



Bir Köpekte Nonsteroid Anti-İnflamatuvar İlaç Kullanımına Bağlı Gelişen Gastrik Ülserasyon Olgusu

Ömer Faruk KATANALP^{1, a}
Almina GÜNEŞ^{1, b}
Aynur ŞİMŞEK^{1, c}
Hasan KOÇHAN^{1, d}
Akin İÇEN^{1, e}
Elif EKİNCİ^{2, f}
Besra ÇAKMAK^{2, g}

¹ Dicle Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
Diyarbakır, TÜRKİYE

² Dicle Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Patoloji Ana Bilim Dalı,
Diyarbakır, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0003-3353-1871

^b ORCID: 0000-0002-5542-2345

^c ORCID: 0000-0002-0006-6344

^d ORCID: 0000-0003-0199-453X

^e ORCID: 0000-0002-6034-3203

^f ORCID: 0000-0002-5067-5685

^g ORCID: 0009-0003-0000-508X

Bu olguda bir köpekte uygun olmayan doz ve sürede NSAİİ ve kortikosteroid kullanımını takiben şekillenen gastrik ülserasyon ile ilgili deneyimlerin ve risk faktörlerinin bildirilmesi amaçlandı. Çalışma materyalini Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi'ne şiddetli dispne, hematemesis ve konvülsiyon şikâyeti ile getirilen 25 kg canlı ağırlıkta 2.5 yaşında Akita ırkı köpek oluşturdu. Hastanın klinik muayenesinde mukoza ve konjunktivaların anemik, nabız frekansının 180 vuruş/dakika ve rektal ısının 39.2°C olduğu belirlendi. Tam kan sayımında total lökosit, granülosit sayısının ve ortalama eritrosit hacminin referans değerlere göre yüksek olduğu tespit edildi. Referans değerler ile karşılaştırıldığında serum albumin, glutamat oksaloasetat transaminaz, glikoz, kreatin kinaz ve total bilirubin düzeylerinin yüksek, potasyum düzeyinin ise düşük olduğu tespit edildi. Nekropside gastrik mukozada şiddetli, çeşitli çaplarda ve kenarları düzensiz multifokal ülserlere rastlandı. Steroid ve nonsteroid ilaçların birlikte kullanımının gastrointestinal kanalda meydana getirebileceği şiddetli lezyonlar ve kanamalar gibi potansiyel komplikasyonlarından dolayı risk faktörü olarak değerlendirilebileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Deksketoprofen, gastrik ülserasyon, nonsteroid, köpek

Gastric Ulceration due to Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in a Dog

In this case, it was aimed to report the experiences and risk factors related to gastric ulceration following the use of NSAIDs and corticosteroids at an inappropriate dose and duration in a dog. The study material consisted of a 2.5-year-old Akita dog weighing 25 kg that was brought to Dicle University Veterinary Faculty Animal Hospital with complaints of severe dyspnea, hematemesis and convulsions. In the clinical examination of the patient, it was determined that the mucosa and conjunctiva were anemic, the pulse rate was 180 beats/minute, and the rectal temperature was 39.2°C. In the complete blood count, it was determined that the total leukocyte, granulocyte count and mean erythrocyte volume were higher than the reference values. When compared with reference values, it was determined that serum albumin, glutamate oxaloacetate transaminase, glucose, creatine kinase and total bilirubin levels were high and potassium levels were low. At necropsy, severe multifocal ulcers of various diameters and irregular margins were found in the gastric mucosa. It was concluded that the combined use of steroids and nonsteroidal drugs can be considered as a risk factor due to potential complications such as severe lesions and bleeding in the gastrointestinal tract.

Key Words: Dexketoprofen, gastric ulceration, nonsteroidal, dog

Giriş

Şiddetli veya uzun süren gastrik inflamasyon ve iskeminin sekeli olan gastrik ülserasyon, gastrik mukozada şekillenen makroskopik bir defekt olarak tanımlanmaktadır (1). Köpeklerde gastrik ülser oluşumunda birçok faktör etkili olmakla birlikte (Tablo 1) en yaygın sebebinin nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) olduğu bildirilmekte ve bu durum köpeklerde NSAİİ'lerin yarılama ömrünün insanlara göre oldukça uzun olması ile açıklanmaktadır (2). Etiyolojide rol alan faktörlerin gastrik mukozal bariyeri yıkımlaması ve açığa çıkan mediyatörlerin mukozal permeabilite ve kan akımını değiştirmesiyle gastrik ülserler şekillenmektedir (1). Gastrik ülserasyonlu hayvanlar asemptomatik olabileceği gibi anoreksi, kusma, abdominal ağrı, melena, hematokezi, anemi ve anemiyle ilişkili semptomları da (solgun mukoz membranlar, ödem, dispne) gösterebilmektedir (2).

Asetaminofen (parasetamol), tek başına veya diğer ilaçlarla birlikte kullanılabilen nonopioid, antipiretik etkili bir analjeziktir. Asetaminofen glukuronidasyon, oksidasyon ve sülfonasyon yolları üzerinden karaciğerde metabolize edilmektedir. Detoksifikasyon sonucunda oluşan toksik olmayan metabolitleri, idrar ve/veya safra ile atılmaktadır. Fakat oksidasyon yoluyla gerçekleşen detoksifikasyon işlemi esnasında yüksek oranda n-asetil-p-benzokinon imin (NAPQI) açığa çıkabilmektedir. Normal şartlarda glutatyon, NAPQI'nin toksik etkilerini sınırlandırır ancak glutatyon rezervlerinin tükendiği durumlarda NAPQI, hepatik nekroza neden olan makromoleküllere ve proteinlere bağlanmaktadır (3).

Doku hasarının başlamasıyla birlikte prostanooidlerin kaynağı olan araziidonik asit oluşmakta ve araziidonik asit daha sonra siklooksijenaz (COX-1 ve COX-2) izoenzimleri

Geliş Tarihi : 07.07.2023
Kabul Tarihi : 20.07.2023

Yazışma Adresi Correspondence

Ömer Faruk KATANALP
Dicle Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları Ana Bilim
Dalı
Diyarbakır – TÜRKİYE

omerfarukkatanalp@hotmail.com

aracılığı ile başta prostaglandin (PG) olmak üzere çeşitli biyoaktif ürünlere dönüşmektedir. COX-1 aracılığıyla oluşan ürünlerin dokularda farklı fizyolojik etkilerinin olduğu bilinmektedir (4, 5). NSAİİ'ler prostaglandin endoperoksit sentetaz ve lipooksijenaz enzimleri üzerinden etki göstermektedir (6). Gastrik mukozal üzerindeki yan etkileri kimyasal yapılarına bağlı olarak gerçekleşmekle birlikte COX enzimi inhibisyonu ile ilişkiz (lokal etki) ve COX inhibisyonu ile ilgili (sistemik etki) olarak şekillenebilmektedir. Lokal etkileri, gastrik asitte iyonize olmamaları nedeniyle yüzey epitellerine kolayca girerek mukozal hasar ile sonuçlanmakta iken, sistemik etkileri ise COX enzim inhibisyonuyla birlikte gastroduodenal hücrelerden PG salınımının azalmasına bağlı olmaktadır (7).

Bu olguda bir köpekte hatalı NSAİİ ve kortikosteroid kullanımını takiben şekillenen gastrik ülserasyon ile ilgili deneyimlerin ve risk faktörlerinin bildirilmesi amaçlandı.

Olgu Sunumu

Yirmibeş kg canlı ağırlıkta, 2.5 yaşında, Akita ırkı köpek şiddetli dispne, hematemesis ve konvülsiyon şikayetleri ile Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi'ne getirildi. Anamnezde köpeğin anorektik olduğu ve hastaya 5 gün süreyle günde iki kez 25 mg deksketoprofen (Arveles®, Menarini, İtalya) ile 500 mg parasetamol (Parol®, Atabay, Türkiye)'un hasta sahibi tarafından oral yolla uygulandığı öğrenildi. Bu süreçte hastanın kusmaya başladığı, gastrik içeriğin koyu renkli-kahve telvisi görünümünde olduğu ve çeşitli sinirsel semptomlar gösterdiği öğrenildi. Daha sonra özel bir veteriner kliniğinde 3 gün süreyle günde bir kez enrofloksasin, mepiramin maleat ve dekzametazonun intramusküler enjeksiyonlarına ek olarak %5 dekstroz, %0.9 NaCl çözeltisi ile Duphalyte® (Zoetis, ABD)'in damar içi yolla uygulandığı fakat herhangi bir klinik iyileşmenin olmadığı hasta sahibi tarafından belirtildi.

Fiziksel muayenede mukozal ve konjunktivaların anemik, dispne, pitalizm, taşikardi (180 vuruş/dakika), çeşitli konvülsiyonlar ve rektal ısının 39.2°C olduğu belirlendi. Tam kan sayımı ve serum biyokimyasal analizleri için vena cephalica antebraçiden antikoagülanlı ve antikoagülanlı tüplere kan örnekleri alındı. Antikoagülanlı tüplere alınan örneklerin bekletilmeden kan sayım cihazı (Mindray BC-2800Vet, Çin) ile analizleri yapıldı. Antikoagülanlı tüplere alınan örnekler ise oda sıcaklığında pıhtılaşması beklendikten sonra 3000 devir/10 dakika santrifüj edildi ve aynı gün analizleri biyokimya cihazı (Fujifilm DRI-CHEM NX500, Japonya) ile yapıldı.

Tam kan sayımında total lökosit, granülosit sayısının ve ortalama eritrosit hacminin referans değerlere göre yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 2). Serum biyokimyasal analiz sonuçları referans değerler ile karşılaştırıldığında serum albumin, glutamat oksaloasetat transaminaz, glikoz, kreatin kinaz ve total bilirubin düzeylerinin yüksek, potasyum düzeyinin ise düşük olduğu tespit edildi (Tablo 3).

Tablo 1. Köpeklerde gastrik ülserasyonun nedenleri (1, 2, 4, 5)

Primer gastrik nedenler	Neoplaziler (karsinoma, lenfoma, mast hücre tümörü), İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı, gastrik yabancı cisimler
Stres faktörleri	Şok, travma, anestezi sırasında yeterli sıvı sağaltımı yapılmamasına bağlı gastrik mukozal perfüzyonunun yetersiz oluşu ve çevresel faktörler
İlaçlar	NSAİİ'ler, steroidler veya bunların kombine bir şekilde kullanılması
Enfeksiyöz etkenler	<i>Helicobacter</i> spp., helmintler
Diğer nedenler	Toksikasyonlar, yabancı cisimler, karaciğer ve pankreas hastalıkları, üremik sendrom

Tablo 2. Tam kan sayımı sonuçları

Parametre	Referans Aralığı	Sonuç	
WBC (10 ⁹ /L)	6.0 – 17.0	22.8	Y
Lenf (10 ⁹ /L)	0.8 – 5.1	1.7	
Mon (10 ⁹ /L)	0.0 – 1.8	0.4	
Gran (10 ⁹ /L)	4.0 – 12.6	20.7	Y
Lenf (%)	12.0 – 30.0	7.8	
Mon (%)	2.0 – 9.0	2.0	
Gran (%)	60.0 – 83.0	90.2	Y
RBC (10 ¹² /L)	5.5 – 8.5	7.54	
HGB (g/dL)	11.0 – 19.0	18.4	
HCT (%)	39.0 – 56.0	55.8	
MCV (fL)	62.0 – 72.0	74.1	Y
MCH (pg)	20.0 – 25.0	24.4	
MCHC (g/dL)	30.0 – 38.0	32.9	
PLT (10 ⁹ /L)	117 – 460	32	D
MPV (fL)	7.0 – 12.0	7.2	

Y: Yüksek, D: Düşük, WBC: Total lökosit sayısı, Lenf: Lenfosit, Mon: Monosit, Gran: Granülosit, RBC: Total eritrosit sayısı, HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, MCH: Ortalama eritrosit hemoglobin, MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, PLT: Platelet, MPV: Ortalama platelet hacmi

Tablo 3. Serum biyokimyasal analiz sonuçları

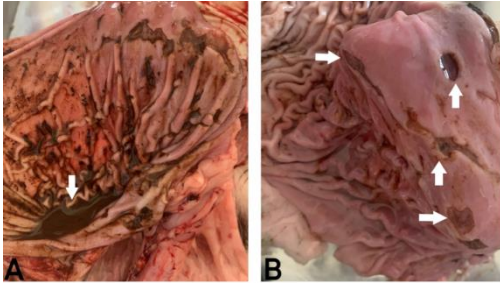
Parametre	Referans Aralığı	Sonuç	
CPK (U/L)	49-166	492	Y
CKMB (U/L)	4.9-6.3	115	Y
ALB (g/dL)	2.6-4.0	4.3	Y
GOT (U/L)	17-44	49	Y
TBIL (mg/dL)	0.1-0.5	1.2	Y
ALP (U/L)	13-83	63	Y
CRE (mg/dL)	0.4-1.4	1.1	
Mg (mEq/L)	1.2-2	2.2	Y
Na (mEq/L)	141-152	154	Y
K (mEq/L)	3.8-5.0	3.3	
Cl (mEq/L)	102-117	120	Y
GLU (mg/dL)	75-128	156	Y

Y: Yüksek, CPK: Kreatin kinaz, CKMB: Kreatin kinaz-miyokard bandı, ALB: Albumin, GOT: Glutamat oksaloasetat transaminaz, TBIL: Total bilirubin, ALP: Alkalen fosfatase, CRE: Kreatinin, Mg: Magnezyum, Na: Sodyum, K: Potasyum, Cl: Klor, GLU: Glikoz

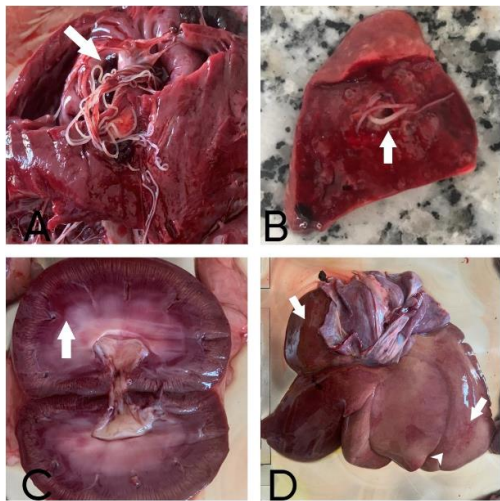
Klinik muayene sırasında hasta öldü ve hasta sahibinden aydınlatılmış onam formu alınarak nekropsi yapıldı.

Nekropside subkutan dokularda ve vücut boşluklarında, orta şiddette ödem belirlendi. Gastrik lumenin siyahımsı-kırmızı renkte mukoid içerik ile dolu olduğu görüldü. Gastrik mukozada şiddetli, uzunluğu 1 mm ile 5 cm'ye kadar değişen, kenarları düzensiz multifokal ülserlere rastlandı (Şekil 1).

Kalbin sağ ventrikül ile sağ atriyumunda büyüme ve epikardiyumda bulanık beyaz renkte çizgilenmeler tespit edildi. Sağ ventrikül, sağ atriyum ve pulmoner arter lumeninde çok sayıda beyaz renkli, 10-12 cm uzunluğunda, ince yapılı *Dirofilaria immitis* (*D. immitis*)'e rastlandı. Akciğerlerin bilateral büyümüş ve ağırlaşmış olduğu ayrıca kesit yüzünde açık renkli ödem sıvısı ile birlikte trake, bronş ve bronşollerin köpüklü sıvı ile dolu olduğu belirlendi. Akciğerin bazı bölgelerinin amfizemli olduğu, bazı alanlarında ise kanama odakları tespit edildi. Benzer şekilde akciğer parankimindeki damarlarda da ince yapılı parazitlere rastlandı ve bu alanlarda peribronşiyal kalınlaşmalar dikkati çekti. Böbreklerde kortikomedullar konjesyon dışında belirgin makroskobik bir bulguya rastlanmadı. Karaciğer soluk renkte ve kenarları kütleşmiş görünümde olup bazı loblarda konjesyon ve kanama alanlarına rastlandı (Şekil 2).



Şekil 1. A. Gastrik lumende mukoid içerik (ok); **B.** Ülseratif alanlar (oklar)



Şekil 2. A. Arteria pulmonalis'te *Dirofilaria immitis*; **B.** Akciğer kesit yüzünde *Dirofilaria immitis*; **C.** Kortikomedullar konjesyon; **D.** Kütleşmiş kenarlar (ok ucu), konjesyon (oklar)

Tartışma

Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar genellikle kimyasal yapılarına göre kategorize edilen organik asitlerdir ve siklooksijenazlar üzerinden araziidonik asit ara yolunun inhibisyonuna neden olarak etki göstermektedir (8). Bu inhibisyon sonucunda gastroduodenal hücrelerden PG salınımının azalmasına bağlı olarak şekillenen gastroduodenal ülserasyon ve perforasyon NSAİİ kullanımının önemli bir komplikasyonudur. Analjezik etkilerinden dolayı sıklıkla tercih edilen farmakolojik ajanlardan olmakla birlikte kedi ve köpeklerde NSAİİ kullanımının önemli bir toksikasyon nedeni olduğu da bildirilmektedir (9). Hayvan Zehir Kontrol Merkezi (Animal Poison Control Center, ASPCA) kayıtlarına göre, her yıl çok sayıda kedi ve köpeğe hasta sahipleri tarafından NSAİİ uygulamasına bağlı toksikasyon vakası gerçekleşmektedir. Araştırmacılar tarafından (9) ASPCA'nın 2005-2010 yılları arasındaki kayıtları incelendiğinde 22.206 NSAİİ maruziyeti vakasının 15.823 (%71.3)'ünü köpeklerin oluşturduğu bildirilmektedir. NSAİİ toksikasyonu, gastroduodenal ülserasyon gibi çeşitli gastrointestinal sistem belirtilerine ve ardından akut böbrek hasarı dâhil olmak üzere nörolojik semptomlara ve uygulama dozunun artmasıyla birlikte dolaşım sisteminde de farklı etkilere neden olabilmektedir (8).

Cariou ve ark. (10) gastroduodenal ülserasyonun, bazı ilaçların kullanımını takiben veya sistemik hastalığın bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabileceği gibi en yaygın nedeninin NSAİİ veya kortikosteroidlerin kullanımı olduğunu belirtmişlerdir.

Ketoprofen, köpeklerde özellikle postoperatif dönemde tercih edilen, iki enantiyomerin rasemik karışımı olan bir NSAİİ'tir ve nonselektif COX inhibisyonu ile etkisini göstermektedir. Esas enantiyomeri deksketoprofen [S(+)-ketoprofen]'dir ve gastrointestinal sistemde ketoprofenden daha az yan etkiye sahip olmakla birlikte, analjezik etkisinin olduğu da bildirilmektedir (11). Ancak COX enzimlerinin nonselektif inhibisyonunun aşırı kanama ve gastroduodenal hasara neden olduğu bildirilmektedir (12). Deksketoprofenin köpeklerde gastrointestinal sistem üzerindeki yan etkilerine dair herhangi bir bildirimle rastlanılmamıştır.

Köpeklerde asetaminofen toksikasyonu genellikle hasta sahiplerinin asetaminofen içeren ilaçları bilinçsiz uygulamalarından kaynaklanmaktadır. Yüksek dozlarda uygulandığında asetaminofen detoksifikasyonu esnasında açığa çıkan NAPQI (bir süre sonra sülfonasyon ve glukuronidasyon ara yolları doygunluğa ulaştığı ve glutasyon rezervleri tükendiği için serbest kalır) hücresel membran molekülleri ile reaksiyona girerek hepatositlerde hasar oluşturur. Yüksek doz asetaminofenin eritrositlerde oksidatif hasara yol açarak kedi ve köpeklerde methemoglobin oluşumuna neden olmaktadır (3). Köpeklerde asetaminofenin terapötik dozunun 15 mg/kg, toksik dozunun ise 200-600 mg/kg olduğu bildirilmektedir (13). Mevcut vakada her ne kadar doz aşımı olmasa da asetaminofenin, deksketoprofen ile birlikte 5 gün süreyle kullanılması ve takip eden 3 gün ise dekzametazon uygulamasının mevcut klinik tablonun

ortaya çıkmasında önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir.

Gastroduodenal ülserli köpeklerde sık görülen klinik bulguların anoreksi, kusma, hematemezis, diyare, melena ve abdominal ağrı, ataksi ve mental durum değişikliği olduğu bildirilmektedir (8, 14). Bu vakada görülen klinik bulgular literatür verileri ile paralellik göstermektedir.

Dirofilariasis, *D. immitis* tarafından meydana getirilen vektör aracılı nematodal bir hastalıktır. Dişi sivrisinekler tarafından bulaştırılan *D. immitis* enfekte köpeklerin sağ kalp ve pulmoner arterinde bulunmaktadır. Klinik bulgular arasında anoreksi, kilo kaybı, dispne, öksürük, ani bayılma, asites veya kaval sendromla ilgili belirtiler yer almaktadır (15). Kedilerde ise Dirofilariasis'in gastritise ve gastritis ile ilişkili klinik bulgulara neden olabileceği bildirilmektedir (1). Grimes ve ark. (16) Dirofilariasis tanısı konulan bir köpeğe yaptıkları nekropside *D. immitis*'in abdominal aort vasıtasıyla anormal göçünün ve takiben sistemik arteriolitisin şekillendiğini bildirmişlerdir. Histopatolojik inceleme sonuçlarına göre, arteriolitisin özellikle gastrointestinal kanalda son derece şiddetli olduğunu ifade etmişlerdir (16). Bu vakada *D. immitis*'in anormal göçü değerlendirilmeye alınamamıştır ancak *D. immitis*'in neden olduğu arteriolitisin, gastroduodenal kanal mikrosirkülasyonunda aksamalara neden olarak gastritis şekillenmesinde predispoze bir faktör olduğu göz ardı edilmemelidir.

Araştırmacılar tarafından (3, 16, 17) NSAİİ kullanımına bağlı hepatik hasar şekillenebildiği bildirilmektedir. Mevcut vakada yapılan serum biyokimyasal analizlerde glutamat oksaloasetat transaminaz ve total bilirubin seviyesindeki artışın hepatik hasardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Kına ve ark. (18) kreatin kinazın ve kreatin kinaz-miyokard bandı izoenziminin insanlarda ve köpeklerde

Dirofilariasis'in neden olduğu kardiyak hasar derecesinin değerlendirilmesinde önemli biyobelirteçler olduğunu belirterek, araştırmalarında Dirofilariasis'li köpeklerde kreatin kinaz ve kreatin kinaz-miyokard bandı değerlerindeki yükselişin kontrol grubuna göre anlamlı olduğunu ifade etmişlerdir (18). Araştırmacıların bildirdiklerine paralel olarak serum kreatin kinaz ve kreatin kinaz-miyokard bandı değerlerindeki artışın Dirofilariasis ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Granülositler temel olarak organizmayı bakteriyel enfeksiyonlara karşı korumada görev almaktadırlar. Ancak granülositler tarafından üretilen serbest radikaller ve süper oksitler sadece bakteriyel eliminasyonu değil aynı zamanda doku hasarını da tetiklemeleri nedeniyle granülositlerin aşırı aktivasyonu genellikle zararlı kabul edilmektedir. Granülositozis, fizyolojik (yaş ilişkili ve neonatal granülositozis) olabileceği gibi pankreatitis, Crohn hastalığı, ülseratif kolitis ve NSAİİ kullanımına bağlı gelişen enteritis vakalarında da belirgin doku hasarına bağlı olarak şekillenebilmektedir (19). Tam kan sayımında tespit edilen granülositozisin NSAİİ ilişkili gastrik ülserin neden olduğu doku hasarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

COX-1 aracılığıyla oluşan prostanooidlerin, tromboksan A₂ ile trombosit agregasyonu, PGE₂ ve PGI₂ aracılığı ile renal kan akımının düzenlenmesi ve gastrik mukozanın korunması gibi fizyolojik etkileri bulunmaktadır (7). Tam kan sayımında gözlenen trombositopeninin, prostanooidlerin fizyolojik etkilerinin NSAİİ ile inhibisyonu sonucu şekillendiği düşünülmektedir.

Sonuç olarak özellikle dirofilariasis gibi altta yatan sistemik bir hastalığın varlığında köpeklerde NSAİİ ve kortikosteroidlerin birlikte kullanımının gastroduodenal ülserasyonla ilişkili en yaygın risk faktörü olduğu ve komplikasyonlarının da göz önünde bulundurularak kontrollü kullanılması gerektiği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Bruyette DS. Gastritis and Gastric Ulceration in Dogs and Cats. In: Tolbert K, Gould E. (Editors). Clinical Small Animal Internal Medicine. Section 6. Gastrointestinal Diseases. 1st Edition, USA: John Wiley & Sons, 2020: 547-555.
2. Nelson WR, Couto CG. Small Animal Internal Medicine. 4th Edition, Philadelphia: Mosby Elsevier, 2009.
3. Bates N. Paracetamol poisoning. Companion Animal 2016; 21: 576-580.
4. Schaer M, Gaschen F. Clinical Medicine of the Dog and the Cat. 3rd Edition, London: CRC Press, 2016.
5. Jankowski M, Spuzak J, Kubiak K, et al. Risk factors of gastric ulcers in dogs. Pak Vet J 2015; 35: 93-97.
6. Haşçelik Z. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2001; 10: 60-68.
7. Göktürk HS. Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, endikasyon, kontrendikasyon, endikasyonsuz kullanım, komplikasyonları önlemek için ne yapmalı? Güncel Gastroenteroloji 2017; 21: 31-37.
8. Steele C, Stefanovski D, Rondeau MP. Clinical outcomes and prognostic factors associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug overdose in dogs presented to an emergency room. J Vet Emerg Crit Care 2021; 31: 638-646.
9. McLean MK, Khan SA. Toxicology of frequently encountered nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs and cats: An update. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2018; 48: 969-984.
10. Cariou M, Lipscomb VJ, Brockman DJ, Gregory SP, Baines SJ. Spontaneous gastroduodenal perforations in dogs: A retrospective study of 15 cases. Vet Rec 2009; 165: 436-441.
11. Morgaz J, Navarrete R, Muñoz-Rascón P, et al. Postoperative analgesic effects of dexketoprofen, buprenorphine and tramadol in dogs undergoing ovariohysterectomy. Res Vet Sci 2013; 95: 278-282.
12. Narita T, Okabe N, Hane M, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs induce hypermotilinemia and disturbance of interdigestive migrating contractions in instrumented dogs. J Vet Pharmacol 2006; 29: 569-577.

13. Mathews KA. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics: A review of current practice. *J Vet Emerg Crit Care* 2002; 12: 89-97.
14. Stanton ME, Bright RM. Gastroduodenal ulceration in dogs. Retrospective study of 43 cases and literature review. *J Vet Intern Med* 1989; 3: 238-244.
15. Grimes JA, Scott KD, Edwards JF. Aberrant heartworm migration to the abdominal aorta and systemic arteriolitis in a dog presenting with vomiting and hemorrhagic diarrhea. *Can Vet J* 2016; 57: 76-79.
16. KuKanich B, Bidgood T, Knesl O. Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2012; 39: 69-90.
17. Mauleón D, Artigas R, García ML, Carganico G. Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs* 1996; Suppl 5: 24-45.
18. Kına O, Aşkar TK, Güzel M. Determination of paraoxonase activity as a biomarker in dogs with dirofilariosis. *Eurasian JHS* 2021; 4: 47-51.
19. Abo T, Kawamura T, Kawamura H, Tomiyama-Miyaji C, Kanda Y. Relationship between diseases accompanied by tissue destruction and granulocytes with surface adrenergic receptors. *Immunol Res* 2007; 37: 201-210.