



RESEARCH ARTICLE

Deneysel endotoksemi oluşturulan buzağlarda sıvı tedavisinin hemodinamik parametreler üzerine etkisi

Enes Akyüz¹, Alparslan Coşkun², İsmail Şen^{3*}

¹Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Kars,

²Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Sivas,

³Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Konya, Türkiye

Geliş: 21.06.2016, Kabul: 11.08.2016

*ismailsen@selcuk.edu.tr

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

Öz

Amaç: Endotoksin, gram negatif sepsisin önemli bir mediatörü olarak bilinmektedir. Endotoksemi neonatal buzağlarda yüksek mortalite ile ilişkilidir. Bu nedenle buzağlarda endotoksemi ile ilişkili ölüm oranını azaltmak için güvenilir ve etkili tedavi gerekmektedir. Bu projenin temel amacı endotoksemili buzağlarda 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 çalışmada buzağlar 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); buzağlara sadece %0.9 NaCl (50 mL/30 dk, IV) verildi. Buzağlardan 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 normaleştiği görüldü.

Öneri: Sonuç olarak neonatal buzağlarda izotonik NaCl solüsyonunun endotoksemisinin tedavisinde kullanılmasının faydalı olabileceği kanısına varıldı.

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

Abstract

Aim: Endotoxin 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 lypopp-lisaccharide (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.

Hücresinin 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 buzağlarda 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 buzağlarda 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 laboratuvar hayvan türlerine göre LPS'nin etkilerine karşı daha duyarlı olduğu ve düşük dozlardaki LPS'nin dahi ciddi etkiler oluşturabileceği bildirilmiştir (Jacobsen ve ark 2005).

Deneyisel araştırmalarda hayvanlarda sepsis/endotoksemi-yi 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 buzağlarda izotonik NaCl'in 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 buzağlar 3 gün gözlem altında tutularak rutin klinik ve hematolojik muayeneleri yapıldı.

Muayeneler sonucu sağlıklı olduklarına karar verilen buzağlar araştırmaya dahil edildi. Deneme öncesi buzağlar sabah-akşam olmak üzere süt ikamesi (60 mL/kg) ile beslendi. Ayrıca buzağlara adlibitum su sağlandı. Buzağlar 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 buzağlar 12 saat aç bırakıldı. Endotoksemi oluşturmak için buzağlara 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. Buzağlarda 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 buzağlar sürekli olarak gözlemlendi ve her kan alımı zamanı ile birlikte aynı anda klinik muayeneleri de yapıldı. Klinik muayene için buzağların 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 (SpO₂) bulguları tespit edildi.

Kan örneklerinin alınması

Araştırmaya dahil olan gruplardan LPS infüzyonu öncesi 0. dakika ve LPS infüzyonunu 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 (PvCO₂), parsiyal venöz oksijen basıncı (PvO₂), total karbondioksit basıncı (TCO₂), bikarbonat (HCO₃ std), baz açığı (BE), O₂ 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 santrifüj ile 10 dakika santrifüj edilerek serumlar çıkarıldı. Serum ve plazmalar analizler yapılabilmeye 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.

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

Kan gazı ve hemogram bulguları

Tablo 1. Endotoksemili ve sağlıklı buzağularda klinik parametrelerdeki değişimler.

Parametre/saat	Uygulama Başlangıcından Sonra												
	Başlangıç	0.dk	1. saat	2. saat	4. saat	6. saat	8. saat	12. saat	18. saat	24. saat	36. saat	48. saat	72. 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 buzağlarda hemogram parametrelerindeki değişimler.

Parametre/saat	Uygulama Başlangıcından Sonra												
	Başlangıç	0.dk	1. saat	2. saat	4. saat	6. saat	8. saat	12. saat	18. saat	24. saat	36. saat	48. saat	72. saat
WBC (m/mm³)													
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/mm³)													
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/mm³)													
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/mm³)													
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 (10⁶/mm³)													
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 buzağların kan gazları parametrelerinde dalgalanmalar gözlemlendi, fakat istatistiksel bir fark belirlenmedi. Birinci gruptaki buzağlarda laktat seviyesi uygulama öncesine göre uygulama sonrası 1. saat ve sonrasında önemli oranda ($P<0.05$) artarken, 2. grupta değişmedi (Tablo 3).

Biyokimyasal ve koagülasyon 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 buzağlardaki trombosit, fibrinojen ve AT-III düzeylerinde değişimler Tablo 5'de belirtildi.

Birinci grup buzağlarda trombosit, fibrinojen ve AT-III düzeylerinde bireysel değişimler gözlenmesine rağmen, istatistiksel fark belirlenmedi (Tablo 5).

Monitörizasyon bulguları

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



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

Parametre/Saat	Uygulama Başlangıcından Sonra												
	Başlangıç	0.dk	1. saat	2. saat	4. saat	6. saat	8. saat	12. saat	18. saat	24. saat	36. saat	48. saat	72. 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
PCO₂ (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
PO₂ (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
HCO₃ (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
BEeef (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
SO₂ (%)													
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 buzağularda dalgalanmalı seyir gözlenmiş, fakat sistolik basıncında 6. saatte, distolik basıncında 2, 6 ve 8. saatlerinde ve ortalama arteriyel basıncında ise 2. saatlerinde kontrole kıyasla istatistiksel fark gözlemlendi.

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

Tartışma

Akut endotoksemisinin klinik bulguları çoğu nonspesifik toksemisinin bulguları ile benzerlik gösterir. Depresyon, anoreksi

ve kas zayıflığı akut endotoksemide yaygın olarak gözlenir. Buzağular istekli emmez veya emme refleksine sahip değildir ve hafif ishal de oluşabilir (Mackay 1996, Constable 2007). Endotoksemisinin 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 buzağularda 1 µg/kg dozda LPS'nin uygulanmasıyla buzağularda oluşan klinik görünüm (emme refleksi, ayakta durabilmesi, mukoza görünümü, dışkı şekli, vücut ısısı, kalp vuruş sayısı, solunum sayısı ve kapiller tekrar dolma zamanı değerlerindeki anormallikler) buzağularda endotoksemisinin oluştuğu düşünülmüştür (Tablo 1). Birinci grupta gözlenen endotoksemiyle ilişkili klinik bulguların deneysel endotokse-





Tablo 4. Endotoksemili ve sağlıklı buzağlarda kardiyak parametrelerdeki değişimler.

Parametreler/ Gruplar	Başlangıç	Uygulama Başlangıcından Sonra						
		0. dk.	2. saat	6. saat	12. saat	24. saat	48. saat	72. 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 buzağlarda koagülasyon parametrelerindeki değişimler.

Parametreler/ Gruplar	Başlangıç	Uygulama Başlangıcından Sonra											
		0. dk.	1. saat	2. saat	4. saat	6. saat	8. saat	12. saat	18. saat	24. saat	36. saat	48. saat	72. saat
PLT (103/mm ³)													
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 buzağlarda 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 buzağlarına benzer klinik tablonun 8 ile 12. saat içerisinde olduğu gözlenmiştir. Endotokseminin seyri sırasında nabız zayıf-hızlı fakat düzenlidir.

Şiddetli endotoksemimin klinik semptomları; depresyon, hipotermiyi takip eden hipertermi, kalp atışında azalmayı takip eden taşikardi, sistemik kan basıncında azalma, soğuk deri ve ekstremitelerde, kapiller dolun zamanında uzama, kas zayıflığı ve yerde yatma olarak değerlendirilmiştir (Lohuis ve ark 1988, Gerros ve ark 1995, Constable 2007). Vücut ısısı endotoksemimin 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 oluşmayaabilir (Mackay 1996, Constable 2007). Çalışmaya dahil edilen 1. gruptaki buzağlarda bireysel farklılık olmakla beraber 1 ve 3. saatler arasında kalp vuruş 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) buzağlara 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 çalışmada 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 buzağularda dolaşımla ilişkili hemodinamik parametrelerdeki değişimler.

Parametreler	Uygulama Başlangıcından Sonra												
	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
Diastol													
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) buzağulara 0.1 µg/kg dozda LPS uygulamasını takiben 1. ve 8. saatler arası lökopeni 18. saatten sonra lökositosis geliştiğini ifade etmişlerdir. Sunulan bu çalışmada LPS infüzyonu yapılan tüm buzağularda uygulama sonrası 1, 2, 4 ve 6. saatlerde şiddetli, 8. saatte ise daha az şiddetli lökopeni (beraberinde lenfopeni, monositopeni ve granülozitopeni) gözlemlendi. 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 uyum sağlamıştır. 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 gelişebileceği belirtilmektedir (Anderson 2003). Constable ve ark (1991) yapmış oldukları çalışmada deneysel 0.1 µg/kg dozda endotoksemi oluşturulan buzağularda 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 buzağularda 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 buzağulardan elde edilen pH bulgularının normal sınırlara yakın oranda seyir etmesi de izotonik NaCl solüsyon kullanımı ile ilişkili olabilir. Çünkü endotoksemi sonucu sirkülasyon bozukluğuna bağlı olarak dokularda oluşabilecek işeminin uygulanan sıvı tedavisi ile önlenildiği düşünüldü.

Miyokardiyal hasarın belirlenmesinde kardiyak biyomarkırlar kullanılmaktadır. Bu biyomarkırlar; LDH, miyogloblin, kardiyak troponinler, CK, CK-MB veya izoformlarıdır. Son yıllarda yapılan araştırmalarda insanlarda CK-MB'nin kardiyak hasar için spesifik olmadığı ve bu nedenle miyokardiyal hasarın belirlenmesinde güvenilir olmayacağı belirtilmiştir (Trevisanuto ve ark 2000, Distefano ve ark 2006). Kalp yetmezliği teşhisinde kullanılan bir diğer biyomarkır ise tropoinlerdir (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 Işık 2011, Tunca ve ark 2009, Güneş ve ark 2010) gelişen kalp hastalıklarının tanısında da diagnostik öneme sahip olduğu ortaya konulmuştur ve holstein ırkı buzağularda 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 buzağlarda 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 buzağlarda koagülasyon 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 buzağlarda 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 istatistiksel olarak önemsizdi. PLT sayısı 2. saatte en düşük seviyesine ulaşmış (180 adet/mm³) ancak 2. grupta 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 değerlendirmeye başlayıp, elektrokardiyografi, kan gazları gibi laboratuvar tetkiklerini de içeren geniş bir yelpazeyi kapsar (Marik 1999). Sunulan bu çalışmada Birinci grupta monitörize edilen buzağlarda O₂ saturasyonu birinci saatte hafif düşme gösterip sonraki saatlerde başlangıç seviyelerinde devam etmiştir.

Sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncındaki değişimler 1. grup buzağlarda dalgalanmalı seyir gözlenmiş, fakat sistolik basıncınca 6. saatte, distolik basıncada 2, 6 ve 8. saatlerinde ve ortalama arteriyal basıncında ise 2. saatlerinde kontrole kıyasla istatistiksel fark gözlemlendi. 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 NaCl 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 Buzağlarda Sıvı Tedavisinin Hemodinamik Parametreler Üzerine Etkisi adlı tezden özetlenmiştir. TUBİTAK (Proje no:1120396) tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar

- Andersen HP, 2003. Bovine endotoxemia - 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 lipopolisaccharide. *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 koagülasyon 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-induced endotoxaemia on the pharmacokinetics of enrofloxacin after intravenous 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 metabolic variables in bovine neonatal endotoxaemia. *Can J Vet Res*, 59, 34-39.
- Günes V, Erdoğan HM, Çitil M, Özcan 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 for the qualitative determination of myocardial cell damage due to traumatic reticuloperitonitis in cattle. *Vet Rec*, 162, 514-517.
- Irmak K, Sen I, Çöl 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.
- Jacobsen 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.
- Jacobsen S, Toelboell T, Andersen PH, 2005. Dose dependency and individual variability in selected clinical response after systemic 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 coagulation and anticoagulant mechanisms in sepsis and endotoxaemia. *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 temperature and reticulo-rumen motility and the effect of repeated administration. *Vet Quart*, 10, 109-116.
- Mackay RJ, 1996. Endotoxaemia, in: *Large Animal Internal Medicine*, Ed: Thomson B, Mosby. Missouri, 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 biochemical changes in calves given multiple injections of *Escherichia coli* endotoxin. *Am J Vet Res*, 49, 90-95.
- Templeton CB, Bottoms GD, Fesler JF, Turek JJ, 1988. Hemodynamics, plasma eicosanoid concentrations, and plasma biochemical changes in calves given multiple injections of *Escherichia coli* endotoxin. *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 I and inducible 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.

