

1646P4

T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
VIH – YL – 2004 – 0001

**KÖPEKLERDE ASİRİN İLE OLUŞTURULAN  
AKUT GASTRİK MUKOZAL HASARLARDA  
AKUT FAZ YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

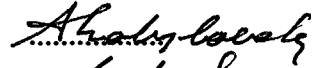


**HAZIRLAYAN: Araş. Gör. Göksel BAYRAMLI**

**DANIŞMAN: Yrd. Doç. Dr. Bülent ULUTAŞ**

**Aydın - 2004**

**T.C**  
**ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE**

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Göksel YRAMLI'nın hazırlamış olduğu Yüksek Lisans tezi aşağıda isimleri bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir. ...10.09.2004

<u>İSME VE SOYADI</u>	<u>UNİVERSİTESİ</u>	<u>İMZASI</u>
ç.Dr.Aslan KALINBACAK	Ankara Üniversitesi	
İ.Doç.Dr.Bülent ULUTAŞ	Adnan Menderes Üniversitesi	
İ.Doç.Dr.Hüseyin VOYVODA	Adnan Menderes Üniversitesi	

Jüri Üyeleri tarafından kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun...17.09.2004...tarih ve 2004/12 sayılı kararıyla onaylanmıştır.



Prof. Dr. Ferda AKAR  
Enstitü Müdürü

# İÇİNDEKİLER

ÖZ, ABSTRACT	I
ÖZETLER LİSTESİ	II
RESİMLER LİSTESİ	III
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	IV
1. GİRİŞ	1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	2
2.1. Aspirin ve Diğer NSAİİ'lara Genel Bakış	2
2.1.1. Aspirinin Farmakolojik Özellikleri	3
2.1.2. Aspirin Kullanımı	3
2.1.3. Aspirin ve diğer NSAİİ'lerin Kullanımında Yan Etkiler	4
2.2. Gastrik Savunma ve NSAİİ'lerin Neden Olduğu Gastrik Hasar	5
2.3. Aspirin ve Diğer NSAİİ'lerin Neden Olduğu Gastrik Hasarın Mekanizması	6
2.4. Aspirin ve Diğer NSAİİ Kullanımında Klinik, Laboratuvar ve Endoskopik Bulgular	9
2.5. Akut Faz Yanıtı (AFY)	11
2.5.1. Akut Faz Yanıtının Başlatılması	11
2.5.2. Akut Faz Yanıtının Sürdürülmesi	14
2.5.3. Akut Faz Yanıtının Sonlandırılması	16
2.6. Akut Faz Proteinleri (AFP)	17
2.6.1. Köpeklerde Önemli Pozitif Akut Faz Proteinleri	21
2.6.1.1. C-Reaktif Protein (CRP)	21
2.6.1.2. Serum Amyloid-A (SAA)	22
2.6.1.3. Haptoglobin (Hp)	23
2.6.1.4. Fibrinojen (Fb)	24
2.6.2. Köpeklerde Önemli Negatif Akut Faz Proteinleri	25
2.6.2.1. Albumin	25
3. MATERYAL ve YÖNTEM	26
3.1. Hayvan Materyali	26
3.2. Gözlem ve Muayene	26
3.2.1. Klinik Muayene	26
3.2.2. Endoskopik Muayene	26

3.2.3. Laboratuvar Muayeneleri	27
3.2.4. Hesaplamalar	27
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	28
ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	29
4.1. Araştırma Bulguları	29
4.1.1. Klinik Muayene Bulguları	29
4.1.2. Endoskopik Bulgular	29
4.1.3. Laboratuvar Bulguları	31
4.2. Tartışma	37
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	43
ÖZET	44
SUMMARY	45
TEŞEKKÜR	46
KAYNAKLAR	47
ÖZGEÇMİŞ	63

## ÖZ

Köpeklerde akut gastrik mukozal hasarlarda akut faz yanıtın değerlendirildiği bu çalışmada, yaşları 8 ay ile 16 ay arasında değişen klinik açıdan sağlıklı 10 melez köpek kullanıldı. C-reaktif protein (CRP), serum amyloid A (SAA), haptoglobin (Hp), fibrinojen (Fb), total protein, albümin, demir ve total lökosit düzeylerinin belirlenmesi amacıyla köpeklere oral yolla 200 mg/kg tek doz aspirin uygulaması öncesi (0. gün) ve sonrası 1., 4. ve 7. günlerde kan örnekleri toplandı. Uygulama sonrası 1. gün yapılan endoskopik muayenelerde köpeklerin tamamının mide mukozalarında farklı sayı ve lokalizasyonlardaemorajik karakterde lineer erozyonlara rastlanırken; CRP, SAA, Hp, Fb konsantrasyonları ve total lökosit sayısında önemli artış, serum demir konsantrasyonunda önemli azalma belirlendi. Total protein ve albümin konsantrasyonlarındaki değişimler istatistiksel olarak önemli değildi. Sonuç olarak; akut faz proteinlerin, köpeklerde aspirinin neden olduğu gastrik mukozal hasarın seyrinin izlenmesinde gastroskopi ile birlikte kullanılabileceği kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Köpek, aspirin, gastrik mukozal hasar, akut faz proteinler

## ABSTRACT

In this study in which acute phase response was evaluated in dogs with acute gastric mucosal injury, 10 clinically healthy cross-bred dogs aging between 8 to 16 months were used. After the administration of aspirin at a dose of 200 mg/kg for once orally, blood samples were collected before (day 0) and at the days 1, 4 and 7 in order to determine C-reactive protein (CRP), serum amyloid A (SAA), haptoglobin (Hp), fibrinogen (Fb), total protein, albumin, iron and total leukocyte levels. In endoscopic examinations performed at the first day after the administration, hemorrhagic linear erosions were noticed in different numbers and localizations at gastric mucosa of all dogs, furthermore, significant increases in CRP, SAA, Hp, Fb concentrations and total leukocyte count were determined, serum iron concentration was decreased. Changes in total protein and albumin concentrations were not statistically significant. It was concluded that, acute phase proteins can be used with gastroscopy in observation the course of aspirin-induced gastric mucosal injury.

**Key words:** Dog, aspirin, gastric mucosal injury, acute phase proteins

**ÇİZELGELER LİSTESİ**

elge 2.1.	Sistemik AFY Sırasında Ortaya Çıkan Karakteristik Değişiklikler	16
elge 2.2.	Yangısal Durumlarda Farklı Türlerdeki AFP Reaksiyonları	17
elge 2.3.	Bazı Önemli Akut Faz Proteinlerin Görevleri	20
elge 4.1.	Uygulama Öncesi ve Sonrası Endoskopik Bulgular	30
elge 4.2.	Uygulama Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Sonuçları	31



**ŞEKİLLER LİSTESİ**

il 2.1.	Akut faz protein yanıtın mekanizması	13
il 2.2.	Orta düzeyde bir yangısal uyarım sonrası bazı AFP'lerin plazma konsantrasyonlarındaki karakteristik değişimler	19
il 4.1.	Aspirin uygulaması sonrası 1. günde, bir köpeğin pylorik antrumunda görülen lineer karakterde hemorajik, erosiv lezyon	30
il 4.2.	Aspirin uygulaması öncesi ve sonrası plazma CRP konsantrasyonları	32
il 4.3.	Aspirin uygulaması öncesi ve sonrası plazma SAA konsantrasyonları	32
il 4.4.	Aspirin uygulaması öncesi ve sonrası plazma CRP ve SAA konsantrasyonlarındaki değişim	33
il 4.5.	Aspirin uygulaması öncesi ve sonrası plazma Hp konsantrasyonları	34
il 4.6.	Aspirin uygulaması öncesi ve sonrası plazma Fb konsantrasyonları	34
il 4.7.	Aspirin uygulaması öncesi ve sonrası plazma Hp ve Fb konsantrasyonlarındaki değişim	35
il 4.8.	Aspirin uygulaması öncesi ve sonrası serum Fe konsantrasyonları	36
il 4.9.	Aspirin uygulaması öncesi ve sonrası total lökosit sayıları	36

**KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ**

PI	: $\alpha$ 1-proteinase inhibitörü
AGP	: $\alpha$ 1-asit glikoprotein
TH	: Adreno-Kortiko Tropik Hormon
TRH	: Adreno-Kortiko Tropin Releasing Hormon
P	: Akut Faz Protein
Y	: Akut Faz Yanıt
TF	: Ciliar Neurotrop Faktör
X	: Siklo-Oksijenaz
	: Seruloplasmin
P	: C-Reaktif Protein
TA	: Etilendiamin Tetra Asetik Asit
SA	: Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay
	: Fibrinojen
	: Gastro-İntestinal
L	: High Dansity Lipoprotein
	: Hemoglobin
	: Haptoglobin
	: İnterleukin
	: İnterferon
	: Lösemi İnhibe Edici Faktör
Aİİ	: Non-Steroidil Anti-İnflamatuvar İlaç
	: Prostaglandin
A	: Radio-İmmun Assay
A	: Serum Amyloid A
F	: Tümör Nekroz Faktör
	: Tromboksan
	: Ortalama
	: Standart Sapma

## 1. GİRİŞ

Köpeklerde gastroduodenal hasarlar, sistemik hastalıkların veya ilaç tedavilerinin önemli bir komplikasyonu olarak sık görülmektedir (Sullivan ve Yool, 1998). Özellikle non-steroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) uygulaması köpeklerde gastrik mukoza hasarlarının en önemli nedenlerindedir (Forsyth ve ark., 1996a; Sullivan ve Yool, 1998). Köpeklerde gastrik hasarların ilerlemesiyle gelişen ülserler çoğunlukla asemptomatik seyretmekte, kronik kan kaybına veya demir eksikliğine bağlı gelişen non-rejeneratif anemilere ve perfore olarak da generalize peritonitis sonucu ölümlere neden olabilmektedirler (Sullivan ve Yool, 1998).

Doku hasarı, travma ve enfeksiyona bağlı olarak vücutta meydana gelen yangısal durumun erken dönemde hızla ortaya çıkan değişiklikler akut faz yanıt (AFY) olarak tanımlanmaktadır (Baumann ve Gauldie, 1994). AFY sonrası kandaki konsantrasyonları artmış, çoğu karaciğer kökenli ve glikoprotein yapısındaki proteinler akut faz proteinler (AFP) olarak isimlendirilmektedir. Farklı hayvan türlerinde AFY'la ilişkili değişikliklerin AFP'lerin ölçümü ile belirlenmesi, klinik ve subklinik hastalıkların tanısı ve sağaltım etkinliğinin ortaya konmasında güvenli parametreler olabileceği bildirilmektedir (Eckersall, 2000).

Bu çalışmada, akut gastrik mukozal hasarlarda AFY'nin değerlendirilmesi ve klinik kullanılabilirliğinin ortaya konması amaçlandı.

## 2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

### 2.1. Aspirin ve Diğer NSAİİ'lara Genel Bakış

İlk kez 1860'lı yıllarda tanımlanan salisilatlar, ticari olarak 1900'lü yılların başlarında kullanılmıştır (Vane ve Botting, 1998). O zamandan günümüze, kimyasal yapıları farklı, etki mekanizmaları benzer birçok NSAİİ geliştirilmiştir. Vane (1971), indometazin, aspirin ve sodyum salisilatın kobay akciğerlerinden izole edilen prostaglandinlerin (PG) üretimini azalttığını ilk kez belirleyerek, NSAİİ'lerin etki mekanizmasını ortaya koymuştur.

1976 yılında araşidonik asitten PG oluşumunu sağlayan ve siklo-oksijenaz (COX) olarak isimlendirilen, membrana bağlı glikoprotein yapıda bir enzim izole edilmiştir (Hemler ve ark., 1976). COX, PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGI<sub>2</sub> ve tromboksanlara (Tx) dönüşen siklik endoperoksidazları (PGG<sub>2</sub> ve PGH<sub>2</sub>) oluşturmaktadır (Boothe, 1984; Conlon, 1988; Rubin ve Papich 1990). NSAİİ'lar özellikle araşidonik asitten PGG<sub>2</sub> sentezini engelleyerek PG ve Tx üretimini durdurmaktadır (Rubin ve Papich 1990).

Siklo-oksijenaz, COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki farklı izoforma sahiptir. COX-1, gastrik mukozal hücrelerin korunması ve vazoregülasyon gibi fizyolojik fonksiyonlardan sorumludur (Vane ve Botting, 1998). Yoğun olarak mide ve böbreklerde bulunan COX-1, trombositlerde ve endotelde de görülmektedir (Johnston ve Fox, 1997). COX-2, COX-1'den farklı bir gen tarafından kodlanmaktadır (Kujubu ve ark., 1991; O'Banion ve ark., 1991; Xie ve ark., 1991; Sirois ve Richards, 1992). Gen yazılımı sitokinleri kapsayan bir dizi pro-inflamatuvar mediatörler tarafından uyarılmaktadır (Kujubu ve ark., 1991; O'Banion ve ark., 1991; Xie ve ark., 1991; Sirois ve Richards, 1992). COX-2 yangı ile ilişkili olan monosit, fibroblast synoviosit ve kondrositlerden izole edilebilmektedir (Boothe, 1984; Conlon, 1988; Rubin ve Papich 1990; Johnston ve Fox, 1997; Brooks ve ark., 1999). Aspirin, enzimin serine-530 bölgesine geri dönüşümsüz olarak bağlanarak COX etkinliğini engellemektedir (Roth ve ark., 1975). Ayrıca aspirinin COX-2'ye göre COX-1'e daha fazla duyarlı olduğu (166:1) bildirilmektedir (Akarasereenont ve ark., 1994).

### 2.1.1. Aspirinin Farmakolojik Özellikleri

Aspirin, oral olarak alındıktan hemen sonra mide ve ince bağırsaklardan emilmektedir (Rubin ve Papich, 1990). Mideden emilim; aspirinin formülasyonuna, gastrik boşalma hızına, mide içeriğinin pH'sına ve birlikte kullanılan ilaçlara bağlı olarak değişmektedir (Plumb, 1999). Düşük pH'ya ( $\text{pH} \leq 2$ ) sahip midede, aspirin iyonize hale gelmekte ve mukozal hücrelerin içine girmektedir. Emildikten sonra aspirin kana geçerek plazma proteinlerine bağlanmaktadır (Handgama, 1986). Köpeklerdeki plazma yarılanma ömrü 6,8 saat olan aspirin, glisin ve glukoronik asitle bağlanarak karaciğerde metabolize edilmekte (Davis ve Westfall, 1972) ve metabolitleri böbrekler aracılığıyla uzaklaştırılmaktadır. Yeni doğan hayvanlardaki düşük mikrozomal enzim aktivitelerinden dolayı, yarılanma ömrü erişkinlere göre daha uzun olmaktadır (Davis ve Westfall, 1973). 30 günlük köpeklerde plazma yarılanma süresi erişkinlerdeki düzeylere oldukça yakındır (Davis ve Westfall, 1973). Aspirinin; "normal, tamponlanmış ve enterik kaplı" olmak üzere farklı formülasyonları bulunmaktadır. Normal aspirinin, tamponlanmış veya enterik kaplı aspirine oranla köpeklerin mide mukozasında daha fazla iritan etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (Lipowitz ve ark., 1986). 25 mg/kg dozda günde üç defa oral yolla uygulanan aspirinin 5-30 mg/dl'lik terapötik serum konsantrasyonunu sağlayabilmek için yeterli olduğu belirtilmektedir (Yeary ve Brandt, 1975). Köpeklerde 25 mg/kg dozda aspirin; uygulanmasından 2 saat sonra terapötik serum konsantrasyonuna, 4 saat sonra serumda pik düzeye ulaşmaktadır. Uygulama dozuna bağlı olarak yaklaşık 50 saat içerisinde serumda belirlenemeyecek düzeylere inmektedir (Yeary ve Brandt, 1975).

### 2.1.2. Aspirin Kullanımı

İnsanlarda, iskelet-kas hastalıklarında NSAİİ'lerin kullanımı yaşa bağlı olarak artış göstermektedir (Griffin, 1998). Her ne kadar köpeklerde NSAİİ'lerin kullanımına yönelik değerlendirmeler yetersiz düzeyde olsa da insanlara benzer bir dağılım gösterdiği düşünülmektedir (Griffin, 1998).

Aspirinin terapötik dozlardaki klinik etkileri arasında ateşin düşürülmesi, vazodilatasyonun azaltılması ve hafif-orta düzeydeki somatik ağrının giderilmesi yer almaktadır (Conlon, 1988). Bunlara ek olarak köpeklerde kullanım endikasyonları post-operatif analjezi, osteoartrit (Johnston ve Budsberg, 1997), meningitis, yumuşak dokuda meydana gelen şişkinlikler, dirofilariosis (Plumb, 1999), uveitis (Conlon, 1988; Matthews,

1996), endotoksik şok (Rubin ve Papich, 1990) ve tromboembolik hastalıkların önlenmesini kapsamaktadır (Plumb, 1999).

### 2.1.3. Aspirin ve Diğer NSAİİ'lerin Kullanımında Yan Etkiler

NSAİİ kullanılmasıyla ortaya çıkabilen yan etkiler, tedavinin sonlandırılmasına veya başka ilaç gruplarıyla kombine tedavi uygulamasına neden olmaktadır. Bu yan etkilerin başında gastrointestinal (GI) mukozal hasarlar gelmektedir (Griffin, 1998). İnsanlarda NSAİİ'lerin kullanımıyla gastrik ülserasyon riskinin 3-5 kat arttığı ve tüm mide ülserlerinin %15-35'ini kapsadığı bildirilmektedir (Griffin, 1998). Rheumatoid arthritisi insanlarının %5 ile %15'inde tedaviye bağlı gelişen GI bulgular sonrası ilaç uygulamasına devam edilememektedir (Wolfe ve ark., 1999). Klinik bir çalışmada tedavide diklofenak uygulanan hastaların %17'sinde, plasebo verilen hastaların %0.8'inde tedavi başlangıcından sonraki 4 hafta içinde epigastrik ağrı ve sindirim problemlerini içeren GI yan etkiler ortaya çıkmış ve diklofenak uygulanan hastaların %7'sinde GI yan etkilerden dolayı tedavi yarıda kesilmek zorunda kalmıştır (Griffin, 1998).

İnsanlarda dispepsi, epigastrik ağrı ve perforasyona bağlı ölümlerle sonuçlanabilen ülserasyonlar, NSAİİ'lara bağlı gelişen GI yan etkilerdir (Gugler, 1985; Wolfe ve ark., 1999). NSAİİ'lerin ince bağırsaklarda kanama, protein kaybı, ülserasyon, perforasyon ve ishale neden olabildiği bazı çalışmalarda bildirilmektedir (Griffin, 1998; Wolfe ve ark., 1999). Bir köpekte, cerrahi girişim sonrası ağrının engellenmesi amacıyla 10 gün süreyle meloksikam uygulamasını takiben 650 mg'lık tek dozda uygulanan enterik kaplı aspirinin proksimal duodenumda büyük hacimde bir perforasyon ve buna bağlı olarak gelişen generalize peritonitise neden olduğu bildirilmektedir (Reed, 2000). Başka bir çalışmada, sağaltım dozlarında aspirin uygulanan köpeklerde 14. günden itibaren pylorik antrum, cardia ve cruvatura minorda mukozal erozyon ve hemorajilerin başladığı bildirilmektedir (Nishihara ve ark., 2001).

Otabe ve ark. (2000), köpeklerde 200 mg/kg dozda, oral yolla uygulanan aspirinin 24 saat sonra gastrik mukozal hemorajiler ve erozyonlara neden olduğunu belirlemişlerdir.

Ward ve ark. (2003), 4 farklı gruba ayrılan köpeklere farklı sürelerde 25 mg/kg dozda uygulanan aspirinin, 5. günden itibaren değişken sayı ve lokalizasyonlarda gastrik mukozal erozyonlara neden olduğunu bildirmişlerdir.

Nishihara ve ark. (2001), köpeklere günde iki kez 25 mg/kg dozda uyguladıkları aspirinin 17. günden itibaren gastrik lezyonlara yol açtığını bildirmektedirler.

Gastrointestinal hasar dışında plazma konsantrasyonunun 30 mg/dl düzeyinden yüksek olan NSAİİ toksikasyonlarında görülen klinik bulgular; merkezi sinir sisteminin uyarılması, respiratorik alkalozise bağlı gelişen hiperventilasyon, hipoglisemi, karaciğer nekrozu, emoraji ve böbrek yetmezlikleridir (Handgama, 1986). İnsanlarda belirtilen diğer yan etkileri arasında deri dökmeleri, pnömoni, baş ağrısı ve aseptik meningitis yer almaktadır (Griffin, 1998). Uzun süreli uygulamalarda kilo kaybı, anemi ve depresyon gelişebilmektedir.

NSAİİ'ler, PGE<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub> gibi renal prostaglandinlerin vazodilatatör etkilerinden dolayı böbrekler üzerinde de yan etkiler oluşturmaktadır (Wilkie ve ark., 1992; Johnston ve Fox, 1997). Böbreklerde PG'lerin vazoaktif etkileri; dehidrasyon, kalp yetmezliği, hemoraji, nestezi, karaciğer hastalıkları ve böbrek yetmezlikleri gibi hemodinamik bozukluklarda artışa neden olmaktadır (Wilkie ve ark., 1992; Griffin, 1998). Bu koşullar altında NSAİİ'lerin uygulanması işlemik hasar ve akut renal yetmezlikle sonuçlanabilmektedir. Uzun süreli NSAİİ uygulamasının renal fonksiyonlar üzerine mekanizması tam açıklığa kavuşturulamamıştır. Her ne kadar papillar nekroz ve tubulo-intersitisyel nefropati gelişimindeki rolüne yönelik bazı kanıtlar olsa da özellikle hayvanlarda bugüne kadar nedensel bir ilişki rapor edilmemiştir (Johnston ve Fox, 1997).

## **2.2. Gastrik Savunma ve NSAİİ'lerin Neden Olduğu Gastrik Hasar**

Mide, intraluminal içeriğin zararlı etkilerinden bir dizi mekanizmalarca korunmaktadır. Gastritis veya ülserasyonların gelişebilmesi için gastrik mukozal savunma mekanizmasında bir hasar oluşması gerekmektedir. Gastrik savunma mekanizması birçok normal fonksiyonunu yerine getirebilmesi için PG'lere ihtiyaç duymaktadır. Deneysel çalışmalarda, aspirinin ve PG'lerin gastrik hasar oluşmasında, savunma mekanizması üzerindeki rolleri bildirilmektedir (Kaufmann, 1989; Murtaugh ve ark., 1993).

Gastrik mukozanın normal savunma mekanizmasında birçok element rol oynamaktadır. Mide mukozasını kaplayan ve gastrik asitten koruyan mukus jel katman, yüzey epitel hücrelerinden salgılanan bikarbonat açısından zengindir (Johnston ve Fox, 1997). Mukus jel katman, asitlerin mukozaya zarar vermesini engellemek için yüksek pH'ya sahiptir ve asitlerin lümenenden mukozaya geri difüzyonunu hidrofobik yapısıyla engellemektedir

Johnston ve Fox, 1997). Hücresel yenilenmenin ve asit difüzyonunun engellenmesinin hızlı bir şekilde gelişebilmesi için yeterli düzeyde mukozal kan akımına ihtiyaç duyulmaktadır (Johnston ve Fox, 1997). Gastrik epitel hücreler, mukozal hasarın hızla giderilebilmesi için ölülebilmek ve göç yeteneğine sahiptir (Johnston ve Fox, 1997). Ülser oluşabilmesi için gastrik epitelin normal mukozal savunma mekanizmasında bir hasarın ortaya çıkması gerekmektedir. Bariyeri hasara uğratan temelde beş patofizyolojik durum bildirilmektedir (Brooks, 1985);

- 1- Gastrik mukozaya hidrojen iyonlarının geri difüzyonu,
- 2- Yüzey epiteline hidrojen iyonu tamponunun geçişindeki bozukluk,
- 3- Lokal mukozal işemi,
- 4- Bikarbonat ve mukusun sekresyonundaki bozukluklar,
- 5- Hücre yıkımlanmasındaki artış veya hücre yenilenmesindeki azalma.

Gastrik mukozal bariyerde meydana gelen hasar, mide lümeninden hidrojen iyonu kaybına ve mide sıvısında sodyum, potasyum ve klor iyonlarının artışına neden olmaktadır (Brooks, 1985; Kauffmann, 1985). Gastrik mukozal hücrelerin içine hidrojen iyonlarının geri difüzyonunun artması vazodilatasyona, mast hücrelerinden histamin salınımına, asit ve pepsin salınımının kolinerjik uyarımına, ödeme, kanamaya ve kapillar permeabilitesinde artış sonucu gelişen protein kaybına neden olabilmektedir (Davenport, 1967). Mukozal bariyeri hasara uğratan ajanlar arasında etanol, safra asitleri ve aspirin yer almaktadır (Brooks, 1985). Bu ajanlar ayrıca mukozanın elektriksel potansiyelini de azaltmaktadırlar (Brooks, 1985). Mukozal bariyer bütünlüğü bozulduğunda asit, pepsin ve safra tuzları gibi endojen faktörler yanı sıra NSAİİ'lar ve etanol gibi eksojen faktörler de hasar oluşumunda etkili olmaktadır (Wolfe ve ark., 1999).

### **2.3. Aspirin ve Diğer NSAİİ'ların Neden Olduğu Gastrik Hasarın Mekanizması**

Gastrointestinal sistem üzerine NSAİİ'ların direkt ve indirekt hasar yapıcı etkilerinin mekanizmaları açığa kavuşturulmuştur. NSAİİ'lar gastrik mukoza üzerinde direkt toksik etkiye sahiptirler. Zayıf asidik karakterdeki bazı NSAİİ'ların, midede yüksek pH düzeylerinde iyonize olmaması nedeniyle gastrik mukoza hücrelerine geçişleri oldukça sınırlı olmaktadır. Bununla birlikte düşük pH düzeylerinde hızla iyonize olan NSAİİ'lar hücrelerin içine girmekte ve toksik etki oluşturmaktadır (Wolfe ve ark., 1999). NSAİİ'ların, mide asidi ve

epinin gastrik mukoza üzerindeki etkisinin artmasıyla sonuçlanan mukus hidrofobitesini zaltıkları ortaya konmuştur (Wolfe ve Soll, 1988). Bazı NSAİİ'lerin metabolitleri safra yoluyla atılmakta ve gastroduodenal reflüks yoluyla gastrik mukozada indirekt hasar oluşturmaktadır (Wolfe ve ark., 1999). Diğer bir indirekt hasar da, aspirin ve diğer NSAİİ'ler mukozal PG üretimini azaltmasıyla gelişmektedir. Enterik kaplı aspirin kullanımı (Lanza ve ark., 1980) ve NSAİİ'lerin parenteral veya rektal uygulamaları insanlarda NSAİİ'lerin neden olduğu gastrik hasarı azaltmada etkili olmamaktadır (Wolfe ve ark., 1999). Bu durum, NSAİİ'lerin neden olduğu gastrik hasarın gelişiminde azalan PG üretiminin oluşturduğu hasarın, topikal hasardan daha önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır (Wolfe ve ark., 1999). Aspirin, uygulama dozuyla ilişkili olmakla beraber, rat midesinde PGE<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub> üretimini %75-94 oranında azaltmaktadır (Konturek ve ark., 1981).

Aspirinin, gastrik mukozadaki yan etkileri konusu bir çok çalışmada geniş kapsamlı olarak değerlendirilmiştir (Lanza ve ark., 1980; Konturek ve ark., 1981; Ashley ve ark., 1985; Kauffmann, 1989; Murtaugh ve ark., 1993; Otabe ve ark., 2000). Asitliği arttırılmış aspirinin, köpek mide mukozası hücrelerine *in vitro* ortamda uygulanması, yüzey epitelinde hücre löküllmelerine, yüzey hidrofobitesinde azalmaya ve mukozada elektriksel potansiyel farkın azalmasına neden olmaktadır (Goddard ve ark., 1990; Goddard ve Lichtenberger, 1995). Köpek midesine topikal aspirin uygulaması sonrasında gastrik mukozal kan akımında azalmalar saptanmıştır (Warrick ve Lin, 1977; Kauffmann ve ark., 1980; Ashley ve ark., 1985). Aspirin, mukozal yüzeyden uzaklaştırıldığında kan akımı kendiliğinden normale dönmektedir (Ashley ve ark., 1985). Aspirinin, rat mide mukozasında meydana getirdiği yapısal değişiklikler arasında nükleer kromatin birikimi, mitokondriyal hacimsel artışlar, şişkinlik ve apikal membranın rupturu yer almaktadır (Eastwood, 1985). NSAİİ'ler gastrik mukozal savunma mekanizmaları üzerindeki istenmeyen etkilerini elektriksel potansiyel farkını, elektriksel direnci, iyon akımını ve bikarbonat sekresyonunu değiştirerek de göstermektedir (Wilson, 1987).

Aspirin ayrıca köpeklerde mukusun kompozisyonunu da değiştirmektedir. (Kowalewski ve ark., 1979). Topikal aspirin uygulaması sonrasında, izole köpek midesinde sodyum, potasyum, kalsiyum ve magnezyumun lümendeki konsantrasyonları artarken, hidrojen iyonunun geri difüzyonunun bir sonucu olarak lümen hidrojen iyonu konsantrasyonu azalmaktadır (Lin ve ark., 1975; Warrick ve Lin, 1977). Lümendeki iyon konsantrasyonlarındaki değişiklikler, iyon transportunun inhibisyonu ve mukozal

çeşirgenliğin artmasının bir sonucu olarak mukozal ATP'nin azalmasıyla ilişkilidir (Kuo ve Lhanbour, 1976).

Köpek mide mukozasında NSAİİ tedavisine ilişkin gelişen lokal PG üretimindeki azalma; direkt olarak PG ölçümüyle, indirekt olarak PG'lere bağlı gelişen durumların leğlendirilmesiyle belirlenmektedir. Bunnett ve ark. (1983), köpek midesinde, fundus ve antrumdan alınan biyopsi örneklerinde intersitisyel sıvıda PGE<sub>2</sub> düzeylerinde NSAİİ'lerden biri olan indometazine yanıt olarak dozla ilişkili azalmalar olduğunu bildirmektedirler. Vagal ıyarımın engellendiği sağlıklı köpeklerden elde edilen mukoza örneklerinin RIA (radioimmün assay) tekniğiyle yapılan ölçümlerinde; aspirinin PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  ve PGE<sub>2</sub> konsantrasyonlarını lüşürdüğü görülmektedir (Ligumsky ve ark., 1982). NSAİİ'ların COX izoformlarındaki elatif seçici farklılıkları, NSAİİ'lara ilişkin ortaya çıkan yan etkilerdeki bireysel değışkenliğı açıklamaktadır. COX-2'ye COX-1'den daha fazla duyarlı olan ilaçlar aynı antiinflamatuvar etkiye sahip olmakla birlikte, daha az yan etkiye sahiptirler (Brooks ve ark., 1999). Aspirin, indometazin ve piroksikam gibi COX-1'e yüksek duyarlılıktaki ilaçlar şiddetli GI yan etkiler oluştururken (Vane ve Botting, 1998; Garcia-Rodriguez ve Jick, 1994), COX-2'ye COX-1'den daha yüksek duyarlılığa sahip ilaçlarda gelişen GI yan etkiler daha düşük düzeylerde kalmaktadır (Brooks ve ark., 1999). 1985'ten 1994'e kadar geçen sürede NSAİİ'larla ilişkili gelişen peptik ülser hastası insanlarda yapılan bir epidemiyolojik çalışmada farklı NSAİİ'ların değışken oranlarda GI yan etkiler oluşturduğu ortaya konmuştur (Rodriguez, 1998). Azapropazon, tolmetin, ketoprofen ve piroksikamın en yüksek risk arz ettiği bildirilirken, aspirin orta dereceli risk grubunda yer almaktadır (Rodriguez, 1998).

Günümüzde elde edilen kanıtlar NSAİİ'ların oluşturduğu gastrik hasarda PG sentezinin etkilenmesinin yanı sıra diğerk bazı mekanizmalarında rol oynadığını göstermektedir. COX-1 eksik farelerde spontan gastrik lezyonlar gelişmediğı düşünöldüğünde, tek başına COX, NSAİİ uygulanan hayvanlarda gastrik hasar gelişimini açıklayamamaktadır (Wolfe ve ark., 1999). Wallace ve ark. (1990b), NSAİİ'ların oluşturduğu gastrik hasarda nötrofil aktivasyonunun önemli bir rolü olduğunu ortaya koymaktadır. Nötrofil yanıt, gastrik mukozadaki vazodilatatör PG'lerin kaybı, işemi ve trombosit agregasyonu ile ilişkili olabileceğı düşünölmektedir (Kaufmann, 1989; Johnston ve Fox, 1997).

## 2.4. Aspirin ve Diğer NSAİİ Kullanımında Klinik, Laboratuvar ve Endoskopik Bulgular

Tedavi amaçlı NSAİİ verilen köpeklerde gelişen GI yan etkilerin klinik görünümü ve görülme sıklığına yönelik olarak geniş kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Aspirin (Shaw ve ark., 1997), naproksen (Roudebush ve Morse, 1981; Daehler, 1986), piroksikam (Thomas, 1987), indometazin (Ewing, 1972), flunixin meglumin (Vonderhaar ve Salisbury, 1993) ve siprofen (Godshalk ve ark., 1992) kullanımına yönelik olarak gelişen GI yan etkilerin ortaya çıktığı sadece birkaç bireysel olgu bildirilmektedir. Bir çalışmada 1984-1987 yılları arasında NSAİİ'lara bağlı olarak gelişen 7 adet gastrik ülserasyon olgusu rapor edilmiştir (Wallace ve ark., 1990c). Ortopedik problemlerinden dolayı NSAİİ kullanan yedi köpekte gelişen klinik bulgular; melena (6 köpek), kusma (5 köpek), güçsüzlük ve kollaps (4 köpek) olarak belirtilmektedir. Beş köpeğe uygulanan GI endoskopide görülen lezyonlar arasında anamali ülserler (2/5), krater benzeri derin ülserler (1/5), kanamasız ülserler (1/5) ve çok sayıda peteşi alanlarıyla birlikte submukozal hemorajiler yer almaktadır. Uygun tedavi sonrası köpeklerin tamamında iyileşme kaydedilmiştir.

Akut gastrik hasarlarda laboratuvar analizleri genellikle normal değerleri yansıtmaktadır. Eğer hastada dehidrasyon gelişmişse total protein ve hematokrit değerlerinde düşüşler görülmektedir. Uzun süren kusma ve iştahsızlık durumlarında hipoglisemi ve asidoz dengesinde bozulmalar gelişebilmekte, ciddi gastrik yangı durumlarında ise hipoproteinemi gözlenebilmektedir (Hall, 2000).

Serum alanin amino-transferaz, alkalen fosfataz ve aspartat amino-transferaz enzimlerinin aktivitelerinde artışlar meydana gelebilmektedir. Serum potasyum düzeyi aspirinin renal tubullara direkt etkisinden dolayı ve kusmaya bağlı olarak azalma gösterebilmektedir. Protrombin ve kanama zamanı, aspirin kullanımına bağlı olarak uzamaktadır (Klasco, 2003).

Klinik bildirimler dışında, NSAİİ'lerin GI yan etkilerine yönelik olarak köpeklerde birçok deneysel çalışma bildirilmektedir (Taylor ve Crawford, 1968; Kaufmann, 1989; Dow ve ark., 1990; Forsyth ve ark., 1996a,b; Reimer ve ark., 1999; Nishihara ve ark., 2001;). Taylor ve Crawford (1968) 4 köpeğe günlük 45-64 mg/kg doz aralığında aspirin uygulamasında, 2 köpekte 12. ve 18. günlerinde hemoraji geliştiğini, endoskopik çalışmalarda

idenin tamamını etkilenmekle birlikte, gastrik antrum en sık ve ciddi etkilenen bölge olduğunu bildirmektedir.

Forsyth ve ark. (1996b), beş gruba ayırdıkları sağlıklı köpeklerde 7 gün süreyle verilen klinik dozlarda ketoprofen, bakır-indometazin, prednisolon, aspirin ve jelatin uygulamasında; tüm gruplarda endoskopik bakıda lezyonlara rastlanıldığını, jelatin uygulanan rupta lezyon gelişiminin en düşük, aspirin uygulanan köpeklerde en yüksek lezyon oranlarının elde edildiğini ve NSAİİ verilen köpeklerde lezyon insidensinin %88 olarak değerlendirildiğini bildirmektedirler.

Forsyth ve ark. (1998), dört gruba ayrılan 28 köpeğe 7-28 gün süreyle karprofen, ketoprofen, meloksikam ve jelatin plasebo uygulandığını, 28 köpeğin 17'sinde hafiften ortaya çıkan gastroduodenal lezyonlar gözlemlendiğini, gruplar arasında herhangi bir önemli farklılığa rastlanmadığını ve köpeklerde NSAİİ uygulamasına bağlı gelişen bir klinik bulgu görülmediğini bildirmektedirler.

Reimer ve ark. (1999), sağlıklı köpeklerde 28 gün süreyle tedavi dozlarında uygulanan aspirin, karprofen ve etodolak'ın mide ve proksimal duodenumdaki etkilerini karşılaştırdıklarında; aspirin uygulanan köpeklerde 5., 14. ve 28. günlerdeki endoskopik lezyon skorlarının diğer ilaçlar uygulanan köpeklere oranla önemli düzeyde yüksek çıktığını, bununla birlikte gruplar arasında kusma ve ishal gibi GI klinik bulgularda bir farklılık görülmediğini bildirmektedirler.

Gastrik ülserasyonlu 43 köpekten hazırlanan bir klinik derlemede, farklı NSAİİ'lerle (naproksen, indometazin, fluniksin, piroksikam ve aspirin) ilişkili gelişen ülserasyon bulgularında en yaygın lokalizasyon bölgesinin pylorik antrum olduğu bildirilmektedir (Stanton ve Bright, 1989).

NSAİİ'lerin köpeklerin gastrik mukozasına yaptığı etkinin incelendiği endoskopi çalışmalarında, fluniksin (Dow ve ark., 1990), fluniksin ve prednisolon (Dow ve ark., 1990), aspirin (Lipowitz ve ark., 1986; Murtaugh ve ark., 1993), ketoprofen (Forsyth ve ark., 1996a) ve meloksikam (Forsyth ve ark., 1998) uygulamaları sonucu oluşan hasarın en sık pylorik antrumda geliştiği bildirilmektedir.

Farklı doz (10 ve 25mg/kg) ve formülasyonlarda (normal, tamponlanmış ve enterik kaplı) aspirin uygulamasının, köpeklerde GI lezyon gelişimindeki etkilerinin incelendiği bir

alışmada; 72. saatteki GI endoskopide sadece 25 mg/kg dozda normal aspirin uygulanan öpeklerde hafif peteşiler ve linear hemorajilere rastlandığı bildirilmektedir (Lipowitz ve ark., 1986).

## **2.5. Akut Faz Yanıt (AFY)**

Akut faz yanıt (AFY) terimi, çeşitli doku hasarından kısa bir süre sonra vücutta ortaya çıkan yangısal cevabı tanımlamaktadır (Kushner, 1982; Dinarello, 1984; Baumann ve Gauldie, 1994; Raynes, 1994; Pannen ve Robotham, 1995). Doğası gereği non-spesifik olan AFY'nin kaynağı enfeksiyöz, immunolojik, neoplastik, travmatik, paraziter veya diğer nedenler olabilmektedir (Kushner ve Mackiewicz, 1987; Eckersall, 2000). Diğer bir bakış açısından; AFY terimi, vücuttaki yanıtla ilişkili olarak bir dizi plazma proteinlerinin konsantrasyonlarındaki değişimleri ifade etmektedir. Bu değişimler karaciğerdeki protein sentezinde meydana gelen etkileşimlerin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (Pannen ve Robotham, 1995). AFY'la bir organın daha fazla hasara uğramasının engellenmesi, enfeksiyöz ajanın izolasyonu ve yok edilmesi, zararlı moleküllerin ve artıkların uzaklaştırılması ve organın normal fonksiyonlarına dönebilmesi için gerekli olan onarım sürecinin başlatılması sağlanmaktadır (Dinarello, 1984; Baumann ve Gauldie, 1994). AFY, gelişen doku hasarı sonrası süreçte fizyolojik homeostazisin sağlanması ve yaşamın sürdürülebilmesi için ilk koşul olarak değerlendirilmektedir (Dinarello, 1984). AFY non-spesifik immun yanıtın bir parçasıdır ve uyarıcı durumların geniş bir dağılım göstermesinden dolayı bazı komponentleri değişken düzeylerde süreklilik arz etmektedir. AFY'ı daha seçici olan sistemik yanıt takip etmektedir. Sistemik AFY'nin karakteristik özellikleri arasında (i) ateş, (ii) nötrofili, (iii) lipid metabolizmasındaki değişiklikler, (iv) demir ve çinko düzeylerinde azalmalar, (v) glukoneogenezisde artma, (vi) protein katabolizmasında artış ve hastan karaciğere amino asit transferi, (vii) komplement ve koagülasyon sistemlerinin aktivasyonu, (viii) hormonal değişiklikler ve akut faz protein sentezi yer almaktadır (Kushner, 1982; Baumann ve Gauldie, 1994).

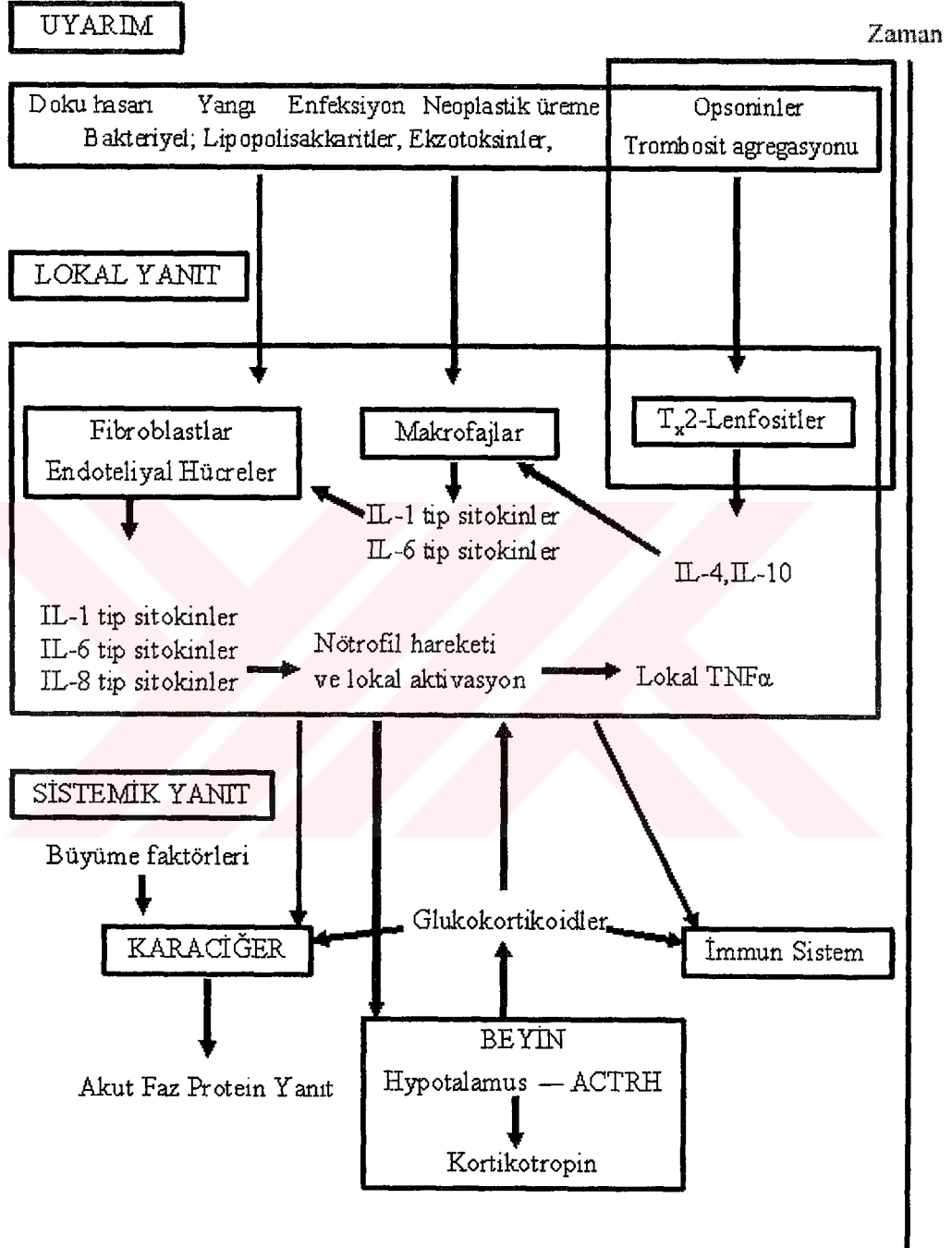
### **2.5.1. Akut Faz Yanıtın Başlatılması**

Hasara uğrayan dokuda yangısal süreç genellikle doku makrofajları veya kandaki monosit hücreleri gibi mononükleer hücreler tarafından başlatılır. Bu hücreler; sitokinler, lipid mediatörler, vazoaaktif aminler, komplement ve pıhtılaşma ürünleri, proteazlar, reaktif oksijen

leri ve nitrik oksit gibi geniş spektrumlu yangısal mediatörleri salarak lokal ve sistemik yangısal reaksiyonları oluştururlar (Olson ve ark., 1995).

Lokal reaksiyonlar, kapillar geçirgenlikteki artışı ve yangı bölgesine lökosit infiltrasyonunu kapsar. Artan kapillar geçirgenlik, dolaşım ve hasarlı doku alanı arasında proteaz inhibitörleri, transport proteinler ve iyonlar gibi birçok farklı moleküllerin geçmesine izin verir. Fagositik hücreler olan nötrofilik granülositler ve makrofajlar yabancı antijenlerin uzaklaştırılmasında anahtar rol oynar. Yangı bölgesine lökosit infiltrasyonu için lökositlerin endotele adhezyonları gerekir. Lökositlerin endotele adhezyonunu diapedez takip eder ve yangısal odağa göçleri, farklı kemotaktik faktörlerin rehberliğinde gerçekleştirilebilir.

Sitokinler farklı hücre tipleri tarafından oluşturulan multipotent polipeptidlerdir. Mediatörleri yukarıda anlatılan yangısal mediatörler tarafından başlatılır. Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) ve interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) gibi pro-inflamatuar sitokinler sistemik yangısal yanıtın başlatılabilmesi için gerekli olan başlıca mediatörlerdir (Kushner, 1993; Baumann ve Gauldie, 1994; Murtaugh ve ark., 1996). Lokal reaksiyon bölgesinde bu sitokinler fibroblastlar ve endotel hücreleri gibi stromal hücreleri aktive eder ve sitokinlerin ikinci salınımını başlatır (Baumann ve Gauldie, 1994). İkinci dalga olarak bu erken sitokinlerin dolaşımında görülmesi sistemik yangısal yanıtın başlatılmasından sorumludur (Şekil 2.1)



Şekil 2.1. Akut faz protein yanıtın mekanizması (Petersen ve ark. 2004)

## .5.2. Akut Faz Yanıtın Sürdürülmesi

AFY klinik olarak; yangısal bulgular, ateş, iştahsızlık ve depresyon ile karakterizedir. Bu bulgular hasta hayvanlardaki homeostatik kontrol mekanizmalarındaki değişiklikler sonucu ortaya çıkmaktadır. Bunlar;

a) *Endokrinolojik Değişikler:* AFY süresince hormonal etkileşimler tartışılmakta ve farklı hayvan türlerinden elde edilen sonuçlar farklılıklar göstermektedir (Hirvonen, 2000). AFY'ya bağlı olarak adreno-kortikotropik hormon, kortizol, adrenal katekolaminler, glukagon, insülin, büyüme hormonu, aldosteron, vasopressin, ve prolaktin hormonlarının serum konsantrasyonları artış gösterirken (Paape ve ark., 1974; Kushner, 1982; Dinarello, 1984; Boosman ve ark., 1990), akut dönemde renin, tiroksin ve gonadal steroidlerin serum konsantrasyonlarında azalmalar gözlemlendiği bildirilmektedir (Mandrup-Poulsen ve ark., 1995). AFY'ta gelişen endokrinolojik değişikliklerin temel nedenleri tam anlamıyla açıklığa kavuşturulamamış olmakla birlikte, değişikliklerin vücuttaki enerji metabolizmasının uyarılması sonucunda oluştuğu düşünülmektedir (Hirvonen, 2000).

b) *Metabolik Değişikler:* AFY sürecindeki temel metabolik değişimler protein katabolizmasında artma ve glukoneogenezisdir. Gıda alımının azalmasıyla birlikte kas proteinleri yeni proteinlerin sentezi için gerekli olan aminoasitlere yıkımlanırlar. Aminoasitler, lenfosit ve fibroblastların proliferasyonu ve doku yenilenmesi için gerekli olan kollojenlerin, hepatik akut faz proteinlerinin ve immunoglobulinlerin sentezi için gereklidir. Aminoasitler ayrıca glukoneogenezis ve enerji üretimi için de kullanılmaktadır. Anabolik süreç dışında kas proteinlerinin katabolizması hasta hayvanda kilo kaybı ve negatif azot dengesi ile sonuçlanır. Böbrek, karaciğer ve akciğer gibi bazı merkezi organlar seçici olarak bu katabolizmadan korunmaktadırlar. Bunun nedeni tam olarak açık olmamakla birlikte, bu dokular AFY sürecinde aktiviteleri sıklıkla artış gösteren retikuloendotelial sistemin önemli komponentleri olması ile ilişkilendirilmektedir (Jennings ve Elia, 1996).

AFY boyunca en önemli metabolik değişiklik, ileride daha detaylı olarak anlatılacak olan AFP'lerinin karaciğerdeki sentezinin yüksek düzeyde artışıdır (Kushner, 1982; Conner ve Eckersall, 1988a; Baumann ve Gauldie, 1994; Gruys ve ark., 1994; Raynes, 1994).

c) *Hematolojik ve Biyokimyasal Değişikler:* AFY'nın ilk saatlerindeki en önemli bulgulardan biri lökopeni ve sola kaymadır. Lökopeni, strese bağlı ortaya çıkan lenfosit

azalmasından ve yangısal odağa nötrofil göçünden kaynaklanmaktadır. Erişkin nötrofillerin ikendiği noktada genç nötrofiller dolaşıma geçmekte ve belirgin bir sola kaymaya neden olmaktadır (Kidd, 1991; Jain 1993). Erişkin nötrofillerin azalmasından sonraki birkaç saat içinde kemik iliğinden granulopoesis uyarılmaktadır. Bu durum akut yangının başlangıcından sonraki 1 veya 2. günlere denk gelmekte ve belirgin bir lökositozaya neden olmaktadır.

Akut faz yanıt sürecinde serumda bazı iz element konsantrasyonlarında değişimler meydana gelmektedir (Kushner, 1982). Çinko ve demir düzeyleri azalmalar gösterirken, plazma bakır konsantrasyonunda artışlar gözlenebilmektedir (Lohuis ve ark., 1988; Otabe ve ark., 2000). Bu iyon değişiklikleri katyonların bağlandıkları plazma proteinlerinde meydana gelen değişikliklerden, daha da önemlisi, hücresel mekanizmalardaki değişimlerden kaynaklanmaktadır.

*d) Nörolojik Değişikler:* Merkezi sinir sistemini baskılamasına bağlı olarak, AFY süresinde uyku hali gelişebilmektedir. Yangısal alan sıklıkla ağrılıdır. Bradikinin gibi vazoaaktif aminler AFY’da ağrı oluşumundan sorumludur (Baumann ve Gauldie, 1994).

*e) İmmunolojik değişiklikler:* AFY’ın lenfosit aktivitesi, nötrofillerin bakterisidal etkinliği ve makrofajların fagositik aktivitelerinde azalma gibi immün sistemi baskılayıcı etkileri bulunmaktadır (Kohler ve Prokop, 1978; Kushner, 1982).

Sistemik AFY sırasında ortaya çıkan karakteristik değişiklikler Çizelge 2.1’de toplu olarak görülmektedir.

**Çizelge 2.1. Sistemik AFY Sırasında Ortaya Çıkan Karakteristik Değişiklikler  
(Hirvonen, 2000).**

Clinik Bulgular	Ateş İştahsızlık
Endokrinolojik Değişiklikler	ACTH ve kortizol ↑ Adrenal katekolaminler ↑ Glukagon ve insülin ↑ Büyüme hormonu ↑ Tiroksin ↓ Gonadol steroidler ↓
Metabolik Değişiklikler	Protein katabolizması ↑ Glukoneogenezis ↑ APF'lerin hepatik üretimi ↑ Retikuloendotelial sistem ↑↓
Hematolojik ve Biyokimyasal Değişiklikler	Çinko ve demir ↓, bakır ↑ Lökopeni ve sola kayma Trombosit fonksiyonları ↑
Nörolojik Değişiklikler	Merkezi sinir sistemi depresyonu Ağrı (vazoaktif aminler ↑) Uyku hali
İmmunolojik Değişiklikler	Lenfosit reaktivitesi ↓ Nötrofillerin bakterisidal etkinliği ↓ Makrofaj fagositozu ↓

### 2.5.3. Akut Faz Yanıtın Sonlandırılması

AFY'nin sonlandırılması için glukokortikoidler, interleukin-4 (IL-4), IL-10 ve belirli pro-inflamatuar sitokinler için reseptör antagonistleri gibi birçok yangısal mediatörlere gereksinim duyulmaktadır (Baumann ve Gauldie, 1994). AFY'nin sonlanması ve organizmanın normal fonksiyonlarına dönebilmesi 1-2 günü bulabilmektedir. Akut yangı kronikleştiği takdirde AFY da uzayabilmektedir (Baumann ve Gauldie, 1994). AFY sürecini beslenme bozuklukları gibi birçok fizyolojik veya patofizyolojik olay etkilemektedir (Jennings ve Elia, 1996).

## 2.6. Akut Faz Proteinler (AFP)

Akut faz yanıt sonrası kandaki konsantrasyonları değişen, çoğu karaciğer kökenli lipoproteinler, akut faz proteinler olarak tanımlanmaktadır (Kent, 1992; Eckersal, 1999). AFP'ler, yangısal durumlarda düzeylerinde meydana gelen artış veya azalmalara göre pozitif veya negatif AFP olarak sınıflandırılır (Kushner, 1982; Moshage, 1997). Bu proteinler genellikle sitokinlerin spesifik uyarımları ile hepatositlerden salgılanan glikoproteinlerdir. AFP'lerin farklı türlerde yangısal durumlara yanıtı Çizelge 2.2'de verilmiştir.

**Çizelge 2.2. Yangısal Durumlarda Farklı Türlerdeki AFP Reaksiyonları (Petersen ve ark., 2004).**

	Köpek	İnsan	Sığır	Fare	Rat
C-reaktif Protein	III	III	0	I	II
Serum Amyloid-A	III	III	II	III	0
Haptogloblin	II	II	III	III	II
Fibrinojen	II	II	I	II	II
Albumin	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
$\alpha$ 1-Asit Glikoprotein	II	II	II	III	II
Serum Amyloid-P	?	0	0	I-III	0

0): Değişiklik yok; I: %50 ile %100 arasında artış; II: %100 ile 10 kat arasında artış; III: 10 kattan daha fazla artışlar; NEG: Konsantrasyonunda düşme; ?: Literatürde protein yanıtına ilişkin bir bilgiye rastlanmadı.

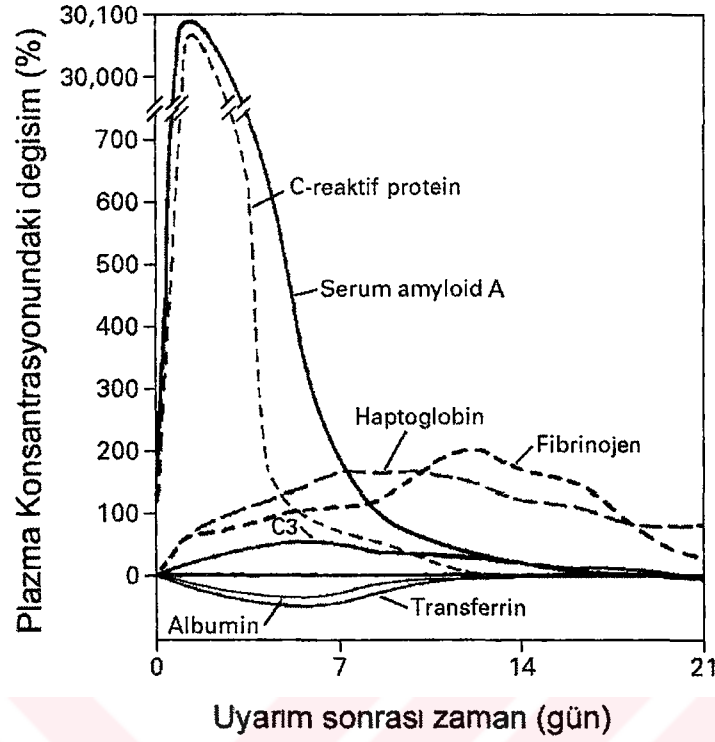
AFP düzeylerinin izlenmesi, akut faz yanıt sonucu organizmada oluşan değişikliklerin belirlenmesi; bakteriyel, viral, paraziter ve travmatik hastalıkların tanı, ayırıcı tanı, prognozunun belirlenmesi ile tedavinin etkinliğinin ortaya konulmasında kullanışlı parametreler olduğu bildirilmektedir (Eckersall, 2000).

*AFP'lerinin Üretimi:* AFP'lerin karaciğerden sentezi ve salınımı, yangısal mediatörler tarafından düzenlenmektedir. Bu mediatörler 4 ana kategori altında incelenmektedir (Baumann ve Gauldie, 1994):

- 1- IL-1 Tip Sitokinler: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\beta$ , TNF- $\alpha$
- 2- IL-6 Tip Sitokinler: IL-6, IL-11, Lösemi İnhibe Edici Faktör (LIF), Ciliar Neurotrop Faktör (CNTF)
- 3- Glikokortikoidler
- 4- Büyüme Faktörleri: İnsülin Büyüme Faktörü, Hepatosit Büyüme Faktörü, Fibroblast Büyüme Faktörü.

Sitokinlerin temel görevi AFP gen yazılımını uyarmak, glukokortikoidler ve büyüme faktörlerinin ise daha çok sitokin etkinliğini düzenlemektir (Baumann ve Gauldie, 1994). İnterleukin-6 (IL-6) birçok AFP'in gen düzenleyicisi olarak düşünülmektedir. Tip II AFP'ler olarak isimlendirilen bu AFP'ler arasında fibrinojen (Fb), haptogloblin (Hp) ve  $\alpha$ 1-proteinase inhibitörü ( $\alpha$ 1-PI) yer almaktadır. İnterleukin-1- tip (IL-1a, IL-1b, TNF $\alpha$ ) sitokinler tarafından düzenlenen AFP gen grubu IL-6-tip sitokinler tarafından düzenlenenlerden tamamen farklıdır. Bunlara tip-1 AFP'ler adı verilmektedir ve bunların arasında  $\alpha$ 1-asit glikoprotein ( $\alpha$ 1-AGP), serum amyloid A (SAA) ve C-reaktif protein (CRP) yer almaktadır (Baumann ve Gauldie, 1994; Nakagawa-Tosa ve ark., 1995). Yangısal mediatörlerin hepatositlerdeki özgün reseptörlerine bağlanması sonucu oluşturduğu uyarım, ilgili AFP'lerin gen yazılımını başlatmaktadır. AFP'ın düzenlenmesinde glukokortikoidler (kortizol) önemli yer teşkil etmektedir. Bunlar pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını azaltmakta, kapillar geçirgenliği ve yeni oluşturulan lökosit sayısını düşürmekte, lizozomal membranların stabilizasyonunu sağlamak ve immün sistem hücrelerini baskılamaktadırlar.

*Plazma AFP'inin Kinetiği:* Hayvan türleri arasında AFP'lerin profil, sentez, sekresyon ve ekskresyonları farklılıklar göstermektedir (Kushner, 1982). Bazı AFP'ler, doku hasarından sonraki birkaç saat içerisinde oluşturulmakta ve doku hasarı sonrası birinci gün içerisinde pik düzeyde ulaşmaktadır (Şekil 2.2; Epstein, 1999). Yangısal hastalıkların bazılarında, AFP'ler daha hızlı tüketilebilmekte, bunun sonucu yangının aşamasına bağlı olarak bu AFP düzeyleri göreceli olarak düşük belirlenebilmektedir (Thompson ve ark., 1992). Konsantrasyonları yanı sıra plazma proteinlerinin glikolizasyon aşamaları da akut faz sürecinde farklılıklar gösterebilmektedir (Turner, 1995). Veteriner hekimlik alanında AFP'lerden bazılarının farklı patolojik durumlardaki davranış özellikleri ve kinetikleri yeterli düzeyde ifade edilememiştir.



Şekil 2.2.: Orta düzeyde bir yangısal uyarım sonrası bazı AFP'lerin plazma konsantrasyonlarındaki karakteristik değişimler (Epstein, 1999).

*AFP'lerin Fonksiyonları:* Plazma AFP'leri bilinen fonksiyonlarına veya yapısal özelliklerine göre sınıflandırılmaktadırlar. Günümüzde, AFP'lerin fonksiyonları hakkında elde edilen bilgiler belirgin bir şekilde artmakta ve yeni fonksiyonları keşfedilmektedir (Cooper 1990; Petersen ve ark., 2004). Farklı türlerde bazı AFP'lerin biyolojik aktiviteleri Çizelge 2.3'de verilmiştir.

CRP ve serum amyloid-P komponenti (SAP); pentamerik karakterli, pentraksin ailesinin en önemli plazma proteinleridir. Pentraksinler, nekrotik dokudan çekirdek materyal artıklarının eliminasyonunda, opsonizasyonda görev almakta, komplement sisteminin aktivasyonunda rol oynamakta, kimyasal aktivasyonu sağlamakta ve fagositozu arttırmaktadır (Cooper, 1990; Raynes 1994; Petersen ve ark., 2004).

Serum amyloid- A ailesi üyeleri yüksek dansiteli lipoproteinlerin (HDL) bir fraksiyonuna bağlı olarak bulunan küçük apolipoproteinlerdir (Sellar ve ark., 1991; Yamamoto ve ark., 1994; Yamamoto ve ark., 1998; Petersen ve ark., 2004). SAA insan ve köpekte önemli AFP arasında olduğu bildirilmektedir (Pannen ve Robotham, 1995; Petersen

e ark., 2004). SAA ailesi proteinlerinin yangısal durumlarda kolesterol metabolizmasını düzenlemede etkili olduğu düşünülmektedir (Petersen ve ark., 2004).

**Çizelge 2.3. Bazı Önemli Akut Faz Proteinlerin Görevleri (Petersen ve ark., 2004)**

<b>Akut Faz Protein</b>	<b>Görevi</b>
<b>C-reaktif Protein</b>	Komplement aktivasyonu ve opsonizasyon Monosit ve makrofajların modülasyonu, sitokin üretimi Kromatine bağlanma Nötrofillerin doku göçünü engelleme
<b>Serum Amyloid-A</b>	Ölen hücrelerden ve hepatositlerden kolesterolün transportu Ateşi baskılayıcı etki Nötrofil granulositlerin oksidatif parçalanmasında baskılayıcı etki <i>In vitro</i> immün yanıtta baskılayıcı etki Monositler, lökositler ve T hücrelerinde kemotaksis etkisi Monositlerden kalsiyum mobilizasyonunun uyarılması Trombosit aktivasyonunun baskılanması
<b>Haptoglobin</b>	Hemoglobine bağlanma Bakteriyostatik etki Angiogenezinin uyarılması Lipid metabolizmasındaki rolü İmmunomodülatör etki

AFY sırasında plazma konsantrasyonları artan ve metal bağlayan proteinler arasında haptoglobin (Hp) ve seruloplazmin (Cp) bulunmaktadır (Pannen ve Robotham, 1995). Hp, hemoglobini (Hb) bağlamakta ve böylece demir kaybını engellemektedir. Demir kullanımındaki bu azalma, mikrobiyel gelişme için demirin gerekli olması nedeniyle dirençli bakteriyel enfeksiyonların gelişmesinin engellenmesi açısından önemli bir durumdur. Bakır Cp'in önemli bir kısmıdır, bakır yetmezliği durumlarında Cp konsantrasyonları artış göstermektedir (Mulhern und Koller, 1988).

Hp temel fonksiyonu Hb bağlayabilme yeteneği ve Hp-Hb kompleksini karaciğere taşıma özelliği olduğu düşünülmektedir. Bundan dolayı intravasküler hemolizde AFY devam

mesine rağmen, Hp düzeyleri belirgin derecelerde düşebilmektedir (Thompson ve ark. 1992). Bu nedenle Hp'in intravasküler hemoliz durumlarında gösterdiği reaksiyon diğer anjial durumlardan farklıdır. Hp'in immunolojik fonksiyonlarda immun sistemi baskılayıcı etkileri bulunduğu da düşünülmektedir (Murata ve Miyamoto, 1993). Hp ayrıca eritrosit agregasyonunda (Weng ve ark., 1997) ve sinirsel depresyonda (Maes, 1993) da görev almaktadır.

## **2.6.2. Köpeklerdeki Önemli Pozitif Akut Faz Proteinler**

### **2.6.2.1. C-Reaktif Protein (CRP)**

C-reaktif protein, insanlarda ve köpeklerde akut faz yanıtın ortaya konması ve derecelendirilmesinde kullanılan önemli bir akut faz proteindir (Caspi ve ark., 1987; Otabe ve ark. 1998; Ablij ve Meinders, 2002). Akut yangı ve doku hasarı sonrasında plazmadaki düzeyinde önemli artışlar gözlenmektedir (Caspi ve ark., 1987; Clyne ve Olshaker, 1999). CRP molekülü, beş adet alt üniteden oluşmaktadır. 23 000 daltonluk molekül ağırlığına sahip her bir alt ünite, ikişer adet kalsiyum iyonu içermektedir (Ablij ve Meinders, 2002).

Bakterilerdeki C-polisakkaridine karşı sentez edildiği düşünülerek CRP adı verilmiştir (Ablij ve Meinders, 2002). Bu proteinin düzeyinin birçok akut hastalıkta hızlı ve anlamlı şekilde yükseldiği belirlenmiştir (Clyne ve Olshaker, 1999; Ablij ve Meinders, 2002). Bu durum CRP'nin yangı oluşumu ve hastalık aktivitesinin belirlenmesinde tanı amaçlı kullanımını arttırmıştır (Clyne ve Olshaker, 1999).

CRP'nin yarılanma ömrü 6-9 saat olarak bildirilmektedir (Clyne ve Olshaker, 1999). Temel biyolojik fonksiyonu, bakteriyel patojenlere karşı savunma ve nekrotik hücrelerin eliminasyonudur (Volanakis 2001). Diğer önemli biyolojik fonksiyonları arasında; komplement aktivasyonu ve opsonizasyonu yer almaktadır (Çizelge 2.3).

Akut faz proteinleri arasında CRP, köpeklerde en önemli akut faz protein olarak bildirilmektedir (Gruys ve ark., 1994). Sağlıklı köpeklerde normal düzeyinin, 0,8 ile 14,0 µg/ml arasında değiştiği rapor edilmektedir (Otabe ve ark., 1998).

Serum CRP düzeyleri; köpeklerde gebelik (Kuribayashi ve ark., 2003), cerrahi travmalar (Conner ve Eckersall, 1988a; Yamamoto ve ark., 1993), poliartritis, leptospirosis (Caspi ve ark., 1987), bakteriyel veya hemorajik enteritis, paroviral enteritis (Yamamoto ve

k., 1993), tümör (Caspi ve ark., 1987), ehrlichiosis (Shimada ve ark., 2002) ve leishmaniasis (Martinez-Subiela ve ark. 2002) gibi birçok durumda artış gösterdiği bildirilmektedir.

Conner ve Eckersall (1988a), cerrahi travmalı 6 köpekte, CRP düzeylerinin operasyon sonrası 1. günde önemli oranda artış gösterdiğini ve operasyon sonrası 9. güne kadar CRP konsantrasyonunun giderek azaldığını bildirmektedirler.

Yamamoto ve ark. (1993), köpeklerde farklı yangısal durumlarda serum CRP düzeyinin 115 kata kadar arttığını ortaya koymaktadırlar. Bu düzey insanlarda 500-1000 kat olan, köpeklerde bu kadar dramatik artışların görülmediği bildirilmektedir (Yamamoto ve ark., 1993).

### **2.6.2.2. Serum Amyloid-A (SAA)**

SAA; CRP gibi bir dizi yangıyı işaret eden parametrelerin artmadığı durumlarda, serum konsantrasyonunda artış gösterebilmesi nedeniyle köpeklerde klinik kullanım açısından önemli bir özelliğe sahiptir (Petersen ve ark., 2004). Doğal formunun moleküler ağırlığı yaklaşık olarak 12 000 dalton olduğu bildirilen SAA, normalde lipoproteinlere bağlı olarak bulunur (Sellar ve ark., 1991).

SAA, aralarında insan (Kluve-Beckerman ve ark., 1988), fare (Dwulet ve Benson, 1987), köpek (Kluve-Beckerman ve ark., 1989), kedi (Kluve-Beckerman ve ark., 1989), sığır (Benson ve ark., 1989) ve at (Sletten ve ark., 1989) bulunan bir çok türde karakterize edilmiştir. Bununla birlikte fizyolojik rolleri tam anlamıyla aydınlatılamamıştır.

SAA'nın yarılanma ömrü insanlarda 55 (Wada ve ark., 1998), farede 75-80 dakika (Hoffman ve Benditt, 1983; Kluve-Beckerman ve ark., 1997) olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte yapılan taramalarda köpekteki yarılanma ömrünü bildiren bir yayına ulaşılamamıştır.

Yangısal durumlar ve travmalarda plazma SAA konsantrasyonundaki artışın belirgin olduğu rapor edilmektedir (Eriksen ve Benditt, 1984). Plazma SAA konsantrasyonunda artışın görüldüğü durumlar arasında sekonder amyloidosis, yaşlılık, gebelik ve diğer bazı hastalıkların yer aldığı bildirilmektedir (Husby ve Natvig, 1974; De Beer ve ark., 1982).

Yamamoto ve ark. (1994), köpeklerde SAA düzeylerinin *Bordetella bronchiseptica* L-14 suşunun intrabronşiyal inokulasyonundan 24 saat sonra inokulasyon öncesi düzeylere göre önemli artışlar olduğunu belirlemişlerdir.

Martinez-Subiela ve ark. (2003), *Leishmania infantum* ile doğal enfekte 12 köpeğin kısa süreli sağaltım etkinliğinin belirlenmesinde SAA düzeyinin kullanılabileceğini bildirmektedirler.

### 2.6.2.3. Haptoglobin (Hp)

Moleküler ağırlığı yaklaşık 125 000 daltonluk bir  $\alpha$ 2-globulin olan Hp, köpeklerde orta derecede önemli bir AFP'dir (Harvey, 1976; Petersen ve ark., 2004). İnsanlarda 16 farklı übtipi belirlenmiştir (Thyemann ve ark., 1990).

Plazmada hemoglobin (Hb) ile stabil bir bileşik oluşturarak demir kaybını önlemektedir (Jain, 1993). Karaciğerden Hp salgılanması glikokortikoidlerin etkisi ile aşlatılır (Harvey ve West, 1987). Hp demir bağlayabilme yeteneğiyle enfeksiyon boyunca demir kaybını önlemekte ve bakterinin kullanabileceği demir düzeyini en alt düzeye indirgemektedir (Thomas, 2000). Hp-Hb kompleksinin retikuloendotelial sistem aracılığıyla karaciğere yönlendirildiği ve Kuppfer hücreleri tarafından metabolize edildiği düşünülmektedir (Petersen ve ark., 2004). Lipid metabolizması (Nakagawa ve ark., 1997) ve immün sistemin düzenlenmesinde (Murata ve Miyamoto, 1993) görev aldığı da bildirilmektedir.

Plazma Hp konsantrasyonu, AFY dışında diğer bazı faktörlerden de etkilenmektedir. Serumda serbest Hb'in yükseldiği durumlarda Hp konsantrasyonu düşmektedir. Akut hemolitik hastalıklarda ve atlarda cerrahi girişimler sonrasında gelişen hematomlarda (Kent ve Goodall, 1991) dolaşım kanındaki Hp düzeylerinde azalmalar belirlenmiştir. AFY'a ilave olarak renal hastalıklar ve obstruktif safra birikim durumları, hiperhaptoglobinemiyeye neden olabilmektedir (Petersen ve ark., 2004).

Conner ve Eckersall (1988a), köpeklerde normal düzeylerde olan Hp konsantrasyonunun cerrahi girişim veya travma sonrası 5. günde pik seviyeye ulaştığı bildirilmektedirler.

Harvey ve West (1987), oral yolla prednisone uygulanan köpeklerde haptoglobulin düzeylerinin uygulama sonrası 3. günde pik yaptığını ve 9. güne kadar giderek azaldığını bildirmektedirler.

#### **2.6.2.4. Fibrinojen (Fb)**

Fibrinojen, köpeklerde Hp gibi orta derecede önemli bir AFP olarak bilinmektedir (Petersen ve ark., 2004). Bir glikoprotein olan Fb; hemostastik, fibrin oluşumunda ve doku yenilenmesinde önemli rol oynamaktadır (Thomas, 2000). Karaciğer parenşim hücreleri mikrozomlarında sentezlenen ve plazma molekül ağırlığı en fazla olan proteindir.

Normalde plazmada bulunan Fb'in, yangı yada travmayı takiben plazma konsantrasyonu artmakta ve yangısal yanıtın değerlendirilmesinde faydalı olmaktadır (Conner ve Eckersall, 1988b). Fibrinojen, yüzeysel fagositozu artırarak fibrinöz eksudatların antibakteriyel savunmasına katkıda bulunur (Kaneko, 1980).

Fibrinojenin artış nedenleri arasında kanser, yanıklar, myokard infarktüsü, artrit ve bakteriyel enfeksiyonlar yer almaktadır (Thomas, 2000). Sığırlarda, terebentin injeksiyonundan sonraki 2 gün içinde plazma fibrinojen düzeylerinde artışa rastlanmaktadır (Conner ve Eckersall, 1988b).

Hoshiya ve ark. (2001), 25 Beagle köpekte yaptıkları bir toksikolojik çalışmada, fibrinojen düzeylerinin uygulama sonrası birkaç gün içinde hızla yükseldiğini bildirmektedirler.

Vannucchi ve ark. (2002), gebe köpeklerde fibrinojen düzeylerinin gebeliğin 5. ve 6. haftalarında yükseldiğini rapor etmektedirler.

Auer ve ark. (1989), atlarda lokalize doku hasarını takiben plazma fibrinojen konsantrasyonunun 3. günde anlamlı derecede yükseldiğini bildirmektedirler.

## 2.6.3. Köpeklerde Önemli Negatif Akut Faz Proteinler

### 2.6.3.1. Albumin

Albumin; plazmada en yüksek oranda (%35-50) bulunan ve onkotik basıncın en nemli belirleyicisi olan proteindir (Thomas, 2000). Serum albumin düzeyi sıklıkla beslenme durumunun değerlendirilmesi ve hastalığın ciddiyetinin belirlenmesinde kullanılmaktadır (Kaneko, 1980). Ayrıca albumin, dokular için amino asit kaynağı olmasının yanı sıra birçok molekül ve iyonun transportunda rol almaktadır (Thomas, 2000). Albuminin yarılanma süresi ırlara göre değişiklik gösterdiği ve değerlerin köpeklerde 8,2 gün, sığırlarda 16,5 gün ve tlarda 19,4 gün olduğu bildirilmektedir (Jain, 1993).

Albumin düzeylerinde dehidrasyonla birlikte artışlar gözlemlenmektedir. İipoalbuminemi; albumin kaybını (nefrotik sendrom veya glomerulonefritis), ekstrasvasküler boşluklara geçtiğini (vücut boşluklarında efüzyonlar, vaskülopati) veya üretiminin azaldığını karaciğer yetmezlikleri, malnutrisyon, malabsorbsiyon, maldigesyon, artan globulin üretimiyle ilişkili akut faz yanıt) göstermektedir (Thomas, 2000). Eğer hastada bu durumlardan herhangi biri yoksa düşük albumin düzeyinin nedeni muhtemelen yangıdır (Kaneko, 1980). Albumin katabolizması doku hasarı ve yangısal durumlarda artar. Yıkılım ile beraber serum albumin oranı %20-50 oranında azalabilir (Gruys ve ark., 1994). Akut faz reaksiyon sırasında pozitif akut faz proteinlerinin hepatik mRNA'lardan sentezindeki artışa albuminin serum konsantrasyonundaki azalma eşlik eder (Gruys ve ark., 1994).

Walker ve ark. (1994), *Pasteurella haemolytica* inokulasyonu yaptıkları buzağılarda serum albumin düzeyinin enfeksiyondan sonra düştüğünü göstermişlerdir.

İntratorasik maya enjekte edilen koyunlarda serum albumin konsantrasyonunun enfeksiyonu takiben azaldığı ve enfeksiyondan sonra 10. günden itibaren arttığı bildirilmektedir (Pfeffer ve ark., 1993).

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1. Hayvan Materyali

Araştırmanın hayvan materyalini yaşları 8 ay ile 16 ay arasında değişen, her iki cinsiyetten (6 dişi, 4 erkek) 10 adet klinik açıdan sağlıklı melez köpek oluşturdu. Vücut ağırlıkları 9,2 – 15,3 kg arasında değişen köpeklere genel muayene sonrası, deri altı yolla 5 mg/kg dozda preziquantel (Droncit, Bayer) ve 200 µg/kg dozda ivermectin (Ivomec, Topkim) uygulandı. Köpeklerde üst GI kanalda herhangi bir lezyon olup olmadığının belirlenmesi amacıyla anestezi altında endoskopi uygulandı. Anestezi prosedürü, atropin premedikasyonundan 5 dakika sonra 2 mg/kg xylazine HCl (Alfazine, Egevet) ve 10 mg/kg ketamine HCl (Alfamine, Egevet) kombinasyonunun kas içi uygulanması ile gerçekleştirildi. Endoskopi sonucunda üst GI kanalda herhangi bir hasar belirlenmeyen köpekler fizyolojik adaptasyon için 21 süreyle aynı bakım ve besleme koşulları altında G1,5m x U1,0m x Y1,0m kafeslerde, havalandırılmalı odalarda barındırıldı. Gıda, günde bir kez akşamüstü günlük ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde kuru mama, su ise *ad libitum* olarak verildi. Köpekler her türlü fizyolojik stres unsurundan (aşırı sıcak, aşırı soğuk, gürültü, yüksek - alçak nem oranı, açlık, susuzluk vb.) uzak tutuldu. Fizyolojik adaptasyon sürecinin sonunda yapılan endoskopik incelemede üst GI kanalda hasar oluşumu belirlenmeyen köpeklere 12 saat aç bırakıldıktan sonra bir defaya mahsus olmak üzere oral yolla 200 mg/kg dozda aspirin (Aspirin, Bayer) uygulandı (Otabe et al., 2000).

#### 3.2. Gözlem ve Muayene

##### 3.2.1. Klinik Muayene

Uygulama öncesi ve uygulama sonrası 10 gün boyunca gözlem altında tutulan köpeklerin günlük klinik muayeneleri yapıldı. Her bir köpeğin sistemik muayeneleri dışında her gün dışkıda gizli kan varlığına bakıldı.

##### 3.2.2. Endoskopik Muayene

Aspirin verilmesinden önce ve sonrası 1., 4. ve 7. günlerde 12 saat aç bırakılan köpeklerde üst GI kanalın muayenesi, bir endoskop (VetVu VFS-2B, Sweden) ile

gerçekleştirildi. Üst GI kanalda lezyonun varlığı, lokalizasyonu ve karakteri 0 ile 4+ arasında skorlandı:

0=Görülür bir lezyon yok,

1+=Tek noktada erozyon,

2+=Bir kaç alanda erozyon,

3+=Tek noktada hemorajik erozyon,

4+=Birkaç alanda hemorajik erozyon.

### 3.2.3. Laboratuvar Muayeneleri

Köpeklerden kan örnekleri aspirin uygulaması öncesi ve sonrası 1., 4. ve 7. günlerde anestezi protokolünden önce *V. cephalica accessorius*'dan alındı. Total lökosit ve fibrinojen tayini için antikoagulanlı (EDTA-dipotasyum etilendiamin tetra asetik asit ve lithium heparin) tüpler, akut faz proteinler, total protein, albümin ve demir düzeylerinin tayini için de serum tüpleri kullanıldı. Serum örneklerinin elde edilmesi için alınan kan 3000 devirde 10 dk. santrifüj edildi. Total lökosit ve fibrinojen düzeyleri kan alma işlemini takiben belirlenirken, serum örnekleri analiz edilene kadar -20°C'de bekletildi.

Köpek serum CRP ve SAA analizi, ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) metoduna göre hazırlanmış ticari test kitleriyle (Tridelta Ltd., Ireland), Hp tayini spektrofotometrik olarak aynı firmanın ticari test kitleriyle ELISA reader cihazında (Anthos 2010, Austria) yapıldı. Fibrinojen, Millar yöntemi ile okuler mikrometrik mikroskop kullanılarak belirlendi (Millar ve ark., 1971). Total lökosit sayımı kamera sayımı ile gerçekleştirildi. Total protein, albumin ve demir düzeyleri ticari test kitleriyle (Randox, Ireland) fotometre (Microlab 200, Merck, Germany) cihazında saptandı.

### 3.2.4. Hesaplamalar

CRP, SAA, Hp ve Fb'in plazma konsantrasyonundaki yüzde değişimin hesaplanmasında aşağıdaki eşitlikten yararlanıldı (Harvey and West, 1987):

$$\text{Plazma Konsantrasyonundaki Değişim} = [(A-B)/B] \times 100$$

A = Değişimin ölçüleceği günde belirlenen konsantrasyon

B = Uygulama öncesi belirlenen konsantrasyon

### 3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Sayısal verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 10.0 software programında ANOVA testiyle yapıldı. Bu amaçla uygulama öncesi ve sonrası günlerde parametrelerin aritmetik ortalaması ( $\bar{x}$ ) ve standart hataları ( $S\bar{x}$ ) hesaplandı.  $P \leq 0,05$  değerlerindeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

### 4.1. Araştırma Bulguları

Aspirin uygulaması öncesi ve sonrası 1., 4. ve 7. günlerde yapılan endoskopik muayene bulguları Çizelge 4.1'de, laboratuvar sonuçları Çizelge 4.2 ve Şekil 4.2-4.9'da österildi.

#### 4.1.1. Klinik Muayene Bulguları

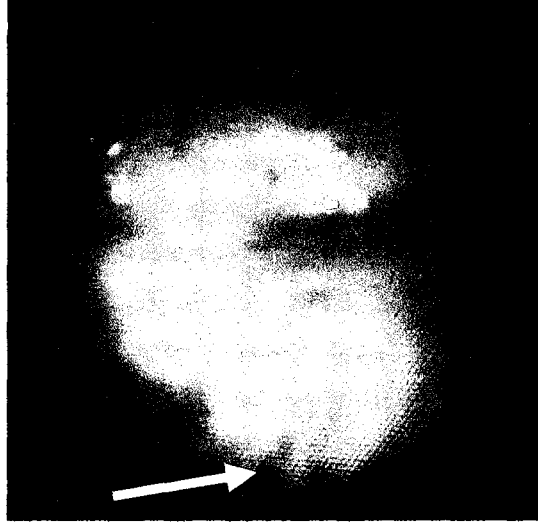
Aspirin uygulaması sonrası 1. günde yapılan klinik muayenelerinde; köpeklerin genel durumlarında belirgin bir değişikliğe rastlanmazken, tüm köpeklerin dışkısında gizli kan belirlendi. Köpeklerde kusma gözlenmezken, hafif düzeyde aktivite azalması görüldü. Uygulaması sonrası 4. ve 7. günlerde tüm köpeklerde dışkıda gizli kana rastlanmadı.

#### 4.1.2. Endoskopik Bulgular

Aspirin uygulamasından sonraki 1. günde yapılan endoskopik muayenelerde köpeklerin tamamının mide mukozasında hemorajik karakterde lineer erozyonlara rastlandı (Şekil 4.1). Köpeklerin tamamında, hemorajik erozyonların pylorusun antrumuna lokalize olduğu belirlenirken, dört köpekte buna ilave olarak mide fundusunda da aynı karakterde erozyonlar görüldü. Tüm köpeklerin submukozal damarları belirgin olarak görüldü.

Uygulama sonrası 4. gün endoskopik muayene; mukozal erozyonların hemorajik karakterde olmadığını ve boyutlarının küçülmeye başladığını gösterdi. Küçük çaplı erozyonların ise kaybolduğu belirlendi.

Uygulama sonrası 7. günde endoskopik bulgularda 7 köpeğin mide mukozasında oluşan erozyonların tamamen iyileştiği görülürken, sadece üç köpekte hemorajik karakterde olmayan küçük çaplı birer adet eroziv lezyona rastlandı. Köpeklerin tamamında submukozal damarların uygulama öncesi görünümüne döndüğü saptandı. Sağaltıma yönelik herhangi bir uygulamaya gerek kalmaksızın 7. günden sonra tekrarlanan endoskopik muayenelerde erozyonların iyileştiği gözlemlendi.



Şekil 4.1. Aspirin uygulaması sonrası 1. günde, bir köpeğin pylorik antrumunda görülen lineer karakterde hemorajik, erosiv lezyon.

Çizelge 4.1. Uygulama Öncesi ve Sonrası Endoskopik Bulgular

Köpek No	Günler			
	0	1	4	7
1	0	3+ <sup>a</sup>	1+ <sup>a</sup>	0
2	0	4+ <sup>a</sup>	2+ <sup>a</sup>	1+ <sup>a</sup>
3	0	3+ <sup>a,b</sup>	1+ <sup>a</sup>	0
4	0	3+ <sup>a</sup>	1+ <sup>a</sup>	0
5	0	4+ <sup>a,b</sup>	1+ <sup>a,b</sup>	0
6	0	4+ <sup>a</sup>	1+ <sup>a</sup>	0
7	0	4+ <sup>a,b</sup>	1+ <sup>a</sup>	0
8	0	4+ <sup>a,b</sup>	1+ <sup>a</sup>	1+ <sup>a</sup>
9	0	4+ <sup>a</sup>	2+ <sup>a</sup>	1+ <sup>a</sup>
10	0	3+ <sup>a</sup>	1+ <sup>a</sup>	0

0=Görülür bir lezyon yok; 1+=Tek noktada erozyon; 2+=Bir kaç alanda erozyon;  
3+=Tek noktada hemorajik erozyon;4+=Birkaç alanda hemorajik erozyon;

a=Midenin pylorus bölgesinde; b=Midenin fundus bölgesinde

### 4.1.3. Laboratuvar Bulguları

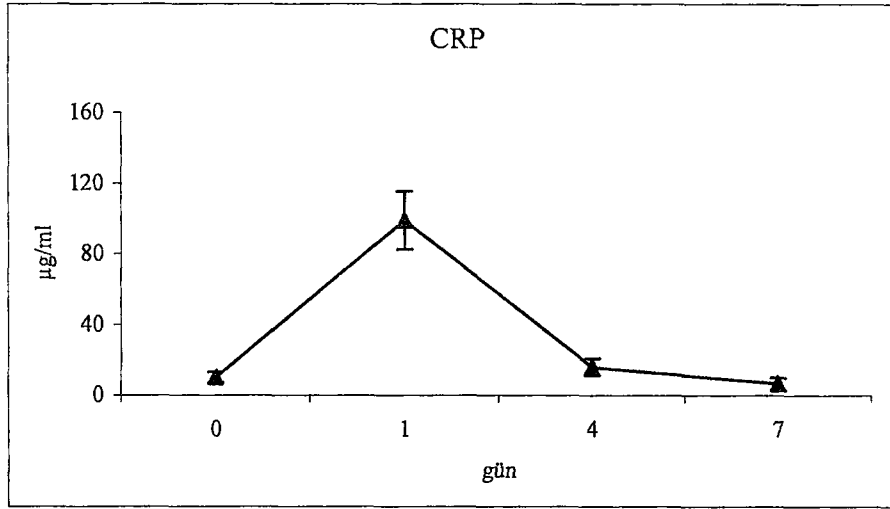
Aspirin uygulaması öncesi ve sonrası 1., 4. ve 7. günlerde belirlenen AFP, serum total proteini, albümin ve demir konsantrasyonları ile total lökosit sayıları ( $\bar{x} \pm S\bar{x}$ ) ve istatistiksel değerlendirme sonuçları Çizelge 4.2 ve Şekil 4.2-4.9'de gösterildi.

**Çizelge 4.2. Uygulama Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Sonuçları**

Parametre	n	Günler			
		0	1	4	7
CRP ( $\mu\text{g/ml}$ )	10	10,16 $\pm$ 2,91	98,89*** $\pm$ 16,43	15,84 $\pm$ 4,72	6,58 $\pm$ 3,46
SAA ( $\mu\text{g/ml}$ )	10	3,88 $\pm$ 0,58	151,25*** $\pm$ 25,06	29,75 $\pm$ 9,32	7,69 $\pm$ 1,02
Haptoglobin (mg/ml)	10	2,19 $\pm$ 0,29	3,42* $\pm$ 0,31	3,54* $\pm$ 0,31	3,25* $\pm$ 0,35
Fibrinogen (mg/dl)	10	295,38 $\pm$ 7,14	359,24* $\pm$ 19,39	360,94* $\pm$ 22,22	344,82 $\pm$ 22,39
Total Protein (g/dl)	10	5,62 $\pm$ 0,07	5,49 $\pm$ 0,13	5,72 $\pm$ 0,10	5,61 $\pm$ 0,07
Albumin (g/dl)	10	3,29 $\pm$ 0,12	3,22 $\pm$ 0,14	3,32 $\pm$ 0,16	3,30 $\pm$ 0,10
Demir ( $\mu\text{mol/l}$ )	10	30,50 $\pm$ 3,09	16,83*** $\pm$ 2,06	34,55 $\pm$ 3,31	31,03 $\pm$ 4,08
Total Lökosit ( $10^3/\mu\text{l}$ )	10	8,26 $\pm$ 0,63	13,74*** $\pm$ 1,41	7,74 $\pm$ 0,44	8,38 $\pm$ 0,37

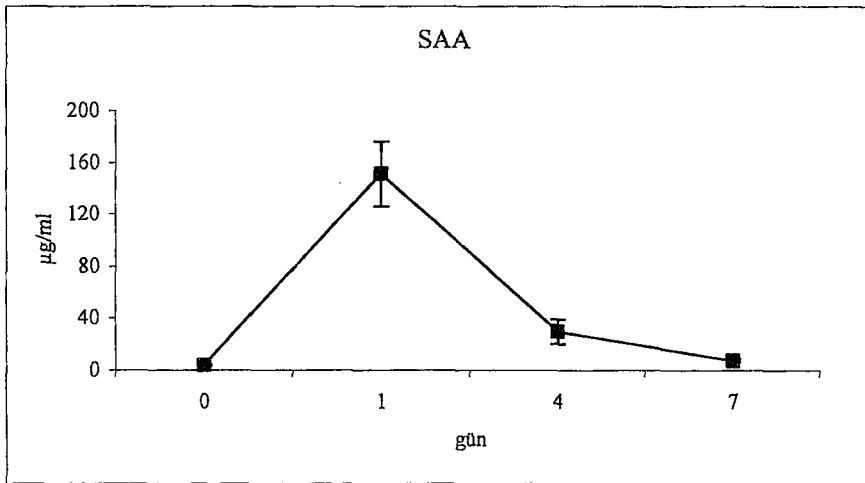
\*\*\* $p < 0,001$ ; \*\* $p < 0,005$ ; \* $p < 0,05$

Uygulama öncesi ortalama serum CRP konsantrasyonu 10,16  $\pm$  2,91  $\mu\text{g/ml}$  olarak belirlendi. Serum CRP konsantrasyonu uygulama sonrası 1. günde (98,89  $\pm$  16,43  $\mu\text{g/ml}$ ) önemli ( $p < 0,001$ ) düzeyde arttı. Uygulama sonrası 1. günde artan serum CRP konsantrasyonu 4. ve 7. günlerde önemli ( $p < 0,001$ ) azalma göstererek uygulama öncesi düzeylerine döndü. Serum CRP konsantrasyonlarının 4. ve 7. günlerdeki ortalamaları arasında istatistiksel bir fark belirlenmedi (Şekil 4.2).



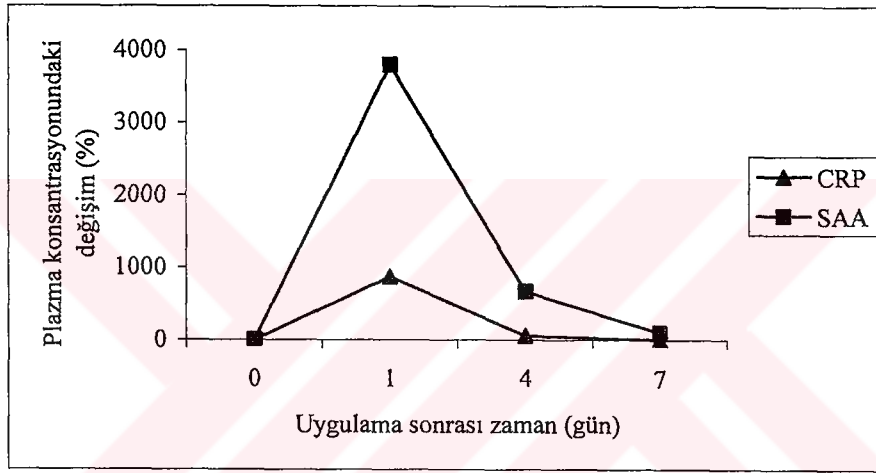
Şekil 4.2. Aspirin uygulaması öncesi ve sonrası serum CRP konsantrasyonları

Uygulama öncesi  $3,88 \pm 0,58$  µg/ml ölçülen ortalama SAA konsantrasyonu, uygulama sonrası 1. günde önemli ( $p < 0.001$ ) artış göstererek  $151,25 \pm 25,06$  µg/ml düzeyine ulaştı. Bu değer uygulama sonrası 4. ( $29,75 \pm 9,32$  µg/ml) ve 7. ( $7,69 \pm 1,02$  µg/ml) günlerde önemli  $p < 0.001$  düzeyde tekrar azalma gösterdi (Şekil 4.3).



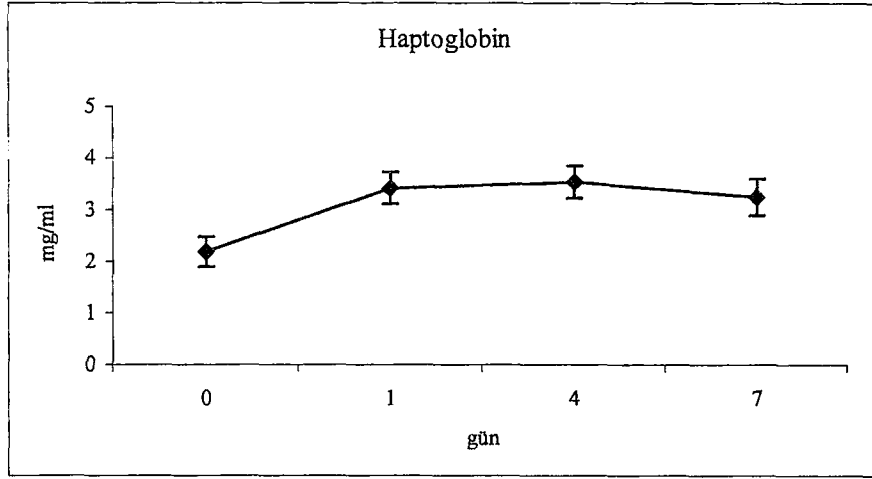
Şekil 4.3. Aspirin uygulaması öncesi ve sonrası serum SAA konsantrasyonları

CRP ve SAA'nın serum konsantrasyonlarındaki değişim Şekil 4.4'de verildi. Uygulama öncesine göre, 1. günde CRP konsantrasyonu %873,3'lük bir artış gösterirken, SAA'daki artış oranı %3798,2 olarak belirlendi. CRP konsantrasyonu 4. günde önemli düzeyde azaldı ve bu düzey uygulama öncesine göre %55,91 oranında yüksekti. SAA 4. günde önemli düzeyde azalarak uygulama öncesi düzeyden %666,91 oranında yüksekti. CRP ve SAA için 7. gündeki konsantrasyonları uygulama öncesinde elde edilen değerlere oldukça yakın düzeylerdeydi.



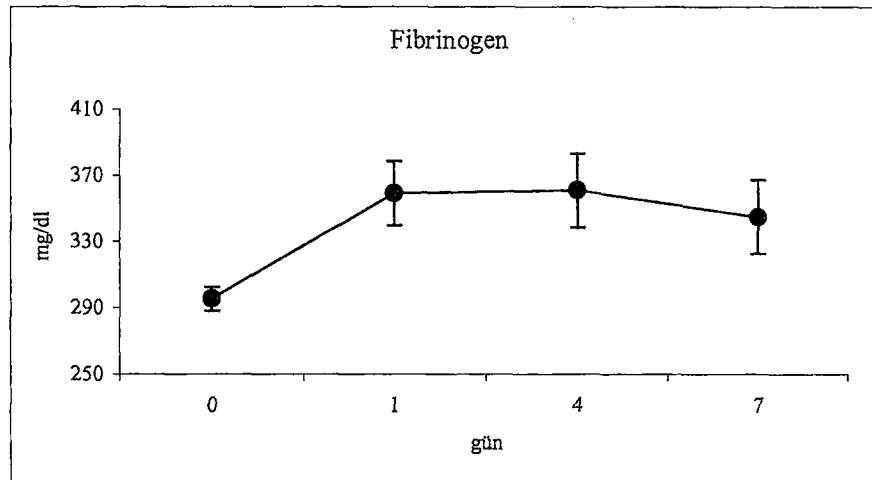
Şekil 4.4. Aspirin uygulaması öncesi ve sonrası serum CRP ve SAA konsantrasyonlarındaki değişim

Uygulama sonrası 1. ( $3,42 \pm 0,31$  ng/ml), 4. ( $3,54 \pm 0,31$  ng/ml) ve 7. ( $3,25 \pm 0,35$  ng/ml) günlerde ortalama serum Hp konsantrasyonu uygulama öncesine ( $2,19 \pm 0,29$  ng/ml) göre önemli ( $p < 0,05$ ) düzeyde yüksekti. Uygulama sonrası 1., 4. ve 7. günlerdeki serum Hp düzeyleri arasında istatistiksel bir farka rastlanmadı (Şekil 4.5).



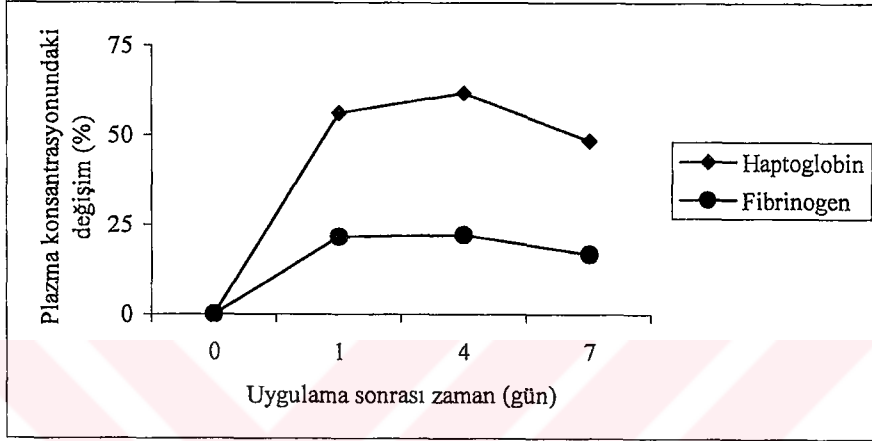
Şekil 4.5. Aspirin uygulaması öncesi ve sonrası serum Hp konsantrasyonları

Uygulama öncesi  $295,38 \pm 7,14$  ng/ml olarak belirlenen ortalama plazma Fb konsantrasyonu, uygulama sonrası 1. ( $359,24 \pm 19,39$  mg/dl) ve 4. ( $360,94 \pm 22,22$  mg/dl) günlerde anlamlı ( $p < 0,05$ ) düzeyde arttı. Ortalama plazma Fb konsantrasyonu 7. günde 1. ve 4. günlere göre anlamlı ( $p < 0,05$ ) düzeyde düştü (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Aspirin uygulaması öncesi ve sonrası plazma Fb konsantrasyonları

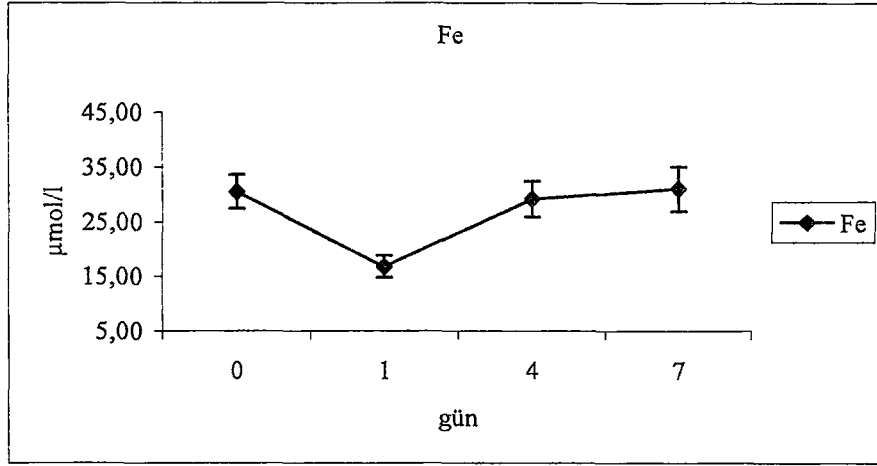
Hp ve Fb konsantrasyonlarındaki değişim Şekil 4.7’de verildi. Uygulama sonrası 1. günde Hp konsantrasyonunda % 56,16’lık bir artışa rastlanırken, Fb konsantrasyonu % 21,62 oranında arttı. 4. günde Hp konsantrasyonu artmaya devam ederken (%61,64), Fb konsantrasyonu 1. günde meydana gelen artış düzeylerinde kaldı (%22,20). Her iki AFP de 7. günde azalma eğilimindeydi.



Şekil 4.7. Aspirin uygulaması öncesi ve sonrası Hp ve Fb konsantrasyonlarındaki değişim

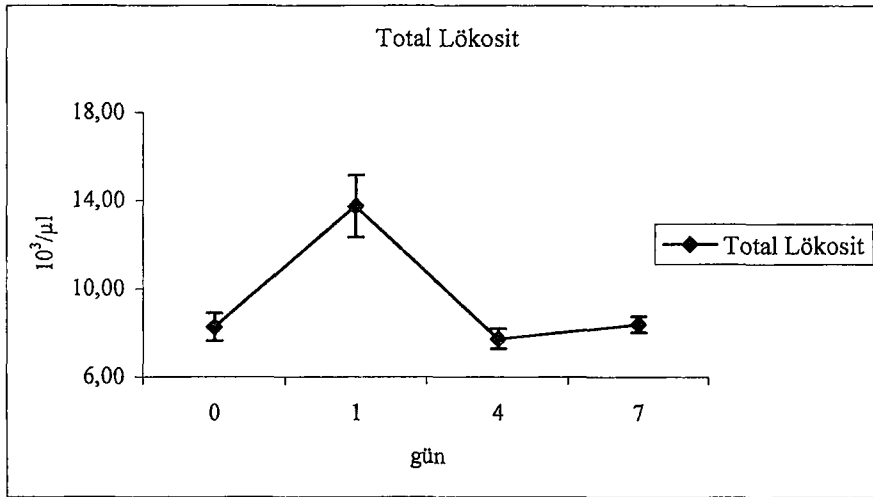
Total protein ve albümin düzeylerinde uygulama öncesi ve sonrası günlerde istatistiksel olarak önemli bir farklılığa rastlanmadı (Çizelge 4.2).

Ortalama serum demir konsantrasyonunun uygulama öncesi  $30,5 \pm 3,09 \mu\text{mol/l}$  olan değeri önemli düzeyde ( $p < 0,001$ ) azalma göstererek 1. günde  $16,83 \pm 2,05 \mu\text{mol/l}$  düzeyine düştü. 4. gün artış göstererek  $29,14 \pm 3,31 \mu\text{mol/l}$  düzeyine yükseldi. Ortalama serum demir konsantrasyonunun 7. günde  $31,03 \pm 4,08 \mu\text{mol/l}$  olarak belirlenen değeri ile 4. gün elde edilen değer arasında istatistiksel bir öneme rastlanmadı (Şekil 4.8).



**Şekil 4.8. Aspirin uygulaması öncesi ve sonrası serum Fe konsantrasyonları**

Uygulama öncesi  $8,26 \pm 0,63 \cdot 10^3/\mu\text{l}$  ortalama lökosit sayısı, uygulama sonrası 1. günde önemli ( $p < 0,001$ ) artış göstererek  $13,74 \pm 1,41 \cdot 10^3/\mu\text{l}$  düzeye ulaştı. Bu değer uygulama sonrası 4. ( $7,74 \pm 0,44 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ ) ve 7. ( $8,38 \pm 0,37 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ ) günlerde önemli ( $p < 0,001$ ) düzeyde azalma gösterdi. Bununla birlikte total lökosit sayıları tüm köpeklerde uygulama boyunca fizyolojik sınırlar arasında seyretti (Şekil 4.9).



**Şekil 4.9. Aspirin uygulaması öncesi ve sonrası total lökosit sayıları**

## 4.2. Tartışma

Aspirin; formülasyonu, uygulama dozu, süresi ve sıklığına bağlı olarak insan ve hayvanlarda gastrik mukozada kanama, ülserasyon ve perforasyona neden olabilmektedir (Taylor ve Crawford, 1968; Kaufmann, 1989; Forsyth ve ark., 1996a; Reimer ve ark., 1999; Otabe ve ark., 2000; Nishihara ve ark. 2001). Bu etkilerin oluşumunda; mukus sekresyonu ve mukozal kan akımında azalmayla birlikte iyonların geri difüzyonundaki değişimler yer almaktadır. Bununla birlikte etkinin çoğunluğu COX aktivitesinin baskılanmasına bağlı olarak oluşan PG sentezindeki azalma sonucu ortaya çıkmaktadır (Strombeck ve Guilford, 1991). İnsanlarda (Ulucan ve ark., 2003; Rao ve ark., 2004) ve köpeklerde (Otabe ve ark., 2000) tek doz 200 mg/kg oral aspirin uygulamasının ilk 24 saat içerisinde gastrik mukozada hasar oluşturduğu ve klinik olarak iştahsızlık, kusma, melena ve aktivitede azalmalar gözlemlenmektedir. Bu çalışmada da tek doz 200 mg/kg oral aspirin uygulaması sonrası 1. günde yapılan klinik muayenelerde, köpeklerin genel durumlarında belirgin bir değişikliğe rastlanmazken, tamamının dışkıсында gizli kan belirlendi ve hafif düzeyde aktivite azalması görüldü. İnsanlarda NSAİİ'lerin neden olduğu gastrik hasarların %25'i asemptomatik olabilmekte ve %50'sinde de klasik klinik bulgular gözlemlenmemektedir (Griffin, 1998). Benzer şekilde, köpeklerde aspirin uygulamasında mukozal hasarla ilişkili belirlenebilir klinik bulguların gelişmediği bildirilmektedir (Forsyth ve ark., 1996b; Forsyth ve ark., 1998). Bu çalışmada da aspirin uygulamasından sonraki 1. günde önemli klinik bulgulardan kusma gözlemlenmemesine karşın, endoskopik muayenelerde köpeklerin tamamının mide mukozasında farklı sayı ve lokalizasyonlarda hemorajik karakterde lineer erozyonlar görüldü.

Endoskopi, NSAİİ'lerin neden olduğu gastrik hasarın değerlendirilmesinde klinik bulgulardan daha duyarlı bir yöntem olarak görülmektedir (Hall, 2000). Köpek gastrik mukozasının endoskopik görünümü ile dokunun histopatolojik değerlendirmesi arasında önemli bir korelasyon bulunmaktadır (Roth ve ark., 1990). Bu çalışmada; aspirin uygulaması köpeklerde peteşi oluşumundan lineer hemorajilere değişen, endoskopik olarak belirlenebilir gastrik lezyonlar oluşturdu. Lezyonların geliştiği bölgeler değerlendirildiğinde, lezyon lokalizasyonunun en fazla olduğu bölge pylorik antrum olarak belirlendi. Bununla birlikte 4 köpekte mide fundusunda da hemorajik karakterli erozyonlara rastlanırken, köpeklerin hiçbirinde kardiya bölgesinde lezyon gelişimi gözlenmedi. Bu durum, NSAİİ'lerin en fazla etkilediği bölgenin pylorik antrum olduğunu belirten bildirimlere benzerlik göstermektedir (Lipowitz ve ark., 1986; Dow ve ark., 1990; Murtaugh ve ark., 1993; Forsyth ve ark., 1998;

Ushihara ve ark., 2001). NSAİİ'lar duodenumda lezyon gelişimine neden olabilmekte (Forysth ve ark., 1998; Griffin, 1998; Wolfe ve ark., 1999); ancak köpeklerde gelişen lezyonların hafif derecede olduğu bildirilmektedir (Johnston ve ark., 1995; Reimer ve ark., 1999). Duodenoskopinin daha uzun zaman gerektirmesi, ek hasar oluşturabilmesi ve bulguların değerlendirilmesi açısından gastroskopiden üstün olmamasından dolayı; bu alışımda duodenum endoskopik olarak değerlendirilmedi.

Veteriner hekimlikte endoskopik uygulamalar bazı dezavantajları nedeniyle henüz yaygın kullanım alanı bulamamaktadır. Bunlar arasında endoskopun pahalı bir ekipman olması, genel anestezi gerektirmesi, midenin tamamen şişirilip muayene edilmesi yer almaktadır (Hall, 2000). Ayrıca perforasyonlarda endoskopi uygulamasının, olası bir ruptura neden olabileceği için kontraendike olduğu bildirilmektedir (Hall, 2000). Diagnostik yaklaşımlarda endoskopinin uygulanamayacağı durumlarda ise deneysel laparotomi veya uygunsa laparoskopi, mide içeriğinin sitolojik muayenesi veya klor düzeyinin saptanmasından yararlanılmaktadır (Thomas, 2000).

Gastrik hastalıkların tanı yöntemlerindeki güçlüklerin yanı sıra tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesinde güçlükler ortaya çıkmaktadır. Klinik bulguların ortadan kalması 18-24 saat kadar sürebilirken, tam bir iyileşmenin 5 güne kadar uzayabildiği bildirilmektedir (Hall, 2000). Bu açıdan, iyileşmenin sadece klinik bulgulara bakılarak değerlendirilmesi hatalı sonuçlar elde edilmesine neden olabilmektedir. Tedavinin erken kesilmesi, hastalığın tekrar etmesiyle veya tam iyileşmenin gecikmesiyle sonuçlanabilmektedir.

Hastalık için spesifik olmayan, fakat doku yıkımlanması ve yangı durumlarında konsantrasyonları hızla artan AFP'ler, son yıllarda veteriner hekimlik alanında da birçok hastalığın veya yangısal durumun tanı, ayırıcı tanı, prognoz değerlendirilmesi ve sağaltım etkinliğinin belirlenmesinde kullanılmaya başlanmıştır (Eckersall, 2000; Shimada ve ark., 2002; Martinez-Subiela ve ark., 2003). Ancak köpeklerde sık rastlanılan gastrik hastalıklarda AFP'nin değerlendirildiği sadece iki çalışma bulunmaktadır (Yamamoto ve ark., 1993; Otabe ve ark., 2000).

CRP; köpek, fare, tavşan, domuz ve insanda en önemli akut faz proteini olarak görülmektedir (Petersen ve ark., 2004). Otabe ve ark. (1998) sağlıklı 10 köpekte CRP konsantrasyonunun 0,8 ile 14,0 µg/ml arasında değiştiğini, Kuribayashi ve ark. (2003) erkek köpeklerde bu düzeyin 1,5 ile 16,0 µg/ml, dişi köpeklerde ise 1,8 ile 18,9 µg/ml arasında

değiştiğini ve cinsiyet farklılığının bulunmadığını bildirmektedirler. Bu çalışmada diğer aşırıcıların bulgularıyla uyumlu olarak sağlıklı köpeklerde uygulama öncesi CRP konsantrasyonları 0,5 ile 16,8 µg/ml arasında bulunduğu belirlendi. Köpeklerde CRP konsantrasyonlarının; gebelik (Kuribayashi ve ark., 2003), cerrahi travmalar (Conner ve Eckersall, 1988a, Yamamoto ve ark. 1993), poliartritis, leptospirosis (Caspı ve ark., 1987), bakteriyel veya hemorajik enteritis, paroviral enteritis (Yamamoto ve ark., 1993), tümör (Caspı ve ark., 1987), ehrlichiosis (Shimada ve ark., 2002) ve leishmaniasis (Martinez-Subiela ve ark., 2002) gibi birçok durumda önemli düzeylerde artış gösterdiği rapor edilmektedir. Gastroenteritisli 3 köpekte ilk tanıdan hemen sonra belirlenen CRP konsantrasyonlarının hafif düzeyde arttığı (6,5-33,3 µg/ml) bildirilmektedir (Yamamoto ve ark., 1993). Otabe ve ark., (2000) aspirin ile gastrik mukozal hasar oluşturulan köpeklerde CRP konsantrasyonunun 1. günde arttığını ve 76,5 ile 390,6 µg/ml arasında bulunduğunu rapor etmektedirler. Bu çalışmada da, gastrik hasar oluşumundan sonraki 1. günde serum CRP konsantrasyonları 33,4 µg/ml ile 187,5 µg/ml ( $98,89 \pm 16,43 \mu\text{g/ml}$ ) arasında bulundu.

Köpek, insan, fare, kedi, sığır ve tavşanda yangısal durumlarda SAA konsantrasyonunun belirgin olarak arttığı ve bu artışın yangısal durumların erken dönemde belirlenmesinde kullanılabileceği bildirilmektedir (Petersen ve ark., 2004). Martinez-Subiela ve ark., (2003) *Leishmania infantum* ile enfekte köpeklerde SAA konsantrasyonlarının yüksek düzeylerde seyrettiğini ve tedavi ile birlikte bu düzeylerin normal seviyelere gerilediğini ve bu değişimle sağaltım etkinliğinin değerlendirilebileceğini bildirmektedirler. Köpeklerde gastrik hasarlarda ortaya çıkan AFY'da SAA konsantrasyonunun durumunun değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bununla birlikte diğer yangısal durumlara benzer şekilde bu çalışmada, aspirin uygulamasından önce  $3,88 \pm 0,58 \mu\text{g/ml}$  olarak belirlenen ortalama SAA konsantrasyonu 1. günde ( $151,25 \pm 25,06 \mu\text{g/ml}$ ) önemli ( $p < 0.001$ ) düzeyde arttığı belirlendi.

Haptoglobin; köpeklerde orta derecede önemli bir AFP olup, doku hasarı, enfeksiyon ve yangıyı takiben konsantrasyonu artar (Solter ve ark., 1991; Thomas, 2000). McGrotty ve ark. (2003), Hp'in bir hastanedeki hasta köpeklerde; yangı veya enfeksiyonun ortaya konmasında, tedaviye yanıtın izlenmesinde ve prognozun değerlendirilmesinde kullanılabilir bir parametre olduğunu bildirmektedirler. Conner ve Eckersall (1988a), cerrahi travmalı köpeklerde serum Hp konsantrasyonunun 1. günden itibaren artış gösterdiğini ve 5. günde pik düzeyine ulaştığını bildirmektedirler. Gastrik hasarlı köpeklerde AFY'nın değerlendirilmesinde

p'in değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmadı. Bu alışmada, Conner ve Eckersall'ın (1988a) bulgularına benzer olarak 1. günde önemli düzeyde bir artış saptanırken 4. güne kadar bu artışın devam ettiği ve 7. günde hafif dereceli bir azalmanın olduğu belirlendi.

Fibrinojen, akut yangının en önemli komponentlerinden biridir. Gewurz (1982), tipik bir AFP olarak değerlendirdiği Fb'in, artışının eritrosit sedimentasyon hızındaki değişimle ve angıyla sonuçlanan her türlü doku hasarlarıyla ilişkili olduğunu bildirmektedir. Bu alışmadaki tüm köpeklerin gastrik mukozasında doku hasarı sonucu yangısal reaksiyon eliştiğini endoskopik bulgular ve CRP ve SAA konsantrasyonlarındaki artış yanında 1. günden itibaren Fb konsantrasyonundaki anlamlı ( $p < 0.05$ ) düzeydeki artış göstermektedir ( $359,24 \pm 19,39$  mg/ml). Hoshiya ve ark. (2001) toksin uygulaması sonrası 1. günde hızlı bir artış gösteren Fb konsantrasyonunun 7. güne kadar uygulama öncesi düzeylerden yüksek seyrettiğini bildirmektedir. Bu çalışmada da aspirin uygulamasını takiben 1. günde artış gösteren Fb konsantrasyonu uygulama sonrası 4. günde 1. gün belirlenen değere oldukça yakındı ( $360,94 \pm 22,22$  mg/ml). 7. günde belirlenen anlamlı ( $p < 0.05$ ) düzeydeki azalmaya ağmen uygulama öncesi düzeylerinden yüksek seyretmekteydi ( $344,82 \pm 22,39$  mg/ml). Diğer akut faz proteinlerden farklı olarak Fb'in 4. ve 7. günlerde yüksekliğini koruması, yangısal reaksiyonlara verdiği yanıtla ilişkilendirilebilir.

Normal GI kanalın mukoza ve submukoza katmanlarında önemli sayılarda mast hücreleri, B ve T lenfositleri, makrofajlar, nötrofiller ve eosinofiller gibi immunosit hücreleri bulunmaktadırdır. Hasara uğrayan mukozadan dokuya yabancı maddelerin veya antijenlerin geçtiğinin sinyalini veren bu hücrelerden sitokinler (TNF- $\alpha$  ve IL-1) salınmaktadır (Wallace ve Ma, 2001). NSAİİ'lar makrofajlardan ve diğer hücrelerden TNF- $\alpha$  salınımını arttırmakta ve buna bağlı gastrik mukozal hasar gelişimine katkıda bulunmaktadırdır (Martich, ve ark., 1991; Santucci ve ark., 1994). TNF- $\alpha$  sentezinin engellenmesi rat midesinde NSAİİ'ların hasar yapıcı etkinliğini azaltmaktadır (Santucci ve ark., 1994; Appleyard ve ark., 1996). IL-1'in birçok modelde mekanizması açık olmamakla birlikte, gastroduodenal hasara karşı direnci arttırdığı bildirilmektedir (Robert ve ark., 1990; Wallace ve ark., 1990a; Wallace ve ark., 1992). NSAİİ'ların neden olduğu gastrik hasarda, IL-1 lökosit adhezyonunu engelleyerek ve PG ve nitrik oksit salınımını uyararak etki gösterdiği düşünülmektedir (Wallace ve ark., 1992). İlave olarak IL-1'in, mast hücrelerinde diğer ülser oluşturan mediatörlerin (histamin ve trombosit aktivasyon faktörü) salınımını da engellediği bildirilmektedir (Salvemini ve ark., 1991; Hogaboam ve ark., 1993). CRP, SAA, Hp ve Fb konsantrasyonlarında uygulama

sonrası 1. günde meydana gelen artışlar, aspirine bağlı oluşan mukozal hasarda yangısal laktan salgılanan sitokinlerin oluşturduğu sistemik bir yanıt olarak değerlendirildi. AFY'nin önlenmesi için IL-4 ve IL-10 gibi birçok yangısal mediatörlere gereksinim duyulmaktadır (Baumann ve Gauldie, 1994). AFY'nin sonlanması ve organizmanın normal fonksiyonlarına dönebilmesi 1-2 günü bulabilmekte, etkinin devam etmesi durumunda AFY'nin uzayabilmektedir (Baumann ve Gauldie, 1994). Bu çalışmada AFP'lerde meydana gelen inflamasyonların (Çizelge 4.2) kısa yarılanma süresine (6,8 saat) sahip olan aspirinin bir kez uygulanmasına bağlı olarak etkisinin devamlı olmaması, endoskopi amacıyla hayvanların aç bırakılmasının iyileşme sürecine olumlu etkisi ve AFP'lerin yarılanma süresinin yaklaşık 1 ile 2 saat arasında bulunmasına bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir.

Yangısal durumlarda, AFY'nin değerlendirilmesinde 3 veya daha fazla AFP'nin birlikte kullanıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada, uygulama sonrası 1. günde CRP'nin 9,7, SAA'nın 30,9, Hp'nin 1,6 ve Fb'nin 1,2 kat arttığı ve araştırma periyodunun sonunda önemli düzeylerde azaldığı belirlendi. Belirlenen bu değişimler, Yamamoto ve ark. (1993)'un köpeklerde çeşitli hastalık durumları ve cerrahi travmalarda, Otabe ve ark. (2000)'un köpeklerde gastrik mukozal hasarlarda CRP; Harvey ve West (1987)'in prednisone uygulanan köpeklerde Hp ve Conner ve Eckersall (1988a)'ın köpeklerde cerrahi travmalar sonrası Fb'deki değişim düzeyleriyle uyumludur. Buna karşın SAA konsantrasyonundaki artış, Yamamoto ve ark. (1994)'un *Bordetella bronchiseptica* inokulasyonu yaptığı köpeklerdeki artışa göre daha yüksek olduğu belirlendi. Bu durum AFY'nin etiyolojileri farklı yangısal durumlarda gösterdiği reaksiyonla açıklanabilir.

Bakterinin gelişmesi ve çoğalması için gerekli olan demirin serumdaki konsantrasyonu, çeşitli hastalık ve yangısal durumlarda bir savunma reaksiyonu (nutritional immunity) olarak azalmaktadır (Van Miert, 1991). Bu durum at (Smith ve Cipriano, 1987; Auer ve ark., 1989), köpek (Feldman ve ark., 1981), koyun (Voyvoda ve ark. 1997; Ulutas, 2003), insan (Mattioli ve ark., 2002) ve sığırlarda (Piercy, 1979) yapılan çalışmalarda ortaya çıkmıştır. Otabe ve ark. (2000), köpeklerde farklı NSAİİ'lara bağlı gelişen gastrik travmalarda serum demir konsantrasyonunun azaldığını bildirmektedirler. Bu çalışmada da, aspirinle oluşturulan gastrik hasarlı köpeklerde serum demir konsantrasyonunun 1. günde önemli düzeyde azaldığı saptandı. Bu durum, Van Miert'in (1991) de belirttiği gibi canlının doğal bakteriyel bir enfeksiyonuna karşı savunma mekanizması olarak demirin Hp tarafından bağlanması sonucu geliştiği düşünülmektedir.

Akut yangısal değişikliklerde karaciğerde AFP'nin sentezi artmakta buna karşın albumin sentezi azalmaktadır (Thomas, 2000). Bu çalışmada ise total protein ve albumin düzeylerinde uygulama öncesi ve sonrası günlerde belirlenen değerler arasında istatistiksel bir farklılığa rastlanmaması, öncelikle albuminin yarılanma süresinin uzun (8,2 gün) olması, hayvanlarda herhangi bir dehidrasyon bulgusunun olmaması ve yangıya neden olan faktörün etkisinin devamlı olmamasıyla ilişkilendirilebilir.

Lökositöz tablosu yangısal değişikliklerin tipik bulgularındandır ve IL-1'e en duyarlı hücrelerin başında gelen dolaşım kanındaki genç nötrofil sayısının artmasından kaynaklanır (Dinarello, 1984). Akut yangıyı takiben kısa süreçte lökosit sayısındaki artış temel olarak nötrofil havuzundan hücrelerin sirkülasyona verilmesi, daha sonraki süreçte ise uyarılan eritropoiesis dolaşım kanındaki band nötrofillerin sayısını arttırmaktadır (Jain, 1993). Koshida ve ark. (2001), köpeklerde toksin uygulaması sonrası 1. günde hızlı bir artış gösteren lökosit sayısının 2. günde de yüksek seyrettiğini ve 5. günde belirlenen değerin uygulama öncesi değerlere gerilediğini bildirmektedirler. Bu çalışmada da lökosit sayılarında uygulama sonrası 1. günde anlamlı ( $p < 0,001$ ) bir artış ( $13,74 \pm 1,41 \cdot 10^3/\mu l$ ) olmakla birlikte, lökositöz tablo belirlenmedi. Bu durum araştırmacıların (Burton ve ark., 1994; Horadagoda ve ark., 1999) AFY'nin değerlendirilmesinde total lökosit sayısının AFPlerin gösterdiği değişime göre klinik öneminin daha düşük olduğu şeklindeki bildirimlerini desteklemektedir.

## 5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Dünya genelinde yıllık 100 milyondan fazla reçetede klinik kullanıma sunulan 35'in üzerinde NSAİİ bulunmaktadır. NSAİİ'ler tedavi dozlarında dahi yan etkilere sahiptir. Bildirilen en önemli yan etkilerinden biri GI sistem hasarlarıdır. Gastrik hastalıkların tanı yöntemlerindeki güçlüklerin yanı sıra tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesinde de güçlükler ortaya çıkmaktadır. Klinik bulguların ortadan kalması 18-24 saat kadar sürebilirken, tam bir iyileşmenin 5 güne kadar uzayabildiği bildirilmektedir. Bu açıdan, iyileşmenin sadece klinik bulgulara bakılarak değerlendirilmesi hatalı sonuçlar elde edilmesine neden olabilmektedir. Tedavinin erken kesilmesi hastalığın tekrar etmesiyle veya tam iyileşmenin gecikmesiyle sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle gastrik hasarların ortaya konulması ve seyirinin izlenmesinde yeni ve güvenilir yöntemlere gereksinim duyulmaktadır. Bu çalışmada:

1. Köpeklerde aspirinin neden olduğu gastrik hasarlarda AFP'lerden CRP, SAA, Hp ve Fb konsantrasyonlarında belirlenen artış ile hızlı bir protein yanıtının geliştiği,
2. Yangının belirlenmesinde AFP'lerin total lökosit sayısından daha güvenilir olduğu,
3. AFP'lerin gastrik hasarın seyrinin izlenmesinde gastroskopi ile birlikte kullanılabileceği ortaya konuldu.

Bu bulgular ışığında; AFP'lerin gastrik mukozal hasarın belirlenmesi, seyrinin izlenmesi ve tedavi etkinliğinin kontrolünde kullanılabileceği düşünülmektedir.

## ZET

Bu çalışmada, köpeklerde aspirinle oluşturulan akut gastrik mukozal hasarlarda akut z yanıtın değerlendirilmesi ve klinik kullanılabilirliğinin ortaya konması amaçlandı.

Çalışmanın materyalini, yaşları 8 ay ile 16 ay arasında değişen, her iki cinsiyetten (6 dişi, 4 erkek) 10 adet klinik açıdan sağlıklı melez köpek oluşturdu. Endoskopik muayenede akut gastrointestinal kanalda hasar belirlenmeyen köpeklere oral yolla 200 mg/kg tek doz aspirin uygulandı. C-reaktif protein (CRP), serum amyloid A (SAA), haptoglobin (Hp), fibrinojen (Fb), total protein, albümin, demir ve total lökosit düzeylerinin belirlenmesi amacıyla aspirin uygulaması öncesi (0. gün) ve sonrası 1., 4. ve 7. günlerde köpeklerden kan örnekleri toplandı.

Aspirin uygulaması sonrası 1. günde yapılan klinik muayenede tüm köpeklerin aktivitelerinde hafif düzeyde azalmayla birlikte melena belirlendi. Endoskopik muayenelerde köpeklerin tamamının mide mukozalarında farklı sayı ve lokalizasyonlarda hemorajik karakterde lineer erozyonlara rastlandı. Uygulama sonrası 1. günde CRP konsantrasyonu ortalamaya 9,7 katlık artışla  $98,89 \pm 16,43 \mu\text{g/ml}$ , SAA konsantrasyonu 30,9 katlık artışla  $51,25 \pm 25,06 \mu\text{g/ml}$ , Hp konsantrasyonu 1,6 katlık artışla  $3,54 \pm 0,31 \text{ mg/ml}$  ve Fb konsantrasyonu 1,2 katlık artışla  $359,24 \pm 19,39 \text{ mg/dl}$  düzeylerine yükseldi. Serum demir konsantrasyonundaki azalma istatistiksel olarak önemli bulunurken, total protein ve albumin konsantrasyonlarında belirlenen azalmalarda önem saptanmadı. Uygulama sonrası 1. günde total lökosit sayısında istatistiksel olarak önemli bir artış görülmesine rağmen, değerler köpeklerin verilen normal sınırlar arasındaydı.

Bu çalışmada; köpeklerde aspirinin neden olduğu gastrik hasarlarda hızlı bir protein yanıtının geliştiği, yanıtın belirlenmesinde AFP'lerin total lökosit sayısından daha güvenilir olduğu ve AFP'lerin gastrik hasarın seyrinin izlenmesinde gastroskopi ile birlikte kullanılabilceği sonucuna varıldı.

## SUMMARY

It was aimed in this study to evaluate the acute phase response in dogs with aspirin-induced gastric mucosal injuries and to determine the clinical usefulness.

The material of this study was 10 healthy cross-bred dogs from both sexes (6 females and 4 males) aging between 8 and 16 months. Dogs that did not have any injury at the upper gastrointestinal tract in endoscopic examination were given aspirin orally at a dose of 200 mg/kg for once. Blood samples were collected from dogs before (day 0) and the days 1, 4 and 7 after administration in order to determine C-reactive protein (CRP), serum amyloid A (SAA), haptoglobin (Hp), fibrinogen (Fb), total protein, albumin, iron and total leukocyte counts.

In clinical examination performed first day after the aspirin administration, slight hypoactivity and melena were determined in all dogs. In endoscopic examinations, hemorrhagic linear erosions in different number and localizations were noticed in all dogs' gastric mucosa. C-reactive protein was 9.7 fold increased to  $98.89 \pm 16.43$   $\mu\text{g/ml}$ , serum amyloid A was 30.9 fold increased to  $151.25 \pm 25.06$   $\mu\text{g/ml}$ , haptoglobin was 1,6 fold increased to  $3,54 \pm 0,31$   $\text{ng/ml}$  and fibrinogen 1,2 fold increased to  $359,24 \pm 19,39$   $\text{ng/ml}$  at the first day of the administration. Serum iron decrease was statistically significant however significance in decreases in total protein and albumin concentrations were not determined. Although significant increase in total leukocyte numbers was determined 1 day after the administration, the levels were all within the normal values.

It was concluded in this study that; a rapid protein response occurred in dogs with aspirin-induced gastric injury, AFPs are more reliable in determination of the inflammation than the total leukocyte counts do and AFPs can be used in observation of the gastric injury course with gastroscopy.

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmamda ilgi ve yardımlarını hiçbir zaman eksik etmeyen danışmanım Yrd. Doç. Dr. Bülent ULUTAŞ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Her konuda katkılarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Hüseyin VOYVODA'ya, özellikle boratuar analizleri aşamasında çok büyük katkıları olan Dr. Pınar Alkım ULUTAŞ'a, boratuarını bize açan Parazitoloji ABD öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Tülin KARAGENÇ'e, özellikle tez bitiş aşamasında göstermiş oldukları yardım ve sabırdan dolayı İç Hastalıkları BD öğretim üyeleri ve yardımcılarına teşekkür ederim.

Sevgili eşim Oya'ya göstermiş olduğu sabır ve özveriden dolayı teşekkür ederim.



## KAYNAKLAR

- BLIJ, A.C. and A.E., MEINDERS, 2002. C-reactive protein: History and revival. *European Journal of Internal Medicine*, 13: 412-422.
- KARASEREENONT. P., MITCHELL. J. and C., THIEMERMANN, 1994. Relative potency of non-steroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of cyclo-oxygenase- 1 or cyclooxygenase-2. *British Journal of Pharmacology*, 112: 183.
- PPLEYARD, C.B., MCCAFFERTY, D.M., TIGLEY, A.W., SWAIN, M.G. and J.L. WALLACE, 1996. Tumour necrosis factor mediation of NSAID-induced gastric damage: role of leukocyte adherence. *American Journal of Physiology*, 270: 42-48.
- SHLEY, S., SONNENSCHNEIN, L. and L., CHEUNG, 1985. Focal gastric mucosal blood flow at the site of aspirin-induced ulceration. *American Journal of Surgery*, 149: 53-59.
- UER, D.E., THOMPSON, H.L., INGLIS, S. and AA., SEAWRIGHT, 1989. Acute phase response in horses: Changes in plasma cation concentrations after localized tissue injury. *Veterinary Record*, 124: 235-239.
- AUMANN, H. and J., GAULDIE, 1994. The acute phase response. *Immunology Today*, 15: 74-80.
- ENSON, M.D., DIBARTOLA, S.P. and F.E., DWULET., 1989. A unique insertion in the primary structure of bovine amyloid AA protein. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 113(1): 67-72.
- HOOSMAN, R., MUTSAERS, C.W.A.A.M. and S.J., DIELEMAN, 1990. Sympathico-adrenal effects of endotoxaemia in cattle. *Veterinary Record*, 127: 11-14.
- HOOTHE, D., 1984. Prostaglandins: physiology and clinical implications. *Compendium on Continuing Education For The Practicing Vet*, 6: 1010-1020.
- BROOKS, F., 1985. The pathophysiology of peptic ulcer disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 10: 15-29.
- BROOKS, P., EMERY, P., EVANS, J. F., FENNER, H., HAWKEY, C. J., PATRONO, C., SMOLEN, J., BREEDVELD, F., DAY, R., DOUGADOS, M., EHRICH, E. W., GIJONBANOS, J., KVIEN, T. K., VAN RIJSWIJK, M. H., WARNER, T. and H., ZEIDLER, 1999. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology*, 38: 779-788.

- UNNETT, N., WALSH, H.J., DEBAS, H., KAUFFMAN, G.L. and E.M., GOLANSKA, 1983. Measurement of prostaglandin E2 in interstitial fluid from the dog stomach after feeding and indomethacin. *Gastroenterology*, 85: 1391-1398.
- URTON, S.A., HONOR, D.J., MACKENZIE, A.L., ECKERSALL, P.D., MARKHAM, J.F. and B.S., HORNEY, 1994. C-reactive protein concentration in dogs with inflammatory leukograms. *American Journal of Veterinary Research*, 55(5): 613-618.
- ASPI, D., SNEL, F.W.J.J., BATT, R.M., BENNETT, D., RUTTEMAN, G.R., HARTMAN, E.G., BALTZ, M.L., GRUYS, E. and M.B., PEPYS, 1987. C-reactive protein in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 48(6): 919-921.
- LYNE, B. and J.S., OLSHAKER, 1999. The C-reactive protein. *Journal of Emergency Medicine*, 17(6): 1019-1025.
- ONLON, P., 1988. Nonsteroidal drugs used in the treatment of inflammation. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 18: 1115-1131.
- ONNER, J.G., and P.D., ECKERSALL, 1988. Acute phase response in the dog following surgical trauma. *Research in Veterinary Science*, 45: 107-110 (a).
- ONNER, J.G., and P.D., ECKERSALL, 1988. Bovine acute phase response following turpentine injection. *Research in Veterinary Science*, 44: 82-88 (b).
- OOOPER, E.H., 1990. Acute phase reactant proteins. *Immunology and Serology*, 53:521-536.
- DAEHLER, M., 1986. Transmural pyloric perforation associated with naproxen administration in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 189: 694-695.
- DAVENPORT, H., 1967. Salicylate damage to the gastric mucosal barrier. *The New England Journal of Medicine*, 276: 1307-1312.
- DAVIS, L. and B., WESTFALL, 1972. Species differences in biotransformation and excretion of salicylate. *American Journal of Veterinary Research*, 33: 1253-1262.
- DAVIS, L. and B., WESTFALL, 1973. Biotransformation and pharmacokinetics of salicylate in newborn animals. *American Journal of Veterinary Research*, 34: 1105-1108.
- DEBEER, F.C., MALLYA, R.K., FAGAN, E.A., LANHAM, J.G., HUGHES, G.R.V. and M.B., PEPYS, 1982. Serum amyloid A protein concentration in inflammatory diseases

- and its relationship to the incidence of reactive systemic amyloidosis. *Lancet*, 2(8292): 231-233.
- NARELLO, C.A., 1984. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. *The New England Journal of Medicine*, 311: 1413-1418.
- OW, S., ROSYCHUK, R., MCCHESENEY, A. and C.R., CURTIS, 1990. Effects of flunixin and flunixin plus prednisone on the gastrointestinal tract of dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 51: 1131-1138.
- WULET, F.E. and M.D., BENSON, 1987. Primary structure of amyloid fibril protein AA in azocasein-induced amyloidosis of CBA/J mice. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 110(3): 322-329.
- ASTWOOD, G., 1985. Ultrastructural effects of ulcerogens. *Digestive Diseases and Sciences*, 30: 95-104.
- CKERSALL, P.D., 1999. The acute phase response in animals. *Textbook of the Japanese Society of Veterinary Clinical Pathology*, p10-21.
- CKERSALL, P.D., 2000. Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as markers of disease in animals. *Revue de Medecine Veterinaire*, 151: 577-584.
- PSTEIN, F.H., 1999. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The New England Journal of Medicine*, 340(6): 448-454.
- RIKSEN, N. and E.P., BENDITT, 1984. Trauma, high density lipoproteins and serum amyloid protein A. *Clinica Chimica Acta*, 140: 139-149.
- WING, G., 1972. Indomethacin-associated gastrointestinal hemorrhage in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 161: 1665-1668.
- ELDMAN, B.F., KANEKO, J.J. and T.B., FARVER, 1981. Anemia of inflammatory disease in the dog: clinical characterization. *American Journal of Veterinary Research*, 42(7): 1109-1113.
- ORSYTH, S., GUILFORD, W. HASLETT, S. and J., GODFREY, 1996a. Endoscopy of the gastroduodenal mucosa after carprofen, meloxicam and ketoprofen administration in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 39: 421-424.

- ORSYTH, S., GUILFORD, W. and C.R.O., LAWOKO, 1996b. Endoscopic evaluation of gastroduodenal mucosa following non-steroidal anti-inflammatory drug administration in the dog. *New Zealand Veterinary Journal*, 44: 179-181.
- ORSYTH, S., GUILFORD, W., HASLETT, S. and J., GODFREY, 1998. Endoscopy of the gastroduodenal mucosa after carprofen, meloxicam and ketoprofen administration in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 39: 421-424.
- MARCIA-RODRIGUEZ, L. and H., JICK, 1994. Risk of upper intestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*, 343: 769-772.
- HEWURZ, H., 1982. Biology of C-reactive protein and the acute phase response. *Hospital Practice*, 17: 67-81.
- HODDARD, P., KAO, Y. and L., LICHTENBERGER, 1990. Luminal surface hydrophobicity of canine gastric mucosa is dependent on a surface mucous gel. *Gastroenterology*, 98: 361-370.
- HODDARD, P. and L., LICHTENBERGER, 1995. In vitro recovery of canine gastric mucosal surface hydrophobicity and potential difference after aspirin damage. *Digestive Diseases and Sciences*, 40: 1357-1359.
- HODSHALK, C., ROUSH, J., FINGLAND, R., SIKKEMA, D. and M.W., VORHIES, 1992. Gastric perforation associated with administration of ibuprofen in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 201: 1734-1736.
- HRIFFIN, M., 1998. Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug associated gastrointestinal injury. *American Journal of Medicine*, 104: 23-29.
- HUYS, E., OBLOWO, M.J. and J.M., TOUSSAINT, 1994. Diagnostic significance of the major acute phase proteins in veterinary clinical chemistry: a review. *Veterinary Bulletin*, 64(11): 1009-1015.
- HUGLER, R., 1985. Current diagnosis and selection of patients for treatment of peptic ulcer disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 30: 30-35.
- HALL, J.A., 2000. Diseases of the stomach. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Ed: Ettinger, S.J., Feldman, E.C. Inc. W.B. Saunders Co., Philadelphia, p1154-1182.

- ANDGAMA, P., 1986. Salicylate toxicity In: Current Veterinary Therapy X. Ed: Kirk, R. Inc. W.B. Saunders Co., Philadelphia, p524-527.
- ARVEY, J.W., 1976. Quantitative determinations of normal horse, cat, and dog haptoglobins. *Theriogenology*, 6: 133-138.
- ARVEY, J.W. and C.L., WEST, 1987. Prednisone-induced increases in serum alpha-2-globulin and haptoglobin concentration in dogs. *Veterinary Pathology*, 24: 90-92.
- EMLER, M., LANDS, W. and W., SMITH, 1976. Purification of the cyclo-oxygenase that forms prostaglandins; demonstration of the two forms of iron in the holoenzyme. *Journal of Biological Chemistry*, 251: 5575-5579.
- IRVONEN, J., 2000. Acute phase response in dairy cattle. PhD Thesis. University of Helsinki.
- OFFMAN, J.S. and E.P., BENDITT, 1983. Plasma clearance kinetics of the amyloid-related high density lipoprotein apoprotein, serum amyloid protein (apoSAA), in the mouse. Evidence for rapid apoSAA clearance. *Journal of Clinical Investigation*, 71(4): 926-934.
- OGABOAM, C.M., BEFUS, A.D. and J.L. WALLACE, 1993. Modulation of rat mast cell reactivity by IL-1 $\beta$ : divergent effects on nitric oxide and platelet activating factor release. *Journal of Immunology*, 151: 3767-3774.
- ORADAGODA, N.U., KNOX, K.M.G., GIBBS, H.A., REID, S.W.J., HORADAGODA, A., EDWARDS, S.E.R. and P.D., ECKERSALL, 1999. Acute phase proteins in cattle: discrimination between acute and chronic inflammation. *Veterinary Record*, 17: 437-441.
- OSHIYA, T., WATANABE, D., AKAGI, K., MIZOGUCHI, Y., KAMIYA, K., MIZOGUCHI, H., KUMAHARA, M., TOYA, H., NAGASHIMA, Y. and A., OKANIWA, 2001. Acute phase response in toxicity studies I. Survey of Beagle dogs subjected to single-dose toxicity studies. *The Journal of Toxicological Sciences*, 26: 95-102.
- USBY, G. and J.B., NATVIG, 1974. A serum component related to non-immunoglobulin amyloid protein AS, a possible precursor of the fibrils. *Journal of Clinical Investigation*, 53: 1054-1061.
- AIN, N.C., 1993. Essentials of veterinary hematology. Inc. Lea & Febiger, Philadelphia, 349-380.

- NNINGS, G. and M., ELIA, 1996. Changes in protein distribution in normal and protein deficient rats during an acute-phase "injury" response. *British Journal of Nutrition*, 76: 123-132.
- HNSTON, S. and S., BUDSBERG, 1997. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids for the management of canine osteoarthritis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 27: 841-859.
- HNSTON, S. and S., FOX, 1997. Mechanisms of action of anti-inflammatory medications used for the treatment of osteoarthritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 210: 1486-1492.
- HNSTON, S., LEIB, M., FORRESTER, S. and M., MARINI, 1995. The effect of misoprostol on aspirin-induced gastroduodenal lesions in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 9: 32-38.
- ANEKO, J.J., 1980. *Clinical biochemistry of domestic animals*. 3<sup>rd</sup> Ed. Inc. Academic Press, New York.
- AUFFMAN, G., AURES, D. and M., GROSSMAN, 1980. Intravenous indomethacin and aspirin reduce basal gastric mucosal blood flow in dogs. *American Journal of Physiology*, 238: 131-134.
- AUFFMAN, G., 1985. The gastric mucosal barrier. *Digestive Diseases and Sciences*, 30: 69-76.
- AUFFMAN, G., 1989. Aspirin-induced gastric mucosal injury: lesions learned from animal models. *Gastroenterology*, 96: 606-614.
- ENT, J. and J., GOODALL, 1991. Assessment of an immunoturbidimetric method for measuring equine serum haptoglobin concentrations. *Equine Veterinary Journal*, 23:59-66.
- ENT, J., 1992. Acute Phase proteins: Their use in veterinary diagnosis. *British Veterinary Journal*, 148: 279-282.
- KIDD, R., 1991. Interpreting neutrophil numbers. *Veterinary Medicine*, 86: 975-982.
- KLASCO, R.K., 2003. *Drug information for the healthcare professional*. Volume I. Inc. Thomson Micromedex, Greenwood Village.

- LUVE-BECKERMAN, B., DWULET, F.E. and M.D., BENSON, 1988. Human serum amyloid A. Three hepatic mRNAs and the corresponding proteins in one person. *Journal of Clinical Investigation*, 83: 1670-1675.
- LUVE-BECKERMAN, B., DWULET, F.E., DIBARTOLA, S.P. and M.D., BENSON, 1989. Primary structures of dog and cat amyloid A proteins: comparison to human AA. *Comparative Biochemistry and Physiology B-Biochemistry Molecular Biology*, 94: 175-183.
- LUVE-BECKERMAN, B., YAMADA, T., HARDWICK, J., LIEPNIEKS, J.J. and M.D., BENSON, 1997. Differential plasma clearance of murine acute-phase serum amyloid A proteins SAA1 and SAA2. *Biochemical Journal*, 322: 663-669.
- OHLER, W., and O., PROKOP, 1978. Relationship between haptoglobin and *Streptococcus pyogenes* T4 antigens. *Nature*, 271: 373.
- ONTUREK, S., PIASTUCKI, I., BRZOZOWSKI, T., RADECKI, T., DEMBINSKA-KIEC, A., ZMUDA, A. and R., GRYGLEWSKI, 1981. Role of prostaglandins in the formation of aspirin-induced gastric ulcers. *Gastroenterology*, 80: 4-9.
- OWALEWSKI, K., PACHKOWSKI, T. and D., SECORD, 1979. Composition of gastric mucinous secretion from Heidenhain pouches of dogs treated with aspirin. *Pharmacology* 18: 155-161.
- UJUBU, D., FLETCHER, B. AND B., VARNUM, 1991. TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. *Journal of Biological Chemistry*, 266:12866-12872.
- UO, Y. and L., SHANBOUR, 1976. Mechanism of action of aspirin on canine gastric mucosa. *American Journal of Physiology*, 230: 762-767.
- KURIBAYASHI, T., SHIMADA, T., MATSUMOTO, M., KAWATO, K., HONJYO, T., FUKUYAMA, M., YAMAMOTO, Y. and S., YAMAMOTO, 2003. Determination of serum C-reactive protein (CRP) in healthy Beagle dogs of various ages and pregnant Beagle dogs. *Experimental Animal*, 52(5): 387-390.
- KUSHNER, I., 1982. The phenomenon of the acute phase response. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 389: 39-48.
- KUSHNER, I. and A., MACKIEWICZ, 1987. Acute phase proteins as disease markers. *Disease Markers* 5: 1-11.

- USHNER, I., 1993. Regulation of the acute phase response by cytokines. *Perspectives in Biology and Medicine*, 36: 611-622.
- ANZA, F., ROYER, G. and R., NELSON, 1980. Endoscopic evaluation of the effects of aspirin, buffered aspirin, and enteric-coated aspirin on the gastric and duodenal mucosa. *New England Journal of Medicine*, 303: 136-138.
- IGUMSKY, M., GROSSMAN, M. and G., KAUFFMANN, 1982. Endogenous gastric mucosal prostaglandins: their role in mucosal integrity. *American Journal of Physiology*, 242(4): 337-341.
- IN, T., WARRICK, M., EVANS, D. and J.F. NASH, 1975. Action of the anti-inflammatory agents, acetylsalicylic acid, indomethacin and fenoprofen on the gastric mucosa of dogs. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 11(1): 1-14.
- IPOWITZ, A., BOULAY, J. and J., KLAUSNER, 1986. Serum salicylate concentrations and endoscopic evaluation of the gastric mucosa in dogs after oral administration of aspirin-containing products. *American Journal of Veterinary Research*, 47: 1586-1589.
- OHUIS, J.A.C.M., VERHEIJDEN, J.H.M., BURVENICH, C. and A.S.J.P.A.M., VAN MIERT, 1988. Pathophysiological effects of endotoxins in ruminants. 2. Metabolic aspects. *Veterinary Quarterly*, 10(2): 117-125.
- IAES, M., 1993. A review on the acute phase response in major depression. *Reviews in the Neurosciences*, 4(4): 407-416.
- LANDRUP-POULSEN, T., NERUP, J., REIMERS, J.I., POCIOT, F., ANDERSEN, H.U., KARLSEN, A., BJERRE, U. and R., BERGHOLT, 1995. Cytokines and the endocrine system. I. The immunoendocrine network. *European Journal of Endocrinology*, 133: 660-671.
- MARTINEZ-SUBIELA, S., TECLES, F., ECKERSALL, P.D. and J.J., CERON, 2002. Serum concentrations of acute phase proteins in dogs with leishmaniasis. *Veterinary Record*. 23: 241-244.
- MARTINEZ-SUBIELA, S., BERNAL, J. and J.J., CERON, 2003. Serum concentrations of acute phase proteins in dogs with leishmaniasis during short term treatment. *American Journal of Veterinary Medicine*, 64(8): 1021-1026.
- MARTICH, G.D., DANNEN, R.L., CESKA, M. and A.F., SAFFREDINI, 1991. Detection of interleukin-8 and tumour necrosis factor in normal humans after intravenous endotoxin

- administration: the effect of anti-inflammatory agents. *Journal of Experimental Medicine*, 173: 1021-1024.
- ATTHEWS, K., 1996. Nonsteroidal antiinflammatory analgesics to manage acute pain in dogs and cats. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 18: 1117-1123.
- MATTIOLI, A.V., BONETTI, L., ZENNARO, M., RIPA, S. and G., MATTIOLI, 2002. Prognostic value of iron, nutritional status indexes and acute phase protein in acute coronary syndromes. *Italian Heart Journal*, 3(3): 194-198.
- MCGRORTY, Y.L., KNOTTENBELT, C.M., RAMSEY, I.K., REID, S.W.J. and P.D. ECKERSALL, 2003. Haptoglobin concentrations in a canine hospital population. *The Veterinary Record*, 152: 562-564.
- MILLAR, H.R., SIMPSON, J.G. and A.L., STALKER, 1971. An evaluation of the heat precipitation method for plasma fibrinogen estimation. *Journal of Clinical Pathology*, 24: 827-830.
- MOSHAGE, H., 1997. Cytokines and the hepatic acute phase response. *Journal of Pathology*, 181: 257-266.
- MULHERN, S.A., and L.D., KOLLER, 1988. Severe or marginal copper deficiency results in a graded reduction in immune status in mice. *Journal of Nutrition*, 118: 1041- 1047.
- MURATA, H. and T., MIYAMOTO, 1993. Bovine haptoglobin as a possible immunomodulator in the sera of transported calves. *British Veterinary Journal*, 149: 277-283.
- MURTAUGH, M.P., BAARSCH, M.J., ZHOU, Y., SCAMURRA, R.W. and G., LIN, 1996. Inflammatory cytokines in animal health and disease. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 54: 45-55.
- MURTAUGH, R.J., MATZ, M., LABATO, M. and R.J., BOUDRIEU, 1993. Use of synthetic prostaglandin E1 (misoprostol) for the prevention of aspirin-induced gastroduodenal ulceration in arthritic dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202(2): 251-256.
- NAKAGAWA, H., YAMAMOTO, O., OIKAWA, S., HIGUSHI, H., WATANABE, A. and N., KATOH, 1997. Detection of serum haptoglobin by enzyme-linked immunosorbent assay in cows with fatty liver. *Research in Veterinary Science*, 62: 137-141.

- AKAGAWA-TOSA, N., MORIMATSU, M., KAWASAKI, M., NAKATSUJI, H., SYUTO, B. and M., SAITO, 1995. Stimulation of haptoglobin synthesis by interleukin-6 and tumor necrosis factor, but not by interleukin-1, in bovine primary cultured hepatocytes. *Journal of Veterinary Medical Science*, 57: 219-223.
- ISHIHARA, K., KIKUCHI, H., KANO, T., TANABE, S., SARASHINA, T. and Y., UZUKA, 2001. Comparison of the upper gastrointestinal effects of edotolac and aspirin in healthy dogs. *Journal of Veterinary Science*, 63(10): 1131-1133.
- BANION, M., SADOWSKI, H., WINN, V. and D.A., YOUNG, 1991. A serum and glucocorticoid regulated 4-kilobase mRNA encodes a cyclooxygenase-related protein. *Journal of Biological Chemistry*, 266: 23261-23267.
- LSON, N.C., HELLYER, P.W. and J.R., DODAM, 1995. Mediators and vascular effects in response to endotoxin. *British Veterinary Journal*, 151: 489-522.
- TABE, K., SUGIMOTO, T., JINBO, T., HONDA, M., KITAO, S., HAYASHI, S., SHIMIZU, M. and S., YAMAMOTO, 1998. Physiological levels of C-reactive protein in normal canine sera. *Veterinary Research Communications*, 22(2): 77-85.
- TABE, K., ITO, T., SUGIMOTO, T. and S., YAMAMOTO, 2000. C-reactive protein (CRP) measurement in canine serum following experimentally-induced acute gastric mucosal injury. *Laboratory Animal*, 34(4): 434-438.
- AAPE, M.J., SCHULTZE, W.D., DESJARDINS, C. and R.H., MILLER, 1974. Plasma corticosteroid, circulating leucocyte and milk somatic cell responses to *Escherichia coli* endotoxin-induced mastitis. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 145(2): 553-559.
- ANNEN, B.H.J. and J.L., ROBOTHAM, 1995. The acute phase response. *New Horizons-The Science and Practice of Acute Medicine*, 3(2): 183-197.
- PETERSEN, H.H., NEILSEN, J.P. and P.M.H., HEEGAARD, 2004. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Veterinary Research*, 35(3): 1-25.
- PEFFER, A., ROGERS, K.M., O'KEEFFE, L. and P.J. OSBORN, 1993. Acute phase protein response, food intake, liveweight change and lesions following intrathoracic injection of yeast in sheep. *Research in Veterinary Science*, 55: 300-306.

- ERCY, D.W., 1979, Acute phase responses to experimental salmonellosis in calves and colibacillosis in chickens: serum iron and caeruloplasmin. *Journal of Comparative Pathology*, 89(3): 309-319.
- LUMB, D., 1999. *Veterinary Drug Handbook*. Ed. Ames, I.O., Iowa State University Press, 1999.
- AO, C.H.V., OJHA, S.K., RADHAKRISHNAN, K., GOVINDARAJAN, R., RASTOGI, S., MEHROTRA, S. and P., PUSHPANGADAN, 2004. Antiulcer activity of *Urtica salicifolia* rhizome extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 91(2-3): 243-249.
- AYNES, J.G., 1994. The acute phase response. *Biochemical Society Transactions*, 22(1): 69-74.
- EED, S., 2000. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced duodenal ulceration and perforation in a mature rottweiler. *Canadian Veterinary Journal*, 43: 971-972.
- EIMER, M., JOHNSTON, S., LEIB, M., DUNCAN, R.B., REIMER, D.C., MARINI, M. and K., GIMBERT, 1999. The gastroduodenal effects of buffered aspirin, carprofen, and etodolac in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13: 474-477.
- ROBERT, A., OLAFSSON, A.S., LANCASTER, C. and W. ZHANG, 1990. Interleukin-1 is cytoprotective, antisecretory, stimulates PGE<sub>2</sub> synthesis by the stomach, and retards gastric emptying. *Life Science*, 48: 123-134.
- RODRIGUEZ, L., 1988. Variability in risk of gastrointestinal complications with different nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *American Journal of Medicine*, 104: 30-34.
- ROTH, R., STANFORD, N. and P., MAJERUS, 1975. Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 72: 3067-3073.
- ROTH, L., LEIB, M.S., DAVENPORT, D.J. and E., MONROE, 1990. Comparisons between endoscopic and histologic evaluation of the gastrointestinal tract in dogs and cats: 75 cases (1984-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 196(4): 635-638.
- ROUDEBUSH, P. and G., MORSE, 1981. Naproxen toxicosis in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 179: 805-806.
- RUBIN, S. and M., PAPICH, 1990. Clinical uses of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in companion animal practice - Part I: The inflammatory response and mechanism of action. *Canine Practice*, 15: 29-33.

- ALVEMINI, D., MASINI, E., PISTELLI, A., MANNAIONI, P.F. and J.R., VANE, 1991. Nitric oxide: a regulatory mediator of mast cell reactivity. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 17: 258-264.
- ANTUCCI, L., FIORUCCI, S., GIANANTI, M., BRUNORI, P.M., DIMATTEO, F.N. and A., MORELLI, 1994. Pentoxifylline prevents indomethacin-induced acute mukosal damage in rats: role of tumour necrosis factor- $\alpha$ . *Gut*, 35: 909-915.
- ELLAR, G.C., DEBEER, M.C., LEILAS, J.M., SYNDER, P.W., GLICKMAN, L.T., FELSBURG, P.J. and A.S., WHITEHEAD, 1991. Dog serum amyloid A protein. *The Journal of Biological Chemistry*, 266(6): 3505-3510.
- HAW, N., BURROWS, C., R., KING, 1997. Massive gastric hemorrhage induced by buffered aspirin in a Greyhound. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 33: 215-219.
- HIMADA, T., ISHIDA, Y., SHIMIZU, M., NOMURA, M., KAWATO, K., IGUCHI, K. and T. JINBO, 2002. Monitoring C-reactive protein in Beagle dogs experimentally inoculated with *Ehrlichia canis*. *Veterinary Research Communications*, 26: 171-177.
- IROIS, J. and J. RICHARDS, 1992. Purification and characterization of a novel, distinct isoform of prostaglandin endoperoxide synthase induced by human chorionic gonadotropin in granulosa cells of rat pre-ovulatory follicles. *Journal of Biological Chemistry*, 267: 6382-6388.
- ILETTEN, K., HUSEBEKK, A. and G., HUSBY, 1989. The primary structure of equine serum amyloid A (SAA) protein. *Scandinavian Journal of Immunology*, 30: 117-122.
- SMITH, J.E. and J.E., CIPRIANO, 1987. Inflammation-induced changes in serum iron analyzes and ceruloplasmin of Shetland ponies. *Veterinary Pathology*, 24: 354-356.
- SOLTER, P.F., HOFFMANN, W.E., HUNGERFORD, L.L., SIEGEL, J.P., DENIS, S.H. and J.L., DORNER, 1991. Haptoglobin and ceruloplasmin as determinants of inflammation in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 52(10): 1738-1742.
- STANTON, M. and R., BRIGHT, 1989. Gastroduodenal ulceration in dogs: Retrospective study of 43 cases and literature review. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 3: 238-244.
- STROMBECK, D.R. AND W.D., GUILFORD, 1991. Acute gastritis. In: *Small Animal Gastroenterology*. Inc. Stonegate Publication, p191-207.

- LLIVAN, M. and D.A., YOOL, 1998. Gastric diseases in the dog and cat. *The Veterinary Journal*, 156: 91-106.
- YLOR, L. and L., CRAWFORD, 1968. Aspirin-induced gastrointestinal lesions in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 152: 617-629.
- IOMAS, J.S., 2000. Overview of plasma proteins. In: *Schalm's Veterinary Hematology*. Ed. Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC. Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: p891-898.
- IOMAS, N., 1987. Piroxicam-associated gastric ulceration in a dog. *Compendium on Continuing Education For The Practicing Vet*, 201: 1004-1031.
- IOMPSON, D., MILFORD-WARD, A. and J.T., WHICHER, 1992. The value of acute phase protein measurements in clinical practice. *Annals of Clinical Biochemistry*, 29: 123-131.
- HYMANN, M., SVENSMARK, O., MASUMBA, G., BROKSO, H. and L.B., SKIBSBY, 1990. Haptoglobin subtype determination by isoelectric focusing in agarose gel: Application to paternity testing and presentation of a new alpha-variant. *Electrophoresis*, 11: 61-64.
- URNER, G.A., 1995. Haptoglobin. A potential reporter molecule for glycosylation changes in disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 376: 231-238.
- LUCAN, C., SCHNELL, C., MESSLINGER, K. and J., ELLRICH, 2003. Effects of acetylsalicylic acid and morphine on neurons of the rostral ventromedial medulla in rat. *Neuroscience Research*, 47(4): 391-397.
- LUTAŞ, P.A., 2003. Deneysel *Pasteurella haemolytica* enfeksiyonlu koyunlarda kolostrum ve ana sütü ile beslemenin kan akut faz proteinleri ve bazı mineral düzeylerine etkisi. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi.
- VANE, J., 1971. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature*, 231: 232-235.
- VANE, J. and R., BOTTING, 1998. Antiinflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflammation Research*, 47(2): 78-87.
- VAN MIERT, A.S.J.P.A.M., 1991. Acute phase response and noncellular defense mechanism. *Fleming Veterinary Journal*, 1: 69-91.

- ANNUCCHI, C.I., MIRANDOLA, R.M. and C.M., OLIVEIRA, 2002. Acute-phase protein profile during gestation and diestrous: proposal for an early pregnancy test in bitches. *Animal Reproduction Science*, 74: 87-99.
- OLANAKIS, J.E., 2001. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Molecular Immunology*, 38(2-3): 189-197.
- ONDERHAAR, M. and S. SALISBURY, 1993. Gastroduodenal ulceration associated with flunixin meglumine administration in three dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 203: 92-95.
- OYVODA, H., SEKİN, S., KAYA, A. ve A., BİLDİK, 1997. Modifications of serum iron, copper concentration (SI, Cu), total and latent iron-binding capacity (TIBC, LIBC), and transferrin saturation (TS) in natural babesia ovis infection of sheep. *Turkish Journal of Veterinary Animal Science*, 21: 31-37.
- YADA, A., YAMADA, T., ITOH, Y. and K., ITOH, 1998. Sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for human serum amyloid A (SAA) and application to clearance study. *Rinsho Byori*, 46(12): 1252-1257.
- WALKER, J.L., CLARKE, C.R., LESSLEY, B.A. and C.M., HAGUE, 1994. Effect of *Pasteurella haemolytica* infection on  $\alpha$ -1-acid glucoprotein and albumin concentration in serum and subcutaneous tissue chamber fluid of calves. *Research in Veterinary Science*, 56: 158-163.
- WALLACE, J.L., KEENAN, C.M., MUGRIDGE, K.G. and L., PARENTE, 1990. Reduction of the severity of experimental gastric and duodenal ulceration by interleukin-1 $\beta$ . *European Journal of Pharmacology*, 186: 279-284.
- WALLACE, J.L., KEENAN, C.M. and D., GRANGER, 1990b. Gastric ulceration induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent process. *American Journal of Physiology*, 259: 462-467.
- WALLACE, J.L., KEENAN, C.M., CUCALA, M., MUGRIDGE, K.G. and L., PARENTE, 1992. Mechanisms underlying the protective effects of interleukin-1 in experimental NSAID gastropathy. *Gastroenterology*, 102: 1176-1185.
- WALLACE, J.L. and L., MA, 2001. Inflammatory mediators in gastrointestinal defense and injury. *Experimental Biological Medicine*, 226(11): 1003-1015.

- ALLACE, M., ZAWIE, D. and M., GARVEY, 1990c. Gastric ulceration in the dog secondary to the use of non-steroidal antiinflammatory drugs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 26: 467-472.
- ARD, D.M., LEIB, M.S., JOHNSTON, S.A. and M., MARINI, 2003. The effect of dosing interval on the efficacy of misoprostol in the prevention of aspirin-induced gastric injury. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(3): 282-290.
- ARRICK, M. and T., LIN, 1977. Action of glucagon and aspirin on ionic flux, mucosal blood flow, and bleeding in the fundic pouch of dogs. *Chemical Pathology and Pharmacology*, 16: 325-335.
- ENG, X., CLOUTIER, G., BEAULIEU, R. and G.O., ROEDERER, 1997. Influence of acute phase proteins on erythrocyte aggregation. *American Journal of Physiology*, 271: 2346-2352.
- ILKIE, M., DAVIES, G., MARSH, F. and D.S., RAMPTON, 1992. Effects of indomethacin and misoprostol on renal function in healthy volunteers. *Clinical Nephrology*, 38(6): 334-337.
- ILSON, D., 1987. Antisecretory and mucosal protective actions of misoprostol. *American Journal of Medicine*, 83: 2-7.
- VOLFE, M. and A., SOLL, 1988. The physiology of gastric acid secretion. *New England Journal of Medicine*, 319: 1707-1715.
- VOLFE, M. and LICHTENSTEIN, D.R. and G., SINGH, 1999. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *New England Journal of Medicine*, 340: 1888-1899.
- IE, W., CHIPMAN, J. and D, ROBERTSON, 1991. Expression of a mitogenresponsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88: 2692-2696.
- AMAMOTO, M., KATOH, N. and Y., ADACHI, 1998. The presence of two low molecular mass proteins immunologically related to 14 kilodalton serum amyloid A in the lipoprotein fraction and their decreased serum concentrations in calves with experimentally induced pneumonia. *Journal of Veterinary Medical Science*, 60: 181-187.
- AMAMOTO, S., SHIDA, T., MIYAJI, H., SANTSUKA, H., FUJISE, H., MUKAWA, K., FURUKAWA, E., NAGAE, T. and M., NAIKI, 1993. Changes in serum C-reactive

protein levels in dogs with various disorders and surgical traumas. *Veterinary Research Communications*, 17: 85-93.

AMAMOTO, S., MIYAJI, S., ASHIDA, Y., OTABE, K., MOMOTANI, E. and Y., RIKIHISA, 1994. Preparation of anti-canine serum amyloid A (SAA) serum and purification of SAA from canine high density lipoprotein. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 41: 41-53.

EARY, R. and R., BRANDT, 1975. Aspirin dosages in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 167: 63-64.



## ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Kırklareli’de doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise öğrenimimi Kırklareli’de tamamladım. 1996 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi’nde okumaya başladım. 2001 yılında mezun olduktan sonra Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Programını kazanarak, Anabilim Dalı araştırma görevlisi kadrosuna atandım. Halen aynı görevi yürütmekteyim.

