大韓獸醫學會誌(1995) 第35卷 第3號
Korean J Vet Res(1995) 35(3): 595-601

유방염에 이환된 젖소에 있어서 혈액 동태학에 관한 연구

손성기 · 허정호 · 이주홍 · 김충희* · 김곤섭* · 김종수*

경상남도 가축위생연구소 남부지소
경상대학교 수의과대학*

(1995년 2월 25일 접수)

Study on the hemodynamics in the cows diseased with mastitis

Sung-gi Son, Jung-ho Heo, Ju-hong Lee,
Chung-hui Kim*, Gon-sup Kim*, Jong-shu Kim*

Sourthern Branch of Gyeongnam Veterinary Service Laboratory
*College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University**

(Received Feb 25, 1995)

Abstracts : Hemodynamic values were assessed in the cows diseased with mastitis. Hemodynamic testes were performed for white blood cell(WBC), red blood cell(RBC), packed cell volume(PCV),hemoglobin concentration, monocyte, eosinophil, neutrophil, lymphocyte, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, thrombin time, fibrinogen, platelet concentrations, antithrombin-III and plasminogen activities. Significant alterations were observed in the mean values of most analytes. The numbers of monocytes. eosinophil, and neutrophil, and prothrombin time were increased while the number of lymphocyte, activated partial thromboplastin time, thrombin time, fibrinogen concentration, plasminogen activity and platelet concentration were decreased. The number of RBC, PCV, hemoglobin and antithrombin-III activity were unchanged compared with normal mean values.

These data indicated that activation of hemodynamic mechanisms was initiated either directly by the endotoxin-releasing or indirectly by the inflammatory mediators released by response to etiologic agents.

We suspected that the changes of hemodynamic values in the cows diseased with mastitis were very similar to those of experimental endotoxin-induced mastitis.

Key words : mastitis, hematologic, hemostatic

서 론

소의 유방염은 젖소의 여러가지 만성 소모성 질병중의 하나이며 외국에서는 원인균이 gram-negative bacteria에 의해서 주로 발생된다고 보고되고 있지만 국내에서는 gram-positive bacteria인 *staphylococcus* spp 또

Address reprint requests to Dr Jong-shu Kim, College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National Univerisity, Chinju 660-701, Republic of Korea.

는 *streptococcus* spp가 주 원인균으로 알려져 있다[1,2]. 유방염은 실제적으로 폐사의 원인이 되는 심각한 질병이기도하다[3,4]. 유방염 치료는 병의경과에 따라 발생하는 여러가지 병리생리적 현상에 따라 치료를 하지만 유방염의 원인균이 septicemia나 bacteremia를 유발하거나 또는 이 두가지가 동시에 발생하여 유방염에 이환된 젖소가 폐사에 이르는 경우가 많이 있다고 한다[5]. 종종 유방염의 원인균으로 말미암아 생체내 정상 혈액응고 기전에 변화가 오며, 어떤 경우에는 여러가지 대사체계에 혼란을 가져다 주거나 기능 장애를 초래한다고 하며 심한 혈관상피세포의 상해를 일으킨다고 한다[6-9]. 혈소판과 내인성 전혈액응고 인자들은 유방염 원인균이나 손상된 혈관내의 collagen에 의해 직접적으로 활성화 되어진다[5]. 사람, 말, 실험동물에서 상피세포의 손상은 조직인자의 분비를 증가시키는 반면 prostacyclin 생산은 저하시키므로서 혈전형성이 용이해 진다고 한다[10,11]. Disseminated intravascular coagulation(DIC)은 정상 혈액응고 경로에 이상이 있을때 가장 흔히 관찰될 수 있다고 알려져 있다[12]. 혈소판, 혈액 전응고인자와 항응고인자 활성과 역활의 정도는 DIC의 뚜렷한 임상 증상과 각종 실질장기 기능 저하가 관찰되기전에 명확하게 나타난다고 하며, 동시에 정상 혈액응고 경로가 섬유소 분해물질 생성으로 인하여 현저하게 변하된다고 한다[5]. DIC는 혈액응고 경로를 측정함으로서 관찰될 수 있는데 prothrombin time(PT), activated partial thromboplastin time(APTT)와 thrombin time(TT)는 길어지며 혈소판과 fibrinogen 농도는 감소하고 fibrinogen degradation products(FDP) 농도는 증가한다고 한다[13]. 하지만 이런 복잡한 비 정상적 현상들은 혈액 채취시 DIC 진행 경과와 정도에 따라 다소 다르게 나타날 수도 있다고 한다[14,15].

외국에서는 실험적으로 유방염을 유발시켜서 혈액 동태학에 관한 문헌이 많이 있으나, 국내에서는 찾아보기 힘들고 다만 자연 예에서 약제내성 및 원인균 동정 등에 대한 보고는 많이 있고 혈액동태학에 대한 연구보고서는 미약한 실정이다. 따라서 본 실험의 목적은 자연적으로 유방염에 이환된 젖소에 있어서 혈액 동태학의 변화를 관찰하고자 본 실험을 실시하였다.

재료 및 방법

공시동물 : 경남 남부 일원의 농가에서 사육하고 있는 비유중인 젖소 85두를 대상으로 CMT 검사 결과에 따라 대조군, 준임상그룹(++ - +++), 임상그룹으로 나누어 실험 대상으로 하였다.

혈액채취 : 경정맥으로 부터 채취한 혈액 9ml 을 3.8% trisodium citrate 1ml가 함유되어 있는 시험관에 넣었고 혈액 채취후 1시간 이내에 plasma와 serum을 분리하여 분석시까지 -70℃에 보관하였다. 모든 분석은 시료 채취후 2주 이내에 수행하였으며 total WBC, RBC, hemoglobin 농도, hematocrit, platelet, monocyte, eosinophil, lymphocyte, neutrophil count와 GOT, GPT, CPK 분석을 위한 혈액은 EDTA가 처리된 시험과에 채취하여 시료 채취후 즉시 실시하였다.

분석 : Prothrombin time(Sigma kit No T 0263), thrombin time(Sigma kit No 845), plasminogen (Sigma kit Na CRS 107), activated partial thromboplastin time(Sigma kit No A 4560), lactated-dehydrogenase(Sigma kit No DG 1340-UV)은 각각의 kit를 이용하여 측정 하였으며, total WBC, RBC, PCV, hemoglobin은 자동혈구 계산기(Erma PC 607)로 count 하였으며,monocyte, eosinophil, lymphocyte, neutrophil은 differential count를 하였고, GOT, GPT, CPK 분석은 각각 sigma diagnostic kit(No 258-A, No 545-A, No 661-PB)를 이용하여 분석하였다.

결 과

경남 남부지역 일원에서 비유중인 젖소를 CMT 검사 결과에 따라 대조군, 준임상, 임상형 유방염으로 나누어 유방염시 혈액치의 변화를 관찰한 결과 RBC, hematocrit, hemoglobin은 두그룹에서 대조군과의 차이를 관찰 할 수 없었으나 WBC는 준임상형에서 다소 감소를 나타내었으나 임상형에서는 현저하게 증가하는 경향을 보였고, monocyte는 대조군에 비해 임상형에서 증가 하였고, eosinophil, neutrophil은 임상, 준임상 두 그룹에서 다 증가하는 경향을 나타내었으며 lymphocytes는 두 그룹에서 대조군에 비해 유의성 있는 감소를 보였다(Table 1).

실험적으로 유방염을 일으킨 젖소에서 유방염을 유발하는 원인균들이 septicemia나 bacteremia를 유발하여 폐사를 일으키는 경우와 혈관 상피세포에 상해를 가하거나, 정상 혈액 응고 경로에 영향을 주어서 PT, APTT, TT, AT3, fibrinogen과 platelet에 변화를 준다고 알려져 있으나 자연적으로 유방염에 이환된 경우에 있어서 정상 혈액응고 경로에 어떠한 영향을 미치는지

Table 1. Mean and SE hematologic values in lactating cows with mastitis

	WBC($\times 10^6/\mu l$)	RBC($\times 10^6/\mu l$)	Hematocrit(%)	Hemoglobin(g/dl)
Normal	8963.6±970.2	5724.5±273.2	31.3±+1.2	10.6±0.4
Subclinic	7163.6±804.8	5920.0±231.3	30.3±+1.4	10.8±0.5
Clinic	14000±1076.9*	6228.0±353.5	32.1±1.3±	10.0±0.7
	Monocyte (cells/μl)	Eosinophil (cells/μl)	Neutrophil (cells/μl)	Lymphocyte (cells/μl)
Normal	1.64±0.28	2.55±0.73	30.5±4.6	64.1±5.0
Subclinic	1.60±0.20	5.64±1.45*	32.6±3.6	51.5±5.7*
Clinic	3.27±0.62*	10.27±1.61**	54.1±4.8**	54.6±3.7*

*; P<0.05, **; P<0.01

PT, APTT, TT, AT_3, fibrinogen과 platelets를 측정한 결과 준임상,임상형에서 AT3는 대조군과 차이가 없었으며, PT는 임상형에서 대조군에 비해 현저하게 증가되었고, TT, APTT, fibrinogen, plasminogen 과 platelet는 대조군보다 현저하게 감소되었다

실험적으로 유방염을 유발시킨 예에서 간장과 근육에 관련된 특이 효소들의 활성이 증가한다고 보고되고 있는데 비하여 자연적으로 유방염에 이환된 예에서의 간장과 근육에 관련된 특이 효소들의 활성에 관한 보고는 미약하여서 이에 관련된 효소들의 활성을 측정한 결과 임상형에서 GOT치가 대조군에 비해서 증가하였으나 준임상형에서는 유의성이 인정되지 않았고 GTP, CPK 치는 역시 효소의활성이 증가하는 경향을 보였지만 유의성은 인정되지 않았다(Table 3).

Table 2. Hemostatic data from lactating cows with mastitis(Mean±SE)

	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	AT_3(%)
Normal	17.2±0.6	48.1±2.1	12.3±0.9	113.1±4.2
Subclinic	18.1±0.3	46.0±2.7	12.8±1.2	112.3±5.1
Clinic	20.0±0.4**	42.1±3.4*	9.3±0.6*	113.7±4.8
	Fibrinogen(mg/dl)	Plasminogen(%)		Platelets($10^3/\mu l$)
Normal	238±16	96.7±3.4		452±61
Subclinic	183±21**	82.8±4.2*		396±75
Clinic	196±15*	78.1±5.1**		347±68*

*; P<0.05, **; P<0.01

Table 3. Serum GOT, GPT and CPK values from lactating cows with mastitis

	GOT(IU/L)	GPT(IU/L)	CPK(IU/L)
Normal	36.0±1.7	50.7±0.6	87.4±2.4
Subclinic	39.7±2.2	52.2±1.4	85.1±1.8
Clinic	42.9±3.7*	54.7±0.4	90.3±2.7

*: $P<0.05$

젖소가 유방염에 감염되었을때 이들 유방염 원인균들이 간장의 microsome 대사에 미치는 영향을 관찰하고자 plasma LDH의 활성을 측정한 결과 준임상,임상형 모두다 대조군에 비하여 증가하는 경향을 나타내었다(Fig 1).

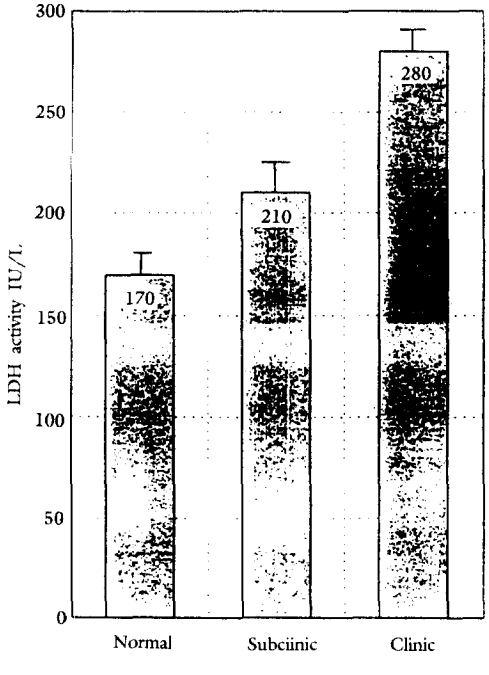

Fig 1. Plasma LDH activity in cows with mastitis.

고 찰

실험적으로 유방내 gram-negative endotoxin을 주입하여 유방염을 일으킨 예에서는 prostration, unresponsiveness, depression과 심한것은 systemic shock 현상으로 cardiogenic hypovolemic을 나타내는 경우도 있었으나 48시간내지 72 시간내에는 회복하였다고 하며, 현저한 hemostatic 장애를 수반하는 disseminated intravascular coagulation(DIC) 발생율은 극히 저조하였다고 한다[16,17]. 그러나 본 실험에서 관찰한 바로는 그런 심한 systemic shock와 같은 현상은 관찰 할 수 없었으며 DIC 역시 관찰 할 수 없었다. 이는 실험적으로 유방염을 유발시킨 경우와 자연적 감염예의 차이점인 것은 물론 실험적으로 유방염을 일으킨 경우에는 gram-negative endotoxin을 유방내에 주입한것에 비해 본 실험 관찰예들의 원인균들이 대부분 gram-positive 세균들이 주종을 이루고 있었고 또한 관찰대상의 대부분의 젖소들이 치료를 위해서 항생제를 투여하고 있는 시기이기 때문에 실험적으로 유발시킨 예에서 나타나는 현상들이 미약하다고 생각되며 특히 실험적으로 유발시킨 gram-negative 균들은 gram-positive 균들에 비하여 세포벽에 더 강력한 lipopolysaccharide(LPS)독소를 함유하고 있기 때문인 것으로 추정된다. 또한 본 실험에서 준임상, 임상형 유방염의 hematocrit 농도가 대조군에 비해서 차이가 없는것도 systemic shock가 유발되지 않았다는 것을 뒷 받침해 주고있다. Jeff WT et al[18]은 실험적으로 유방염을 유발시킨후 isotonic sodium chloride와 hypertonic sodium chloride를 정맥으로 공급하여 RBC, hematocrit, hemoglobin, lymphocyte, neutrophil은 대조군에 비하여 시간이 경과함에 따라 유의성 있게 감소한 반면 monocyte와 eosinophil은 현저하게 증가한다고 하였고, Frauenfelder et al[19]은 말에 endotoxin을 주입하여 dexamethasone을 처리한 결과 WBC는 감소하나 neutrophil과 lymphocyte은 증가한다고 하였으며 Deldder GC et al[20]은 초유를 먹인 송아지와 먹이지 않은 송아지에 endotoxin을 투여한 결과 초유를 먹인 송아지에서 leukocyte, neutrophil, lym-

phocyte는 초유를 먹이지 않은 송아지보다 증가한다고 하였다. 본 실험예에서도 Jeff WT[18]의 lymphocyte, monocyte, eosinophil의 증가와 같이 일부 성적은 일치하였고, Frauenfelders[19], Dellder[20]와의 결과와는 일치하지 않았다. 이는 여러가지 조건이 다르지만 실험적으로 유방염을 일으킨 것과 자연적으로 유방염에 이환된 차이점이라고 생각된다.

특히 본 실험예에서 leukocyte는 두 가지 양상을 나타내었는데 준임상형에서 leukopenia 현상을 나타내었으며 임상형에서는 leukocytosis 현상을 나타내었다. leukopenia 현상은 주로 순환 혈액에서 neutrophil의 감소나 임파구화로 진행되어가는 과정 혹은 순환 혈액으로부터 neutrophil이 말초로 이동하는것 같고 또는 유방염 원인균들이 산출하는 endotoxin이 폐장, 비장, 간장과 말초혈관상(床, beds)의 소 순환내에 있는 neutrophil이 격리되거나 파괴됨으로서 혈관벽을 따라 순환 혈액내의 neutrophil의 이동을 촉진시키기 때문인것 같다. 임상형에서 leukocytosis 현상이 나타났는데 이는 bone marrow에 두가지 humoral factor의 작용에 기인하는것 같다. 즉 bone marrow neutrophil 저장소로부터 순환 혈액으로 neutrophil의 이주를 촉진시키는 humoral factor인 neutrophil-releasing factor(NRF)의 직접적인 작용에 기인하는것 같고, 두번째 요인인 colony-stimulating factor로 알려진 제 2차 humoral factor가 유방내에서 intramedullary granulopoiesis를 촉진하고 증가시키기 때문인 것으로 추측된다. 유방염 원인균들이 산출하는 endotoxin은 혈액응고 경로중 intrinisic coagulation 경로의 혈소판이나 응고인자 XII을 직접적으로 활성화 시키거나 혹은 혈관 상피세포를 상해시켜서 extrisinic과 intrisinic system을 활성화 시킨다고 하며[13] 초기 혈액응고 과정에서 항응고제와 섬유소 용해과정을 동시에 활성화 시킨다고 한다[21]. Homson et al[22]은 송아지에 *pseudomonas* spp endotoxin을 주입한 결과 PT, APTT, TT등이 현저히 증가한다고 하였으며, Elizabeth et al[5]은 E coli endotoxin을 젖소에게 투여한 결과 APTT와 TT는 감소하며, PT와 fibrinogen 농도가 현저하게 증가한다고 보고하였다. 본 실험예에서도 이와 비슷한 결과를 관찰 할 수 있었는데 이로 미루어보아 현재에는 출혈 현상이 나타나지 않지만 유방염을 치료하지 않고 장기간 방치하면 내출혈의 위험이 있을것으로 예상된다. 그러나 10-50% 이하의 응고인자들이 순환혈액에 존재하는것으로 알려져 있기 때문에[23] 혈액응고인자가 부족한 동물에서 PT, APTT, TT 등의 시험으로 혈액응고인자 시험을 확인하는것은 다소 불확실하다. APTT 감소는 hypercoagulation 상태를 의미한다고 알려져 있다[5]. 그러나 PT, APTT, TT 시험은 응용에 있어서 민감성이나 특이성에서 다소 결함이 있으므로 임상적으로 판단을 하는데 있어서는 주의를 요한다고 한다[23]. hyperfibrinogenemia는 염증반응시 간장에서 급성기에 반응하는 단백질 생산이 증가하기 때문에 소에서는 빈번하게 발생한다고 알려져 있으며 실험적으로 유발시킨 유방염예에서 fibrinogen 농도는 감소하였다가 시간이 경과함에 따라 다시 증가한다고 한다[5]. 본 실험 예에서는 준임상형에서 감소하였고 임상형에서는 대조군 수준에 미치지 못하나 점차 증가하는 경향을 보였는데 이는 급성 염증반응 때문이 아닌가 하고 추측된다. 항응고 인자인 antithrombin III(AT_3)는 전응고인자인 IXa, Xa, XIa, XIIa와 thrombin을 억제하는 것으로 알려져 있고, AT_3 활성 감소는 hypercoagulable 상태를 의미하며 이런 질병이 발생할 확률이 높다고한다[24]. 산통이 있는 말에서 AT_3 활성의 감소로 정상혈액응고 경로에 변화가 초래되어 말이 폐사하였다는 보고도 있다[25]. 실험적으로 유방염을 유발시킨 예에서 AT_3 활성은 가볍게 감소하는 경향을 보였다고 하는데[5] 본 실험 예에서는 준임상형에서 다소 감소하였지만 유의성은 인정되지 않았고 임상형은 대조군과 같은 수준을 유지하였다. 이는 유방염에 이환된 소에서 항응고 활성이 증가된것 이라고 추측되어진다. 섬유소 용해 인자는 응고작용과 동시에 활성화 된다고 한다[21]. plasminogen은 생체내에서 섬유소를 용해시키는 주 효소인 plasmin의 효소원으로 알려져 있다. 혈전이 형성되면은 섬유소 용해력이 저하되어 procoagulation 상태가 증가된 환축에서는 PLG 활성이 감소된다고 한다[26]. plasminogen이 plasmin을 활성화 시키면 간장은 순환혈액으로 부터 불활성화 물질인 α-antiplasmin과 결합되어 있는 plasmin을 분리시킨다. 본 실험의 준임상, 임상예에서도 PLG의 농도가 감소하는 경향을 나타내었는데 이는 섬유소 용해 활성이 증가된것 이라고 생각되며, 혈관상피세포가 상해되었음을 짐작 할 수 있다. 혈소판은 모세혈관이 상해를 입게 되면은 상해부위에서 지혈을 위해서 활성화 되어지며 혈소판이 활성화 되면 여러가지 물질을 분비하게 되고 다른 혈소판과 섬유소와 경쟁적으로 표면 수용체에 작용하여 새로이 형성된 혈병(clots)을 안정화 시킨다. 또한 광범위한 혈전 형성이나 혈관벽에 섬유소가 침착하게되면 다량의 혈소판이 활성화되고 응집되며, 미세 소 순환내에서 응집되거나 정체된 혈소판은 대식구에 의해 제거되어진다. 본 실험에서 혈소판은 유의성은 인정되지 않지만 준임상에서 다소 감소를 보였고 임상형에서는 유의적으로 감소를

하였는데 이는 혈소판의 분리가 증가된것에 기인하는것 같다.

실험적으로 endotoxin을 유방내에 주입하였을때 간장과 근육과 관련된 특이 효소의 활성이 증가한다고 알려져 있는데[27] 본 실험에서도 임상형에서 GOT가 증가하였으나 GPT, CPK는 증가하였으나 유의성은 인정되지 않았다. Jeff WT et al[18]은 GOT, GPT, CPK치가 오히려 감소한다고 하여 본 실험과 상이한 차이를 보였는데 이는 Jeff WT et al[19]은 endotoxin을 유방내 주입한 후 isotonic sodium chloride을 투여하여 endotoxin의 독성을 희석하였기 때문인것으로 추측된다. Mrcvs GZ와 Schultz WD[28]는 실험적으로 유방염을 유발시킨 예에서 LDH의 활성이 유의하게 증가한다고 하였는데 본 실험 예에서도 이와 같은 결과를 나타내었다. 이는 유방염 원인균에 의해 간장의 microsome의 대사에 영향을 미치므로 plasma LDH의 활성이 증가한것으로 생각되어진다.

이상의 실험 결과를 요약하면 유방염에 이환된 젖소에서 혈액 동태학을 관찰한 결과 변화를 관찰 할 수 있었는데 이러한 변화들 모두가 반듯이 유방염 원인균들이 생산한 endotoxin에 의해서 변화되었다고 단정할 수 없고 제 2차적인 염증매개인자의 활성도 관여하지 않았나 하고 추측되어지며, 실험적으로 유방염을 유발시킨 예의 혈액 동태학 변화와 자연예의 혈액 동태학 사이에 일부 상이한 점도 있지만 실험예와 자연예가 비슷한 경향을 나타낸다고 생각되어진다.

결 론

자연적으로 유방염에 이환된 젖소에서 혈액 동태학의 변화를 측정하였다. 혈액 동태학 측정 항목은 WBC, RBC, PCV, hemoglobin, monocyte, eosinophil, neutrophil과 lymphocyte 측정과, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, thrombin time, fibrinogen, platelet, antithrombin-III와 plasminogen 활성을 측정하였다. WBC, monocyte, eosinophil, neutrophil은 유의성 있게 증가하였고 lymphocyte는 현저하게 감소하였다. prothrombin time은 증가하였으나 activated partial thromboplastin time, thrombin time, fibrinogen, plasminogen과 platelets는 감소하는 경향을 나타내었다. RBC, PCV, hemoglobin, antithrombin-III 활성은 대조군의 수준에 비해 변화가 없었다.

이러한 결과는 유방염 원인균이 산출한 endotoxin이 혈액동태에 직접적으로 영향을 주었거나 혹은 제 이차적으로 산출된 염증 매개인자에 의해서 영향을 받은것으로 해석되며, 자연적으로 유방염에 이환된 젖소의 혈액동태의 변화 양상은 실험적으로 유방염을 유발시킨 예에서의 변화와 매우 비슷한 경향인것으로 추정된다.

참 고 문 헌

1. Blosser TH. Economic losses from the national research program on masttis in the USA. *J Dairy Sci* 1979; 62: 119-127.
2. Erskine RJ, Tyler TW, Riddler MG, et al. Theroy use and realities of efficacy and food safety of antimicrobial treatment of acute coliform mastitis. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 198: 980-984.
3. Anderson KL, Kindahl H, Smith AR, et al. Endotoxin-induced bovine mastitis :arachdonic acid metabolities in milk and plasma and effect of flumxin megulamine. *Am J vet Res* 1986; 47: 1373-1377.
4. Eberhart RJ, Natzke RP, Newbould FHS, et al. Coliform mastitis: a review. *J Dairy Sci* 1979; 62: 1-22.
5. Elizabath GW, Mary AW, Jeffery WT, et al. Hemostatis in cows with endotoxin-induced mastitis. *Am J Vet Res* 1993; 54: 1230-1234.
6. Tom WW, Villaba M, Szlabick RE, et al. Flurophotometric evaluation of capillary permeability in gram-negative shock. *Arch Surg* 1983; 188: 636-641.
7. Moore JN, Garner HE, Shapland JE, et al. Equine endotoxemia: an insight into cause and treatment. *J Am Vet Med Assoc* 1981; 179: 473-477.
8. Turek J, Lamara CH, Fesser JF, et al. Ultrastructure of equine endothelial cells expose to endotoxin and flunixin meglumine and equine neutrophils. *Am J Vet Res* 1987; 48: 1363-1366.
9. Turek JJ, Templeton CB, Bottoms GD, et al. Flumixin meglumine attentuation of endotoxin-induced damage to the cardiopulmonary vascular endothelium of the pony. *AM J Vet Res* 1985; 46: 591-596.
10. Hatton MWC, Moar SL, Richardson M. Behavior

of plaminogen at the luminal surface of the normal and deendothelialized rabbit aorta in vivo and in vitro. *Blood* 1988; 71: 1260-1267.

11. Nawroth P, Kisiel W, Stern D. The role of endothelium in the hemostatic balance of hemoststis. *Clin Haematol* 185; 14: 531-546.
12. Tanaka T, Tsujinaka T, Kambayashi J, et al. Sepsis model with reproducible manifestations of multiple organ failure(MOF) and disseminated coagulation . *hromb Res* 1989; 54: 53-61.
13. Morris DP. Recognition and management of disseminated intravascular coagulation in horses. *Vet Clin North AM Equine Pract* 1988; 4: 115-143.
14. Brandtzaeg P, Sandset PM, Joo GB, et al. The quantitative association of plasma endotoxin , antithrombin, protein C, extrinsic pathway inhibitor and fibrinopeptide A in systemic meningococcal disease. *Thromb Res* 1989; 55: 459-470.
15. Naess F, Roeise O, Pillgram LJ, et al. Proteolysis and circulating cells in relation to varying endotoxin concenturation in porcine endotoxemia. *Circ Shock* 1989; 28: 89-100.
16. Tyler JW, Cullor JS, Erskine RJ, et al. Milk antimicrobial drug residue assays results in cattle with experimental, endotoxin-induced mastitis. *J AM Vet Med Assoc* 1992;201:1378-1384.
17. Abel FL. Myocardial function in sepsis and endotoxin shock. *AM J Physiol* 1989; 257: 1265-1281.
18. Jeff WT, Elizabeth GW, Ronald JE, et al. Clinica and clinicopathologic changes in cow with endotoxin-induced mastitis treated with small volumes of isotonic or hypertonic sodium chloride administered intravenously. *Am J Vet Res* 1994; 50: 278-289.
19. Frauenfelder HC, Fessler JF, Morres MS, et al. Effect of dexamethason on endotoxin shock in the anesthetized pony: hematologic, blood gas and coagulation changes. *Am J Vet Res* 1982; 43: 405-311.
20. Deldar GC, Naylor JM, Bloom JC. Effects of eschrichia coli endotoxin on leukocyte and platelet count, fibrinogen concentration and blood clotting on colostrum-fed and colostrum-deficient neonatal calves. *Am J Vet Res* 1984; 45: 670-683.
21. Collen D. On the regulation and control of fibrinolysis. *Thromb Haemost* 1980; 43: 77-89.
22. Thmson GW, Mcsherry BJ, Valli VEO. Endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation in cattle. *Can J Comp Med* 1974; 38: 457-466.
23. Scheer WD, Catrou PG, Lipscomb GE, et al. A comprehensive evaluation of the performance of duplicate prothrombin time and actuvated partial thromboplastin time assays. *Am J Clin Pathol* 1986; 85: 456-462.
24. Pratt CW, Church FC. Antithrombin : structure and function . *Semi Hematol* 1991; 28: 3-9.
25. Holland M, Kelley AB, Snyder JR , et al. Antithrombin-III activity in horses with large colon torsion. *Am J Vet Res* 1986; 47: 897-900.
26. Dolan G, Greaves M, Cooper P, et al. Thrombovascular disease and familial plasminogen deficiency: a report of three kindreds. *Br J Haematol* 1988; 70: 417-421.
27. Lohuis JA, Verheijden JHM, Burvenich C, et al. Pathophysiological effects of endotoxin in ruminants. II. Metabolic aspects. *Vet Q* 1988; 10:109-116.
28. Mrcvs GZ, Schultze WD. Influence of intramammary infusion of polymyxin Bon the clinicopathologic course of endotoxin-induced mastitis. *Am J Vet Res* 1983; 44: 1446-1450.