetlenmiştir. TUBİTAK (Proje no:112O396) tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar

Andersen HP, 2003. Bovine endotoxicosis - some aspects of relevance to production diseases a review. Acta Vet Scand, Suppl 98, 141-155.

Apple FS, 1999. Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB. Clin Chim Acta, 284, 151-159.

Biniek K, Szuster-Ciesielka A, Kaminska T, Konracki M, Witek M, Kandefer-Szerszen M, 1998. Tumor necrosis factor and interferon activity in the circulation of calves after reated injection low doses of lipopolisacharide. Vet Immunol Immunopathol, 62, 297-307.

Constable PD, 2007. General Medicine. Veterinary Medicine, Ed: Radostits OM, 10th edition, Salinders, USA, pp: 51-58.

Constable PD, Schmall LM, Muir WW, Hoffsis GF, 1991. Respiratory, renal, hematologic, and serum biochemical effects of hypertonic saline solution in endotoxemic calves. Am J Vet Res, 52, 990-997.

Constable PD, Thomas W, Ahmed FA, Tessa SM, Sen I, Nouri M, 2006. Abomasal pH and emptying rate in the calf and dairy cow and the effect of commonly administered therapeutic agents. WBC Nice, France.

Coskun A, Sen I, 2008. The importance in clinical diagnosis of acute phase protein in calves with experimentally lipopolisaccharide (E. coli) induced endotoxemia XXV. Jubilee World Buiatri Congress, Budapeşte, Magyar.

Coşkun A, Şen İ, 2012. Haematological, biochemical and coagulation changes in calves with endotoxemia. Agric J, 7,

37-41.

Çöl R, Durgun Z, 2004. Tavşanlarda endotoksin ile oluşturulan dissemine intravasküler koagulasyon üzerine vitamin e ve prednisolon'un etkileri. Eurasian J Vet Sci, 20, 29-38.

Distefano G, Sciacca P, Mattia C, Betta P, Falsaperla R, Romeo MG, Amato M, 2006. Troponin I as a biomarker of cardiac injury in neonates with idiopathic respiratory distress. Am J Perinatol, 23, 229-32.

Ekici OD, Isık N, 2011. Investigation of the cardiotoxicity of imidocarb in lambs. Revue Med Vet, 162, 40-44.

Elmas M, Yazar E, Uney K, Karabacak A, 2006. Influence of escherichia coli endotoxin-ınduced endotoxaemia on the pharmacokinetics of enrofloxacin after ıntravenous administration in rabbits. J Vet Med A, 53, 410-414.

Elmas M, Yazar E, Uney K, Karabacak A, 2006. Pharmacokinetics of flunixin after intravenous administration in healthy and endotoxaemic rabbits. Vet Res Commun, 30, 73-81.

Fecteau G, Van Metre DC, Pare J, Smith BP, Higgins R, Holmberg CA, Jang S, Guterbock W, 1997. Use of clinical sepsis score for predicting bacteremia in neonatal dairy calves on a calf rearing farm. Can Vet J, 38, 101-104.

Fışgın NT, 2004. Sepsis. OMÜ Tıp Derg, 21, 100-109.

Fink MP, 1990. Heard SO. Laboratory models of sepsis and septic shock. J Surg Res, 49, 186-196.

Garrido AG, Figueiredo LFP, Silva MR, 2004. Experimental models of sepsis and septic shock: An overview. Acta Cir Bras, 19, 82-86.

Gerros TC, Semrad SD, Proctor RA, 1995. Alterations in clinical, hematological and metabollic variables in bovine neonatal endotoxemia. Can J Vet Res, 59, 34-39.

Günes V, Erdoğan HM, Citil M, Ozcan K, 2005. Assay of cardiac troponins in the diagnosis of myocardial degeneration due to foot-and mouth disease in a calf. Ve Rec, 156, 714-715.

Güneş V, Atalan G, Çitil M, Erdoğan HM, 2008. Use of cardiac troponin kits fort he qualitative determination of myocardial cell damage due to traumatic reticuloperitonitis in cattle. Vet Rec, 162, 514-517.

Irmak K, Sen I, Cöl R, Birdane FM, Güzelbektes H, Civelek T, Yılmaz A, Turgut K, 2006. The evaluation of coagulation profiles in calves with suspected septic shock. Vet Res Commun, 30, 497-503.

Jacopsen S, Niewold TA, Halling-Thomsen M, Nanni S, Olsen E, Lindegaard C, Andersen PH, 2005. Serum amyloid A isoforms in serum and synovial fluid in horses with lipopolysaccharide-induced arthritis. Vet Immunol Immunopathol, 110, 325-330.

Jacopsen S, Toelboell T, Andersen PH, 2005. Dose dependency and inidividial variability in salacted clinical response after sistemic lipopolysaccharide challenge in cattle. Vet Res, 36, 167-178.

Levi M, de Jonge E, Van der Poll T, Ten CH, 2000. Novel approaches to the management of disseminated intravascular coagulation. Crit Care Med, 28, 20-24.

Levi M, Van der Poll T, Ten CH, van Deventer SJH, 1997. The cytokine-mediated imbalance between coagulationt and anticoagulant mechanisms in sepssis and endotoxemia. Eur J Clin Invest, 27, 3-9.

Lohuis JACM, Verheijden YHM, Burvenich C, Van Miert, AS, 1988. Pathophysiological effects of endotoxins in ruminants. Changes in body temparature and reticulo-rumen motility and the effect of repeated administration. Vet Quart, 10, 109-116.

Mackay RJ, 1996. Endotoxemia, in: Large Animal Internal Medicine, Ed: Thomson B, Mosby. Miisouri, USA, pp: 733-741.

Marik PE, 1999. Pulmonary artery catheterization and esophageal doppler monitoring in the ICU. Chest, 116, 1085-1091.

O'brien PJ, Dameron GW, Beck ML, Kang YJ, Erickson BK, Di Battista T H, Miller KE, Jackson KN, Mittelstadt S, 1997. Cardiac troponin T is a sensitive, specific biomarker of cardiac injury in laboratory animals. Lab Anim Sci, 47, 486-495.

Riedermann NC, Guo RF, 2003. Ward PA. The enigma of sepsis. J Clin Invest, 112, 460-467.

Templeton CB, Bottoms GD, Fesler JF, Turek JJ, 1988. Hemodynamics, plasma eicosanoid concentrations, and plasma bichemical cahnges in calves given multiple injections of Escherchia coli endotoksin. Am J Vet Res, 49, 90-95.

Templeton CB, Bottoms GD, Fesler JF, Turek JJ, 1988. Hemodynamics, plasma eicosanoid concentrations, and plasma bichemical cahnges in calves given multiple injections of Escherchia coli endotoksin. Am J Vet Res, 49, 90-95.

Thomson GM, McSherry BJ, Valli VE, 1974. Endotoxin Induced Disseminated Intravascular Coagulation in Cattle. Can J comp Med, 38, 457-466.

Trevisanuto D, Zaninotto M, Altinier S, Plebani M, Zanardo V, 2000. High serum cardiac troponin T concentrations in preterm infants with respiratory distress syndrome, Acta Paediatr, 89, 1134-1136.

Tunca R, Erdoğan, HM, Sözmen M, Çitil M, Devrim AK, Erginsoy S, Uzlu E, 2009. Evaluation of cardiac troponin ı and ınducible nitric oxide synthase expressions in lambs with white muscle disease. Turk J Vet Anim Sci, 33, 53-59.

Tunca R, Sözmen M, Erdoğan HM, Çitil M, Özen H, Gökçe E, 2008. Determination of cardiac troponin I in the blood and heart of calves with foot-and-mouth disease. J Vet Diagn Invest, 20, 598-605.