T. C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ENDOTOKSEMİDE MELOKSİKAM UYGULAMASININ SERUM VİTAMİN DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Akile Özlem YURT

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMAKOLOJİ ve TOKSİKOLOJİ (VET.) ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Enver YAZAR

KONYA-2012

T. C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ENDOTOKSEMİDE MELOKSİKAM UYGULAMASININ SERUM VİTAMİN DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Akile Özlem YURT

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMAKOLOJİ ve TOKSİKOLOJİ (VET.) ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Enver YAZAR

KONYA-2012

ÖNSÖZ

Yapılan araştırmalarda lipopolisakkarit uygulaması ile oluşturulan deneysel endotoksemide serum vitamin, sitokin ve organ hasar belirteçlerinin değiştiği bildirilmiştir. Mevcut çalışmada endotoksemi vakalarında meloksikamın etkisi araştırılmıştır.

Bu araştırmaya ait analizlerin gerçekleştirilmesini sağlayan Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı ve Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı araştırmacılarına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGELER VE KISALTMALAR	**v**
1. GİRİŞ	**1**
1.1. Enfeksiyon ve Vitaminler	1
1.1.1. Vitamin A	1
1.1.2. Vitamin D	3
1.1.3. Vitamin E	3
1.1.4. Vitamin B Kompleksi	4
1.1.5. Vitamin C	4
1.2. Enfeksiyon ve Sitokinler	5
1.3. Enfeksiyon ve Organ Yetmezlikleri	6
1.4. Enfeksiyon ve Meloksikam	7
2. GEREÇ VE YÖNTEM	**10**
2.1. Serum Retinol ve Beta-Karoten Düzeyi Ölçümü	10
2.2. Serum Vitamin C Düzeyi Ölçümü	11
2.3. Serum Sitokin ve Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü	11
3. BULGULAR	**12**
4. TARTIŞMA	**14**
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	**18**
6. ÖZET	**19**
7. SUMMARY	**20**
8. KAYNAKLAR	**21**
9. EKLER	**27**
EK-A: Etik Kurul Raporu 1	27
EK-B: Etik Kurul Raporu 2	28
10. ÖZGEÇMİŞ	**29**

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP; Alkalen fosfataz

ALT; Alanin aminotransferaz

AST; Asparat aminotransferaz

Iκ-B; I Kappa B

BHT; Butil Hidroksi Toluen

BUN; Üre

COX; Siklooksijenaz

CK-MB; Miyokard Kökenli Kreatin Kinaz

GGT; Gamma Glutamil Transferaz

HDL; Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

iNOS; Uyarılabilir Nitrik Oksit Sentetaz

IL; Interlökin

LDL; Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

LPS; Lipopolisakkarit

MLX; Meloksikam

NF-κB; Nükleer Faktör Kappa B

NO; Nitrik Oksit

NSAID; Nonsteroid Antiinflammatuvar İlaç

TNFα; Tümör Nekroz Faktörü-alfa

VLDL; Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

1. GİRİŞ

Enfeksiyon, mikroorganizmaların konak dokularında bulunmasına tepki olarak canlıda gelişen yangısal cevaptır (Doğanay 1996). Enfeksiyon etkenleri (prionlar, viroidler, viruslar, bakteriler, mikoplazmalar, mantarlar, protozoonlar, helmintler, artropotlar), konakta yerleşen, çoğalabilen ve sonuçta immünolojik, enflamatuar ve dejeneratif yanıtların oluşmasına neden olan canlılardır (Hasçelik 1996). Dolaşımda canlı bakteri bulunması bakteriyemi, yeterli sıvı-elektrolit tedavisi yapılmasına rağmen düzeltilemeyen düşük tansiyon ve organ yetmezlikleri bulunmasına ise septik şok adı verilir. Gram (-) bakteri duvarında bulunan lipopolisakkarit (LPS, endotoksin)'in, dolaşım sisteminde bulunması endotoksemiye neden olur. Dolaşımda bulunan LPS, makrofajlar ve endotel hücrelerini etkileyerek sitokinler, eikozanoidler, serbest oksijen radikalleri ile platelet aktive edici faktörün salgılanmasına neden olur ve gelişen bu olaylar septik şokun patofizyolojisinde rol alır (Sparrow ve Willis 2004, Sanchez 2005, Jean-Baptiste 2007).

Yapılan kaynak taramalarında LPS'in, lokal yangı modelinden (Adibkia ve ark 2007, Okazaki ve ark 2009) septik şoka (Shang ve ark 2010, Yazar ve ark 2010a) kadar olan her tür modellemede kullanıldığı gözlenmektedir.

1.1. Enfeksiyon ve Vitaminler

Vitaminler, canlıda metabolik olayların fizyolojik şartlar içinde gerçekleşmesi ve sağlıklı durumun sürdürülmesi için gereken, genellikle vücutta sentezlenmeyen ve besinlerle alınması gereken organik maddelerdir. Vitaminler, yağ (A, D, E, K) ve suda (C ve B kompleks) çözünenler olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Bu çözünme özelliği farmakokinetik parametreleri etkilediği için çözünürlüğe dayalı sınıflandırmanın önemi büyüktür (Akıcı ve Kayaalp 2009).

1.1.1. Vitamin A

Besinler içerisinde çeşitli vitamerler ve prekürsörler halinde bulunan A vitamini, birkaç aktif molekülün ortak adıdır. Vitamerlerden vücutta en yaygın olanı retinol (Vitamin A1) ve 3-dehidroretinol (Vitamin A2)'dür. Prekürsörleri (öncülleri) α, β ve μ karotenlerdir. A vitamini vitamerlerini içeren hayvansal besinler et, et yağı, balıketi, karaciğer, süt, tereyağı ve yumurtadır. Vitamin öncülü karotenoidleri içeren

bitkisel besinler arasında sarı veya bazı kırmızı sebze ile meyvelerde (havuç, domates, patates, elma, kayısı, şeftali, balkabağı vs) ve bazı yeşil yapraklı sebzelerde (ıspanak ve pancar yaprağı vs) bulunur (Kayaalp ve Akıcı 2009a). β-karoten, barsaklardan emilir ve bazı enzimlerce retinole dönüştürülür. β-karoten, retinolden farklı olarak karaciğerde depolanmaz (Chew 1987). β–karotenin yeterli derecede absorbsiyonu için diyette yağ bulunması gerekir; retinolün absorbsiyonu için protein gereklidir. β-karoten, retinolden daha az absorbe edilir; bağırsak kanalına gelen miktarın büyük kısmı feçesle atılır. β–karotenin vücutta tam kullanılan miktarı retinolün 1/6'sı kadar kabul edilmektedir (Aras ve ark 1976, Kayaalp ve Akıcı 2009a). β–karoten, immun sistem fonksiyonlarını ve mikroorganizmalara karşı konakçı savunmasını module etmekte etkilidir (Schmidt 1991). Oksijen kısmi basıncının düşük olduğu durumlarda β–karoten, doku içerisindeki peroksi serbest radikallerini yakalayarak antioksidant etki göstermektedir. Bu antioksidant özelliği, organik serbest peroksit radikallerini kendi konjuge alkil yapıları içerisinde stabilize etmesinden kaynaklanır (Sagın ve Sozmen 2004, Ustdal ve ark 2005). Retinol görme ile ilgili hücrelerde güçlü A vitamin etkinliği gösterir. Aynı zamanda hücre proliferasyonunu stimule etme ve epitel örtüsünü normal durumda idame ettirme bakımlarından önemlidir (Kayaalp ve Akıcı 2009a).

Vitamin A'nın immun sistem üzerine etkisinin incelendiği araştırmalarda, genellikle uyarıcı etkilere sahip olduğu belirlemiştir. Retinol ve β-karoten, peritoneal makrofajların fagositoz yeteneğinin artırılması, plazma hücrelerinin immunoglobulin sentezleme fonksiyonlarının gelişmesi ve lenfoid organlarının yapı bütünlüğünün korumaları için gereklidir. Yoksunluğunda bu organlarda hasar gözlenmektedir. Vitamin A, interlökin (IL) 1 ve IL-2 üretilmesini uyarır, T hücre aktivitelerini stimüle eder, humoral bağışıklığı geliştirir ve kortizolün immunosupresif etkilerini inhibe eder (Chew 1987, Mammadov 2002).

Enfeksiyonda plazma vitamin A seviyesinin düştüğü, retinolün üriner atılımının fazlalaştığı, epitelyum hücre tamiri için daha az miktarda retinoid kalması nedeniyle sekonder enfeksiyon riskinin arttığı ifade edilmiştir (Stephensen ve ark 1994, Ross ve Stephensen 1996). Helicobacter pylori enfeksiyonu ile serum A vitamini ve total karoten konsantrasyonu arasında iyi beslenen insanlarda ilişki bulunmadığı, ancak H. pylorinin gastrik biyopside yoğunluğu ile serum total karoten

konsantrasyonu arasında negatif korelasyon bulunduğu tespit edilmiştir (Öztürk ve ark 2003). Ayrıca vitamin A'nın mastit enfeksiyonunda koruyucu etkisi olduğu (Chew ve ark 1984) ve kızamıkta yüksek doz A vitaminin faydalı olduğu bildirilmiştir (Semba 1999).

1.1.2. Vitamin D

Steroid yapıda bir prohormondur. Ergosterol bitkilerde oluşurken, 7-dehidrokolesterol hayvanlarda oluşur. Ultraviyole ışık ile bitkilerde ergokalsiferol (Vitamin D2) ve hayvanlarda kolekalsiferol (Vitamin D3) oluşur. Endoplazmik retikulumda 25-hidroksivitamin D3'e dönüştürülür. Dolaşımdaki 25-hidroksivitamin D3 [25(OH)D3], D vitamininin başlıca formudur ve karaciğerde depo şeklidir (Anonim 2007). 25(OH)D3, böbreklerde aktif formu olan 1.25(OH)D3'e dönüşür. 1.25(OH)D3, immün cevabı düşürme eğiliminde olan bir immün modulatördür. Özellikle immunoglobülin üretimini ile B hücrelerin plazma hücrelerine dönüşümünü yavaşlatmakta ve T hücrelerin proliferasyonunu baskılamaktadır. Bu durum immün cevabın azalmasına ve enfeksiyonun dağılmasına neden olmaktadır (Bikle 2008, Katikaneni ve ark 2009). Vitamin D makrofaj fonksiyonlarının modülatörüdür ve makrofajların antimikobakteriyel aktivitesini artırmaktadır. Birçok çalışmada vitamin D eksikliği ile tüberküloz görülme sıklığı arasında korelasyon bildirilmiştir (Chan 2000).

1.1.3. Vitamin E

Besinler içinde en fazla bulunan ve en güçlü E vitamini etkinliği gösteren türev α-tokoferoldur ve etkinliğin yaklaşık %80'ninden sorumlu olduğu kabul edilir (Kayaalp ve Akıcı 2009a). Tokoferol, lipitlerle beraber dışarıdan besinlerle alınır (Mammadov 2002). Hububat tanelerinin yağ fraksiyonlarında, mısır yağı, pamuk yağı, soya yağı gibi bitkisel sıvı yağlarda, bunlardan yapılan margarinlerde, et, hayvansal yağ, karaciğer, balıketi, tavuk eti ve yumurtada bulunur. Vücutta karaciğerden daha çok yağ dokuda toplanır (Meydani ve ark 2005, Kayaalp ve Akıcı 2009a).

Vitamin E, nötrofil membranlarında doymamış yağ asitlerinin otointoksikasyonunu engeller ve nötrofil fonksiyonlarını arttırır. E vitamininin, fagositik hücre fonksiyonlarını artırması enfeksiyonlara karşı konakçı savunmasını

kuvvetlendirmektedir (Hogan ve ark 1992). E vitamini, aşılar için enjeksiyon bölgesinde apse oluşumunu azaltan bir adjuvant olarak da kullanılmaktadır (Puls 1994).

1.1.4. Vitamin B Kompleksi

B grubu vitaminler et, süt ve ürünleri, balık, böbrek, karaciğer, yumurta, bira mayası, ceviz, fındık, patates, buğday, çavdar, çay, kahve, yeşil yapraklı bitkiler ve patateste bulunurlar (Mammadov 2002).

B6 vitamin eksikliğinde lenfosit sayısında azalma ile nötrofil sayısında artma ve B9 vitamin eksikliğinde dalak ağırlığı, periferik kan ve timusta T hücre sayısı ile sitotoksik T hücresi aktivitesinde azalma olduğu saptanmıştır (Anonim 2008). B grubu vitaminlerinin immunomodulatör etki gösterebileceği ve enfeksiyon hastalıkların tedavisinde veya ilerlemesinin önlenmesinde önemli rol oynayabileceği ifade edilmiştir (Tang ve ark 1997, Ungerstedt ve ark 2003).

1.1.5. Vitamin C

İnsan, primat ve kobaylarda vücutta sentez edilmezler. Vitamin C (askorbik asit) en fazla limon, portakal ve geryfurt gibi turunçgil meyvelerde bulunur. Yeşil yapraklı sebzeler, domates, kuşburnu bitkisinin meyvesi, yeşilbiber, lahana, üzüm, çilek, böğürtlen, kavun, karpuz, muz ve patateste bulunur. Canlıda hücrelerin içi dahil, geniş bir alana yayılır (Kayaalp ve Akıcı 2009b).

Bağışıklık sisteminde, C vitamininin etkisinin lökositler üzerine olduğu bildirilmiştir. Nötrofillerin optimal fonksiyonları için bu vitamine ihtiyaçları vardır ve yapılarında en yüksek düzeyde bu vitamini içerirler. Bakteriyel enfeksiyonda, yapılarında fazla oranda askorbik asit içeren beyaz kan hücreleri enfeksiyon bölgesine göç ederler. Beyaz kan hücrelerinin askorbik asit konsantrasyonları ile ilgili olan fonksiyonları nedeniyle, bu vitaminin azalması savunmanın önemli birinci hattı olan hücrelerin fagositoz yeteneğinin azalmasına neden olur. Vitamin C özellikle sindirim ve solunum sistemi enfeksiyonlarına karşı direnci arttırmakta ve yetersizliğinde stres faktörleri ile enfeksiyonlara karşı direnç azalmaktadır (Gadient ve Wegger 1984, Başpınar ve ark 1998, Başpınar ve Kurtoğlu 2003, Kayaalp ve Akıcı 2009b).

Sonuç olarak vitaminlerin immun sistemi etkilediği, vitaminin çeşidine bağlı olarak yetmezlik veya fazlalıklarında enfeksiyonlara yatkınlık oluşabileceği anlaşılmaktadır. Ayrıca bazı vitaminlerin enfeksiyonların akut dönemlerinde canlıdaki düzeylerinin düştüğü ifade edilmiştir (Stephensen ve ark 1994, Ross ve Stephensen 1996).

1.2. Enfeksiyon ve Sitokinler

Lipopolisakkaritin, sistemik kan dolaşıma belirli bir seviyenin üzerinde bulunması sonrasında canlıda sistemik yangısal cevap oluşturur. LPS, kendini bağlayan (LPS bağlayan) proteinle birleşerek hücre yüzeyindeki reseptöre bağlanarak humoral ve hücresel immuniteyi uyarır (Giudici ve ark 1999, Feihl ve ark 2001). Uyarılan reseptör, hücre sitoplazmasında bulunan nükleer faktör kappa B (NF-κB)'yi, I kappa B (IκB) adı verilen ve NF-κB'nin etkinliğini engelleyen proteinden ayırır. Serbest kalan NF-κB, çekirdeğe girerek sitokinlerin sentezini başlatır (Lee ve Burckart 1998, Meduri 1999, Cadenas ve Cadenas 2002, Coimbro ve ark 2005). Diğer yandan LPS ile uyarılan fagositler aşırı miktarda serbest oksijen radikalleri üretilmesine ve oluşan serbest oksijen radikalleri de hücre içinde NF-κB'nin etkinleşmesine neden olur (Bulger ve Maier 2001, Salvemini ve Cuzzocrea 2002, Berger ve Chiolero 2007).

Mikroorganizmalarca (bakteri, virus vs) uyarılan fagositlerden salgılanan sitokinler immun cevapta rol alan ilk aktörlerdir ve canlıda gelişen yangıda aldıkları role göre proinflamatuar (yangıyı tetikleyici) veya antiinflamatuar (yangıyı baskılayıcı) sitokinler olarak tanımlanırlar (Kaiser ve ark 2004, Gouwy ve ark 2005). Proinflamatuar sitokin olarak tanımlanan interlökin-1 (IL-1), ilk olarak 1972 yılında tanımlanmıştır. Sağlıklı canlılarda düşük düzeylerde bulunan IL-1'in, IL-1α ile IL-1β olmak üzere iki alt tipi bulunur ve her iki tipide biyolojik olarak aktiftir (Basu ve ark 2004, Gerard ve ark 2004). Canlıda IL-1β daha çok sistemik yangısal olaylarda rol alırken, IL-1α ise daha çok lokal yangılarda rol alır (Dinarello 1996). Yangı ile enfeksiyon durumlarında özellikle monosit veya makrofajlardan salgılanan IL-1; ateş, vasodilatasyon, hipotansiyon, ağrıya duyarlılıkta artış, lenfositlerin aktivasyonu, karaciğerden akut faz proteinlerinin ve prostaglandinlerin sentezinin uyarılmasına neden olur (Gerard ve ark 2004, Cavaillon ve Annane 2006, Feldmeyer ve ark 2010). Septik şoklu hastaların genelinde yüksek serum IL-1β düzeyi gözlenir ve TNFα'nın

etkileri IL-1β tarafından desteklenir (Cavaillon ve Conquy 2002). IL-2'nin (lenfokin) lenfositlerden salgılandığı ve T hücrelerinin proliferasyonu ile immun cevabında rol aldığı bildirilmiştir. Daha sonraki araştırmalarda katil hücreler, B hücreler, monositler ve nötrofiller üzerine de etkileri olduğu belirlenmiştir. IL-2 tarafından uyarılan katil hücrelerin tümör hücrelerini yok ettiği belirlendikten sonra, kan IL-2 düzeyi kanser belirteci olarak değerlendirilebileceği veya kanser tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir (Malkovskf ve Sondel 1987, Fehniger ve ark 2002).

Septik şokta yüksek düzeylerde sentezlenip dolaşıma salınan proinflamatuar sitokinler doku, böbrek, karaciğer ile kalp hasarlarına ve damarlarda pıhtılaşmalara neden olmaktadır. Proinflammatuar sitokinler tarafından uyarılan endotel hücreleri fizyolojik sınırların çok üzerinde nitrik oksit (NO) üretir. Aşırı üretilen NO ise damarlarda genişleme ve ödem meydana getirir. Diğer yandan uyarılan endotel hücreleri pıhtılaşmayı da başlatarak yaygın damar içi pıhtılaşmaya neden olarak doku beslenmesinde azalmalara ve neticede organ yetmezliklerine neden olabilmektedir (Meduri 1999, Okajima 2001, Court ve ark 2002, Furr 2003, Makwana ve Baines 2005, Fromm 2007).

1.3. Enfeksiyon ve Organ Yetmezlikleri

Canlıda organ veya organların, normal hemostazis mekanizmasında yeterince rol alamamaları anlamına gelen çoklu organ yetmezliği şoklu hastaların %20-30'unda gelişmekte (Sakaguchi ve Furusawa 2006) ve ölüm sıklıkla organ yetmezlikler ile ilişkili olmaktadır (Titheradge 1999). Endotoksemide oluşan organ yetmezliklerine ise hücrede oluşan mitokondrial disfonsiyon (Simkova ve ark 2007), kılcal damarlarda oluşan yaygın damariçi pıhtılaşma (Fujita ve ark 2004), dokularda oksijenizasyonun bozulması (Smith 2005) veya oksidatif hasar (Gerlach ve Keh 2004) neden olabilmektedir.

Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların %50'sinden daha fazlasında kardiyovasküler disfonksiyon gelişmektedir (Parke ve ark 2003). Endotoksemilerde sentezi artan sitokinler, asidoz ve bozulan sıvı-elektrolit dengenin, kalp kasında kasılmayı azalttığı, sonucunda kalp verimi ve tansiyonu düşürerek dolaşım bozukluğuna neden olduğu bildirilmiştir (Makwana ve Baines 2005, Smith 2005). Kalp hasarını belirlemede serum troponin I, kreatin kinaz-MB (CK-MB) ve

miyoglobin düzeyi sıklıkla ölçülmekte ve CK-MB düzeyi entotoksemide yüksek düzeylerde belirlenmektedir (Er ve ark 2010a, Yazar ve ark 2010a).

Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların %24'ünde karaciğer yetmezliği gözlenmektedir (Parke ve ark 2003). Karaciğer hücrelerinde üretilen NO, oluşan lipid peroksidasyonu ve Kupffer hücrelerinde üretilen sitokinler karaciğer hasarına neden olmaktadır (Titheradge 1999, Vincent ve ark 2000, Sakaguchi ve Furusawa 2006, Berger ve Chiolero 2007). Karaciğer hasarı belirteci olarak serum alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), asparat aminotransferaz (AST) ve gamma glutamil transferaz (GGT) düzeyleri dikkate alınmaktadır. Endotoksemili hastalarda ALT, ALP, AST ve GGT düzeyleri yüksek ölçülmüştür (Yazar ve ark 2004a, Yazar ve ark 2010a).

Septik şokta hastaların yarısında akut böbrek yetmezliği gelişmektedir (Fortenberry ve Paden 2006). Böbrek yetmezliğine ise gelişen hipotansiyon, oluşan pıhtının glomerülleri tıkaması, vasokonstriktör ajan uygulamaları ve yangının doğrudan hasar yapıcı etkisinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca böbrekte azalan kan akımı renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi uyarak, damarların daha da daralmasına böylece oligüri oluşmasına neden olmaktadır (Okajima 2001, Sparrow ve Willis 2004, Fortenberry ve Paden 2006). Böbrek fonksiyon belirteci olarak dikkate alınan serum üre (BUN) ve kreatinin düzeyilerinin, endotoksemik hastalarda sıklıkla yükseldiği bildirilmektedir (Yazar ve ark 2004a, Elmas ve ark 2006a, Elmas ve ark 2008).

Kolesterol ve trigliserit plazma lipidleri olarak tanımlanır. Kolesterol hücre zarının önemli yapısal komponentidir ve safra asitleri ile steroid hormonlarının prokürsörü olarak rol alır. Trigliserit ise karaciğer ve barsak mukozasında gıdasal lipitlerden sentezlenir (Turgut 2000). Sepsiste çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (VLDL) ve trigliserit düzeyinde artış, LDL, HDL ve kolesterol düzeyinde düşme olabileceği belirtilmiştir (Berbee ve ark 2005).

1.4. Enfeksiyon ve Meloksikam

Meloksikam [4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1, 1-dioxide] oksikam grubu bir nonsteroid

antiinflammatuar ilaç (NSAID)'tır. Seçici siklooksijenaz (COX)2 inhibitörü olmamakla birlikte, COX2'yi COX1'e göre 12 kat daha fazla engelleyici etkinlik gösterir. Genellikle canlı türlerinde günlük tek doz yeterlidir ve parenteral uygulamada biyoyararlanımı yaklaşık %100'dür. Uygulama sonrasında 4 inaktif metaboliti idrar ve feces ile atılır. Böbrek ve karaciğer yetmezliklerinde genellikle doz ayarlanması gerektirmez. MLX hem beşeri hekimlikte hem de veteriner hekimlik alanında kullanım alanı bulmaktadır (Davies ve ark 1999, Tsubouchi 2000, Fosslien 2005, Smith 2005, Lascelles ve ark 2007).

LPS, hücre sitoplazmasında NF-κB etkinliğini başlatarak, yangıyla ilgili enzimlerin [uyarılabilir nitrik oksit sentetaz (iNOS), COX2] sentezi ile birlikte humoral ve hücresel immuniteyi uyarır (Lee ve Burckart 1998, Meduri 1999, Feihl ve ark 2001, Cadenas ve Cadenas 2002, Coimbro ve ark 2005).

Canlılarda COX'ın, COX1 ve COX2 olmak üzere iki türü bulunur ve birçok NSAID, COX her iki türünün de (COX1, COX2) sentezini engeller. Canlıda birçok fizyolojik olayın devamını sağlamak için COX1 devamlı sentezlenir ve "housekeeping" olarak adlandırılır. COX2 ise yangı veya enfeksiyonlara cevap olarak uyarılabilir özellik göstererek sentezlenir. Endotoksemide uyarılan COX2, prostaglandinlerin (F2, E2, I2) ve tromboksan A2 sentezini artırır. Özellikle tromboksanın, endotoksemide oluşan birçok patofizyolojik olaydan sorumlu olduğu bildirilmiştir. Yangıda COX'ın etkinliğinin engellenmesi ile prostaglandinler ve tromboksanın sentezi engellenebilir. COX1'in engellenmesi bu enzimin devamını sağladığı fizyolojik fonksiyonları da engellediği için NSAID'ların bilinen yan etkilerinin (mide-barsak hasarı vs) gelişmesine neden olur. Son yıllarda NSAID'ların neden olduğu yan etkilerden kurtulmak için fizyolojik fonksiyonların devamını sağlayan COX1 sentezini engelleyenlerin yerine seçici (selektif) COX2 inhibitörleri (koksibler) sentezlenmiştir (Smith 2005, Capone ve ark 2007).

Enfeksiyon veya endotoksemi tedavisinde, COX enzim inhibitörü antipiretik, analjezik ve antiinflamatuar etkili bir NSAID'ın kullanımı önerilmektedir (Smith 2005, Traş ve Elmas 2009). Endotoksemik domuzlarda MLX uygulaması sonrasında klinik skorların düzeldiği ve kan tromboksan düzeyinin düştüğü bildirilmiştir (Friton ve ark 2006).

MLX ile ilgili yapılan kaynak araştırmalarında, sıklıkla COX ve ürünleri (prostaglandinler, tromboksan) üzerine etkinliğinin incelendiği (Tavares 2000, King ve ark 2010), ancak endotoksemide vitamin, sitokin ve organ hasar belirteçlerine etkisinin incelenmediği belirlenmiştir. MLX'ın güçlü COX2 inhibitör etkisi dikkate alındığında, endotoksemide de etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Araştırmanın amacı LPS uygulaması sonrası düzeyleri değişmesi öngörülen serum vitamin, sitokin ve organ hasar belirteçlerine MLX'ın etkisini belirleyerek enfeksiyon, endotoksemi veya septik şok vakalarında kullanılabilirliğini belirlemektir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmada 54 adet erişkin erkek Sprague Dawley ırkı rat (200-280 g, Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi, Konya) kullanıldı. Araştırma prosedürü Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurulunca onaylandı. Ratlardan 5 adedi kontrol (0 zaman) zaman verileri elde etmek için ayrıldıktan sonra, 45 adeti 3 eşit gruba ayrılarak aşağıda belirtilen uygulamalar yapıldı. 4 adet rat ise olası ölümlerde yerine ikame amaçlı bekletildi.

1. Grup: (n=15): Meloksikam (50 mg/kg, periton içi, Vetcam İnj., Cipla Ltd., Hindistan) (Gören ve ark 2009),

2. Grup (n=15): LPS (4 mg, periton içi, Escherichia coli 0111:B4, Sigma-Aldrich Chemie, Almanya) (Altan ve ark 2010) ve

3. Grup (n=15): LPS (4 mg, periton içi) + meloksikam (50 mg/kg, periton içi) uygulamaları yapıldı.

Uygulamalar sonrasında 2, 4 ve 8. saatlerde her gruptan 5 adet rattan tiopental sodyum (70 mg/kg, periton içi, Pental Sodyum 1 g Enj. Sol., İ. E. Ulagay İlaç Sanayi Türk A. Ş., Topkapı, İstanbul) anestezisi altında kalpten kan alındı. Serumları çıkartıldıktan sonra retinol, β-karoten (Suzuki ve Katoh 1990) ve vitamin C (Kyaw, 1978) düzeyleri önceden bildirilen metotlara uygun olarak ELISA/spektrofotometre okuyucusunda (MWGt Lambda Scan 200, USA) belirlendi.

2.1. Serum Retinol ve Beta-Karoten Düzeyi Ölçümü

Absolut etil alkol distile su ile %95'lik olarak hazırlandı. Her mL'sinde 20 µg butil hidroksi toluen (BHT) ilave edildi. N-hekzan ise saf olarak kullanıldı.

Testin yapılı: Koyu renk tüpe 0,3 mL konulan serum üzerine sırası ile 0,3 mL BHT'li etanol ve 1 mL n-hekzan ilave edildi. Tüp içeriği 10 dakika çalkalandıktan sonra 200 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüjden sonra hekzan fazı kuvarz spekrofotometre küvetine alınarak, n-hekzana karşı β-karoten için 453 nm ve retinol için 340 nm'de okundu.

Aşağıdaki formüller ile mg/dL olarak hesaplandı.

β-karoten (µg/dL) = absorbans (453 nm)/0,00258

Retinol (µg/dL) = absorbans (325 nm) - (β-karoten konstanrasyonu X 0,00017)/0,00182

2.2. Serum Vitamin C Düzeyi Ölçümü

20 g sodyum tungustat ile 10 g disodyum hidrojen fosfat ısıtılarak 30 mL distile suda eritildi. Hazırlanan çözelti 250 mL'lik bir kaynatma balonuna alınarak üzerine su (15 mL) + sülfürik asit (5 mL) karışımı küçük hacimlerde devamlı karıştırılarak ilave edildi. 70 ^{0}C'de 2 saat kaynatıldı ve oda ısısında soğutuldu. 50 mg L-askorbik asit, 100 mL %0,5'lik okzalik asit solüsyonunda çözdürüldü. Stok standart çözeltiden 1 mL alındı ve %0,5'lik okzalik asit solüsyonu ile 25 mL'ye tamamlanarak çalışma standardı hazırlandı.

Testin yapılışı: Kör, standart ve test olarak işaretlenmiş 3 ayrı tüpe sırasıyla 0,3 mL distile su, 0,3 mL çalışma standardı ve 0,3 mL serum konuldu. Tüplerin üzerlerine 0,3 mL renk ayracı ilave edilip karıştırıldı, 30 dakika oda ısısında bekletildi ve sonra 3 000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında üstteki sıvı kısım alınarak 700 nm'de köre karşı ELISA/spektrofotometre okuyucusunda okundu.

Aşağıdaki formülden askorbik asit düzeyi mg/dL olarak hesaplandı.

Vitamin C (mg/dL) = (Test absorbans/Standart absorbans) X standart konsantrasyon

2.3. Serum Sitokin ve Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Serum IL-1α (eBioscience, San Diego, CA, ABD), IL-1β (eBioscience, San Diego, CA, ABD) ve IL-2 (eBioscience, San Diego, CA, ABD) düzeyleri ticari kitlerle ELISA/spektrofotometre okuyucusunda belirlendi.

Serum CK-MB, ALP, AST, GGT, BUN, kreatinin, kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, total protein, albümin ve kalsiyum (Cormay, Lomianki, Polanya) düzeyleri otoanalizörde (Tokyo Boeki Prestige 24i, Japonya) belirlendi.

Araştırma sonuçları ANOVA ve Tukey testi ile değerlendirildi. $p<0,05$ değeri istatistiki açıdan önemli kabul edildi.

3. BULGULAR

MLX'ın sağlıklı ve endotoksemik ratların serum retinol, β -karoten, vitamin C ile sitokin düzeylerine etkisi Çizelge 3.1'de ve biyokimyasal değerlere etkisi Çizelge 3.2'de sunuldu.

LPS uygulamasının serum β-karoten düzeyini düşürdüğü ($p<0,05$) ve düşüşün MLX tarafından engellenirken, yükselen IL-1α ($p<0,05$) ve IL-1β ($p>0,05$) düzeylerinin MLX tarafından engellenemediği ($p>0,05$) tespit edildi (Çizelge 3.1). MLX uygulamasının sağlıklı ratlarda BUN düzeylerinde yükselmelere neden olduğu belirlendi (Çizelge 3.2). LPS uygulamasın kalp (CK-MB), karaciğer (GGT), böbrek (BUN) hasar belirteçleri ile kolesterol ve trigliserit düzeylerinde artışlara ($p<0,05$) neden olduğu, MLX uygulamasının CK-MB ve kolesterol düzeylerinde oluşan yükselmeleri engellediği, ancak BUN ve trigliserit düzeylerini daha fazla yükselttiği belirlendi (Çizelge 3.2). İstatistikî fark alınan diğer parametreler (LDL, amilaz, albümin, kalsiyum) ise sağlıklı ratlar için bildirilen aralık arasında olduğu belirlendi (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.1 Meloksikam uygulamasının sağlıklı ve endotoksemik ratlarda serum vitamin ve sitokin düzeylerine etkisi (mean±SE).

Parametreler	Gruplar	Kontrol (0. saat)	2. saat	4. saat	8. saat
Vitamin C mg/dL	MLX (50 mg/kg, IP)	1,52±0,21	1,76±0,54	2,08±0,36	2,07±0,22
	LPS (4 mg, IP)	1,52±0,21	1,49±0,29	0,98±0,26	0,99±0,18
	LPS+MLX	1,52±0,21	1,30±0,22	0,80±0,21	1,78±0,41
Retinol µg/dL	MLX (50 mg/kg, IP)	29,3±1,51	26,7±1,32	26,6±0,99	26,5±1,18
	LPS (4 mg, IP)	29,3±1,51	27,5±0,95	27,5±1,74	25,0±0,47
	LPS+MLX	29,3±1,51	28,6±1,64	24,1±1,61	24,7±1,17
β-karoten µg/dL	MLX (50 mg/kg, IP)	14,8±1,15	12,7±0,56	13,9±1,11	12,8±0,52
	LPS (4 mg, IP)	14,8±1,15A	12,4±0,67AB	12,8±1,07AB	10,4±0,99B
	LPS+MLX	14,8±1,15	14,3±1,59	13,7±0,34	12,9±0,60
İnterlökin-1α pg/mL	MLX (50 mg/kg, IP)	71,4±19,8	77,3±5,83	168±74,6	26,6±11,6
	LPS (4 mg, IP)	71,4±19,8B	341±132BB	633±201AB	1 079±247A
	LPS+MLX	71,4±19,8B	431±193AB	768±163A	381±149AB
İnterlökin-1β pg/mL	MLX (50 mg, IP)	6,60±6,60	0,00±0,00	0,00±0,00	17,3±17,3
	LPS (4 mg/kg, IP)	6,60±6,60	203±49,9	309±100	329±173
	LPS+MLX	6,60±6,60B	376±169B	1 144±284A	410±109B
İnterlökin-2 pg/mL	MLX (50 mg/kg, IP)	60,7±43,7	80,9±13,5	171±91,4	286±139
	LPS (4 mg, IP)	60,7±43,7	153±68,0	162±28,8	34,1±20,9
	LPS+MLX	60,7±43,7	36,4±13,3	142±42,2	103±46,5

A, B: Aynı satırdaki farklı harfler istatistikî açıdan önemlidir (Tukey test, $p<0,05$).

Çizelge 3.2. Meloksikam uygulamasının sağlıklı ve endotoksemik ratlarda serum biyokimyasal değerlerine etkisi (mean±SE).

Parametreler	Gruplar	Kontrol (0.saat)	2. saat	4. saat	8. saat	Sağlıklı rat değerleri	Kaynaklar
CK-MB IU/L	MLX (50 mg/kg, IP)	1 838±146	1 995±270	3 245±361	2 854±542	978-2 230	Singh ve ark 2008, Mo ve ark 2011.
	LPS (4 mg, IP)	1 838±146B	1 708±249B	4 043±1 220AB	6 130±1 080A		
	LPS+MLX	1 838±146	1 774±417	2 160±578	1 603±281		
ALP IU/L	MLX (50 mg/kg, IP)	335±44,3	274±39,2	275±33,7	230±34,6	214-408	Özbek ve ark 2005, Özbek ve ark 2006.
	LPS (4 mg, IP)	335±44,3^{AB}	309±38,1^{AB}	233±32,9^{B}	406±44,1^{A}		
	LPS+MLX	335±44,3AB	223±35,4B	335±20,5AB	434±77,4A		
AST IU/L	MLX (50 mg/kg, IP)	347±72,9	275±65,2	401±28,0	269±45,6	157-674	Ghule ve ark 2009, Er ve Yazar 2010.
	LPS (4 mg, IP)	347±72,9	229±31,9	277±66,3	405±61,9		
	LPS+MLX	347±72,9	175±24,0	236±43,2	342±75,8		
GGT IU/L	MLX (50 mg/kg, IP)	5,00±0,24	4,60±0,97	4,20±0,58	3,00±0,31	0,7-6,7	Helal 2010, Yazar ve ark 2010a.
	LPS (4 mg, IP)	5,00±0,24B	4,40±0,50B	5,00±2,16B	21,4±7,11A		
	LPS+MLX	5,00±0,24B	4,40±0,81B	9,00±1,04A	10,4±1,12A		
Kreatinin mg/dL	MLX (50 mg/kg, IP)	0,55±0,03^{A}	0,48±0,01^{AB}	0,44±0,01^{B}	0,54±0,03^{A}	0,2-0,8	Yarsan ve Durgut 2010.
	LPS (4 mg, IP)	0,55±0,03^{AB}	0,46±0,03^{B}	0,52±0,04^{AB}	0,64±0,04^{A}		
	LPS+MLX	0,55±0,03B	0,44±0,01B	0,54±0,03B	0,85±0,05A		
BUN mg/dL	MLX (50 mg/kg, IP)	52,8±4,04B	70,2±2,85AB	88,6±3,70A	86,8±9,50A	36-53	Er ve Yazar 2010, Şentürk ve ark 2010.
	LPS (4 mg, IP)	52,8±4,04B	59,6±4,33B	71,6±13,4AB	103±14,9A		
	LPS+MLX	52,8±4,04B	66,0±4,12B	111±4,80A	131±9,46A		
Trigliserit mg/dL	MLX (50 mg/kg, IP)	67,8±10,8	64,8±9,93	61,2±9,15	65,0±6,26	60-145	Ness 2004, Lok ve ark 2010.
	LPS (4 mg, IP)	67,8±10,8B	84,0±8,14B	126±31,6AB	177±17,1A		
	LPS+MLX	67,8±10,8B	88,4±12,2B	104±4,14B	216±45,1A		
Kolesterol mg/dL	MLX (50 mg/kg, IP)	112±5,95	95,8±14,0	106±9,14	97,2±12,1	57-130	Ness 2004, Er ve Yazar 2010.
	LPS (4 mg, IP)	112±5,95B	94,8±9,75B	111±4,89B	156±17,5A		
	LPS+MLX	112±5,95	114±4,26	108±19,3	121±12,7		
HDL mg/dL	MLX (50 mg/kg, IP)	25,6±3,55	21,0±2,93	22,4±2,80	18,0±1,22	17-32	Çelik ve Yılmaz 1999, Tasgin ve ark 2010.
	LPS (4 mg, IP)	25,6±3,55	22,4±1,32	22,0±1,92	16,8±2,51		
	LPS+MLX	25,6±3,55	24,0±2,00	23,2±2,59	17,8±0,86		
LDL mg/dL	MLX (50 mg/kg, IP)	16,4±2,03^{A}	12,2±0,37^{AB}	10,4±1,02^{B}	16,0±1,00^{A}	7,30-29	Çelik ve Yılmaz 1999, Akkaya ve Çelik 2010.
	LPS (4 mg, IP)	16,4±2,03^{B}	11,8±1,31^{B}	11,8±0,96^{B}	29,2±0,58^{A}		
	LPS+MLX	16,4±2,03^{B}	13,0±1,94^{B}	11,0±0,54^{B}	23,8±2,05^{A}		
Amilaz IU/L	MLX (50 mg/kg, IP)	1 117±83,5	1 051±161	965±71,2	756±103	814-1 724	Gökalp ve ark 2005, Tasgin ve ark 2010.
	LPS (4 mg, IP)	1 117±83,5	1 166±27,0	1 147±52,8	916±104		
	LPS+MLX	1 117±83,5^{AB}	1 363±52,3^{A}	1 140±119^{AB}	859±74,1^{B}		
Total protein g/dL	MLX (50 mg/kg, IP)	5,86±0,16	5,88±0,16	5,58±0,11	5,28±0,19	4,7-8,1	Yarsan ve Durgut 2010.
	LPS (4 mg, IP)	5,86±0,16	5,20±0,14	5,80±0,41	5,62±0,10		
	LPS+MLX	5,86±0,16	5,92±0,13	5,94±0,17	5,66±0,09		
Albümin g/dL	MLX (50 mg/kg, IP)	3,10±0,07	3,14±0,08	2,94±0,06	2,72±0,07	2,7-5,1	Yarsan ve Durgut 2010.
	LPS (4 mg, IP)	3,10±0,07^{A}	2,68±0,14^{B}	2,88±0,06^{AB}	2,90±0,06^{AB}		
	LPS+MLX	3,10±0,07^{A}	2,94±0,08^{AB}	2,98±0,07^{AB}	2,80±0,04^{B}		
Kalsiyum mg/dL	MLX (50 mg/kg, IP)	10,5±0,28	9,86±0,45	10,4±0,17	9,98±0,14	8,80-13,0	Ness 2004, Tasgin ve ark 2010.
	LPS (4 mg, IP)	10,5±0,28^{A}	9,26±0,09^{B}	10,2±0,20^{A}	9,38±0,05^{B}		
	LPS+MLX	10,5±0,28^{A}	10,4±0,18^{A}	10,4±0,11^{A}	9,24±0,34^{B}		

A, B: Aynı satırdaki farklı harfler istatistikî açıdan önemlidir (Tukey test, $p<0,05$)

4. TARTIŞMA

Endotoksemide oluşan yangı mediatörleri, yaygın damariçi pıhtılaşma, hücrede oluşan mitokondrial disfonsiyon, dokularda oksijenizasyonun bozulması ve oksidatif hasar, çoklu organ yetmezliklerine neden olabilmektedir (Fujita ve ark 2004, Gerlach ve Keh 2004, Smith 2005, Simkova ve ark 2007, Yazar ve ark 2010b).

Vitamin A'nın prekürsörü olan β-karotenin (Kayaalp ve Akıcı 2009a), immun sistem üzerinde genellikle uyarıcı etkiye sahip olduğu (Chew 1987, Mammadov 2002) ve eksikliğin de enfeksiyonlara predispozisyon oluşabileceği belirtilmiştir (Wiedermann ve ark 1996). Mevcut araştırmada LPS uygulamasının serum vitamin C ile retinol düzeylerine etkisi belirlenmezken ($p>0,05$), β-karoten düzeyini düşürdüğü ($p<0,05$) ve düşüşün MLX tarafından engellendiği tespit edildi (Çizelge 3.1). Aşı uygulamaları sonrası (Yalçın ve ark 1998) ve sepsiste (Berger ve Chiolero 2007) serum β-karoten düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir. Ayrıca bazı viral (Semba 1999, Avci ve ark 2008) ve bakteriyal (Lasisi 2009) hastalıklarda vitamin A uygulamasının gerekliliği belirtilmiştir. Enfeksiyonlarda düşen serum vitamin A düzeyinin enfeksiyon esnasında idrarla atılımının artmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir (Stephensen ve ark 1994). Ancak β-karoten'in, LPS uygulaması sonrası oluşan oksidatif hasarda (Yazar ve ark 2010a) üretilen singlet oksijen ile peroksil radikalinin zararlı etkilerini önlemede antioksidan etkinlik gösterdiği (Palozza and Krinsky 1991) ve uyarılan NF-κB'nin etkinliğini baskılayarak nitrik oksit, prostaglandin ve sitokinlerin sentezini azaltıp yangı önleyici etkinlik gösterebileceği de belirtilmiştir (Bai ve ark 2005). Mevcut araştırmada idrar vitamin düzeyleri ve oksidatif hasar belirteci olan malondialdehid ölçülmemiştir. Ancak LPS uygulaması sonrasında düşen β-karoten düzeyinin idrarla atılım, antioksidan etkinlik ve NF-κB'nin etkiliğini engellemek için kullanımından kaynaklanabilir. Araştırmada MLX uygulamasının, LPS'in neden olduğu β-karoten düzeyindeki düşüşü engellediği belirlendi (Çizelge 3.1). Yapılan kaynak taramalarında enfekte veya sağlıklı canlılarda MLX'ın, β-karoten düzeyine etkisi ile ilgili bilgiye ulaşılamadı. Ancak endotoksemik ratlarda fluniksinin azalan serum vitamin C düzeyini engellemediği bildirilmiştir (Er ve ark 2010a). Bu sonuç enfeksiyonlarda MLX'ın vitamin kayıplarını engellemede daha etkili olabileceğini göstermektedir.

Mevcut araştırmada LPS uygulamasının IL-1α ($p<0,05$) ile IL-1β ($p>0,05$) düzeylerini yükselttiği, IL-2 düzeyini değiştirmediği belirlendi (Çizelge 3.1). LPS uygulaması sonrasında IL-1 gibi proinflamatuar sitokinlerin yükseldiğini bildiren birçok araştırma rapor edilmiştir (Yazar ve ark 2007, Uney ve ark 2009, Er ve ark 2010b, Yazar ve ark 2010b). MLX'ın diş hastalıklarında yükselen IL-1β düzeyine etkisinin olmadığı (Buduneli ve ark 2010) veya eklem hastalıklarında IL-1α düzeyini daha da artırdığı bildirilmiştir (Hussain ve ark 2009). Doğrudan LPS uygulaması sonrasında bir diğer proinflammatuar sitokin olan TNFα ekpresyonu üzerine etkisi olmadığının belirtilmesi (Martin ve ark 2008), MLX uygulamasının yükselen IL-1α ile IL-1β düzeyine etkisiz olduğu tespit edilen mevcut araştırma ile uyumludur (Çizelge 3.1). Veteriner hekimliği alanında sıklıkla kullanılan bir diğer NSAID olan fluniksinin, LPS uygulaması sonrasında yükselen proinflamatuar sitokin düzeylerini baskıladığı bildirilmiştir (Yazar ve ark 2007). Bu sonuçlar NSAID'ların sitokinlerin sentezi üzerine etkisinin bireysel olarak faklı olabileceğini ve IL-2'nin endotokseminin akut döneminde rol almayabileceğini göstermektedir.

Sunulan çalışmada LPS uygulamasın kalp, karaciğer ve böbrek hasar belirteçleri düzeylerinde artışlara ($p<0,05$) neden olduğu belirlendi (Çizelge 3.2). Endotoksemili ponilerde serum biyokimyası (Ewert ve ark 1985), tavşanlarda karaciğer ile böbrek hasar (Yazar ve ark 2004a, Yazar ve ark 2004b, Elmas ve ark 2006a, Elmas ve ark 2006b, Elmas ve ark 2008) ve ratlarda kalp ile karaciğer hasar (Er ve Yazar 2010, Yazar ve ark 2010a) parametrelerini artırdığı bildirilmiştir. Endotoksemide gelişen kalp hasarına sentezi artan sitokinler, asidoz ve bozulan sıvı-elektrolit dengeden (Makwana ve Baines 2005, Smith 2005), karaciğer hasarına hepatositlerde üretilen NO, oluşan lipid peroksidasyonu ve Kupffer hücrelerinde üretilen sitokinlerden (Titheradge 1999, Vincent ve ark 2000, Sakaguchi ve Furusawa 2006, Berger ve Chiolero 2007) ve böbrek hasarına ise gelişen hipotansiyon, pıhtının glomerülleri tıkaması, yangının doğrudan hasar yapıcı etkisi ile uyarılan renin-anjiyotensin-aldesteron sisteminin neden olduğu oligüriden (Okajima 2001, Sparrow ve Willis 2004, Fortenberry ve Paden 2006) kaynaklanmaktadır. MLX uygulamasının karaciğer ve böbrek hasar belirteçlerini sağlıklı ratlar için bildirilen değerlere düşürülemediği belirlenmesine rağmen, LPS grubunda yükselen GGT (21 IU/L) düzeyinin MLX uygulaması ile düştüğü (10

IU/L) belirlendi (Çizelge 3.2). MLX uygulamasının, farelerde kokain veya kokain + LPS uygulamasının neden olduğu karaciğer hasarını engellediği bildirilmiştir. Koruyucu etkinliğinin NO oluşumunu engelleyerek gösterdiği antioksidan özelliğinden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (Visallia ve ark 2008). Mevcut araştırmada MLX uygulamasının, LPS uygulaması ile CK-MB düzeyinde oluşan yükselmeyi tamamen engellediği belirlendi (Çizelge 3.2). Selektif COX2 inhibitörleri (coxibs) ve diğer NSAID'ların kalp için güvenilirliği tartışmalı olmakla birlikte (Moodley 2008), MLX'ın diklofenak, naproksen ve piroksikamdan daha güvenli olduğu bildirilmiştir (Fosslien 2005). Tavşanlarda deneysel myokart enfarktüsünde nimesulidin koruyucu etkinlik gösterebildiği (Saeed ve Ahmed 2005) ve köpeklerde deneysel akut kalp iskemisinde, bir COX2 inhibitörü olan refokoksibin CK-MB ve troponin I düzeyini düşürdüğü belirtilmiştir (Carnieto ve ark 2009). Koruyucu etkinliğin kalpte nekrozların oluşmasını önlemesinden kaynaklanabileceği bildirilmiştir (Carnieto ve ark 2009). Bu sonuçlar NSAID'ın kalp üzerindeki etkisinin kullanılan ilacın türü, hayvan türü, kalp hastalığının tipi ve dozuna göre değişebileceğini göstermektedir.

Sağlıklı ratlarda MLX uygulamasının BUN düzeyini yükselttiği ve LPS ile birlikte uygulandığında ise çok daha yüksek düzeylere çıkmasına neden olduğu belirlendi (Çizelge 3.2). MLX'ın sağlıklı ratlarda böbrek hasar belirtecini yükseltmesi, böbreklerde peritubuler kapillar kan akışını azaltarak (Tanaka ve ark 2008) akut böbrek yetmezliğine neden (Lascelles ve ark 2007) olmasından kaynaklanabilir. MLX ile LPS'in birlikte kullanıldığında daha fazla yükselen BUN düzeyi ise MLX'ın nefrotoksik etkisinin (Lascelles ve ark 2007, Tanaka ve ark 2008) LPS'in neden olduğu akut böbrek hasar yapıcı etkisi (Johannes ve ark 2009) ile birleşmesinden kaynaklanabilir.

Araştırmada LPS uygulamasının serum kolesterol ve trigliserit düzeylerini artırdığı, MLX uygulamasının kolesterolde oluşan artışı engellerken trigliserit artışını engelleyemediği belirlendi (Çizelge 3.2). LPS uygulaması sonrasında artan trigliserit düzeylerinin (Yazar ve ark 2004a, Yazar ve ark 2004b, Er ve Yazar 2010), endotoksemide trigliseritlerin karaciğerde sentezinin artması ve/veya hepatik klerensinin azalması (Berbee ve ark 2005), serbest yağ asitlerinin oksidasyonunu engellemesi (Maitra ve ark 2009) veya doğrudan yağ dokuda lipoliz gelişerek serbest

yağ asit miktarını artırmasından (Zu ve ark 2009) kaynaklanabileceği bildirilmiştir. Sepsiste plazma kolesterol düzeyinin azalabileceği belirtilmesine rağmen (Berbee ve ark 2005), mevcut (Çizelge 3.2) ve diğer bazı araştırmalarda LPS uygulaması sonrasında kan kolesterol düzeyinde artışlar gözlendiği belirtilmiştir (Yazar ve ark 2004a, Elmas ve ark 2006a, Elmas ve ark 2008, Er ve Yazar 2010). Kolesterolde oluşan artış, LPS'in yağ dokuda lipolize neden olarak (Zu ve ark 2009) serbest yağ asit miktarını artırmasından kaynaklanabilir. MLX'ın endotoksemide kolesterol ve trigliserit üzerine etkisi ile ilgili doğrudan bir kaynağa ulaşılamadı. Ancak MLX'ın güçlü yangı önleyici etkisi (Smith 2005, Traş ve Elmas 2009) dikkate alındığında, canlıda yangı mediatörleri (prostaglandin, tromboksan, malondialdehid) oluşumunu engelleyerek (Bednarek ve ark 2005) genel hemostazisin devamına katkıda bulunabilir. Mevcut araştırmada da MLX uygulamasının, 8. saatte karaciğer hasar belirteçlerinden GGT oluşan artışı sağlıklı ratlar için bildirilen değerlere düşürememekle birlikte, LPS'li grubun yarı düzeyine indirdiği belirlendi (Çizelge 3.2). Ayrıca endotoksemilerde, kolesterolun NSAID uygulamalarına daha duyarlı olduğu da ifade edilebilir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak;

- Enfeksiyon/endotoksemilerde oluşan vitamin kayıplarını engellemede MLX'ın faydalı olabileceği,
- Enfeksiyon/endotoksemilerin akut döneminde seviyesi yükselen IL-1 düzeyini düşürmede MLX'ın etkili olmadığı,
- Enfeksiyon/endotoksemilerde çoklu organ yetmezliğinin gelişebileceği ve MLX uygulamasının kalp hasarını engellemede faydalı olabileceği, karaciğer hasarı üzerine belirgin etkisinin olmadığı ve böbrek hasarını ise artırılabileceği,
- Enfeksiyon/endotoksemilerde lipit metabolizmasının etkilenebileceği ve MLX uygulamasının kolesterolde oluşan artışı engellerken trigliserit artışını engelleyemediği ve
- Enfeksiyon/endotoksemilerin akut döneminde bir NSAID uygulamasının ve vitamin takviyesinin faydalı olabileceği kanaatine varıldı.

6. ÖZET

T. C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Endotoksemide Meloksikam Uygulamasının Serum Vitamin Düzeylerine Etkisi

Akile Özlem YURT

Farmakoloji ve Toksikoloji (Vet.) Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA-2012

Araştırmanın amacı lipopolisakkarit uygulaması ile oluşturulan deneysel endotoksemide serum vitamin, sitokin ve organ hasar belirteçlerine meloksikamın etkisini belirlemek ve endotoksemi vakalarında meloksikamın kullanılabilirliliğini araştırmaktır. Araştırmada 50 adet erişkin erkek Sprague Dawley ırkı rat kullanıldı. Ratlardan 5 adedi kontrol (0 zaman) zaman verileri elde etmek için ayrıldıktan sonra, 45 adet rat 3 eşit gruba ayrılarak; 1. gruba lipopolisakkarit (4 mg, periton içi), 2. gruba meloksikam (50 mg/kg, periton içi) ve 3. gruba lipopolisakkarit (4 mg, periton içi) + meloksikam (50 mg/kg, periton içi) uygulamaları yapıldı. Uygulamalar sonrasında 2, 4 ve 8. saatlerde her gruptan 5 adet rattan anestezi altında kalpten kan alındı. Serumları çıkartıldıktan sonra retinol, β-karoten, vitamin C, interlökin-1α, interlökin-1β, interlökin-2 ve rutin biyokimyasal parametre düzeyleri belirlendi. Lipopolisakkarit uygulaması sonrasında düşen ($p<0,05$) β-karoten düzeyi meloksikam tarafından engellenirken, yükselen ($p<0,05$) interlökin-1α düzeyinin artışı engellenemedi. Lipopolisakkarit uygulamasının kalp, karaciğer, böbrek hasar belirteçleri ile kolesterol ve trigliserit düzeylerinde artışlara ($p<0,05$) neden olduğu, meloksikam uygulamasının kreatin kinaz-MB ve kolesterol düzeylerinde oluşan yükselmeleri engellediği ancak üre ve trigliserit düzeylerini daha fazla yükselttiği belirlendi. Sonuç olarak endotoksemilerde oluşan vitamin kayıpları ile kalp hasarını engellemede meloksikamın faydalı olabileceği ve endotoksemilerin akut döneminde nonsteroid antiinflammatuar ilaç ile vitamin takviyesinin faydalı olabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Sözcükler: Biyokimyasal değerler; endotoksemi; meloksikam; sitokinler; vitaminler.

7. SUMMARY

Effect of Meloxicam on Serum Vitamin Levels During Endotoxemia

The aim of this study is to evaluate the effects of meloxicam on serum vitamin, cytokine and organ damage indicator levels during lipopolysaccharide-induced endotoxemia and investigate administration of meloxicam on endotoxemia issues. Fifty male adult Sprague Dawley rats were used in this research. Five rats were reserved to obtain control (time 0) time data, then 45 rats were divided into 3 equal groups; 1. group received lipopolysaccharide (4 mg, intraperitoneal), 2. group received meloxicam (50 mg/kg, intraperitoneal) and 3. group received lipopolysaccharide (4 mg, intraperitoneal) plus meloxicam (50 mg/kg, intraperitoneal). Blood samples were collected from heart of 5 rats in each groups under anesthesia at 2, 4 and 8 hours after administrations. Serum retinol, ß-carotene, vitamin C, interleukin-1α, interleukin-1ß, interleukin-2 and routine biochemical values were measured. After lipopolysaccharide administration, decreased ß-carotene level ($p<0,05$) was inhibited by meloxicam while increased interleukin-1α level ($p<0,05$) was not prevented. Lipopolysaccharide caused increase in damage indicator levels of heart, liver, kidney besides cholesterol and triglyceride ($p<0,05$) while meloxicam administration inhibited increase in creatinine kinase-MB and cholesterol levels but caused more increase in urea and triglyceride levels. As a result, meloxicam may be useful in inhibiting vitamin loses and heart damages caused by endotoxemia, and non-steroidal anti-inflammatory drug and vitamin supplementation may be useful during acute phase of endotoxemia.

Key Words: Biochemical values; cytokines; endotoxemia; meloxicam; vitamins.

8. KAYNAKLAR

1. Adibkia K, Siahi Shadbad MR, Nokhodchi A, Javadzedeh A, Barzegar-Jalali M, Barar J, Mohammadi G, Omidi Y. Piroxicam nanoparticles for ocular delivery: physicochemical characterization and implementation in endotoxin-induced uveitis. J Drug Target. 2007; 15: 407-16.
2. Akıcı A, Kayaalp SO. Vitaminlerle ilgili genel bilgiler. In: Kayaalp SO, editor. Tıbbi Farmakoloji. 12. Baskı. Ankara: Pelikan Yayıncılık, Cilt 2; 2009. p. 1301-6.
3. Akkaya H, Çelik S. Ratlarda diyabet öncesi ve sonrası oksidan-antioksidan durum. FÜ Sağ Bil Vet Derg. 2010; 24: 05 -10.
4. Altan F, Elmas M, Er A, Uney K, Cetin G, Tras B, Yazar E. Effects of drugs on kinetic values of cytokines, adenosine deaminase and 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin F2α in endotoxemia: A different approach. Eurasian J Vet Sci. 2010; 26: 15-19.
5. Anonim, Kılıç SŞ. Immunonutrisyon. [cited: 19 Ekim 2008] Available from URL:http://immunoloji.uludag.edu.tr/notlar_seminerler/immunnutrisyon_dosyalar/frame.htm
6. Anonim, Tusem Tıbbi Yayıncılık. Biyokimya. Ankara: Özkan Matbaacılık;2007.
7. Aras K, Ersen G, Karahan S. Tıbbi Biyokimya Vitaminler. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi; 2007. p. 126-42.
8. Avci Z, Avci A, Alioglu B, Malbora B, Bayraktar N, Derbent M, Ozbek N. Oxidant/antioxidant status and vitamin A levels in children infected with varicella. Acta Pædiatr. 2008; 97: 948–51.
9. Bai SK, Lee SJ, Na HJ, Ha KS, Han JA, Lee H, Kwon YG, Chung CK, Kim YM. Beta-carotene inhibits inflammatory gene expression in lipopolysaccharide-stimulated macrophages by suppressing redox-based NF-kappaB activation. Exp Mol Med. 2005; 37: 323-34.
10. Baspınar N, Bas AL, Haliloglu S, Elmas M, Yazar E. The effects of intracellular vitamin C concentrations on bovine neutrophils functions in vitro. Revue Med Vet. 1998; 149: 931-8.
11. Basu A, Krady JK, Levison SW. Interleukin-1: a master regulator of neuroinflammation. J Neurosci Res. 2004; 78: 151–6.
12. Başpınar N, Kurtoğlu F. Vitaminler. Konya: SÜ Vet Fak Yayınları; 2003. p. 145-52.
13. Bednarek D, Kondracki M, Friton GM, Trela T, Niemczuk K. Effect of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs on inflammatory markers in calves with experimentally-induced bronchopneumonia. Berl Munch Tierarztl Wochenschr. 2005; 118: 305-8.
14. Berbee JF, Havekes LM, Rensen PC. Apolipoproteins modulate the inflammatory response to lipopolysaccharide. J Endotoxin Res. 2005; 11: 97-103.
15. Berger MM, Chiolero RL. Antioxidant supplementation in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. Crit Care Med. 2007; 35: 584-90.
16. Bikle DD. Vitamin D and the immune system: role in protection against bacterial infection. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2008; 17:348-52.
17. Buduneli N, Buduneli E, Çetin EO, Kırılmaz L, Kütükçüler N. Clinical findings and gingival crevicular fluid prostaglandin E2 and interleukin-1-beta levels following initial periodontal treatment and short-term meloxicam administration. Expert Opin Pharmacother. 2010; 11: 1805-12.
18. Bulger EM, Maier RV. Antioxidants in critical illness. Arch Surg. 2001; 136: 1201-7.
19. Cadenas S, Cadenas AM. Fighting the stranger – antioxidant protection against endotoxin toxicity. Toxicology. 2002; 180: 45-63.
20. Capone ML, Tacconelli S, Di Francesco L, Sacchetti A, Sciulli MG, Patrignani P. Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2007; 82: 85-94.
21. Carnieto A, Dourado PMM, Luz PL, Chagas ACP. Selective cyclooxygenase-2 inhibition protects against myocardial damage in experimental acute ischemia. Clinics. 2009; 3: 245-52.
22. Cavaillon JM, Conquy MA. Involvement of pro-and anti-inflammatroy cytokines in sepsis. In: Vincent JL, Carlet J and Opal SM, editors. The Sepsis Text. Edition 1. NY: Kluwer Academic Publishers; 2002 .p. 159-98.
23. Cavaillon JM, Annane D. Invited review: compartmentalization of the inflammatory response in sepsis and SIRS. J Endotoxin Res. 2006; 12; 151-70.

24. Çelik S, Yılmaz Ö. The effects of dietary vitamin E on sera lipids and lipid peroxida peroxidation in diabetic rats. Tr J Biology. 1999; 23: 39-46.
25. Chan TYK. Vitamin D deficiency and susceptibility to tuberculosis. Clacif Tissue Int. 2000; 66: 476-8.
26. Chew BP, Luedecke LO, Holpuch DM. Effect of dietary vitamin A on resistance to experimental Staphylococcus mastitis in mice. J Dairy Sci. 1984; 67: 2566-70.
27. Chew BP. Vitamin A and β-carotene on host defense. J Dairy Sci. 1987; 70: 2732-43.
28. Coimbro R, Melbostad H, Loomis W, Tobar M, Hoyt DB. Phosphodiesterase inhibition decreases nuclear factor-kB activation and shifts the cytokine response toward anti-inflammatory activity in acute endotoxemia. J Trauma. 2005; 59: 575-82.
29. Court O, Kumar A, Parrillo JE, Kuar A. Clinical review: myocardial depression in sepsis and septic shock. Crit Care. 2002; 6: 500-8.
30. Davies NM, Skjodt NM. Clinical pharmacokinetics of meloxicam. A cyclo-oxygenase-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug. Clin Pharmacokinet. 1999; 36(2): 115-26.
31. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. Blood. 1996; 87: 2095-147.
32. Doğanay M. Sepsis. In: Topcu AW, Soyletir G, Doganay M, editors. İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul: Nobel Yayıncılık; 1996. p. 473-86.
33. Elmas M, Yazar E, Uney K, Er A, Tras B 2008. Pharmacokinetics of enrofloxacin and flunixin meglumine and interactions between both drugs after intravenous co-administration in healthy and endotoxaemic rabbits. Vet J. 2008; 177: 418–24.
34. Elmas M, Yazar E, Uney K, Er A. Influence of Escherichia coli endotoxin-induced endotoxaemia on the pharmacokinetics of enrofloxacin after intravenous administration in rabbits. J Vet Med A. 2006a; 53: 410–4.
35. Elmas M, Yazar E, Uney K, Karabacak A. Pharmacokinetics of flunixin after intravenous administration in healthy and endotoxaemic rabbits. Vet Res Commun. 2006b; 30: 73-81.
36. Er A, Altan F, Cetin G, Uney K, Tras B, Elmas M, Yazar E. Effects of enrofloxacin, flunixin and dexamethasone on indicators of oxidative and organ damage in lipopolysaccharide induced endotoxemia. J Anim Vet Adv. 2010a; 9: 1495-1500.
37. Er A, Yazar E, Uney K, Elmas M, Altan F, Cetin G. Effects of tylosin on serum cytokine levels in healty and lipopolysaccharide-treated mice. Acta Vet Hung. 2010b; 58: 75–81.
38. Er A, Yazar E. Effects of macrolide antibiotics on blood inflammatory mediators and organ damage markers in lipopolysaccharide-induced pulmonary damage rats. Eurasian J Vet Sci. 2010; 26: 7-13.
39. Ewert KM, Fessler JF, Templeton CB, Bottoms GD, Latshaw HS, Johnson MA. Endotoxin-induced hematologic and blood chemical changes in ponies. Effects of flunixin meglumine, dexamethasone, and prednisolone. Am J Vet Res. 1985; 46: 24-30.
40. Fehniger TA, Cooper MA, Caligiuri MA. Interleukin-2 and interleukin-15: immunotherapy for cancer. Cytokine Growth F R, 2002; 13: 169–83.
41. Feihl F, Warber B, Liaudet L. Is nitric oxide overproduction the target of chose for the management of septic shock? Pharmacol Therapeut. 2001; 91: 179-213.
42. Feldmeyer L, Werner S, Frencha LE, Beer HD. Interleukin-1, inflammasomes and the skin. Eur J Cell Biol. 2010; 89: 638–44.
43. Fortenberry JD, Paden ML. Extracorporeal therapies in the treatment of sepsis: Experience and promise. Semin Pediatr Infect Dis. 2006; 17: 72-9.
44. Fosslien E. Review: cardiovascular complications of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Ann Clin Lab Sci. 2005; 35: 347-85
45. Friton GM, Schmidt H, Schrödl W. Clinical and anti-inflammatory effects of treating endotoxin-challenged pigs with meloxicam. Vet Rec. 2006; 159: 552-7.
46. Fromm RE. Cardiac troponins in the intensive care unit: common causes of increased levels and interpretation. Crit Care Med. 2007; 35: 584-8.
47. Fujita M, Izutani W, Takahashi K. Protein C inhibitor as an anti-disseminated intravascular coagulation agent--mechanism and modification. Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents. 2004; 2: 21-7.
48. Fukui Y, Imai K, Alfonso NF, Ono H. Follicle culture enhances fertilizability and cleavage of bovine oocytes matured in vitro. J Anim Sci. 1987; 64: 935-41.
49. Furr M. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and antimicrobial therapy. Clin Tech Equin Pract. 2003; 2: 3-8.

50. Gadient M, Wegger I. Ascorbic asid in intensive animal husbandry. Annual Report of the Sterility Research Institute. 1984; 27: 1-44.
51. Gerard N, Caillaud M, Martoriati A, Goudet G, Lalmanach AC. The interleukin-1 system and female reproduction. J Endocrinol. 2004; 180: 203–12.
52. Gerlach H, Keh D. Sepsis in 2003: are we stil in the middle of nowhere? Curr Opin Anaesthesiol. 2004; 17: 97-106.
53. Ghule AE, Kulkarni CP, Bodhankar SL, Pandit VA. Effect of pretreatment with coenzyme Q10 on isoproterenol-induced cardiotoxicity and cardiac hypertrophy in rats. Curr Ther Res Clin Exp. 2009; 70: 460–71.
54. Giudici D, Baudo F, Pakareti G, Ravizza A, Ridolfi L, Dangelo A. Antithrombin replacement in patients with sepsis and septic shock. Haematologica. 1999; 84: 452-60.
55. Gökalp O, Özer MK, Koyu A, Çiçek E, Sütçü R, Koçak A, Özdem S, Aktürk O. Ratlarda kadmiyumun pankreasa etkileri. SDÜ Tıp Fak Derg. 2005; 12: 27-30.
56. Gören B, Mimbay Z, Bilici N, Zarifoğlu M, Oğul E, Korfali E. Investigation of neuroprotective effects of cyclooxygenase inhibitors in the 6-hydroxydopamine induced rat Parkinson model. Turk Neurosurg. 2009; 19: 230-6.
57. Gouwy M, Struyf S, Proost P, van Damme J. Synergy in cytokine and chemokine networks amplifies the inflammatory response. Cytokine Growth F R. 2005; 16: 561-80.
58. Hasçelik G. İnfeksiyon etkenlerinin genel özellikleri. In:Topcu AW, Soyletir G, Doganay M, editors. İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul: Nobel Yayıncılık; 1996. p. 3-21.
59. Helal GK. Thymoquinone supplementation ameliorates acute endotoxemia-induced liver dysfunction in rats. Pak J Pharm Sci. 2010; 23: 131-7.
60. Hogan JS, Weiss WP. Todhunter DA, Smith KL, Schoenberger PS. Bovine neutrophyl responses to parenteral vitamin E. J Dairy Sci. 1992; 75: 399-405.
61. Hussain SA, Jassim NA, Numan IT, Al-Khalifa II, Abdullah TA. Anti-inflammatory activity of silymarin in patients with knee osteoarthritis. A comparative study with piroxicam and meloxicam. Saudi Med J. 2009; 30: 98-103.
62. Jean-Baptiste E. Cellular mechanisms in sepsis. J Intensive Care Med. 2007; 22: 63-72.
63. Johannes T, Ince C, Klingel K, Unertl KE, Mik EG. Iloprost preserves renal oxygenation and restores kidney function in endotoxemia-related acute renal failure in the rat. Crit Care Med. 2009; 37: 1423-32.
64. Kaiser P, Rothwell L, Avery S, Balu S. Evaluation of the interleukins. Dev Comp Immunol. 2004; 28: 375-94.
65. Katikaneni R, Ponnapakkam T, Ponnapakkam A. Breastfeeding does not protect aganist urinary tract infection in the first 3 months of life, but vitamin D supplementation increases the risk by 76%. Clin Pediatr. 2009; 48: 750-5.
66. Kayaalp SO, Akıcı A. Yağda çözünen vitaminler. In: Kayaalp SO, editor. Tıbbi Farmakoloji. 12. Baskı. Ankara: Pelikan Yayıncılık, Cilt 2; 2009a. p. 1307-21.
67. Kayaalp SO, Akıcı A. Suda çözünen vitaminler. In: Kayaalp SO, editor. Tıbbi Farmakoloji. 12. Baskı. Ankara:Pelikan Yayıncılık, Cilt 2; 2009b. p. 1322-32.
68. King JN, Rudaz C, Borer L, Jung M, Seewald W, Lees P. In vitro and ex vivo inhibition of canine cyclooxygenase isoforms by robenacoxib: A comparative study. Res Vet Sci. 2010; 88: 497–506.
69. Kyaw A. A simple colorimetric method for ascorbic acid determination in blood plasma. Clin Chim Acta. 1978; 86: 153-7.
70. Lasisi AO. The role of retinol in the etiology and outcome of suppurative otitis media. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2009; 266: 647–52.
71. Lascelles BDX, Court MH, Hardie EM, Robertson SA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. Vet Anaesth Analg. 2007; 34: 228–50.
72. Lee JI, Burckart GJ. Nuclear factor kappa B: important transcription factor and therapeutics target. J Clin Pharmacol. 1998; 38: 981-3.
73. Lok S, Tasgin E, Demir N, Ozdemir M. Long term used testosterone may cause heart and liver damage. J Anim Vet Adv. 2010; 9: 2343-5.
74. Maitra U, Chang S, Singh N, Li L. Molecular mechanism underlying the suppression of lipid oxidation during endotoxemia. Mol Immunol. 2009; 47: 420-5.
75. Makwana N, Baines PB. Myocardial dysfunction in meningococcal septic shock. Curr Opin Crit Care. 2005; 11: 418-23.

76. Malkovskf M, Sondel PM. Interleukin 2 and its receptor: structure, function and therapeutic potential. Blood Rev. 1987; I: 254-66.
77. Mammadov R. Vitaminler. Ankara: Nobel Yayıncılık; 2002.
78. Martin AI, Lopez-Menduina M, Castillero E, Granado M, Villanua MA, Lopez-Calderon A. Cyclooxygenase-2 [corrected] activation by endotoxin mediates the decrease in IGF1, but not in IGFBP3, [corrected] gene expression in the liver. J Endocrinol. 2008; 198: 385-94.
79. Meduri GU. An historical review of glucocorticoid treatment in sepsis. Disease pathophysiology and the design of treatment investigation. Sepsis. 1999; 3: 21-38.
80. Meydani SN, Han SN, Wu D. Vitamin E and immune response in the aged: molecular mechanisms and clinical implications. Immunol Rev. 2005; 205: 269-84.
81. Mo X, Zhao N, Du X, Bai L, Liu J. The protective effect of peony extract on acute myocardial infarction in rats. Phytomed. 2011; 18: 451-7.
82. Moodley I. Review of the cardiovascular safety of COXIBs compared to NSAIDS. Cardiovasc J Afr. 2008; 19: 102-7.
83. Ness RD. Rodents. In: Carpenter JW, editor. Exotic Animal Formulary. UK: Elsevier Saunders; 2004. p. 377-410.
84. Okajima K. Regulation of inflammatory responses by natural anticoagulants. Immunol Rev. 2001; 184: 258-74.
85. Okazaki S, Nishitani Y, Nagoya S, Kaya M, Yamashita T, Matsumoto H. Femoral head osteonecrosis can be caused by disruption of the systemic immune response via the toll-like receptor 4 signalling pathway. Rheumatol (Oxford). 2009; 48: 227-32.
86. Özbek H, Cengiz N, Him A, Uğraş S, Özgökçe F, Erdoğan E. Yüksek kolesterollü diyetle beslenen sıçanlarda Thymus fallax F. (kekik) yapraklarının kan kolesterol seviyesi üzerine etkisi. Van Tıp Derg. 2006; 13: 71-7.
87. Özbek H, Tuncer İ, Dülger H, Uğraş S, Bayram İ, Türkdoğan K, Uygan İ. E vitamini, N-asetil sistein, penisilin-G ve Urtica dioica L.'nin phalloidin toksisitesi üzerine etkileri. Van Tıp Derg. 2005; 12: 16-21.
88. Öztürk Y, Büyükgebiz B, Arslan N, Özer E, Lebe B. Serum vitamin A and total carotene concentrations in well-nourished children with Helicobacter pylori infection. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003; 36: 502-4.
89. Parke AL, Liu PT, Parke DV. Multiple organ dysfunction syndrome. Inflammopharmacol. 2003; 11: 87-95.
90. Puls R. Vitamin levels in animal health; diagnostic data ve bibliographies. 1 Edition. Canada: Sherpa International, 1994. p. 11-8, 31-3, 80, 98-102.
91. Palozza P, Krinsky NI. The inhibition of radical-initiated peroxidation of microsomal lipids both α- and β-carotene. Free Radic Biol Med. 1991; 11: 407–14.
92. Ross AC, Stephensen CB. Vitamin A ve retinoids in antiviral responses. Faseb J. 1996; 10: 979-85.
93. Saeed SA, Ahmed S. New aspects of cyclooxygenase-2 inhibition in myocardial infarction and ischaemia. Res Commun Mol Pathol Pharmacol. 2005: 117-118, 167-178.
94. Sagın FG, Sozmen EY. Anti-inflammatory effects of dietary antioxidants. Curr Med Chem. 2004; 3: 19-30.
95. Sakaguchi S, Furusawa S. Oxidative stress and septic shock: metabolic aspects of oxygen-derived free radicals generated in the liver during endotoxemia. Immunol Med Microbiol. 2006; 47: 167-77.
96. Salvemini D, Cuzzocrea S. Oxidative stress in septic shock and disseminated intravascular coagulation. Free Radic Biol Med. 2002; 33: 1173-85.
97. Sanchez LC. Equine neonatal sepsis. Vet Clin Equine. 2005; 21: 273-93.
98. Schmidt K. Antioxidant vitamins and β-karoten: effects on immunocompetence. Am J Clin Nutr. 1991; 53: 383-5.
99. Semba RD. Vitamin A as 'anti-infective' therapy, 1920-1940. J Nutr. 1999; 129: 783-91.
100. Shang Y, Jiang YX, Ding ZJ, Shen AL, Xu SP, Yuan SY, Yao SL. Valproic acid attenuates the multiple-organ dysfunction in a rat model of septic shock. Chin Med J. 2010; 123: 2682-7.
101. Simkova V, Baumgart K, Redermacher P, Barth E, Calzio E. Year in review 2006: Critical-care multiple organ failure, sepsis, and shock. Crit Care. 2007; 11: 1-7.

102. Singh G, Singh AT, Abraham A, Bhat B, Mukherjee A, Verma R, Agarwal SK, Jha S, Mukherjee R, Burman AC. Protective effects of Terminalia arjuna against doxorubicin-induced cardiotoxicity. J Ethnopharmacol. 2008; 117: 123-9.
103. Smith GW. Supportive therapy of the toxic cow. Vet Clin Food Anim. 2005; 21: 595-614.
104. Sparrow A, Willis F. Management of septic shock in childhood. Emerg Med Australas. 2004; 16: 125-34.
105. Stephensen CB, Alvarez JO, Kohatsu J. Vitamin A is excreted in the urine during acute infection. Am J Clin Nutr. 1994; 60: 388-92.
106. Suzuki J, Katoh N. A simple and cheap methods for measuring serum vitamin A in cattle using only a spectrophotometer. Nipp Juig Zas. 1990; 52: 1281-3.
107. Şentürk H, Kolankaya D, Şahin Y. Renal iskemi-reperfüzyonu sırasında sıçan böbreğinde oluşan oksidatif stres hasarına similarin etkisi. CUJSE. 2010; 7: 59-74.
108. Tanaka T, Noiri E, Yamamoto T, Sugaya T, Negishi K, Maeda R, Nakamura K, Portilla D, Goto M, Fujita T. Urinary human L-FABP is a potential biomarker to predict COX-inhibitor-induced renal injury. Nephron Exp Nephrol. 2008; 108: 19-26.
109. Tang AM, Graham NMH, Chandra RK, Saah AJ. Low serum vitamin B-12 concentrations are associated with faster human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) disease progression. J Nutr. 1997; 127: 345-51.
110. Tasgin E, Lok S, Demir N, Ozdemir M. The effect of testosterone used in sportsmen on routine biochemical parameters. J Anim Vet Adv. 2010; 9: 2038-40.
111. Tavares IA. The effects of meloxicam, indomethacin or NS-398 on eicosanoid synthesis by fresh human gastric mucosa. Aliment Pharmacol Ther. 2000; 14: 795-9.
112. Titheradge MA. Nitric oxide in septic shock. Biochim Biophys Acta. 1999; 1411: 437-55.
113. Traş B, Elmas M. Ağrı davranışı ve ağrı kesici, ateş düşürücü ile yangı giderici ilaçlar. In: Yazar E, editor. Veteriner İlaç. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2009. p. 217-32.
114. Tsubouchi Y, Sano H, Yamada R, Hashiramoto A, Kohno M, Kusaka Y, Kondo M. Preferential inhibition of cyclooxygenase-2 by meloxicam in human rheumatoid synoviocytes. Eur J Pharmacol, 2000; 395: 255–63.
115. Turgut K. Karaciğer hastalıkları ve testleri-Endokrin, metabolik ve lipid bozuklukları ve testleri. Veteriner Klinik Laboratuar Teşhis. 2. Baskı. Konya: Bahçıvanlar Basım Sanayi; 2000. p. 202-486.
116. Uney K, Er A, Avci GA, Bulbul A, Elmas M, Yazar E. Effect of tilmicosin on serum cytokine levels in the endotoxemia. J Anim Vet Adv. 2009; 8: 1021-4.
117. Ungerstedt JS, Blomback M, Söderström T. Nicotinamide is a potent inhibitor of proinflammatory cytokines. Clin Exp Immunol. 2003; 131: 48-52.
118. Ustdal KM, Karaca L, Testereci H, Kus S, Pasaoglu H, Türköz Y. Biyokimya. Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2005. p. 575-600.
119. Vincent JL, Zhang H, Szabo C, Preiser JC. Effects on nitric oxide in septic shock. Am J Respir Cit Care Med. 2000; 161: 1781-5.
120. Visallia T, Turkallab R, Abdel-Rahmana MS. Inhibition of cyclooxygenase-2 protects against cocaine hepatotoxicity in CF-1 mice. Toxicol Environl Chem. 2008; 90: 1203–17.
121. Yalçın SS, Yurdakök K, Ozalp İ, Çoşkun T. The effect of live measles vaccines on serum vitamin A levels in healthy children. Acta Paediatr Jpn. 1998; 40: 345-9.
122. Yarsan E, Durgut R. Farmakoloji ve Toksikolojide Rat Modelleri. J Clin Anal Med. 2010. DOI: 10.4328/JCAM.481.
123. Yazar E, Bulbul A, Avci GE, Er A, Uney K, Elmas M, Tras B. Effects of enrofloxacine, flunixin meglumine and dexamethasone on disseminated intravascular coagulation, cytokine levels and adenosine deaminase activity in endotoxaemia in rats. Acta Vet Hung. 2010b; 58: 357-68.
124. Yazar E, Col R, Konyalioglu S, Birdane YO, Elmas M, Bas AL. Effects of vitamin e and prednisolone on biochemical and haematological parameters in endotoxaemic New Zealand white rabbits. Bull Vet Inst Pulawy. 2004b; 48: 105-108.
125. Yazar E, Er A, Uney K, Altunok V, Elmas M. Effect of flunixin meglumine on cytokine levels in experimental endotoxemia in mice. J Vet Med A. 2007; 54: 352–5.
126. Yazar E, Col R, Uney K, Atalay B, Elmas M, Tras B. Effect of pentoxifylline on biochemical parameters in endotoxaemic New Zealand white rabbits. Bull Vet Inst Pulawy. 2004a; 48: 297-9.

127. Yazar E, Er A, Uney K, Bulbul A, Avci, GE, Elmas M, Tras B. Effects of drugs used in endotoxic shock on oxidative stress and organ damage markers. Free Radic Res. 2010a; 44: 397–402.
128. Zu L, He J, Jiang H, Xu C, Pu S, Xu G. Bacterial endotoxin stimulates adipose lipolysis via toll-like receptor 4 and extracellular signal-regulated kinase pathway. J Biol Chem. 2009; 284: 5915-26.
129. Wiedermann U, Tarkowski A, Bremell T, Hanson LA, Kahu H, Dahlgren I. Vitamin A deficiency predisposes to Staphylococcus aureus infection. Infect Immun. 1996; 64: 209–14.

10. ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Konya ilinin Karapınar ilçesinde doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Karapınar'da tamamladı. 2000 yılında kazandığı Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden 2004 yılında mezun oldu. 2009 yılında Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisansa başladı. Konya Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık İşleri Merkez Müdürlüğü'nde kontroler eczacı olarak görev yapmaktadır.