

ENDOTOKSEMİLİ KÖPEKLERDE İZOTONİK, HİPERTONİK VE HİPERTONİK+İZOTONİK SODYUM KLORÜR SOLÜSYONLARININ ETKİLERİ

Hasan BATMAZ*

ÖZET

Bu çalışmada, deneysel endotoksemi oluşturulan 15 köpekte izotonik sodyum klorür - % 0.9 (ISS), hipertonic sodyum klorür - % 7.2 (HSS) ve HSS+ISS solüsyonlarının etkileri karşılaştırıldı. Endotoksemi oluşturmak için köpeklere E. coli lipopolysaccarid (E. coli 055: B5 - Difco)'i 0.3 mg/kg dozunda i.v. yolla verildi. Endotoksemi oluşturulduktan sonra, birinci ve ikinci grup köpeklere sırasıyla ISS (32 ml/kg, n=5), HSS (4 ml/kg, n=5) verildi. III. grupta HSS (4 ml/kg, n=5) verildikten sonra 75. dakikada 15 ml/kg ISS i.v. yolla uygulandı. Tüm köpekler deneme öncesi, endotoksemi oluştuğunda, sıvı verildikten sonraki 5. ve 30. dak., 2., 6. ve 24. saatlerde bazı parametreler yönünden muayene edildi. Muayene edilen parametreler beden sıcaklığı, kalp ve solunum frekansı, kapiller dolma zamanı, periferel nabız kalitesi, hematokrit, hemoglobin, eritrosit, OAH, OAHb, OAHbK, total lökosit, trombosit ve serumda total protein, Na ve Cl miktarları idi. Ayrıca hematokrit ve hemoglobin değerlerinden plasma volümü hesaplandı.

Bütün gruplarda solüsyonlar verildikten sonra plasma volümünde artış, kapiller dolma zamanı ve periferel nabız kalitesinde düzelme görüldü. Diğer iki grupla karşılaştırıldığında, HSS + ISS grubunda denemenin 2. ve 6. saatlerde istatistiki düzeyde olmamakla birlikte plasma volümünün arttığı, periferel nabız kalitesinin düzelmesi ile birlikte kapiller dolma zamanının kısaldığı (P < 0.01) saptandı. HSS + ISS grubunda HSS ve ISS verilmesinden sonra Na konsantrasyonunda (P < 0.001) artış gözlemlendi. HSS (P < 0.01) ve

* Doç. Dr.; U.Ü. Vet. Fak. içHastalıkları Anabilim Dalı, Bursa-Türkiye.

HSS+ISS ($P < 0.05$) gruplarında HSS verilmesinden sonra Cl konsantrasyonu arttı. Fakat hipernatremiye ait yan etki görülmedi.

ISS'ye göre 1/8 oranında uygulanan HSS'nin ISS'ye benzer etki gösterdiği saptandı. Sonuç olarak, endotoksemi olaylarında HSS'nin plazma volümünü ve doku perfüzyonunu düzenlemek için ilk anda kullanılabileceği gözlemlendi. HSS'nin etkisinin uzun süreli olabilmesi için idame olarak izotonik kristaloid sıvıların verilebileceği görüldü.

Anahtar kelimeler: Endotoksemi, hipertonic sodyum klorür, köpek.

SUMMARY

Effects of Isotonic, Hypertonic and Hypertonic+Isotonic Sodium Chloride Solutions in Dogs with Edotoxemia

In this study, effects of isotonic saline solution (ISS-0.9 %), hypertonic saline solution (HSS-7.2 %) and HSS+ISS were compared in 15 dogs with endotoxemia, which had been formed experimentally. E. coli typhopolysaccarid (E. coli 055: B5-Difco) was given i.v. at a dose of 0.3 mg/kg in order to induce endotoxemia. After endotoxemia induced, first and second group of dogs received ISS (32 mg/kg, n=5), HSS (4 ml/kg, n=5), respectively. In third group, ISS (15 ml/kg) was given at 75th minutes following HSS (4 ml/kg, n=5) administration. All dogs were examined for some parameters before experiment, just after being formed endotoxemia, and at 5th and 30th minutes, and 2nd, 6th and 24th hours during fluid therapy. Parameters examined were temperature, heart and respiration rate, capillary filling time (CFT), quality of peripheral pulsation, hematocrit, hemoglobin, erythrocyte, MCV, MCH, MCHC, total leucocyte, thrombocyte, serum total protein, Na and Cl levels. In addition, plasma volume was also calculated using hematocrit and hemoglobin values.

After administration of the solutions in all the groups, increasing in plasma volume, and improvement of the CFT and quality of peripheral pulsation were observed. When compared with the other two groups, increasing in plasma volume, and shortening in CFT together with improvement of peripheral pulsation quality ($P < 0.01$) were determined in the HSS+ISS group at the 2nd and 6th hours of the trial. After HSS and ISS administration in HSS +ISS group, increasing in Na concentration was determined ($P < 0.001$). Cl concentration increased following HSS administration in HSS ($P < 0.01$) and HSS+ISS ($P < 0.05$) groups. However, adverse, effect of hypernatremi was not seen.

It was determined that administration of HSS at 1/8 rate of that of ISS showed similar effect to that of ISS. Finally, it was observed that HSS would be firstly used alone in order to regulate plasma volume and tissue perfusion in

endotoxemia cases. In addition, it was also seen that isotonic crystalloid fluids could be used to maintain the effect of HSS.

Key words: Endotoxemia, hypertonic saline solution, dog.

GİRİŞ

Colibasillosis, neonatal septisemi, pneumonie, akut coliform mastitis, toksik metritis, septisemi gibi hastalıklarda sıklıkla meydana gelen endotoksik şok¹, bakterilerin endotoksinleri sonucu venöz sahadaki kanın duraksamasına bağlı olarak dolaşımdaki etkin kan volümünün azalması, plasma volümünün düşmesi ve doku perfüzyonunun yetersizliği ile karakterizedir¹⁻³. Doku perfüzyonundaki azalmanın sürdürülmesi ya da yetersiz besin sonucu doku metabolizması, fonksiyonu ve yapısındaki çeşitli bozuklukların subselluler, selluler ve hatta sistemik düzeyde oluştuğu bildirilmektedir². Endotoksinler damar endotel hücreleri, makrofajlar, nötrofiller, lenfositler gibi bazı hücreleri etkileyerek bu hücrelerden endojen mediatörlerin salınmasına yol açarlar^{4,5,6}. Endojen mediatörler myokardiuma etkileriyle myokardial depresyon ve dilatasyona; vaskuler sisteme etkileriyle vasodilatasyon, vasokonstriksiyon, dolaşım ve endotel bozukluğa yol açarak kardiovaskuler yetmezliğe neden olurlar. Ayrıca pankreas gibi dokulardan myokardiumu deprese eden leucin, catapsin gibi myokardial depresant faktörler de salınmaktadır. Bu olaylar sonucu oluşan kalp debisinin düşüklüğü, hipotansiyon ve kan akımının kötü dağılımıyla karakterize kardiovaskuler yetmezliğin birçok organa yeteri kadar kan sağlanamamasına neden olarak ölüme zemin hazırladığı kabul edilmektedir^{5,7,8,9}. Dolayısıyla, endotoksemik şoku meydana getiren etkene yönelik sağaltımın yanında, günümüzde şok için kabul edilen sağaltım organ perfüzyonunun sürdürülmesi için plasma volümünün artırılmasına yöneliktir^{1,2,6}.

Hipotansiyon ile seyreden endotoksik şokun sağaltımında kristaloid izotonik sıvılar en yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tip sıvıların ancak 1/4'ünün dolaşımda kalması, büyük hacimlerde verilme zorunluluğu ve bunun sonucu akciğer ödemi gibi önemli komplikasyonlara yol açtığı bildirilmektedir^{1,6,7,10}. Aynı amaç için kullanılan diğer bir sıvı tipi ise molekül ağırlığı yüksek olan kolloid sıvılardır. Fakat bu sıvıların fiatlarının oldukça yüksek olmasının yanında koagülopati, akciğer ödemi ve kalسيوم konsantrasyonunda azalma gibi dezavantajları olduğu belirtilmiştir^{1,6,7,11}.

Hipertonik sodyum klorür solüsyon (HSS)'lerinin hipovolemi ile seyreden şokların sağaltımında uzun yıllardan beri kullanıldığı ve birçok türde yararlı hemodinamik etkiler meydana getirdiği bildirilmiştir^{2,10-13}. HSS'in en yaygın olarak % 7-75'lik solüsyonlarının tercih edildiği belirtilmektedir^{7,10,11,14}. Bu tip solüsyonlar asid (pH 5-6) özellikle ve yüksek osmolariteli (2400 mOsm) olup, buna karşın % 0.9'luk NaCl sol. da asidik (pH 5-6) karakterde olmasına rağmen,

normal osmolariteye (308 mOsm) sahiptir¹¹. HSS'in yaşama oranında artışa neden olan yararları üç mekanizma ile açıklanmaktadır.

1- İçerdiği yüksek Na miktarının ekstravasküler kompartımandan vasküler kompartımana sıvı çekerek plazma volümündeki açığı kapattığı kabul edilmiştir^{7,11,15}. Hatta, HSS'ların 1 ml'sinin yaklaşık 3 ml sıvı sağladığı ileri sürülmüştür¹. Vasküler kompartımana çekilen sıvının 30-60 dakika kadar kısa sürdüğü^{7,16,17} ve bunun kalp debisi, iç organların oksijen salınımı ve tüketiminde artışla sonuçlandığı belirtilmiştir^{6,14,16,18}.

2- HSS'in direkt etkileri olarak isimlendirilen etkileri kalp debisi, çalışma gücü ve arteriel basınçta artma, prekapiller dilatasyon ve sistemik vasküler direncin azalmasına neden olmaktadır^{6,11,12,13,15,16,18}.

3- HSS'ların pulmoner reseptörleri uyardığı ve impulsun N. vagus yoluyla beyne ulaştığı kabul edilmektedir. Kanın deri ve kaslardan iç organlara yönelişi sonucu efferent sinirler, uyarıları damar ve organlara taşımaktadırlar. Pulmoner refleksi arkı olarak isimlendirilen bu mekanizmanın en zayıf role sahip olduğu bildirilmiştir. Buna karşın, son yıllarda bozulmamış pulmoner innervasyonun görevini yapması için HSS'in gerekli olmadığı da ileri sürülmüştür^{11,13,18}.

HSS'ların hipovolemi ile seyreden septik, endotoksik, hemorajik şokların sağaltımında ve kafa traumalarında endikasyonu olduğu bildirilmiştir^{10,11,19}. % 7-7.5'lik NaCl sol.u 4 ml/Kg dozunda güvenli ve etkili olarak küçük hacimde kullanılmaktadır^{6,7,11,17}. Muir ve Sally¹⁷ hipovolemik kedilerde i.v. kullanılan % 0.9 NaCl sol.'un hemodinamik bozuklukları düzeltmediğini; aynı hacimde verilen % 7.5 NaCl sol.un arteriyel kan basıncını, aortik kan akışını ve kalp kontraktilesini hızlıca düzelttiğini, total periferal vasküler direnci azalttığını saptamışlardır. Dupe ve ark.²⁰ da HSS'in küçük volümleri ile sağaltılan hayvanların izotonik sıvıların (ISS) büyük volümleri ile sağaltılanlardan daha iyi yanıt gösterdiğini izlemişlerdir. HSS'in endotoksemik buzağılarda 4 dakikadan daha fazla süre verilmesiyle güvenli olarak kullanıldığı, hızlı, yararlı etkileri ve pulmoner ödem oluşumunu azaltma özelliklerinden dolayı^{6,16,18} septisemik hayvanların sağaltımlarının başlangıcında faydalı oldukları gözlenmiştir²¹. White²² ta HSS'unun normovolemik buzağılarda güvenle kullanıldığını saptamıştır.

HSS'ların şiddetli dehidrasyon, hiperosmolar ve şiddetli hipernatremi durumlarında kontraendike olduğu belirtilmiştir¹¹. Bu solüsyonların damar içi kullanıldıklarında herhangi bir zararları olmadığı; ancak, doku nekrosisi meydana getireceğinden perivasküler enjeksiyondan kaçınılması gerektiği bildirilmiştir. Yine, bu tip solüsyonların 3-10 dakikadan daha kısa verildiklerinde vasodilatasyon, kardiovasküler kollaps ve ölüme neden olacağı, küçük venlere hızlı verildiğinde hemoliz ve hemoglobinuri şekillenebileceği bildirilmiştir^{1,7}. Büyük hacimdeki HSS'ların koagülasyon bozukluğuna sebep olduğu bildirilirken, düşük volümdeki uygulamaların böyle bir etkiye neden olmadığı ortaya konmuştur²³. Zorunlu durumlarda HSS'ların 30 dakika sonra tekrar edilebileceği; fakat, hipernatremi riski bulunduğundan düşünülmemesi gerektiği

öne sürülmüştür¹. Schertel ve ark.²⁴ HSS'un vagal refleksi uyarması sonucu 16 köpekten ikisinde geçici bradyaritmi gözlemişler ve bunun yavaş verilmesiyle önlenebileceğini belirtmişlerdir.

HSS'ların uygulandığında Na^{12,19,21} ve Cl konsantrasyonunun ve osmolaritenin arttığı, K konsantrasyonunun geçici azaldığı^{12,21} ve bu değişikliklerin hayati risk oluşturmayacağı görülmüştür^{7,21}. Bu solüsyonların intrasellüler bölümden sıvı çekmesi sonucu hematokrit değerini düşürdüğü saptanmıştır¹².

Bu çalışmada köpeklerde deneysel olarak oluşturulan endotoksemiye ISS'a göre HSS ve HSS+ISS'ların etkileri karşılaştırılarak, en uygun sıvı sağaltımının belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmanın materyalini klinik olarak sağlıklı, yaşları 6 ay ile 5 yaş arasında olan, melez, her iki cinsiyetten ve canlı ağırlıkları 7.5-23 kg arasında değişen 15 köpek oluşturmuştur. Köpekler denemeye alınmadan önce klinik ve hematolojik açıdan kontrol edilmişlerdir. Köpeklere 0.3 mg/kg dozunda E.coli lipopolysaccarid'i (E. coli 055: B5, Difco) 3 dakikanın üzerinde i.v. yolla verilerek^{25,26} endotoksemi oluşturulmuştur. Endotoksemili köpekler üç ayrılarak farklı sağaltım uygulanmıştır.

Grup :	n :
ISS (Kontrol grubu) :	5 % 0.9'luk NaCl sol. 32 ml/kg
HSS :	5 % 7.2'lik HSS 4 ml/kg
HSS+ISS :	5 % 7.2'lik HSS 4 ml/kg+% 0.9'luk NaCl sol. 15 ml/kg

HSS en çok tercih edilen % 7.2'lik sol. şeklinde kullanılmıştır. % 0.9'luk NaCl sol. 32 ml/kg dozunda kullanılarak HSS ile eşdeğer osmolarite oluşturması amaçlanmıştır²¹. HSS'ların etkisi 30-60 dakika sürdüğü^{11,16,17} için, HSS+ISS grubunda HSS verildikten 75 dakika sonra 15 ml/kg dozunda ISS uygulanmıştır.

Çalışmada tüm köpeklerde endotoksemi oluşturulmadan önce, endotoksemi oluştuğunda, solüsyonların i.v. verilmesi bittikten sonraki 5 dak., 30 dak., 2, 6 ve 24 saat sonra klinik muayeneleri yapılmış ve kanları alınmıştır. Klinik olarak kalp ve solunum frekansı, beden sıcaklığı, kapiller dolma zamanı ve periferik nabız kalitesi kaydedilmiştir. Köpeklerde arteriel kan basıncının indirekt ölçülmesi 5 cm'den küçük kaf bulunamadığından ve diğerleri ile yeterince sağlıklı alınamadığından rakamsal olarak değerlendirilmemiştir. Ayrıca, endotoksemi ile sıvıların klinik etkilerini direkt gözlemek amacıyla hayvanlara anestezi uygulanmamış; böylece, intra arteriel kan basınç cihazları

kullanılmamıştır. Bu amaçla, periferel nabız kalitesi relatif olarak arteria femoralisten palpasyonla 4 kategoride değerlendirilmiştir^{6,27}.

- 4 = Normal, kuvvetli, dolgun nabız 3 = Kuvveti zayıflamış nabız
2 = Kuvveti oldukça zayıf, 1 = Yalnız hissedilebilen, sayılamayan
ancak sayılabilen

Köpeklerden belirtilen zamanlarda alınan EDTA'lı kanlarda, total lökosit, hematokrit, hemoglobin, eritrosit, ortalama alyuvar hacmi (OAH), ortalama alyuvar hemoglobini (OAHb), ortalama alyuvar hemoglobin konsantrasyonu (OAHbK) ve trombosit değerleri kan sayım cihazında (Serono) otomatik olarak sayılmıştır. Ayrıca antikoagülansız alınan kanların serumları elde edilerek, serumlarda total protein miktarı, Na ve Cl konsantrasyonları saptanmıştır. Total protein miktarı ve Cl konsantrasyonu kolorimetrik yöntemle ve Na ise iyon selektif elektrod metodu ile Technicon Dax 72 otoanalizatörle ölçülmüştür.

Plasma volümü hematokrit ve hemoglobin değerlerinden yararlanılıp, relatif olarak aşağıda belirtilen formülle hesaplanmıştır²⁸:

$$\text{Plasma Volümü} = \frac{\text{HgB}}{\text{HgA}} \times \frac{(1 - \text{HctA} \times 10^{-2})}{(1 - \text{HctB} \times 10^{-2})} \times 100$$

- A = Hemoglobin ve hematokritin hesaplanmak istenen zamandaki değerleri
B = Hemoglobin ve hematokritin 0. saatteki değerleri

Gruplar arasında ve grupların zamanları arasındaki sonuçları Minitab istatistik programında iki yönlü Anova testi ile değerlendirilmiştir. Farkın önemli olduğu gruplar Duncan testi ile gösterilmiştir. Ayrıca, tüm köpeklerin endotoksemi öncesi ile endotoksemi olduğu zamanki sonuçları aynı programda t testi ile belirlenmiştir. Periferel nabız kalitesinin skorlandırılan sonuçları nonparametrik Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Köpeklere i.v. yolla endotoksin verildikten ortalama bir saat sonra endotoksemi belirtileri görülmeye başlanmıştır. Endotoksemi belirtileri olarak depresyon, sallantılı yürüyüş, yatma isteği, mukozalarda hiperemi, sık defekasyon, bazen ishal ve kusma gibi inspeksiyonla saptanan bulguların yanısıra; kalp frekansının artması, periferel nabız kalitesinin zayıflaması veya çok güç hissedilmesi, kapiller dolma zamanının uzaması, beden sıcaklığının

yükselmesi dikkati çekmiştir. Tüm köpeklerde kontrol değerlerine (endotoksemi öncesi) göre, endotoksemi oluştuğunda tüm parametrelerin istatistiki sonuçları Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I'de görüldüğü gibi, kontrol grubuna göre, endotoksemili köpeklerde kalp ve solunum frekansı, beden sıcaklığı, kapiller dolma zamanı, total lökosit, trombosit ($P < 0.001$) ve plazma volümü ($P < 0.01$) değerlerinde istatistiki düzeyde farklılık saptanarak, endotoksemi bulgularının belirgin olduğu gözlenmiştir. Aynı gruplar arasında hematokrit oranı, hemoglobin ve eritrosit değerlerinde ise istatistiki düzeyde olmayan artış saptanmıştır. Ayrıca, periferel nabız kalitesi, ortalama kontrol grubunda 4, endotoksemi grubunda 1.2 olarak belirlenmiştir.

Endotoksemi oluşuktan sonra, ISS'nin infüzyonu 20-30 dakika, HSS'nin infüzyonu 15-20 dakika sürmüştür. Her üç gruptaki köpeklerin klinik bulgularının belirtilen zamanlardaki istatistiki sonuçları Tablo II'de, hematolojik ve biyokimyasal bulgularının belirtilen zamanlardaki sonuçları Tablo III'de sunulmuştur.

Tablo: I
Tüm Endotoksemili Köpeklerde Klinik, Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerin İstatistiki Sonuçları

Parametreler	Kontrol Grubu (n=15) $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	Endotoksemi Grubu (n=15) $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$
Kalp frekansı (dak)	96.40 \pm 4.3	163.50 \pm 11.0***
Solunum frekansı (dak)	29.60 \pm 1.9	40.80 \pm 2.2***
Beden sıcaklığı ($^{\circ}$ C)	38.9 \pm 0.07	40.4 \pm 0.12***
Kapiller dolma zamanı (sn)	1.3 \pm 0.12	3.1 \pm 0.16***
Hematokrit (%)	39.38 \pm 2.2	43.80 \pm 3.2
Hemoglobin (gr/dl)	13.33 \pm 0.73	14.55 \pm 1.1
Eritrosit (mm^3) $\times 10^6$	6.05 \pm 0.30	6.65 \pm 0.41
OAH (μ 3)	64.57 \pm 1.37	65.26 \pm 1.35
OAHb (pg)	26.41 \pm 4.56	21.80 \pm 0.51
OAHbK (gr/dl)	33.29 \pm 1.01	33.40 \pm 0.22
Plazma volümü (%)	100.0 \pm 0.0	86.50 \pm 4.53**
T. Lökosit (mm^3) $\times 10^3$	7.76 \pm 0.70	2.64 \pm 0.40***
Trombosit (mm^3) $\times 10^3$	452.0 \pm 57.0	160.0 \pm 30.0***
T. Protein (gr/dl)	6.23 \pm 0.30	5.84 \pm 0.43
Sodyum (mEq/l)	138.0 \pm 2.0	139.7 \pm 3.5
Klor (mEq/l)	112.2 \pm 1.1	113.6 \pm 2.0

** P < 0.01

*** P < 0.001

Tablo: II
Üç Gruptaki Endotoksemili Köpeklerde Klinik Bulgular

	Endotoksemi Öncesi (Kontrol) $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	Endotoksemi $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	5. dak. $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	30. dak. $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	2. saat $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	6. saat $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	24. saat $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$
Kalp frekansı (dak.)							
ISS	98.40 ± 8.26	152.0 ± 24.3	161.2 ± 24.6	140.0 ± 16.9	132.8 ± 11.5	148.4 ± 20.7	129.6 ± 13.0
HSS	99.2 ± 10.4 a	180.8 ± 9.16 b	164.8 ± 18.0 b	131.2 ± 15.5 ab	128.8 ± 17.9 ab	127.2 ± 13.9 ab	11.6 ± 7.17 ab**
HSS + ISS	91.60 ± 2.56 a	157.6 ± 22.9 b	147.2 ± 9.6 b	128.0 ± 10.6 ab	105.6 ± 2.04 ab	116.8 ± 9.58 ab	113.6 ± 12.7 ab**
Solunum frekansı (dak.)							
ISS	30.0 ± 4.1 ab	40.0 ± 4.2 a	34.0 ± 2.19 ab	36.0 ± 3.35 ab	31.2 ± 3.44 ab	34.8 ± 1.74 ab	24.0 ± 1.26 b*
HSS	31.2 ± 4.4 ab	41.6 ± 3.5 a	35.6 ± 3.49 ab	32.0 ± 2.53 ab	31.2 ± 2.94 ab	28.0 ± 3.58 b	27.2 ± 2.33 b*
HSS + ISS	27.6 ± 0.9 b	40.8 ± 4.6 a	35.2 ± 4.6 ab	31.2 ± 3.8 ab	29.2 ± 1.5 ab	31.2 ± 2.6 ab	28.8 ± 1.5 b*
Beden sıcaklığı (°C)							
ISS	38.9 ± 0.2 acd	40.3 ± 0.2 bc	40.1 ± 0.4 bc	40.5 ± 0.2 bc	40.7 ± 0.2 bc	39.7 ± 0.3 abd	39.2 ± 0.3 abcd***
HSS	38.8 ± 0.2 ac	40.1 ± 0.1 b	40.0 ± 0.2 b	40.3 ± 0.1 b	40.6 ± 0.2 b	39.4 ± 0.2 bc	39.2 ± 0.1 abc***
HSS + ISS	38.9 ± 0.2 ac	40.7 ± 0.2 b	40.4 ± 0.2 bc	40.7 ± 0.1 b	40.7 ± 0.2 b	39.7 ± 0.3 c	39.1 ± 0.2 ac***
Kapiller dolma zamanı (sn)							
ISS	1.0 ± 0.0 ac	3.6 ± 0.5 bc	2.0 ± 0.3 ab	2.1 ± 0.3 ab	2.1 ± 0.3 ab	2.6 ± 0.2 bc	2.9 ± 0.5 bc***
HSS	1.5 ± 0.2 b	2.8 ± 0.2 a	1.7 ± 0.2 b	2.2 ± 0.2 ab	2.2 ± 0.4 ab	2.1 ± 0.1 ab	2.2 ± 0.4 ab*
HSS + ISS	1.4 ± 0.2 b	3.1 ± 0.1 a	1.5 ± 0.2 b	1.6 ± 0.2 b	1.9 ± 0.2 b	2.0 ± 0.0 b	1.5 ± 0.2 b***

a, b, c, d : Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark önemli bulunmuştur.

* P < 0.05

** P < 0.01

*** P < 0.001

Tablo: III
Üç Gruptaki Endotoksemili Köpeklerde Laboratuvar Bulguları

	Endotoksemi Öncesi (Kontrol) $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	Endotoksemi $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	5. dak. $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	30. dak. $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	2. saat $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	6. saat $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	24. saat $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$
Hematokrit (%)							
ISS	35.9 ± 5.1	39.3 ± 6.8	33.1 ± 5.2	35.4 ± 5.8	37.1 ± 6.1	35.3 ± 6.1	34.2 ± 4.6
HSS	45.2 ± 1.6	51.4 ± 3.3	49.2 ± 3.6	49.3 ± 3.8	49.8 ± 4.5	49.7 ± 4.3	44.3 ± 2.1
HSS + ISS	37.0 ± 3.2	40.5 ± 5.2	36.2 ± 5.2	36.9 ± 4.7	35.5 ± 3.6	36.2 ± 3.5	35.5 ± 2.7
Hemoglobin (gr/dl)							
ISS	12.2 ± 1.6	13.1 ± 2.1	11.3 ± 1.7	11.3 ± 1.7	12.7 ± 2.1	12.1 ± 2.0	14.1 ± 1.6
HSS	15.2 ± 0.5	17.1 ± 1.1	16.4 ± 1.1	16.4 ± 1.1	16.6 ± 1.5	16.7 ± 1.3	14.9 ± 0.8
HSS + ISS	13.0 ± 0.9	13.5 ± 1.8	12.1 ± 1.8	12.3 ± 1.6	11.8 ± 1.3	12.4 ± 1.3	12.2 ± 0.9
Eritrosit ($X 10^6/mm^3$)							
ISS	5.61 ± 0.77	6.04 ± 0.96	5.10 ± 0.73	5.45 ± 0.79	5.74 ± 0.86	5.49 ± 0.85	5.71 ± 0.82
HSS	6.73 ± 0.28	7.59 ± 0.42	7.27 ± 0.49	7.26 ± 0.50	7.36 ± 0.55	7.31 ± 0.47	6.55 ± 0.24
HSS + ISS	5.81 ± 0.32	6.29 ± 0.54	5.59 ± 0.56	5.72 ± 0.48	5.54 ± 0.32	5.44 ± 0.35	5.64 ± 0.24
OAH (μ^3)							
ISS	64.30 ± 2.30	64.70 ± 2.49	64.62 ± 2.53	65.00 ± 1.99	64.36 ± 2.39	63.94 ± 2.42	63.42 ± 2.73
HSS	67.28 ± 1.42	67.70 ± 1.37	67.64 ± 1.40	67.64 ± 1.40	67.34 ± 1.43	67.60 ± 1.62	66.68 ± 1.35
HSS + ISS	63.34 ± 3.06	63.56 ± 3.04	63.50 ± 3.09	63.52 ± 3.07	63.42 ± 3.05	66.01 ± 2.63	62.58 ± 3.05
OAHb (pg)							
ISS	22.25 ± 1.38	21.74 ± 0.93	22.26 ± 1.00	21.98 ± 0.80	22.06 ± 0.95	21.94 ± 0.82	21.50 ± 1.45
HSS	23.43 ± 0.44	22.46 ± 0.57	22.56 ± 0.59	22.56 ± 0.56	22.48 ± 0.62	22.76 ± 0.51	22.80 ± 0.51
HSS + ISS	21.00 ± 1.37	21.10 ± 1.08	21.20 ± 1.08	21.06 ± 1.09	21.28 ± 1.20	22.60 ± 1.11	21.48 ± 1.07
OAHbK (gr/dl)							
ISS	34.85 ± 0.80	33.62 ± 0.50	34.36 ± 0.45	34.20 ± 0.34	34.24 ± 0.58	34.34 ± 0.16	34.50 ± 0.45
HSS	34.43 ± 0.57	33.18 ± 0.21	33.34 ± 0.34	33.34 ± 0.38	33.38 ± 0.25	33.66 ± 0.28	34.20 ± 0.28
HSS + ISS	33.55 ± 0.25	33.20 ± 0.24	33.34 ± 0.32	33.16 ± 0.33	33.34 ± 0.45	34.18 ± 0.38	34.38 ± 0.22

Tablo: III Devamı

T. Lökosit ($X10^3/mm^3$)							
ISS	8.24 ± 1.56 bc	2.26 ± 0.58 b	1.48 ± 0.40 b	2.44 ± 0.70 b	5.98 ± 1.66 bc	11.68 ± 0.39 bcA	23.86 ± 4.83 ac***
HSS	8.20 ± 0.60 a	2.86 ± 0.86 b	2.32 ± 0.50 b	2.36 ± 0.56 b	4.52 ± 0.97b	12.46 ± 1.81 bcA	23.20 ± 0.99 bd***
HSS + ISS	6.86 ± 1.45 a	2.80 ± 0.71 a	2.48 ± 0.67 a	3.50 ± 1.15 a	6.54 ± 1.40 a	23.46 ± 1.83 bB**	24.42 ± 5.06 b***
Trombosit ($X10^3/mm^3$)							
ISS	565.4 ± 12.9 a	203.2 ± 77.1 b	224.6 ± 73.4 b	250.0 ± 75.1 ab	248.8 ± 63.6 ab	238.8 ± 73.6 ab	178.0 ± 57.8 b*
HSS	327.4 ± 62.8 a	126.6 ± 29.2 b	129.6 ± 29.0 b	85.2 ± 27.8 b	126.8 ± 32.0 b	154.0 ± 29.8 b	100.3 ± 30.3 b**
HSS + ISS	468.6 ± 75.6 a	149.8 ± 41.5 b	167.6 ± 36.6 b	173.6 ± 36.4 b	206.8 ± 37.9 b	141.0 ± 27.3 b	119.2 ± 28.5 b***
T. Protein (gr/dl)							
ISS	6.2 ± 0.5	5.3 ± 0.3	4.7 ± 0.2	5.1 ± 0.3	5.4 ± 0.2	5.8 ± 0.4	5.7 ± 0.3 AB
HSS	7.1 ± 0.5	6.8 ± 0.6	6.2 ± 0.5	6.1 ± 0.2	5.8 ± 0.3	7.2 ± 0.2	6.6 ± 0.3 A
HSS + ISS	5.5 ± 0.3	4.6 ± 0.2	4.8 ± 0.3	4.6 ± 0.1	4.6 ± 0.1	6.1 ± 0.5	5.1 ± 0.1 B**
Sodyum (mEq/l)							
ISS	132.0 ± 0.7 A	132.0 ± 1.0	132.6 ± 0.6 A	142.5 ± 5.4	139.0 ± 2.6	137.8 ± 2.18	13.2 ± 3.1
HSS	134.7 ± 3.4 A	135.7 ± 4.5	141.5 ± 5.7 AB	140.0 ± 3.3	140.6 ± 6.8	145.2 ± 6.2	136.4 ± 4.9
HSS + ISS	145.4 ± 0.5acB***	150.0 ± 4.5 ab	154.7 ± 1.8bB**	152.5 ± 0.5 ab	153.3 ± 18.8 ab	155.6 ± 0.3 b	142.0 ± 0.9 abc***
Klor (mEq/l)							
ISS	115.7 ± 0.6 A	117.5 ± 1.5	120.3 ± 1.2	119.7 ± 2.5	121.0 ± 2.8	115.5 ± 3.1	116.2 ± 3.0 A
HSS	113.2 ± 1.9 b AB	113.0 ± 3.7 b	125.2 ± 0.9 a	121.6 ± 2.8 ab	121.3 ± 1.4 ab	120.0 ± 1.5 ab	115.0 ± 1.8 bAB**
HSS + ISS	108.6 ± 0.4 b B*	111.0 ± 1.0 ab	121.6 ± 3.8 a	116.5 ± 3.5 ab	114.0 ± 2.5 ab	116.6 ± 5.5 ab	107.5 ± 1.5 b*B*
Plazma Volümü (%)							
ISS	100	90.69 ± 8.18	114.70 ± 4.26	107.07 ± 7.77	97.34 ± 8.98	97.90 ± 3.97	105.34 ± 4.39
HSS	100	80.09 ± 7.83	93.71 ± 3.42	94.77 ± 8.33	92.29 ± 9.62	90.10 ± 10.40	104.84 ± 9.42
HSS + ISS	100	88.92 ± 8.42	108.8 ± 12.5	104.8 ± 11.4	108.05 ± 5.69	101.74 ± 4.58	103.88 ± 2.75

a, b, c, d : Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark önemli bulunmuştur.

A, B : Aynı sütunda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark önemli bulunmuştur.

* P < 0.05

** P < 0.01

*** P < 0.001

Tablo II'de görüldüğü gibi, her üç grupta endotoksemide artan kalp frekansı 30. dakikadan sonra azalırken, beden sıcaklığı 6. saatten sonra düşmeye başlamıştır. Solunum frekansı HSS ve HSS+ISS gruplarında 30. dakikada, ISS grubunda 2. saatte kontrol değerine yaklaşmıştır. HSS+ISS grubunda kapiller dolma zamanının endotoksemi dışındaki zamanlarda normal olduğu görülmüştür. Ayrı olarak değerlendirilen periferel nabız kalitesinin grupların tümünde de kontrol değerine göre endotoksemide azaldığı ($P < 0.01$), HSS+ISS grubunda 2. ve 6. saatlerde diğer gruplara göre düzelme ($P < 0.01$) gösterdiği belirlenmiştir.

Tablo III'de belirtildiği gibi, üç grupta da endotoksemi sırasında şekillenen şiddetli lökopeninin 30. dakikadan sonra artmaya başladığı ve 6. saatten itibaren ise kontrol değerlerinin üzerine çıktığı dikkati çekmiştir. Endotoksemi sırasında oluşan trombositopeninin 24. saatte dahi devam ettiği saptanmıştır. Na konsantrasyonunun HSS+ISS grubunda sıvıların verilmesini takiben arttığı ve 24. saatte normale döndüğü görülmüştür ($P < 0.001$). Cl düzeyinin de HSS ($P < 0.01$) ve HSS+ISS ($P < 0.05$) gruplarında kontrol, endotoksemi ve 24. saatlere göre 5. dakikada arttığı saptanmıştır. Plasma volümünün endotoksemide azaldıktan sonra, tüm gruplarda istatistiki düzeyde olmamakla birlikte, 5. dakikadan itibaren artmaya başladığı, 30. dakikada azalma gösterdiği; bununla birlikte, HSS+ISS grubunda ISS verildikten sonraki 2. ve 6. saatlerde daha iyi olduğu gözlenmiştir.

TARTIŞMA

Bakterilerin endotoksinleri sonucu yetersiz kan akımı ya da normal hücre metabolizmasının sürdürülmesi için gerekli maddelerin karşılanamaması ile karakterize olan endotoksik şok² hızlı gelişen klinik bulgularla kendini belli eder²⁸. Damar tonusunun kaybolması veya zayıflaması, kalp frekansının artışı, kapiller dolma süresinin uzaması ve yüksek ateşin tipik bulgular arasında olduğu belirtilmiştir^{5-7,14,26}. Bu çalışmada kontrol grubuna göre endotoksemi oluşan tüm köpeklerde kalp ve solunum frekansı, beden sıcaklığı, kapiller dolma zamanı ($P < 0.001$) ve plasma volümünün ($P < 0.01$) istatistiki düzeyde farklılık gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca periferel nabız kalitesinin son derece zayıfladığı dikkati çekmiş olup, bu derecedeki arteriel kan basıncının 50-70 mmHg arasında olduğu belirtilmiştir^{6,27}. Endotoksik şok grubunda total lökosit ve trombosit sayıları $P < 0.001$ düzeyinde azalarak, endotoksik şokun kriterlerine paralellik göstermiştir^{5,7,8,14,29}. Trombositopeninin koagülopati ve trombositlerin kümeleşmesinden ileri geldiği bildirilmiştir⁵. Lökopeninin de nötropeniden kaynaklandığı ve bunun da nötrofillerin marginasyon, aktivasyon ve kümeleşmesi sonucu oluştuğu kabul edilmektedir^{5,21}.

Endotoksik şokun sağaltımında etkene yönelik sağaltımın yanında, organ perfüzyonunun sürdürülmesi veya yeniden sağlanması, plasma volümünün

artması ve azalan kalp debisindeki artış sağaltımın en önemli unsurudur^{2,6,20,29}. Her üç grupta da, oluşan hipovolemiye karşı kullanılan solüsyonlar, hipovolemiyi düzeltici etki göstermiş olup, hastalığın seyri sırasında periferel nabız kalitesindeki olumlu gelişme yanında, kapiller dolma zamanında olumlu farklılıklar ($P < 0.05$, $P < 0.001$) saptanmıştır. HSS+ISS'li grupta endotoksemi dışındaki zamanlarda kapiller dolma zamanının daha kısa olduğu gözlenmiştir. Hematokrit ve hemogloblin değerinden pratik olarak hesaplanan plazma volümünün^{16,28} tüm gruplarda sıvı verilmesini takiben artmaya başladığı, HSS+ISS grubunda bu artışın daha uzun süreli olduğu, diğer iki grupta 30. dakikadan sonra azalmaya başladığı dikkati çekmiş olup, diğer çalışmalara^{16,28} benzerlik göstermiştir. Bu durum izotonik sıvıların 1/4'ünün dolaşımında kalması^{6,7}, HSS'lerin ise vasküler kompartımana çektiği sıvının 30-60 dakika kadar kısa süre kalmasıyla açıklanabilir^{7,16,17}.

Araştırmada hematokrit, hemoglobin, eritrosit ve total protein miktarlarında istatistiki düzeyde olmamakla birlikte, kontrol saatine göre endotoksemi zamanında artış ekstrasvasküler sahaya damarlardan sıvı akışını gösteren hemakonsantrasyon ile açıklanabilir^{5,14,28}. Bu artış sıvı sağaltımlarından sonra plazma volümünün artırılmasının göstergesi olarak azalmıştır. Hematolojik parametrelerdeki değişikliklerin istatistiki düzeyde olmaması kısmi bir hemolizden; total proteinde ise, artan vasküler permeabilite sonucu ekstrasvasküler kompartımanda plasmaya benzer nitelikteki sıvının kaybindan kaynaklanabilir^{5,6,19,28}. Zira, endotoksemide HSS verildikten sonra total proteinin azaldığı²¹ ya da değişmediği¹², hematolojik parametrelerde ise önemli değişiklik olmadığı saptanmıştır^{18,21}. HSS verildikten sonra hemoliz önemli bir yan etki oluşturmamış olup, bu durum HSS ve HSS+ISS gruplarında OAH ve OAHbK'ında gözlenen önemsiz değişikliklerle desteklenmiştir^{21,30}.

Sodyum ve Cl konsantrasyonlarında ISS grubunda önemli farklılık gözlenmezken, HSS grubunda Cl ($P < 0.01$), HSS+ISS grubunda Na ($P < 0.001$) ve Cl ($P < 0.05$) konsantrasyonunda 0., endotoksemi ve 24. saatlere göre sıvı sağaltımını takip eden ilk zamanlarda artışlar olduğu görülmüştür. Ancak, köpeklerde hipernatremiye ilişkin konvülsiyon, depresyon, bayılma ve koma gibi yan etkiler¹⁵ ortaya çıkmamıştır. Constable ve ark.²¹ endotoksemik buzağılara 4 ml/kg dozunda uygulanan % 7.2'lik HSS'un Na ve Cl konsantrasyonunu arttırdığını, fakat bunun buzağılar için risk oluşturmadığını belirtmişlerdir. Çünkü, serum osmolaritesinin 350 mOsm/l'yi aştığında serebral disfonksiyon ve komaya yol açtığı bildirilirken; 2400 mOsm/l (% 7.2)'lik HSS'nin 5 ml/kg dozunda verilmesinden sonra serumdaki sodyumun maksimum 20-30 mOsm/l arttığı belirtilmiştir^{10,11}. Aynı şekilde % 7'lik HSS'nin 4 ml/kg verilmesiyle Na konsantrasyonunun 150-161 mEq/l'ye yükseldiği ortaya konmuştur^{11,24}. Hipernatreminin klinik bulgularının serum Na konsantrasyonunun 170 mEq/l'yi aştığında olduğu ve 180 mEq/l'yi aştığında bu bulguların şiddetli olduğu bildirilmiştir¹⁵. Çalışmada da en yüksek Na konsantrasyonu 160 mEq/l olarak saptanmıştır. Hiperkloremik asidozisin gelişebileceği öne sürülürken¹⁴, klor fazlalığının primer bozukluğu genellikle tanımlanmamaktadır¹⁵. Na ve Cl

düzeylerinde gruplar arasında ortaya çıkan farklılık ise kontrol değerlerinden kaynaklanabilir.

Büyük hacimde verilen ISS'ye göre, 1/8 oranında uygulanan HSS'nin benzer etki gösterdiği saptanmıştır. Sonuç olarak, endotoksemi olaylarında ve özellikle büyük hacimde sıvı verilmesini gerektiren sığır, at gibi hayvanlarda HSS'lerin plasma volümünü, dolayısıyla doku perfüzyonunu düzenlemek için ilk anda rahatlıkla kullanılabilmesi ve etkinin uzun süreli olabilmesi için idame olarak izotonik kristaloid sıvıların verilebileceği gözlenmiştir.

Teşekkür: Araştırmada total protein, Na ve Cl düzeylerinin ölçülmesine olanak sağlayan U.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya A.B.D. öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Pınar TUNCEL'e teşekkürü bir borç bilirim.

KAYNAKLAR

1. JEAN, G.ST., CONSTABLE, P.D. and YVORCHUK, K.: The clinical use of hypertonic saline solution in food animals with hemorrhagic and endotoxic shock. *Agri-Practice*, 14(7), 6-11 (1993).
2. BARRGY, T.B.: *Veterinary Drug Therapy*. Lea and Febiger, Philadelphia, 185-189 (1994).
3. MICHELL, A.R.: What is shock? *J. Small Anim. Pract.*, 26, 719-738 (1985).
4. BOTTOMS, G.D., JOHNSON, M.A. and ROESEL, O.F.: Endotoksin-induced hemodynamic changes in dogs: Role of thromboxane and prostaglandin I₂. *Am. J. Vet. Res.*, 44(8), 1497-1500 (1983).
5. GREEN, E.M. and ADAMS, H.R.: New perspectives in circulatory shock: Pathophysiologic mediators of the mammalian response to endotoxemia and sepsis. *J.A.V.M.A.*, 200 (12), 1834-1841 (1992).
6. WEEREN, F.R. and MUIR, W.W.: Clinical aspects of septic shock and comprehensive approaches to treatment in dogs and cats. *J.A.V.M.A.*, 200(12), 1859-1870 (1992).
7. HASKINS, S.C.: Management of septic shock. *J.A.V.M.A.*, 200(12), 1915-1924 (1992).
8. KIRBY, R.: Systemic inflammatory response syndromes: How to keep them alive! *W.S.A.V.A. XIX. World Cong.*, 26-28 October 1994 Durban, Proce. 186-194 (1994).
9. PAPADAKIS, E.J. and ABEL, F.L.: Left ventricular in canine endotoxin shock. *Circ. Shock*, 24, 123-131 (1988).
10. MUIR, W.W.: Small volume resuscitation using hypertonic saline. *Cornell Vet.*, 80 (1), 7-12 (1990).
11. DUVAL, D.: Use of hypertonic saline solutions in hypovolemic shock. *Comp. Cont. Edu.*, 17 (10), 1228-1231 (1995).

12. BERTONE, J.J., GOSSETT, K.A., SHOEMAKER, K.E., BERTONE, A.L. and SCHNEITER, H.L.: Effect of hypertonic vs isotonic saline solution on responses to sublethal *Escherichia coli* endotoxemia in horses. *Am. J. Vet. Res.*, 51(7), 999-1007 (1990).
13. MICHELL, A.R., BYWATER, R.J., CLARKE, K.W., HALL, L.W. and WATERMAN, A.E.: *Veterinary Fluid Therapy*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 49-84, 1989.
14. HARDIE, E.M.: Life-threatening bacterial infection. *Comp. Cont. Edu.*, 17(6), 763-777 (1995).
15. GARVEY, M.S.: Fluid and electrolyte balance in critical patients. *Vet. Clin. North. Am.: Small Anim. Prac.*, 19(6), 1021-1057 (1989).
16. CONSTABLE, P.D., SCHMALL, L.M., MUIR, W.W., HOFFSIS, G.F. and SHERTEL, E.R.: Hemodynamic response of endotoxemic calves to treatment with small-volume hypertonic saline solution. *Am. J. Vet. Res.*, 52(7), 981-989 (1991).
17. MUIR, W.W. and SALLY, J.: Small-volume resuscitation with hypertonic saline solution in hypovolemic cats. *Am. J. Vet. Res.*, 50(11), 1883-1888 (1989).
18. LUYPAERT, P., VINCENT, J.L., DOMB, M., LINDEN, P.V., BLECIC, S., AZIMI, G. and BERNARD, A.: Fluid resuscitation with hypertonic saline in endotoxic shock. *Circ. Shock*, 20, 311-320 (1986).
19. KESKİN, E. ve EKSEN, M.: Deneysel olarak hemorajik şok oluşturulan köpeklerde küçük hacimlerde kan, izotonik ve hipertonic tuzlu su uygulamalarının hematolojik parametreler ve elektrolitler üzerine etkileri. *S.Ü. Vet. Fak. Derg.*, 9(2), 64-68 (1993).
20. DUPE, R., BYWATER, R.J. and GODDARD, M.: A hypertonic infusion in the treatment of experimental shock in calves and clinical shock in dogs and cats. *Vet. Rec.*, 133 (24), 585-590 (1993).
21. CONSTABLE, P.D., SCHMALL, L.M., MUIR, W.W. and HOFFSIS, G.F.: Respiratory, renal, hematologic and serum biochemical effects of hypertonic saline solution in endotoxemic calves. *Am. J. Vet. Res.*, 52(7), 990-998 (1991).
22. WHITE, D.G.: Intravenous hypertonic fluid therapy in cattle. XIX. World Buiatrics Cong., 8-12 July 1996, Edinburgh, *Proce. Vol. I*, 112-116 (1996).
23. ZORAN, D.L., JERGENS, A.E., RIEDESEL, D.H., JOHNSON, G.S., BAILEY, T.B. and MARTIN, S.D.: Evaluation of hemostatic analytes after use of hypertonic saline solution combined with colloids for resuscitation of dogs with hypovolemia. *Am. J. Vet. Res.*, 53 (10), 1791-1796 (1992).
24. SCHERTEL, E.R., ALLEN, D.A., MUIR, W.W. and HANSEN, B.D.: Evaluation of hypertonic sodium chloride/dextran solution for treatment of traumatic shock in dogs. *J.A.V.M.A.*, 208 (3), 366-370 (1996).

25. BOTTOMS, G.D. and ADAMS, H.R.: Involvement of prostaglandins and leukotrienes in the pathogenesis of endotoxemia and sepsis. *J.A.V.M.A.*, 200 (12), 1842-1848 (1992).
26. STEGELMEIR, B.L., BOTTOMS, G.D., DENICOLA, D.B. and REED, W.E.: Effects of flunixin meglumine in dogs following experimentally induced endotoxemia. *Cornell Vet.*, 78, 221-230 (1988).
27. KOLATA, R.J., BURROWS, C.F., SOMA, L.R.: Shock: Pathophysiology and management. In: R.W. KIRK: *Current Veterinary Therapy-VII-Small Animal Practice*. W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 47-48 (1980).
28. TYLER, J.W., WELLES, E.G., ERSKINE, R.J., LIN, H.C., WILLIAMS, M.A., SPANO, J.S., GASLIN, J.T. and McCLURE, K.A.: Clinical and clinicopathologic changes in cows with endotoxin-induced mastitis treated with small volumes of isotonic or hypertonic sodium chloride administered intravenously. *Am. J. Vet. Res.*, 55(2), 2778-287 (1994).
29. STAUFFER, J.L.: Shock state: An emergency. *W.S.A.V.A. XVII. World Cong.*, 24-27 September 1992 Roma, *Proce. Vol. I*. 115-120 (1992).
30. BUSH, B.M.: *Interpretation of Laboratory Results for Small Animal Clinicians*. Blackwell Scientific Publications, London, 54-66 (1991).