



**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
VFT-DR-2009-0001**

**KÖPEKLERE TEPOKSALİN, MELOKSİKAM VE
KARPROFENİN AĞIZ YOLU İLE UYGULANMASINI
TAKİBEN KARŞILAŞTIRMALI FARMAKOKİNETİKLERİ**

Uzm. Vet. Hek. Ümit KARADEMİR

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ferda AKAR**

AYDIN - 2009

**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
VFT-DR-2009-0001**

**KÖPEKLERE TEPOKSALİN, MELOKSİKAM VE
KARPROFENİN AĞIZ YOLU İLE UYGULANMASINI
TAKİBEN KARŞILAŞTIRMALI FARMAKOKİNETİKLERİ**

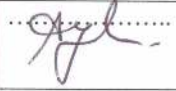
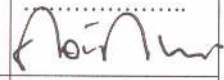
Uzm. Vet. Hek. Ümit KARADEMİR

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ferda AKAR**

AYDIN - 2009

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

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Doktora Programı öğrencisi Ümit KARADEMİR tarafından hazırlanan **“Köpeklere Tepoksalin, Meloksikam ve Karprofenin Ağız Yolu ile Uygulanmalarını Takiben Karşılaştırmalı Farmakokinetikleri”** başlıklı tez, 18/06/2009 tarihinde yapılan savunma sonucunda aşağıda isimleri bulunan jüri üyelerince kabul edilmiştir.

<u>Ünvanı, Adı ve Soyadı :</u>	<u>Üniversitesi :</u>	<u>İmzası:</u>
1- Prof. Dr. Ferda AKAR	ADÜ, Veteriner Fakültesi	
2- Prof. Dr. Ali BELGE	ADÜ, Veteriner Fakültesi	
3- Prof. Dr. Ayhan FİLAZİ	Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi	
4- Doç. Dr. Cengiz GÖKBULUT	ADÜ, Veteriner Fakültesi	
5- Doç. Dr. Cafer TURGUT	ADÜ, Ziraat Fakültesi	

Jüri üyeleri tarafından kabul edilen bu Doktora Tezi, Enstitü Yönetim Kurulunun
..... Sayılı kararıyla tarihinde onaylanmıştır.

Doç. Dr. Muharrem BALKAYA
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Ağrı tarihi insanlık tarihi kadar eskidir, insanoğlu var oluşundan beri ağrı çekmektedir. Prehistorik dönemin insanı ağrı ve acılarını dindirmek için yaralanan organlarını göllerdeki soğuk sulara sokmak gibi içgüdüsel davranışlarda bulunurlardı. Mısır uygarlığının papiruslarında afyon ve ban otundan, Hint uygarlığının kutsal kitabında bitkisel ve hayvansal kaynaklı analjeziklerden, yine Mezopotamya uygarlığında ise diş ağrıları için ban otu tohumlarının kullanıldığından bahsedilmektedir. Fars bilim adamı İbn-i Sina Kanun isimli yapıtında ağrı fizyolojisi ve dindirme yöntemlerine geniş yer vermiştir. Tarih boyunca gerek insanların gerekse de hayvanların ızdırap çektiği ağrı genellikle yangısal bir reaksiyonun sonucu oluşmaktadır. Yangı ise travma, enfeksiyöz ajanlar ve onların toksik etkileri, kimyasal maddeler, sıcak-soğuk gibi fiziksel etkenlerin neden olduğu doku hasarına karşı sellüler ve humoral düzeyde oluşan, güçlü doğal fizyolojik bir savunma mekanizması olarak tanımlanmaktadır. İlk kez M.S. I. yüzyılda yaşamış olan Celsus tarafından, kızarıklık, ısı artışı, ağrı ve şişme ile tanımlanmış olup, sonraları fonksiyon kaybı da bu özelliklere eklenmiştir.

Yangının ve dolayısıyla bunun sonucunda oluşan ağrının dindirilmesinde narkotik olmayan ağrı kesiciler kullanılmaktadır. Bu gruptaki ilaçların ağrı kesici, ateş düşürücü, yangı önleyici etkilerinin yanında anti-romatizmal etkileri de bulunmaktadır. Bu ilaçlar kendi arasında steroid ve steroid yapıda olmayanlar diye iki gruba ayrılır. Steroid yapıda olmayan ilaçlar, Steroid Olmayan Anti-İnflamatuvar İlaçlar (SOAİİ), Steroid Olmayan Yangı Önleyici İlaçlar (SOYÖİ) yada Steroid Olmayan Ağrı Kesici İlaçlar (SOAKİ) olarak isimlendirilir. NSAİİ ile tedavi ilk kez 1820 yılında kolsişinin bulunması ile başlamıştır. Salisilik asitin 1860 yılında tanımlanması ve ilk aspirin tabletinin 1898 yılında sentezlenmesi ile NSAİİ modern anlamda kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra 1949 yılında fenilbutazon sentezlenmiştir. 1971 yılında Dr. John Wyane'nin gruptaki ilaçların etki mekanizmalarını aydınlatmak için yapmış olduğu çalışmalarda siklooksijenaz enzimini keşfetmesi ile bu süreç yeni bir boyut kazanmıştır. İlerleyen dönemde bu enziminde alt tipleri aydınlatılarak NSAİİ'nin etki mekanizmaları, yan etkileri ve güvenlik profilleri üzerine olan çalışmalar hızlanmıştır.

Karprofen, meloksikam ve tepoksalin köpeklerde yangılı durumları düzeltmek için, iskelet kas sistemi ağrılarında ve postoperatif ağrıları kontrol altına almak için yaygın olarak kullanılmaktadır. İlaçların farmakokinetiklerini uygulama yolu, formülasyon, taşıt madde, yemleme, hayvanın türü, ırkı, yaşı, cinsiyeti, hastalık ve fizyolojik durumu etkilemektedir. Karprofen, meloksikam ve tepoksalinin köpeklerde farmakokinetiği ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Ancak bu ilaçların köpeklere ağız yolu ile uygulanmasını takiben farmakokinetiklerini karşılaştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışma köpeklerde yaygın olarak kullanılan non-steroidal antiinflatuar ilaçlardan karprofen, meloksikam ve tepoksalinin ağız yolu ile uygulanmasını takiben farmakokinetiklerini karşılaştırmayı amaçlamıştır.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
KABUL VE ONAY SAYFASI	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
EKLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Yangı	3
1.2. Yangı Tipleri	3
1.3. Yangı Yanıtı	4
1.3.1. Yangının Damarsal Fazı	4
1.3.2. Yangının Hücresel Fazı	5
1.4. Yangıda Rol Oynayan Hücreler	6
1.5. Yangının Kimyasal Medyatörleri	9
1.6. Ağrı Mekanizması ve Yolakları	11
1.7. Yangı Giderici İlaçlar	14
1.7.1. Etki Şekilleri	15
1.7.2. COX ve COX Seçiciliğinin Önemi	17
1.7.3. Sınıflandırma	20
1.7.4. Farmakokinetikleri	22
1.7.5. Genel İstenmeyen Yan Etkileri	23
1.8. Karprofen	27
1.8.1. Etki Şekli	28
1.8.2. Farmakokinetik	29

1.8.3. Kullanılması	30
1.8.4. Kontraendikasyon ve Uyarılar	31
1.9. Meloksikam	32
1.9.1. Etki Şekli	33
1.9.2. Farmakokinetik	34
1.9.3. Kullanılması	35
1.9.4. Kontraendikasyon ve Uyarılar	35
1.10. Tepoksalin	36
1.10.1. Etki Şekli	36
1.10.2. Farmakokinetik	37
1.10.3. Kullanılması	38
1.10.4. Kontraendikasyon ve Uyarılar	38
2. GEREÇ VE YÖNTEM	39
2.1. Deneme Hayvanı	39
2.2. İlaç Uygulama ve Örnek Alma İşlemi	39
2.3. İlaç Analizleri	40
2.3.1. Tepoksalin Analizi	40
2.3.1.1. Standart Hazırlama	40
2.3.1.2. Plazma Ekstraksiyonu	40
2.3.1.3. HPLC Sistem	41
2.3.1.4. Geri Alım ve Metodun Değerlendirilmesi	41
2.3.2. Meloksikam Analizi	42
2.3.2.1. Standart Hazırlama	42
2.3.2.2. Plazma Ekstraksiyonu	43
2.3.2.3. HPLC Sistem	43
2.3.2.4. Geri Alım ve Metodun Değerlendirilmesi	43
2.3.3. Karprofen Analizi	44
2.3.3.1. Standart Hazırlama	44
2.3.3.2. Plazma Ekstraksiyonu	45
2.3.3.3. HPLC Sistem	45
2.3.3.4. Geri Alım ve Metodun Değerlendirilmesi	45
2.4. Farmakokinetik ve İstatiksel Analiz Bilgileri	46
3. BULGULAR	48

4. TARTIŞMA	58
5. SONUÇ	62
ÖZET	63
SUMMARY	65
KAYNAKLAR	67
EKLER	74
ÖZGEÇMİŞ	81
TEŞEKKÜR	82

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Çizelge 3.1 Köpeklere tepoksalin, meloksikam ve karprofenin ağız yolu ile 10 mg/kg, 0.2 mg/kg ve 2 mg/kg dozlarda uygulanmasını takiben ($\pm$ SS) ortalama farmakokinetik parametreleri	52
Çizelge 3.2 Köpeklere ağız yolu ile uygulanan tepoksalin (10 mg/kg), meloksikam (0.2 mg/kg) ve karprofen (2 mg/kg) ortalama ($\pm$ SS) plazma yoğunlukları	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1.1 Ağrının oluşması	13
Şekil 1.2 COX-1 ve COX-2'nin etkileri	18
Şekil 1.3 Bazı NSAİİ'lerin COX-2 enimini inhibe etme oranları	20
Şekil 1.4 Karprofenin kimyasal yapısı	28
Şekil 1.5 Meloksikamın kimyasal yapısı	32
Şekil 1.6 Meloksikamın iyonizasyon davranışları	33
Şekil 1.7 Meloksikamın etki şekli	34
Şekil 1.8 Tepoksalinin kimyasal yapısı	36
Şekil 1.9 Tepoksalinin etki şekli	37
Şekil 2.1. Tepoksalin analizi için standart eğri	42
Şekil 2.2. Meloksikam analizi için standart eğri	44
Şekil 2.3. Karprofen analizi için standart eğri	46
Şekil 3.1. Tepoksalin ana bileşiği ve asit metabolitinin HPLC'de analizinden elde edilen kromatogramlar	49
Şekil 3.2. Meloksikam ana bileşiğinin HPLC'de analizinden elde edilen kromatogramlar	50
Şekil 3.3. Karprofen ana bileşiğinin HPLC'de analizinden elde edilen kromatogramlar	51
Şekil 3.4. Tepoksalinin, köpeklere ağız yolu ile 10 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrisi ...	54
Şekil 3.5. Meloksikamın, köpeklere ağız yolu ile 0.2 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrisi ...	54
Şekil 3.6. Karprofenin, köpeklere ağız yolu ile 2 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrisi ...	55
Şekil 3.7 Tepoksalin, Meloksikam ve Karprofenin, köpeklere ağız yolu ile 10, 0.2 ve 2 mg/kg dozlarda uygulanmalarını takiben logoritmik plazma yoğunluk-zaman eğrileri	56

EKLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Ek 1 Tepoksalin, meloksikam ve karprofen'in plazmadan sıvı-sıvı faz yöntemi ile ekstraksiyonlarını takiben geri alım ve varyasyon katsayıları	74
Ek 2 Tepoksalinin köpeklere ağız yolu ile 10 mg/kg dozda uygulanmasını takiben plazma yoğunlukları	75
Ek 3 Meloksikamın köpeklere ağız yolu ile 0.2 mg/kg dozda uygulanmasını takiben plazma yoğunlukları	76
Ek 4 Karprofen'in köpeklere ağız yolu ile 2 mg/kg dozda uygulanmasını takiben plazma yoğunlukları	77
Ek 5 Tepoksalinin köpeklere ağız yolu ile 10 mg/kg dozda uygulanmasını takiben bireysel farmakokinetik parametreleri	78
Ek 6 Meloksikamın köpeklere ağız yolu ile 0.2 mg/kg dozda uygulanmasını takiben bireysel farmakokinetik parametreleri	79
Ek 7 Karprofen'in köpeklere ağız yolu ile 2 mg/kg dozda uygulanmasını takiben bireysel farmakokinetik parametreleri	80

1. GİRİŞ

Yangı, travma, enfeksiyöz ajanlar ve onların toksik etkileri, kimyasal maddeler, sıcak-soğuk gibi fiziksel etkenlerin neden olduğu doku hasarına karşı sellüler ve humoral düzeyde oluşan, güçlü doğal fizyolojik bir savunma mekanizmasıdır. İlk kez M.S. I. yüzyılda yaşamış olan Celsus tarafından, kızarıklık, ısı artışı, ağrı ve şişme ile tanımlanmış olup, sonraları fonksiyon kaybı da bu özelliklere eklenmiştir. Böyle bir reaktif cevabın amacı hasara neden olan etkeni ve ortaya çıkan ürünleri ortadan kaldırmak ve zararlıyı olduğu yerde sınırlı tutarak kontrol sağladıktan sonra hasarlı dokunun tamir ve yenilenmesini mümkün kılmaktır (Köküslü 1996, Kumar ve ark.1992).

Bilinç ve duyu kaybına yol açmadan ağrıyı azaltan ya da tamamen ortadan kaldıran ilaçlara ağrı kesici (analjezik) ilaçlar denir. Ağrı kesiciler, narkotik ve narkotik olmayan ağrı kesiciler olmak üzere iki grupta toplanır. Narkotik ağrı kesiciler özellikle merkezi sinir sistemi üzerinde etkilidirler ve kuvvetli ağrı kesici özellikleri olmasına rağmen ateş düşürücü ve yangı önleyici etkileri yoktur. Ayrıca bağımlılık yapmaları, şuur bulanıklığı ve uyuşukluk gibi istenmeyen etkilere de sahiptirler. Bu nedenle Veteriner Hekimlik’de kullanım alanları oldukça sınırlıdır (Kaya 2006).

Yangılı hastalıkların tedavisinde narkotik olmayan ağrı kesiciler kullanılmaktadır. Bu gruptaki ilaçların ağrı kesici, ateş düşürücü, yangı önleyici etkilerinin yanında anti-romatizmal etkilerinin de olması nedeniyle Veteriner Hekimlik’de diğer grup ağrı kesici ilaçlara göre daha yaygın kullanılırlar (Kaya 2006).

Narkotik olmayan ağrı kesici ilaçlar kendi arasında steroid ve steroid yapıda olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrılır. Steroid yapıda olmayan ilaçlar Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ) olarak isimlendirilir. Bu gruptaki ilaçlar yangının beş temel belirtisini (ağrı, kızarıklık, sıcaklık, şişkinlik ve fonksiyon bozukluğu) önleyebildikleri için en fazla tercih edilen ilaçlardır (Kaya 2006). NSAİİ ile tedavi ilk kez 1820 yılında kolsişinin bulunması ile başlamıştır. Salisilik asitin 1860 yılında tanımlanması ve ilk aspirin tabletinin 1898 yılında sentezlenmesi ile NSAİİ modern anlamda kullanılmaya

başlanmıştır. Daha sonra 1949 yılında fenilbutazon sentezlenmiştir. 1971 yılında Dr. John Wyane'nin gruptaki ilaçların etki mekanizmalarını aydınlatmak için yapmış olduğu çalışmalarda siklooksijenaz enzimini keşfetmesi ile bu süreç yeni bir boyut kazanmıştır. İlerleyen süreçte bu enziminde alt tipleri aydınlatılarak NSAİİ'nin etki mekanizmaları, yan etkileri ve güvenlik profilleri üzerine olan çalışmalar hızlanmıştır (Halıcı 2005).

NSAİİ'lerin kimyasal yapıları birbirinden farklıdır ve hemen hepsi siklooksijenaz enzimini (COX) inhibe ederek etkilerini gösterirler. COX enziminin, COX-1, COX-2 ve COX-3 olmak üzere en az üç farklı tipi vardır. NSAİİ'lar COX-1 ve COX-2'yi farklı derecelerde inhibe ederek yangıya yol açan prostaglandinlerin üretimini azaltırlar. Prostaglandinler vücudun hemen her yerinde bulunurlar ve gerek hastalık gerekse sağlık süresince vücudun normal fizyolojik fonksiyonlarına yardım ederler. Bu sebeple NSAİİ'ların kullanılmasına bağlı olarak canlıda şiddetli organ disfonksiyonları ile sonuçlanabilen bozukluklar oluşabilir. NSAİİ'ların istenmeyen yan etkilerinden kedi ve köpeklerin diğer hayvan türlerine göre daha fazla etkilendiği düşünülmektedir (Taylor ve Reide, 2001).

Karprofen, meloksikam ve tepoksalin köpeklerde yangılı durumları düzeltmek için, iskelet kas sistemi ve postoperativ ağrıları kontrol altına almak için yaygın olarak kullanılmaktadır. İlaçların farmakokinetiklerini uygulama yolu, formülasyon, taşıt madde, yemleme, hayvanın türü, ırkı, yaşı, cinsiyeti, hastalık ve fizyolojik durumu etkilemektedir (Lees ve ark. 2004). Karprofen, meloksikam ve tepoksalinin köpeklerde farmakokinetiği ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Ancak bu ilaçların köpeklere ağız yolu ile uygulanmasını takiben farmakokinetiklerini karşılaştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışma, köpeklerde yaygın olarak kullanılan non-steroidal antiinflatuar ilaçlardan karprofen, meloksikam ve tepoksalinin ağız yolu ile uygulanmasını takiben farmakokinetiklerinin karşılaştırılmasını amaçlamıştır.

1.1. Yangı

Yangı, çeşitli endojen ve eksojen uyarılara karşı organizmanın gösterdiği vasküler, humoral ve hücrel reaksiyonların tümüne verilen isimdir. İlk kez M.S. I. yüzyılda yaşamış olan Celsus tarafından, kızarıklık (rubor), ısı artışı (calor), ağrı (dolor) ve şişme (tumor) ile tanımlanmış olup; sonraları fonksiyon kaybı da bu özelliklere eklenmiştir. Böyle bir reaktif cevabın amacı hasarlayıcı etkeni ve ortaya çıkan ürünleri ortadan kaldırmak ve zararlı olduğu yerde sınırlı tutarak kontrol sağladıktan sonra hasarlanmış dokunun tamir ve yenilenmesini mümkün kılmaktır (Köküslü 1996, Kumar ve ark.1992).

Organizma vücuda zarar veren diğer canlılara karşı kendi savunma hatlarını geliştirmiştir. Uzmanlaşmış hücrelerin oluşturduğu immun sistem vücuda zararlı diğer canlıları yok etmenin yanı sıra dokuda meydana gelen hasarları da giderir. Bu sistemin koruması olmasaydı insan ve diğer memeliler yeryüzünden yok olurdu (Erer ve ark. 2000).

Yangı yanıtı ile zarar görmüş doku alanı yöreselleştirilerek sınırlandırılır, endojen olarak üretilen toksik artık ürünlerin nötralizasyon ve inaktivasyonu sağlanır, hücre zedelenmesinin nedenleri ortadan kaldırılır, hücre zedelenmesi sonucu oluşan nekrotik hücreler ve dokular ortamdan uzaklaştırılır, yaranın iyileşme ve onarıma hazırlanmasına yardımcı olunur (Abacıoğlu 2000, Akpınar 2003).

1.2. Yangı Tipleri

Yangı, akut, subakut ve kronik olmak üzere üçe ayrılmaktadır.

Akut yangı, canlı dokusunun zedelenmeye karşı oluşturduğu ilk yanıttır, ani gelişir ve genellikle hızlı seyreder. Kısa sürelidir, birkaç dakika ile birkaç gün içinde sonlanır. Neden ortadan kaldırıldığında, sınırlandırıldığında veya elimine edildiğinde yangı uyarısı kesilir ve akut yangı sona erer. Vasküler ve hücrel değişikliklerle karakterizedir. (Maslinsk ve ark. 1998, Erer ve ark. 2000).

Subakut yangı, akut ve kronik yangı süreçleri arasında bir geçiş teşkil eden yangıdır. Hiperemi ve eksudatif olaylarla birlikte proliferatif olaylar da söz konusudur (Erer ve ark. 2000).

Kronik yangı, aktif inflamasyon ve iyileşme süreçlerinin birlikte görüldüğü, uzun süreli (haftalar, aylar, yıllar) bir inflamasyon olarak kabul edilir. Vasküler değişiklikler, ödem ve büyük miktarda nötrofil infiltrasyonu ile karakterizedir. Bu tür yangının temel karakteri akut yangı gibi doğal bir korunma mekanizması olmayıp her zaman patolojik olmasıdır. Kronik yangı süreçlerinde etkinliği bulunan başlıca hücreler, doku makrofajlarına dönüşen monositler, makrofajlar, lenfositler ve plazma hücreleridir (Kumar ve ark. 1992, Abacıoğlu 2000).

1.3. Yangı Yanıtı

Yangı yanıtı, vazoaktif aminler, kalikrein-kinin ve kompleman sistemini içeren plazma faktörleri, araşidonik asit COX ve lipooksijenaz yolu metabolitleri, lökosit maddeleri ve lenfokinler gibi yangı mediyatörlerinin aracılık ettiği damarsal ve hücrel olayları içermektedir (Abacıoğlu 2000).

1.3.1. Yangının Damarsal Fazı

Organizmaya yangı yapan bir etken girdiği zaman meydana gelen bozukluk serotonin, nükleosit, nükleotid ve globulin gibi vazoaktif maddelerin şekillenmesine sebep olur. Bu irkiltici maddeler dokulara yayılırlar ve bunların direkt veya indirekt etkileri ile yangı bölgesinde sırasıyla vazokonstriksiyon, vazodilatasyon ve damar geçirgenliğinde artış şekillenir (Kökuslu 1996). Vazokonstriksiyon, başlangıçtaki zarar reaksiyonu olup, nörojenik ve kısa sürelidir. Bunu hasarlaştıran bölgedeki arteriyol ve kapillerlerin dilatasyonu izler. Vazodilatasyon artışı bölgesel kan akımını artırarak, intravasküler hidrostatik basıncı yükseltir. Bu basınç yükselmesi stazı ortaya çıkarır. Staz sonucu ekstravasküler dokuya proteinden zengin sıvı geçerek ödemi oluşturur. Bunun sonucu doku aralığında biriken bu

sıvı o bölgede birikmiş olan toksik ve iritan maddelerin dilüe edilmesinin yanı sıra, lökosit ve kompleman faktörlerinin taşınmasında da önemli rol oynar (Bullock 1996).

1.3.2. Yangının Hücresel Fazı

Lökositlerin yangılı durumlarda sınırlama ve döşeme, diapedez, kemotaksis ve fagositoz olmak üzere dört özgün etkisi bulunmaktadır (Abacıoğlu 2000, Thomson 1978).

1. Sınırlama ve Döşeme: Hipereminin damarsal staz döneminde, etkilenen damarların endotel yüzeyleri nötrofil ve monositlerin bu yüzeylere yapışması ile döşenir ve aynı hücrelerin damar dışı boşluğa göç etmeye hazırlanacağı biçimde sınırlanır. Lökositlerin marjinasyonu kemotaktik faktörler ve damardaki staz aracılığı ile yine lökositlerin yapışma veya döşenmesi hücre membran elektro negativitesi ve Ca^{+2} aracılığıyla düzenlenir.

2. Diapedez: Lökositlerin kan damarlarından dışarı göç etmesidir. Bu hücreler sıvı kaybına eşlik etmeksizin endotel hücre duvar boşlukları arasından psödopod (yalancı ayak) oluşturarak göç ederler.

3. Kemotaksis: Lökositlerin zedelenme bölgesine yönlendiği süreçtir. Lökositler membranlarındaki yüzey bağlanma reseptörleri aracılığıyla kemotaktik faktörlerle birleşerek anılan yöne hareket ederler. Nötrofilleri yönlendiren başlıca kemotaktik faktörler arasında Gram-negatif ve pozitif bakteriler, proteazlar diğer komplemanlarca etkinleştirilen kompleman C5a, araşidonik asit lipoksijenaz yolu metabolitlerinden lökotrien B₄ (LTB₄) ve diğer lökotrienler bulunur. Eozinofiller için kemotaktik uyarılar arasında doğrudan aşırı duyarlık reaksiyonu (anaflaksi), bazı immün kompleks reaksiyonları ve parazit infestasyonları bulunmaktadır. Eozinofil kemotaktik faktör (*eosinophil chemotactic factor*, ECF), mast hücreleri, bazofiller ve duyarlaştırılmış lenfokinler tarafından dışarıya salıverilmektedir

4. Fagositoz: Bu işlem nötrofiller, monosit makrofajlar gibi fagositik hücrelerin bakteri gibi antijenik özelliğe sahip yabancı cisimcikleri önce tanıyıp, algılayarak ve sonrasında içerisine alarak sindirip yok ettiği ve kalıntılarının dışarıya atıldığı bir süreçtir.

1.4. Yangıda Rol Oynayan Hücreler

Yangıda rol oynayan başlıca hücreler nötrofiller, bazofiller, eozinofiller, mast hücreleri, makrofajlar ve lenfositlerdir.

Nötrofiller: Yangı veya enfeksiyon durumlarında oluşan fagositozdan sorumlu beyaz kan hücreleridir. Nötrofil hücreleri, polimorfonükleer nötrofil (PMN), granülosit, poli veya pü hücreleri olarak da adlandırılırlar. Çekirdeklerinin tek ya da parçalı olmasına göre çubuk çekirdekli ya da parçalı çekirdekli nötrofiller olmak üzere ikiye ayrılırlar (Guyton 1986). Genel olarak akut enfeksiyonların ilk dönemlerinde, ateşli hastalıklarda, kötü huylu tümörlerde, ivenge kanamalarda, koroner trombozda, alyuvarların hemolizinde ve operasyonlardan sonra nötrofillerin sayıca arttığı belirtilmektedir (Yılmaz 2000).

Eozinofiller: Kanda akyuvarlar arasında %2-4 oranında bulunan bu hücrelere sitoplazmalarında eozinle kırmızıya boyanan granüllerin bulunmasından dolayı eozinofil lökosit adı verilmiştir. En çok deri, solunum yolları ve bağırsak epitelyum dokusunda bulunurlar (Yılmaz 2000). Allerjik yangılarda, paraziter hastalıklarda, anafilaktik durumlarda, deri hastalıklarında ve kızıl gibi ivenge enfeksiyöz hastalıklarda sayıları artar. Zehirlerin toksik kesimlerinin parçalanmasında da görev alırlar. Ayrıca önemsiz fagositik etkinlikleri de vardır (Köküslü 1996).

Bazofiller: Kemik iliğinden gelişen bu lökositlerin stoplazmaları koyu maviye boyanan iri granüller içerdiğinden adı geçen hücrelere bu isim verilmiştir. Kanda akyuvarlar arasında % 0.5-1.5 oranında bulunurlar (Köküslü 1996). Bazofiller histamin, heparin ve anafleksinin yavaş etkiyen maddesi “*slow reacting substance of anaphylaxis*, SRS-A, LTC₄+LTD₄ +LTE₄” ü içerirler. Başlıca işlevleri, immünoglobulin E, IgE aracılı tip I ile kontak dermatitte olduğu gibi gecikmiş veya tip IV aşırı duyarlık reaksiyonlarına karışmalarıdır (Abacıoğlu 2000).

Mast Hücreleri: Gevşek bağ dokudan zengin organlarda oldukça fazla miktarda bulunan bu hücreler bazofil lökositler gibi sitoplâzmalarında bazofil granüller içerir ve bu granüller ile metakromazi özelliği gösterirler. Mitoz bölünme ile çoğalan mast hücrelerinin

akut allerji ve anafilaksi olaylarının şekillenmesinde önemli fonksiyonları vardır (Erer ve ark. 2000).

Makrofajlar: Genel dolaşımdaki kan damarları içinde monosit olarak bulunan bu hücreler lökositlerin % 4-8'ini oluştururlar. Bu monositler herhangi bir yangılı durumda dokuya çıktıklarında etkinleşerek fagositozda görev alan makrofajlara dönüşür ve organizmanın hücrel savunmasında başlıca rolü bu hücreler oynar. Makrofajlar antijen özelliğindeki yabancı maddeleri fagosit edip parçalar ve bunları bazı işlemlerden geçirdikten sonra, sitoplazmik uzantıları aracılığıyla T ve B lenfositlere iletir. İletilen antijenler T ve B lenfositleri aktive ederek, onların immun yanıt verecek güce kavuşmalarını sağlarlar (Erer ve ark. 2000). Mononükleer fagosit sistemi (monosit/makrofaj ve retiküloendotelial sistem) tüm vücut boyunca yayılmış olan yoğun bir makrofaj ağıdır. Bu makrofaj ağının başlıca hücrel bileşenlerini pulmoner alveoller, plevral ve peritenoal makrofajlar, karaciğer Kupffer hücreleri, mezenşimal ve destek dokusunun histositleri, böbreğin mezengiyal hücreleri, lenf gangliyonları, dalak ve kemik iliğindeki serbest ve bağılı makrofajlar oluşturur. Vücut dokularında bulunan makrofajlar periferik kanda bulunan ve kemik iliğindeki öncü hücrelerden sentezlenen monositlerden gelişir (Kumar ve ark. 1992).

Makrofajların başlıca görevleri antijenlerin fagositozunu gerçekleştirmektir, bunun yanında bağışıklık sisteminin düzenlenmesine katkıda bulunmak, salgı işlevi ile iyileşme ve onarım süreci diğer vücut fonksiyonları arasındadır (Abacıoğlu 2000).

Lenfositler: Doğumdan önce vitellus kesesinin kan adacıklarında, fötüsün gelişmesi sırasında karaciğerde, dalakta ve daha sonra da kemik iliğindeki kök hücrelerde lenfosit yapımı başlar. Doğumdan sonra ise başlıca yapım yeri kemik iliğindeki kök hücrelerdir (Yılmaz 2000). Lenfositler ile bunların T ve B türevleri özellikle nötrofillerin ani girişinden sonra her çeşit yangılı dokuda bulunan savunma hücreleridir (Abacıoğlu 2000).

T lenfositler, kemik iliğindeki kök hücrelerin timusa gelmesi ve burada çoğalıp farklılaşması ile oluşan, hücrel immuniteden sorumlu hücrelerdir. T lenfositlerin çeşitli alt tipleri bulunmaktadır, bunlar;

- Yardımcı T Lenfositleri: Bunlar B lenfositlerin haptan şeklindeki bazı antijenlere karşı antikor oluşturmaya yardım eder.

- Eylemci T Lenfositleri: Bunlar geçikmiş tipte aşırı duyarlılık tepkimelerini yürüten lenfositlerdir ve hücresel bağışıklıktan sorumludurlar.

- Baskılayıcı T Lenfositleri: Bunlar B lenfositlerin ve diğer T lenfosit alt kümelerinin işlevini engelleyen, frenleyen hücrelerdir.

- ldrc T Lenfositleri: Bu hücreler antikor ya da lenfokin gibi aracı olmadan, doğrudan doğruya hedef hücreye yapışarak etkilerini gösterir.

- Bellek hücreleri: Kan dolaşımında aylarca hatta yıllarca yaşayan uzun ömürlü belleği sağlam T lenfositlerdir.

T lenfositlerin yangıdaki başlıca fonksiyonları; lenfokin sentez ve salıverilmesiyle makrofaj ve bazofilleri spesifik olmayan yangı mediyatörleri olarak etkilemek; sitotoksik T hücreleri aracılığıyla hedef hücrelerinin dizisini sağlamak ve duyarlılaşmış T hücreleri aracılığıyla gecikmiş aşırı duyarlık reaksiyonlarının başlatılmasından sorumludur (Abacıoğlu 2000).

B lenfositler, memelilerde kemik iliğinde kanatlılarda ise Bursa Fabricius'da üretilen humoral immuniteden sorumlu hücrelerdir. Ömürleri birkaç gün ya da birkaç hafta sürecek kadar kısadır ve hareketli hücrelerdir. En önemli özellikleri yüzeylerinde IgG, IgG₂, IgM ve IgA gibi çok sayıda immünoglobülin taşımalarıdır. Bu immünoglobülinler özel antijen algalarıdır ve antijenler bu algalara bağlandığında lenfositlerde başkalaşım ile çoğalma oluşur. B lenfositleri yangılı durumlarda bir yandan antikor üreten plazma hücrelerine dönüşürken, diğer yandan ileriki immun yanıtlarda görev yapacak B bellek lenfositlere dönüşür (Yılmaz 2000, Abacıoğlu 2000).

Bunlardan başka doğal ldrc (Naturel killer NK,), ldrc (*killer*, K) ve lenfositle aktive edilen öldürücü (*lymphocyte-activated killer*, LAK) hücreler olarak üç sınıfa ayrılan ve özellikle doku transplantasyonu sırasındaki rezeksiyonu ve bazı tip kanserlerde sitotoksik aktivite gösteren işaretsiz hücrelerde bulunmaktadır (Abacıoğlu 2000).

1.5. Yangının Kimyasal Medyatörleri

İnflamatuvar doku yanıtı oluşturulmasında aracılık eden kimyasal medyatörlerden, ilk keşfedilen histamin olmakla birlikte, sayıları giderek artmaktadır. Medyatörler, hasarlı dokudan, hücrelerden veya plazmadan köken alan çeşitli kimyasal maddelerdir. Genel özellikleri (Kuralay ve Çavdar 2006):

- 1- Plazmadan köken alanlar (örneğin: komplemanlar) biyolojik aktivitelerini kazanmak için bir dizi proteolitik değişiklikler geçirirler. Hücreden köken alan medyatörler normalde intrasellüler granüllerde (örneğin: histamin mast hücrelerinde) bulunur; ihtiyaç olduğunda salgılanır veya bir uyarıya karşı yeniden sentez edilirler (örneğin: prostaglandinler).
- 2- Aktive edilince ve hücreden salınınca bu medyatörlerin çoğu kimyasal değişikliğe uğrar (örneğin: araşidonik asid metabolitleri) veya enzimler tarafından inaktive edilir (örneğin: kininaz bradikininini inaktive eder).
- 3- Hemen tümü hedef hücrelerdeki spesifik reseptörlere bağlanarak aktivite gösterirler.
- 4- Bir kimyasal medyatör hedef hücreye etkiyerek ikincil medyatör çıkışını uyarabilir. Bu ikincil medyatörler başlangıçtaki medyatörlere benzeyebilir veya aynısı olabilir. Bununla birlikte karşıt aktivite gösterebilirler.

Vazoaktif Aminler: Yangıda rol oynayan histamin ve serotonin (5-HT) vazoaktif aminler olup bu süreçteki permeabilite artışından sorumlu medyatörlerdir (Bienvenu 1995).

Histamin: En çok mast hücreleri olmak üzere, kan bazofilleri ve trombositlerde bulunur. Çeşitli fiziksel uyarılar (travma ve soğuk/sıcak vb.), mast hücrelerine antikor bağlanmasını içeren otoimmün olaylar, anafilatoksin diye adlandırılan kompleman fragmanları, nötrofillerden salınan katyonik lizozomal proteinler ve bazı nöropeptidler mast hücresinden histamin salınımına neden olur. Histamin arteriolar dilatasyon ve venüllerin vasküler geçirgenliğinin artmasına yol açar (Kuralay ve Çavdar 2006).

Serotonin (5- HT): İlk defa 1948 yılında serumdan damar daraltıcı bir madde olarak ayrılmıştır. Kimyasal olarak 5-hidroksitriptamin olarak da bilinir (Pirinçi 2007). İntestinal mukozada bulunan enterokromaffin hücrelerde lokalize olmuştur. Serotonin burada düz kasları stimüle ederek gastrointestinal motiliteyi artırır. Kandaki tüm serotonin trombositlerde depolanır. Trombositlerde serotonin sentez edilmez, trombositler serotoninini

plazmadan alırlar ve depolarlar. Trombosit agregasyonu ile salınımı uyarılır. Serotoninin lokal enjeksiyonu o bölgede inflamasyona yol açar (Maleki ve ark. 2005).

Plazma Faktörleri: İnflamatuvar yanıtta plazmadan kaynaklanan medyatör çeşitleridir.

Kalikrein-Kinin Sistemi: Prekallikrein, Hageman faktörün (Faktör 12) aktive olması ile aktif proteolitik formu olan kallikreine döner. Kallikrein ise yüksek molekül ağırlıklı kininojeni (HMWK) vazoaktif etkili bradikinine dönüştürür. Bradikinin arteriolar dilatasyona, endotelial hücre kontraksiyonuna (vasküler permeabilite artışına) neden olur. Kallikrein kemotaktik ve *in vitro* olarak nötrofil agregasyonunda etkilidir. Kinin sistemde vazoaktif olan ve erken vasküler permeabilite artışından sorumlu olan bradikininidir (Kuralay ve Çavdar 2006).

Kompleman Sistemi: “Kompleman”, çoğunluğu enzim prekürsörü olan toplam 20 kadar proteini kapsayan genel bir tanımdır. Normalde bu proteinlerin tümü plazma proteinleridir ve kapiller damardan dokuya sızan plazmada da bulunurlar. C1’den C9’a kadar sıralanan komponentler normalde plazmada inaktif halde bulunurlar. Aktivasyonları klasik ve alternatif olmak üzere iki yolla olur; doğal olarak mikroorganizmalar tarafından C₃ aktivasyonu ile başlatılan ve C₉ aktivasyonu ile sonlanan şekle alternatif yol, antikorların antijenlerle oluşturduğu kompleksler tarafından C₁ aktivasyonu ile başlatılan ve C₉ aktivasyonu ile sonlanan şekle klasik yol denilmektedir (Halıcı 2005).

Araşidonik Asit Siklooksijenaz ve Lipoksijenaz Yolu Metabolitleri: Araşidonik asit (AA) poliansatüre bir yağ asidi olup hücre membranındaki fosfolipidlerde önemli bir miktarda bulunur. Sellüler fosfolipaz aktivasyonu ile membran fosfolipitlerinden ortaya çıkar. Hücresel fosfolipazlar mekanik, kimyasal, fiziksel uyarı veya C_{5a} gibi iltihabi mediatörlerce aktive edilirler. AA metabolizması iki major yoldan (siklooksijenaz ve lipooksijenaz) biri şeklinde ilerler. AA metabolizmasından kaynaklanan ürünler başta inflamasyon, ateş, ağrı ve hemostaz olmak üzere, birçok biyolojik olay üzerine etkilidir (Kuralay ve Çavdar 2006, Halıcı 2005).

Siklooksijenaz Yolu: Prostanoidler diye de adlandırılan siklooksijenaz ürünleri prostoglandinler, prostosiklinler ve tromboksanlardır. Araşidonik asit siklooksijenaz enzimi (COX) ile siklik endoperoksitlere (PGG₂, PGH₂) dönüşür. PGH₂ çok labil bir madde olup diğer biyolojik ürünlerin öncüsüdür. Prostaglandin E, F ve D’ ler doğrudan

doğruya siklik endoperoksid ara ürünlerinden oluşurlar ve bunlara primer PG'ler adı verilir. Primer PG'ler inflamasyonda anahtar mediatör olarak rol oynarken, bunların her biri spesifik bir enzim etkisi ile oluşur. Bu enzimlerin bazılarının dokulardaki dağılımı sınırlıdır. Örneğin trombositlerde tromboksan sentetaz enzimi vardır. Dolayısıyla güçlü bir trombosit agregan ajan ve vazokonstriktör olan TXA₂, ana prostaglandin ürün olarak bu hücrelerde bulunur. Diğer yandan endotel tromboksan sentetaz içermez. Ancak PGI₂ oluşumunu sağlayan prostasiklin sentetaz içerir. PGI₂ güçlü bir trombosit agregasyon inhibitörü ve ayrıca önemli bir vazodilatatördür. PGD₂, siklooksijenaz yolunun mast hücrelerindeki ana metabolitidir. PGE₂, PGF₂ ile birlikte bulunur. PGD₂ vazodilatasyona neden olur ve ödemi artırır. Aspirin ve ibuprofen gibi nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar proksimal siklooksijenaz aktivitesini inhibe ederler ancak lipooksijenaz enzimine etkileri yoktur (Vane ve ark. 1995).

Lipoksijenaz Yolu: Nötrofillerde bol olan 5-lipoksijenaz enzimiyle AA'den, HPETE (hidroperoksi türevi ana ürünler) ve ondan da kemotaktik olan HETE ve vasoaktif LT'ler oluşur. İlk oluşan LTA₄ hidrolizle LTB₄ (kuvvetli kemotaktik) ve LTC₄, LTD₄, LTE₄'e dönüşür. LTB₄ akut ve kronik inflamatuvar hastalıklarda (örneğin; nefrit, artrit, dermatit ve kronik obstruktif akciğer hastalıklarında) önemli rollere sahiptir. Ayrıca sahip olduğu kemotaktik potansiyelden dolayı diğer lökotrienlerin damar endoteline yapışması ve damar dışına çıkmasına neden olur. LTC₄ ve D₄, PGE, PGI₂ ve tromboksan A (TxA) sentezini artırır (Haeggstrom ve ark. 2002). Lökotrienler, bronşları daraltır, arteriyollerde büzülmeğe neden olur, damar geçirgenliğini artırır ve nötrofil ve eizonofilleri yangı noktalarına çeker (Ganong 1994).

1.6. Ağrı Mekanizması ve Yolakları

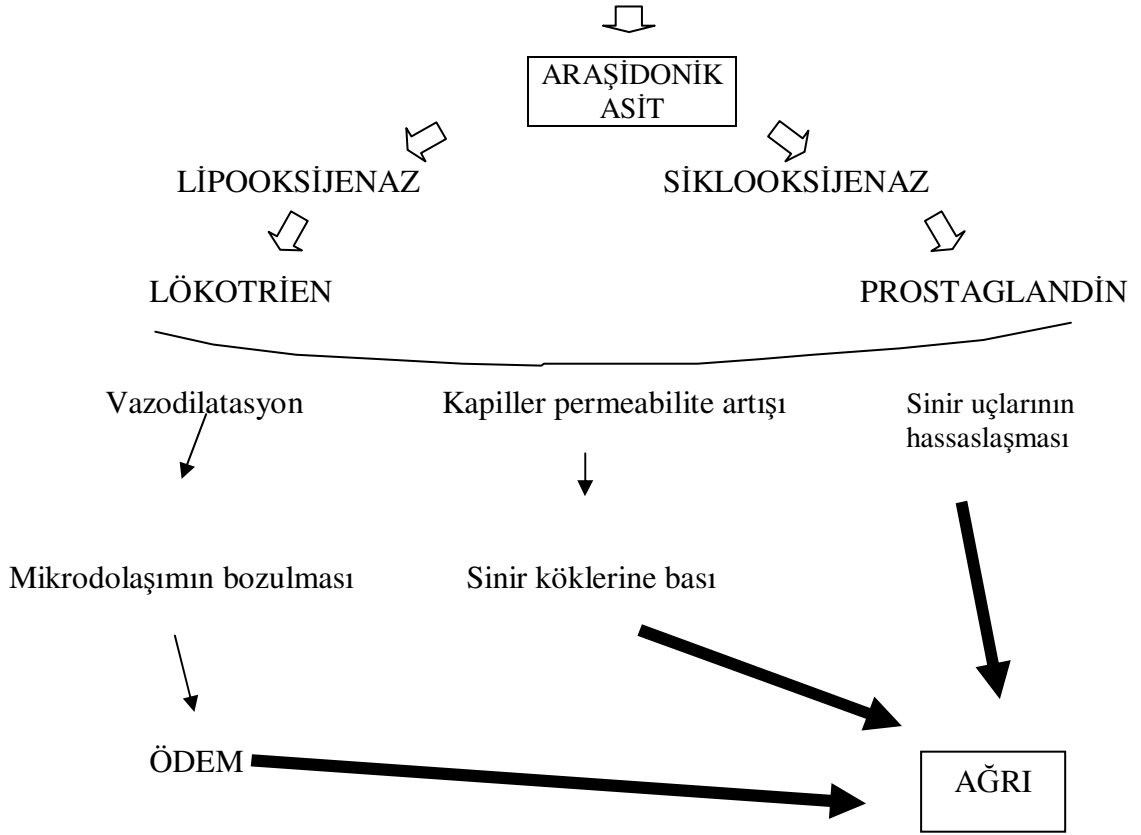
Uluslararası ağrı araştırmaları derneği (International Association for the Study of Pain=IASP) ağrıyı, vücudun herhangi bir yerinden başlayan, organik bir nedene bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensoryal, emosyonel, hoş olmayan bir duygu olarak tarif etmiştir. Ağrının, doku hasarının bilinçsiz olarak farkına varılması şeklinde de tanımlanabileceği bildirilmiştir (Aydın 2002). Güzeldemir (1999) ise ağrıyı, bedenin bir bölgesinde bir doku destrüksiyonu olduğu zaman, bu bölgede lokal olarak

salınan mediyatörlerin, özelleşmiş sinir uçları olan nosiseptörleri uyarmaları ile, algılanılması sağlayıp, santral sinir sistemi'nin belirli bölgelerinde nöral yapılarda değerlendirilip, zararlı uyarının algılanması ve buna karşı gereken fizyolojik, biyosimik ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesi olarak tanımlamıştır.

Ağrının periferel algılanmasında, mekanizmanın tetik noktaları; deri ve deri altında serbest sinir sonlanmaları olan nosiseptörlerdir. Bu reseptörler deri ve derialtından başka diş pulpası, kalp kası, iskelet kasları, kemik ve eklemlerde bulunur. Ayrıca viseral nosiseptörler adı verilen nosiseptörler; testisler, üreter ve biliyer sistem gibi bazı iç organlarda da bulunmaktadır. Bu nosiseptörlerin işlevi kimyasal, mekanik veya termal bir uyarının ağırlı uyarın biçimine dönüştürülmesi ve ağırlı uyarının üst merkeze iletilmesidir (Güzeldemir 1999).

Nosiseptörler, bulundukları yerdeki düz kaslar, kapillerler, efferent sempatik sinir uçları ile birlikte bir bütündürler. Bu bölgeye yapılacak mekanik uyarılarla veya endojen aljezik maddelerin ortaya çıkmasına neden olacak uyarılarla nosisepsiyon olayı başlatılır. Herhangi bir doku hasarı oluştuğunda hücre zarı permeabilitesi, hücre bütünlüğünün bozulması ve lokal hücre yıkımı sonucu proteolitik enzimlerin açığa çıkması ve hücre dışına çıkan maddelerin hızlı biyokimyasal reaksiyonları sonunda, bradikinin meydana gelir. Bradikinin, doğrudan nosiseptörü uyarır, damarlarda vazodilatasyon yapar ve hücre zarına etki edip prostaglandin oluşmasına yol açar. Prostaglandinler tek başına ağrı oluşturmazlar, nosiseptörleri diğer uyarılara karşı hassaslaştırır, lokal hiperemi ve vasküler permeabilite artışına neden olurlar. Trombosit kaynaklı serotonin, proteolitik enzimler, doku hasarı ile parçalanmış hücrelerden açığa çıkan potasyum (K^+) iyonları, mast hücresinden salınan histamin doğrudan nosiseptör aktive edici özelliğe sahiptir (Güzeldemir 1999). Ağrının oluşumu Şekil 1.1 de özetlenmiştir.

HÜCRE HASARI



Şekil 1.1. Ağrının oluşması (Güzeldemir 1999)

Ağrı duyumsaması aşağıdaki şekillerde ortadan kaldırılabilir:

- Ağrı nedeninin ortadan kaldırılması.
- Nosiseptörlerin duyarlılığının düşürülmesi (antipiretik analjezikler, lokal anestezipler).
- Duyusal sinirlerde nosiseptif iletimin kesilmesi (lokal anestezipler).
- Omurilikte nosiseptif impulsların aşırımının baskılanması (opioidler).
- Ağrının algılanmasının inhibisyonu (opioidler, genel anestezipler).
- Ağrıya verilen emosyonel cevapların değiştirilmesi örn., ağrı davranışı (antidepresanların ‘ko-analjezik’ olarak kullanılması) (Lüllmann ve ark. 2001).

1.7. Yangı Giderici İlaçlar

Bu gruptaki ilaçlar *Nonsteroid Antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)* olarak da bilinirler. Klasik NSAİİ' ler ağrı, ateş, kızarıklık ve ödemin giderilmesinde etkili oldukları için inflamasyonla seyreden hastalıkların tedavisinde en fazla tercih edilen ilaçlardır. Bu ilaçların antiinflamatuvar etkileri steroid yapıdakilerden daha düşüktür. Ancak yukarıda belirttiğimiz üç etkinin bir arada bulunması NSAİİ'lerin kullanımını oldukça artırmıştır. Ayrıca günümüzde inflamasyon, ağrı ve ateşte NSAİİ'lerin öncelikli kullanılmasının en önemli nedenlerinden biri de narkotik analjezikler gibi bağımlılık yapmaması ve etkilerine karşı tolerans gelişmemesidir. NSAİİ'lerin kısa tarihçesine bir göz atıldığında ilk kez 1820 de kolşisin, 1860'da salisilik asitin tanımlandığı ve ilk Aspirin tabletinin 1898'de sentezlendiği dikkati çeker. NSAİİ isminin 1949'da ilk kullanılışı fenilbutazon' un sentezlenmesi ile eş zamanlıdır. 1971 de bu serüven Dr. John Wyane'in etki mekanizmaları konusunda yaptığı çalışmalar ve ilk siklooksijenaz enzimini tanımlaması ile yeni bir boyut kazanırken, John Wyane'e de Sir ünvanı ve Nobel yolu açılmıştır. 1976 da ise, serüvende yeni bir durak olan, prostoglandin endoperoksit sentetaz (siklooksijenaz=COX) enzimi elde edilmiş, böylece NSAİİ' lerin etki mekanizmaları, yan etkileri ve güvenlik profili üzerine olan çalışmalar hızlanmıştır (Halıcı 2005).

Santral ve periferel ağrı mediatörlerini hedef alan NSAİİ'lar beşeri hekimlikte olduğu kadar veteriner hekimlikte de ağrının kesilmesi için yaygın kullanım alanı bulmaktadır. 1990'lı yıllarda NSAİİ'ların güvenlik profillerinin düzeltilmesi ile veteriner pratikte kullanımı olabildiğince artmıştır. Bu ilaçlar başlangıçta köpeklerin osteoarthritisinin tedavisinde kullanılmaktaydı. Daha sonra karprofen, meloksikam ve derokoksib gibi ilaçların bulunması ve veteriner hekimlikte kullanılması ile endikasyon alanları daha da genişlemiştir. NSAİİ'ların yaygın olarak kullanılmasının başlıca nedenleri; (Lascelles ve McFarland 2005)

- Birden fazla terapötik etkisinin olması (Ağrı kesici, Ateş düşürücü, Yangı önleyici)
- Akut perioperativ ve kronik ağrılar için analjezik etkilerinin olması
- Proteinlere yüksek oranda bağlandıkları için hedef dokulara sürekli ulaşabilmesi

- Etkinin hızlı başlaması (30-60 dk.) ve devam etmesi (>24 saat)
- Kolay uygulanabilir olması
- Kortikosteroidler gibi immunsupresif etkilerinin olmaması
- Uzun süre kullanıma uygun olmasıdır.

1.7.1. Etki Şekilleri

Bu grupta benzer etkileri paylaşan çok değişik yapıda ilaçlar bulunur. NSAİİ'lar siklooksijenaz enziminin etkisini engelleyerek ya da ona bağlanarak prostaglandin üretimini bloke ederler (Curry ve ark. 2005). Bu gruptaki ilaçların ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı giderici etkileri vardır.

Ağrı kesici etki: Bu ilaçlar yatışma hali ve bilinç kaybına yol açmaksızın ağrıyı keserler; bu durum NSAİİ'nın beyin kabuğu ile uyanıklık ve dikkatle ilgili *retiküler etkinleştirici sistemi* etkilemediklerini gösterir. Ağrı kesici etkileri kısmen çevresel etkileriyle ilişkilidir ve yangı önleyici etkilerinin dolaylı bir sonucu olması muhtemeldir. Şöyle ki, ağrı çoğu kez dokularda oluşan bir yangı sonucudur; dokulardaki yangı belirtilerinin hafifletilmesi veya azaltılması durumu dolaylı yoldan ağrının azalmasına ve kesilmesine de yol açacaktır (Kaya 2006).

NSAİİ'lar ağrı kesici etkilerini araşidonik asitin prostanoidlere (tromboksanlar, prostosiklinler ve prostaglandinler) dönüştürülmesinde rol alan COX-1 ve COX-2 enzimini inhibe ederek gösterirler (Vane ve Botting 1995). Doku yaralanmaları ve yangılı durumlarda COX-2 enzim seviyesi normalden 20 kat, COX-1 ise 2-3 kat daha fazla artar. COX seviyesinin artması ile yangı mediatörlerinden biri olan prostanoid üretimi artar ve nosiseptiv reseptörlere ağrı duyusunun girişi ve iletiminin artması ile ağrı hem periferde hem de merkezi sinir sistemine iletilir (Karol 2002).

Ateş düşürücü etki: Ateş merkezi olarak kontrol edilen ve enfeksiyonlar ve çeşitli aseptik maddelerin neden olabileceği kompleks fizyolojik bir cevaptır. Normal termoregülasyon sempatik ganglion, spinal kord, retiküler formasyon, beyin sapı, limbik sistem ve hipotalamusu içeren sinir iletişiminin kombine bir şekilde çalışması ile sağlanır. Vücut ısısının düzenlenmesi hipotalamusta preoptik bölgede bulunan termoregülatör

merkez tarafından yapılır Etken ister septik ister aseptik olsun ateş olayının gelişmesi ve özellikleri aynıdır. Septik olgularda merkezi etkileyen asıl uyaran mikroorganizmaların salgıladıkları endojen pirojenlerdir. Endojen pirojen işlevi olan maddelerin interlökin-1b, tümör nekroz faktörü alfa, interlökin-6, interferon-beta ve interferon-gama olduğu ve bunların PG'lerin (özellikle PGE₂) sentezi ve salıverilmesini artırdığı bildirilmiştir (Aranoff ve Neilson 2001).

Endojen pirojenler ateş oluşturduğunda, termoregülatör merkezin temel fonksiyonu olan vücutta ısı üretimi ile ısı kaybı arasındaki denge sağlama fonksiyonu gerçekte bozulmamıştır; fakat termostat yüksek düzeye ayarlanmıştır. Bu ayarlama endojen pirojenlerin preoptik alandaki soğuğa duyarlı termoregülatör nöronları aktive ve sıcağa duyarlı nöronların deşarjını deprese etmeleri ile olur. Endojen pirojenlerin veya PGE₂'nin preoptik alanda intraserebral uygulanması da ateşe neden olabilmekte ve antipiretik ilaçların bu bölgeye küçük miktarda lokal uygulanması ateşin düşmesine neden olmaktadır (Saper ve Breder 1994, Kayaalp 2002).

Aspirin gibi NSAİİ'lar ateş düşürücü, ağrı kesici ve yangı önleyici etkilerini araşidonik asitten prostoglandin üretimine aracılık eden siklooksijenaz enzimini inhibe ederek gösterirler. Aspirin ve diğer antipiretik ilaçların, ateş düşürücü etkilerinde ana mekanizma COX enzimini inhibe ederek ateş oluşumuna neden olan PGE₂'nin sentezinin önlenmesidir (Aranoff ve Neilson 2001).

Yangı önleyici etki: Yangının çok çeşitli sebeplerinin (bakteriyel, iskemi, ısı, fiziksel hasar, antijenantikor tepkimesi gibi) olması ve yangıda önemli rol oynayan birçok medyatör ve modülatör endojen maddenin salıverilmesi gruptaki ilaçların yangıdaki etki şekillerinin açıklanmasını zorlaştırmaktadır. Gruptaki ilaçların COX enzimini inhibe ederek yangı önleyici etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Vane ve Botting 1995).

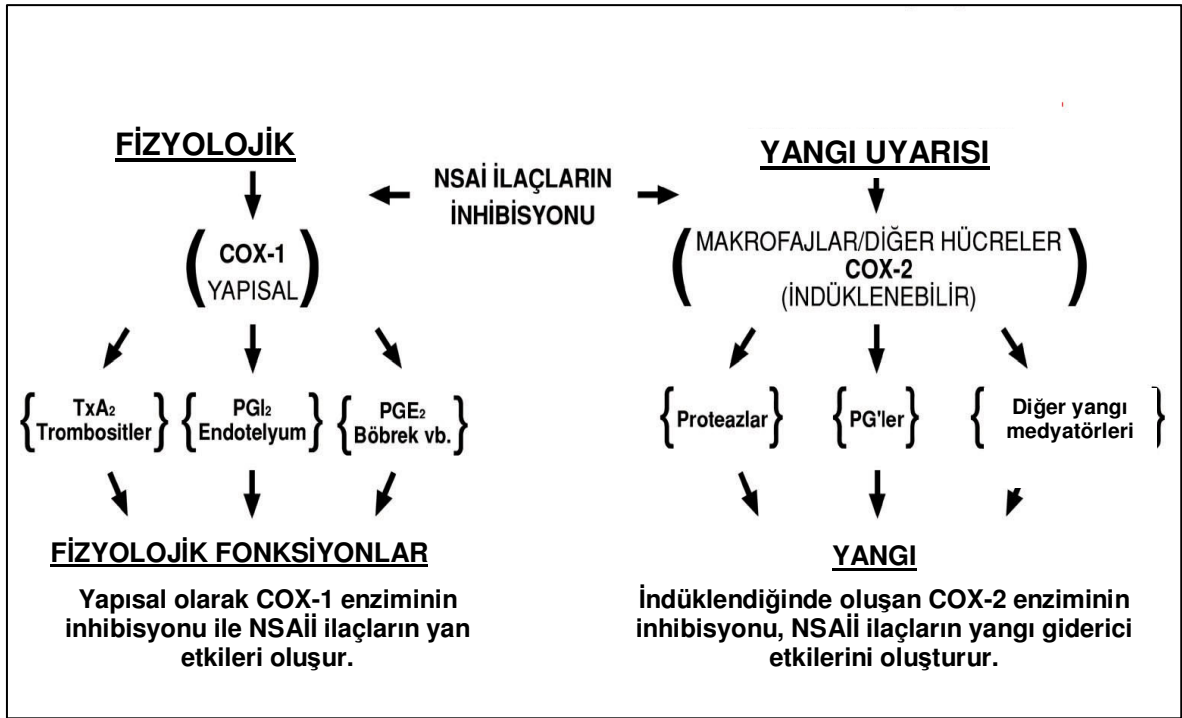
Yangılı bölgede önce damarlarda genişleme, kan hücrelerinin hücreler arasına sızması ve akyuvarların yangılı yere göçü oluşur; bu esnada, kızarıklık, ödem, ısı artışı ve ağrı dikkat çeker. Bu arada, histamin, serotonin, lökotrien D (LTD), PG'ler, bradikinin, İL-1, TNF ve diğer bazı kimyasal cezbedici maddeler açığa çıkar. Yangılı sahaya fagositik hücreler göç eder ve lizozomlar parçalanarak protein ayrıştırıcı enzimler salıverilir. Bu olayların tamamı da herhangi bir yangılı durumda az çok rol oynarlar. Aspirin vb. maddeler histamin, serotonin, LTD ve lizozomal enzimlerin salıverilmesi ve

etkileri üzerinde etkili değillerdir. Ayrıca serotonin veya histaminin etkilerini engelleyen ilaçların yangılı hallerdeki etkileri ya az ya da bulunmamaktadır (Insel 1990).

1.7.2. COX ve COX Seçiciliğinin Önemi

Enzim aktivasyonu, inflamasyon medyatörlerinin salınımı, damar dışına sıvı sızması hücre göçü, doku bozulması ve onarımı gibi kompleks bir süreci içeren yangı, canlı dokuların hasara karşı vermiş olduğu bir tepkidir. Hücre hasarı meydana geldiğinde hasarlı hücre duvarından fosfolipidler salgılanarak araşidonik asit yolağını tetikler. Bu, fosfolipidler araşidonik asit üretmek için fosfolipaz A₂'yi aktive ederler. COX enzimi araşidonik asit yolağında ve bu nedenle yangıda rol alan anahtar bir enzimdir. Yangı sürecinde araşidonik asidin birçok farklı ürüne dönüşümünde rol alır (Taylor ve Reide, 2001). Siklooksijenaz (COX) enziminin üç izoformu vardır:

1. COX-1, dokuların çoğunda bulunur ve fizyolojik hücre haberleşmesinde rol oynar. NSAİİ'ların birçok istenmeyen etkisi bu izoformun inhibisyonuna bağlıdır (Taylor ve Reide 2001).
2. COX-2, yangılı bölgede indüklenir ve yangısal yanıtta sorumlu prostanoidlerin yapımına neden olur. NSAİİ'ların ağrı kesici ve yangı giderici etkileri büyük oranda COX-2 inhibisyonuna bağlıdır (Taylor ve Reide 2001). Şekil 1.2, COX-1 ve COX-2'nin etkilerini göstermektedir.
3. COX-3, insan ve rodentlerde COX aktivitesi göstermeyen ve bunun sonucu olarak PG'in aracılık ettiği ağrı ve ateşte rol almayan bir enzimdir. Köpeklerde ise bu enzimin COX aktivitesi gösterdiği ve bu etkinin asetaminofen tarafından inhibe edildiği bildirilmektedir (Kis ve ark. 2005).



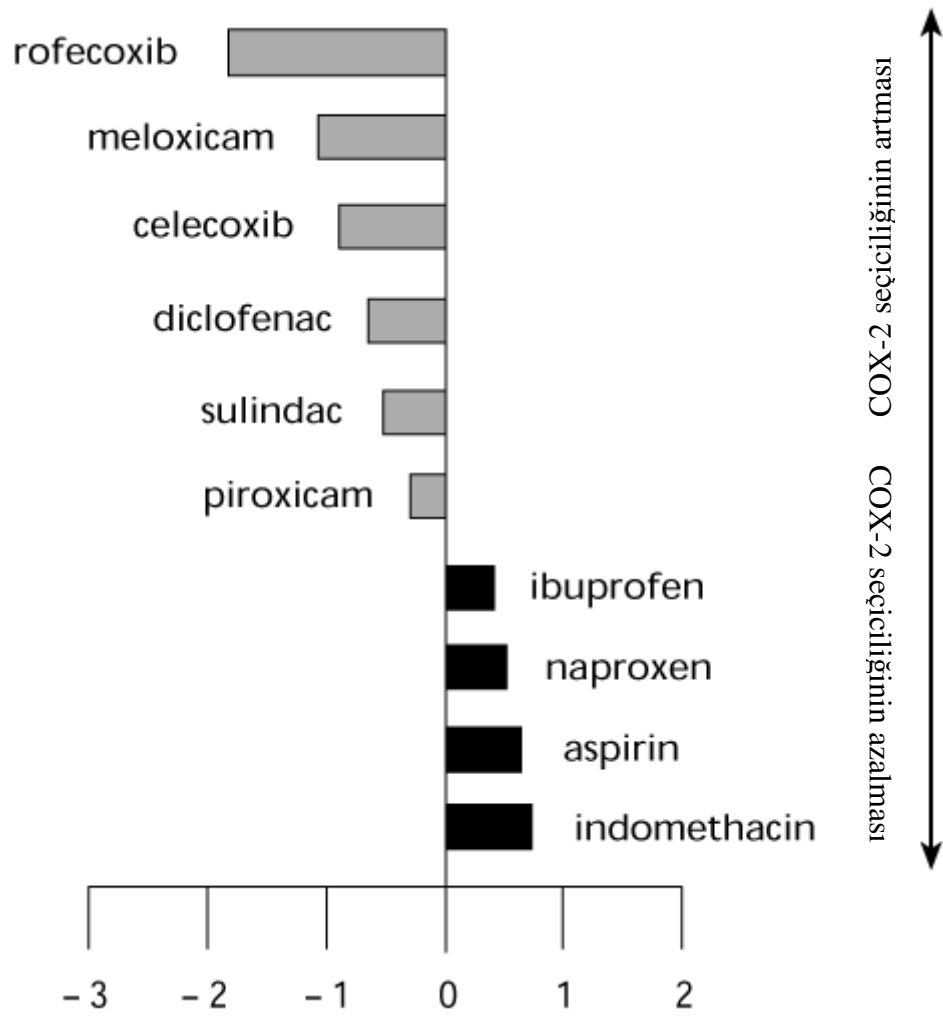
Şekil 1.2. COX-1 ve COX-2'nin etkileri (Pairet ve Engelhardt 1996).

NSAİİ'ların primer etki şekli hücre membranında bulunan siklooksijenaz enzimini inhibe etmesidir (Lascelles ve McFarland 2005). Prostaglandinlerin normal sentezini düzenleyen ve bütün hücrelerde bulunan COX-1 izoformu mide mukozasının hücresel korumasını sağlar. COX-2 izoformu ise yangı durumlarında indüklenir ve hemostatik fonksiyonu olan doku ve organlarda (sinir ve böbrek dokusu gibi) sınırlı oranda bulunmaktadır (Lascelles ve McFarland 2005). Siklooksijenaz enzimi inhibisyonu geri dönüşümsüz (örneğin aspirinin enzimin aktif bölgesinin asetilasyonuna neden olması), kompetitif inhibisyon (örneğin ibuprofenin kompetitif substrat gibi etki etmesi), dönüşümlü (örneğin parasetamolün serbest radikal süpürücü etkisi ile siklooksijenaz etkinliğinde temel bir role sahip olduğu düşünülen hidroperoksidazların üretimini engellemesi) olmak üzere üç şekilde gerçekleştirilmektedir (Taylor ve Reide 2001).

Günümüzde kullanılan NSAİİ'ların büyük çoğunluğu seçici olmayıp, hem COX-1 hem de COX-2 enzimini inhibe etmektedirler. Böyle seçici olmayan siklooksijenaz enzim inhibitörü ilaçlar ağrı ve yangılı durumlardakine benzer şekilde prostoglandin sentezini baskırlar. Seçici COX-2 enzim inhibitörü NSAİİ'ların ağrı kesici ve yangı önleyici etkilerinin COX-1 tarafından düzenlenen normal fizyolojik fonksiyonları minimum

düzeyde etkilediği rapor edilmiştir (Lascelles ve McFarland 2005). Genel bir görüş olarak COX-2 enziminin inhibisyon derecesi ne kadar fazla ve COX-1 inhibisyonu ne kadar az ise NSAİİ'nin toksik etkisi o oranda azdır. Bazı NSAİİ'lerin COX-2 inhibisyon dereceleri şekil 1.3'de verilmiştir. Uzmanlar COX-2 seçici NSAİİ'lerin güvenli olduğunu ancak bu durumun sıklıkla oluşmadığını düşünmektedir. COX-2'nin normal fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde ikincil, ancak önemli bir role sahip olduğu (Mathews 2000) ve ülserli gastrointestinal dokudan salgılanan COX-2 enziminin ülserin iyileşmesinde hemostatik fonksiyona sahip olduğu düşünülmektedir (Berenguer ve ark. 2004). Köpeklerde yapılan bir çalışmada COX-2 enziminin böbrek, beyin ve diğer sinir dokuları ile ovaryum ve uterus dokusunda çeşitli hemostatik fonksiyonlarının olduğu rapor edilmiştir. COX-2, COX-1 tarafından tromboksanın sentezini engelleyen antikoagulanlar ve prostosiklinleri düzenler. Sonuç olarak COX-1 ile COX-2 enzimi vücutta dengeli bir şekilde bulunduğu önemli fizyolojik fonksiyonları yönetmekle görevlidirler (Lascelles ve McFarland 2005).

Seçici COX-2 inhibitörü NSAİİ'lerin insanlarda gastrointestinal yan etkilerinin oldukça az olduğu düşünülmektedir. COX-2 seçici NSAİİ'lerin nonselektif NSAİİ'lardan daha düşük oranda (%50) gastrointestinal lezyonlara neden olduğu gösterilmiş ve bu durumun köpeklerde de aynı olduğu ileri sürülmüştür. Bunun sebebinin COX-1 yolağının ürünü olan ve fizyolojik olarak koruyucu fonksiyonları bulunan PGE üretimini COX-2 seçici NSAİİ'lerin etkilememesi olduğu düşünülmektedir (Bombardier 2002).



Şekil 1.3. Bazı NSAİİ'lerin COX-2 enimini inhibe etme oranları (Brooks 2000)

1.7.3. Sınıflandırma

Ağrı kesici ilaçlar, narkotik ağrı kesiciler ve antagonistleri ile narkotik olmayan ağrı kesiciler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Narkotik ağrı kesiciler ve antagonistleri, narkotik ağrı kesiciler, nörolept ağrı kesiciler ve narkotik antagonistler olmak üzere üçe ayrılırken, narkotik olmayan ağrı kesiciler de kendi arasında steroid yapıda olmayanlar (nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, NSAİİ) ve steroid yapılı bileşikler (glukokortikoidler) diye ikiye ayrılırlar (Kaya 2006).

NSAİİ ilaçlar, yapılarına göre şu şekilde sınıflandırılmaktadırlar (Melli ve Kayaalp 2002, Kaya 2006);

1. Salisatlar: Asetilsalisilik asit, sodyum salisilat, salisilik asit, salisilamid, salsalat, sülfasalazin, olsalazin, benorilat, ethezenamid, diflunisal, metilsalisilat
2. Pirazolon türevleri: Fenilbutazon, oksifenbutazon, aminopirin, metamizol, apazon, ve süksibutazon
3. Para-aminofenol türevleri: Fenasetin ve asetaminofen (parasetamol)
4. Asetik asit türevleri: İndometasin, sulindak, diklofenak, fenklofenak, etodolak, nabumeton, tolmetin ve zomepirak
5. Fenamat türevleri: Meklofenamik asit, mefenamik asit, flufenamik asit, tolfenamik asit ve etofenamik asit
6. Propiyonik asit türevleri: İbuprofen, ketoprofen, fenbufen, karprofen, indobufen, okzaprozin, flurbiprofen, fenoprofen, piroprofen, suprofen, indoprofen, tiaprofenik asit ve naproksen
7. Nikotinik asit türevleri: Fluniksin ve niflumik asit
8. Oksikam türevleri: Piroksikam, meloksikam, sudoksikam, lornoksikam, sinnoksikam ve tenoksikam
9. Hidroksamik asit türevleri: Tepoksalin
10. α_2 -adrenerjik reseptör uyarıcıları: Ksilazin, klonidin ve detomidin
11. COX-2 seçiciler: Selekoksisib, rofekoksib, derakoksib
12. Diğer ilaçlar: Penisillamin, prokuazon, klorokuin, hidroksiklorokuin, nefopam, bumadizon, dimetilsülfoksit, orgotein, polisülfatglikozaminoglikan, nimesülfid ve metotrimoprazin

1.7.4. Farmakokinetikleri

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların hemen hepsinin farmakokinetik özellikleri benzerlik göstermektedir. Gruptaki ilaçların doğal kimyasal yapısı enteral uygulamayı takiben etkili bir şekilde emilmelerini sağlamaktadır, gıdalar ile birlikte uygulandığında emilimleri bireyler arasında farklılık göstermektedir (Adams 2001). NSAİİ'ların genellikle emilmelerini takiben yüksek oranda plazma proteinlerine bağlandığı bildirilmiştir. Gruptaki ilaçların genel farmakokinetik özellikleri şu şekilde özetlenebilir (Lees ve ark. 2004);

- Tek mideli hayvanlarda ağız yolu ile uygulanmalarını takiben biyoyararlanımları genellikle iyidir. Bu gruptaki ilaçlar midede çözünür ve asitik pH tarafından belli oranlarda parçalanmaktadır.
- Kas içi ve derialtı uygulamalarından sonra gruptaki ilaçların biyoyararlanımları oldukça iyidir
- Yağda çözünürlükleri orta derecede ya da daha yüksek olduğu için kan beyin bariyerini kolay geçmektedirler.
- Ana ilacın böbreklerden atılımı plazma proteinleri tarafından sınırlandırıldığından dolayı sadece serbest ilaç glomerüler filtrasyona uğrayarak böbrek yolu ile atılmaktadır.
- İstisnalar olmakla birlikte gruptaki ilaçların dağılım hacimleri oldukça düşüktür.
- Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar karaciğerde bazen aktif ancak genellikle inaktif metabolitlerine dönüştürülmektedirler.
- Gruptaki ilaçların farmakokinetik parametreleri tür içi, türler arası, hayvanın yaşı ilacın formülasyonu ve uygulama yoluna göre farklılıklar göstermektedir.

NSAİİ'ların ticari formülasyonlarının ağız, kas içi ve deri altı yol ile uygulanmalarını takiben enjeksiyon yerinden ve gastrointestinal kanaldan emilimleri oldukça iyi olduğu ve bunun sonucu olarak biyoyararlanımlarının yüksek hatta %100'e yakın olduğu bildirilmiştir. Ancak bu durumun da istisnaları mevcuttur; atlarda yapılan bir çalışmada ağız yolu ile uygulanan yağ bazlı ketoprofenin biyoyararlanımının %5'den daha

düşük olduğu gözlemlenmiştir. İlacın formülasyonu otla beslenen hayvanlarda özellikle atlarda ilacın yeme bağlanması açısından oldukça önemlidir (Lees ve ark. 2004).

Bu gruptaki ilaçlar genel olarak plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandıkları için dağılım hacimleri düşüktür. (Galbraith ve McKellar 1996). Ancak bazı nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların, bazı türlerde dağılım hacmi oldukça yüksektir; örneğin tolfenamik asitin köpeklerde, flunixin meglüminin buzağılardaki dağılım hacminin diğerlerinden daha fazla olduğu ve bu durumun söz konusu ilaçların dokulara yüksek miktarlarda bağlanması ile açıklandığı bildirilmiştir (McKellar ve ark. 1994a, Lees ve ark. 1998).

NSAİİ'lerin klirensleri ve yarı ömürleri türler arasında farklılıklar göstermektedir; bu farklılık hepatik klirens, plazma proteinlerine bağlanma oranı ve sonuçta glomerüler filtrasyonun sınırlı olması ile açıklanabilmektedir. NSAİİ'lerin farmakokinetik parametreleri aynı türde bulunan ırklar arasında da farklılık göstermektedir. Örneğin Beagle ırkı köpeklerde selekoksibin damar içi uygulanmasından sonra eliminasyon yarı ömrünün diğer ırklardan farklılık gösterdiği bildirilmiştir (Paulson ve ark. 1999).

1.7.5. Genel İstenmeyen Yan Etkileri

- **Gastrointestinal Yan Etkiler:**

NSAİİ'ler ile ilgili en yaygın ve en şiddetli istenmeyen yan etkiler gastrointestinal sistemde görülmektedir. Gastrointestinal kanalda görülen perforasyon, ülserasyon ve kanamaların, mukozanın korunmasında görevli olan PGE_2 'nin NSAİİ'ler tarafından sentezinin engellenmesi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Bertoloni ve ark. 2001). NSAİİ'lerin kullanılması ile ilişkili olarak depresyon, iştahsızlık, ishal ve melena gibi semptomlar ortaya çıktığı zaman hemen ilaç uygulamasının kesilmesi tavsiye edilmektedir. Komplikasyonlar ve diğer sonuçlar oldukça şiddetli olduğu için NSAİİ'ler reçete edilmeden önce aşağıdaki önlemler alınmalıdır (Lascelles ve McFarland 2005);

- Kortikosteroidler, aspirin ve diğer NSAİİ'ler birlikte kullanılmamalıdır.
- Hayvanın herhangi bir gastrointestinal bozukluğunun olup olmadığı sorulmalıdır.
- İlaç tavsiye edilen dozlarda uygulanmalıdır.

- Çok genç ve yaşlı hastalarda, gastrointestinal ülseri olanlarda ve aspirin kullanılan hastalarda NSAİİ'lar kullanılmamalıdır.
- İlacın kullanımı ile ilgili oluşabilecek klinik semptomlar yönünden hasta sahibine gerekli bilgi verilmelidir.

Gastrointestinal sistem mukozasının bütünlüğünün korunması büyük oranda COX-1 enzimi tarafından sağlandığı için, gastrointestinal komplikasyonları azaltmak için COX-2 seçici NSAİİ'ları kullanmanın daha uygun olduğu rapor edilmiştir. Yapılan son çalışmalarda seçici COX-2 enzim inhibitörlerinin yangı bölgesinde prostaglandin üretimini inhibe ettiği ancak gastrointestinal kanalda fizyolojik fonksiyonları olan prostaglandinlerin üretimini engellemedikleri ve etkili dozun 100 katı fazla dozlarda bile gastrointestinal ülserasyonlara neden olmadığı gösterilmiştir (Golden ve Abramson 1999). Ancak COX-2 enziminin gastrik yara ya da ülser bölgesinde arttığı ve seçici COX-2 enzim inhibitörlerinin kullanımı sonucu bu ülser ya da yaranın iyileşme süresinin uzadığı bildirilmiştir (Mizuno ve ark. 1997).

NSAİİ'lar ile ilişkili gastrointestinal ülserasyon olgularının büyük bir çoğunluğunda gastrik mukozada hem lipid peroksidaz hem de LTB₄ seviyelerinin oldukça yüksek olduğu rapor edilmiştir (Kirchner ve ark. 1997). LTB₄'ün proinflatuar etkisinin olduğu ülserasyon ve mukozal inflamasyonda söz konusu maddenin artması ile açıklanmaktadır (Kirchner ve ark. 1997). Wallace ve arkadaşları (2000) hem COX-1 hemde COX-2 enzimini inhibe eden NSAİİ'ların oldukça önemli gastrointestinal mukozal hasara neden olduğunu bildirmişlerdir. COX izomerleri özellikle COX-2 ile aspirinin etkileşime girmesi sonucu lipoksin olarak bilinen midede koruyucu fonksiyonları bulunan bir molekül şekillenir. Bu molekül güçlü antiinflamatuvar bir ajandır ve özellikle aspirinin kullandığı süre içerisinde COX-2 gastrointestinal mukozanın korunmasında önemli rol oynayabilir (Claria ve Serhan 1995).

• **Böbrekler ile İlgili Yan Etkiler**

NSAİİ'ların kullanımına bağlı olarak böbrekte oluşan istenmeyen etkiler gastrointestinal sistem üzerine olan yan etkilerden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Çünkü COX-1 ve COX-2 enzimlerinin normal böbrek dokusunda bazı yapıcı fonksiyonlarının olduğu bilinmektedir (Khan ve ark. 1998). Hem COX-1 hemde COX-2 enzim inhibitörlerinin böbrek yetmezliğini artırdığı rapor edilmiştir. Renal toksisiteye

neden olan NSAİİ'ların etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir ve COX enzim seçiciliği ile ilişkisinin çok az olduğu düşünülmektedir (Lascelles ve McFarland 2005).

NSAİİ'lar özellikle uzun süre kullanıldıklarında böbrek dokusunda nefropatiye neden olabilirler. Arteriyal kan basıncının artması ile renal kan akımının arttığı durumlarda PG'in damar genişletici etkisi ile bu durum önlenabilir. İmmunohistokimyasal çalışmalarda arteriyol, toplayıcı kanal ve glomerülleri de içeren bazı böbrek dokularında COX-1 prostaglandininin etkisi gösterilmiştir (Smith ve Bell 1978). Yapılan çalışmalarda COX-2 enziminin makula densada önemli fonksiyonlarının olduğu ve makula densada COX-2 ile ilişkili PG'lerin üretiminin tuz ve su sınırlamasını takiben arttığı gösterilmiştir (Haris ve ark. 1994). COX-2 seçici NSAİİ'ların hem kalp yetmezliği hem de volüm yetmezliği olan hayvanlarda renal kompenzasyon mekanizmalarını bozabileceği bildirilmiştir (Spangler 1996). Çok yaşlı ya da genç hayvanlar, düşük sirkülasyon volümü olan hayvanlar (kalp yetmezliği, renal yetmezlik, hipotansiyon gibi) ve karaciğer yetmezliği olan hayvanlar bu ilaçların kullanılması yönünden risk gruplarıdır. Ayrıca aminoglikozidler gibi nefrotoksik ilaçlar ile birlikte NSAİİ kullanımının nefropati riskini artırabileceği rapor edilmiştir (Lascelles ve McFarland 2005).

- **Karaciğer ile İlgili Yan Etkiler**

Bütün NSAİİ'lar karaciğerde metabolize edildiği için siklooksijenaz enzim seçiciliği dikkate alınmaksızın bu gruptaki herhangi bir ilacın kullanılmasını takiben hepatotoksisite oluşabilmektedir. NSAİİ'ların kullanım periyodu süresince karaciğer enzimleri normal değerindedir ya da tedavi öncesi değerlerinden 3-4 kat daha fazladır. Uzun süreli NSAİİ tedavisine başlamadan önce hastanın karaciğer enzim değerleri ölçülmeli, yüksek ise izlenmeli iki hafta sonra ve belli aralıklarla enzimler tekrar ölçülmelidir. Hastaya bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte NSAİİ'lar ile ilişkili hepatopatilerin tedavinin ilk üç haftası içinde meydana geldiği bildirilmiştir (MacPhail ve ark. 1998).

- **Pıhtılaşma ile İlgili Yan Etkiler**

Siklooksijenaz-1 enzim yolağının son ürünü olan tromboksan A₂, trombositlerin kümeleşmesini ve arteriyal kontrüksiyonu sağlamaktadır. Sonuçta COX-1 enzimini inhibe eden NSAİİ'lar trombositlerin kümeleşmesini engellemektedirler. NSAİİ'ların hemostatik etkilerinin derecesi ve süresi farmakokinetik özelliklerine bağlı olarak değişim göstermektedir. Aspirin çok düşük dozlarda bile tromboksan sentezini düzenleyen COX-1

enzimini inhibe etmektedir (Lascelles ve McFarland 2005). Aspirinin insanlarda antitrombotik ajan olarak yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir (Adams 2001). Yine ilacın uygunsuz doz, şekil ya da sürede kullanılması antitrombotik etki ile sonuçlanabilir. Trombositlerin kümeleşmesinde meydana gelen azalma NSAİİ kullanımının bazen istenen çoğu zaman istenmeyen yan etkisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Seçici olmayan yangı önleyici ilaçlar siklooksijenaz enziminde kalıcı ve dönüşümsüz bir hasara neden olmalarına rağmen, seçici COX-2 enzim inhibitörleri prostosiklinin antitrombotik aktivitesi ile pıhtılaşmayı önlemektedirler (Adams 2001, Wright 2002).

- **Eklemler Bozuklukları**

İndometasin, ibuprofen, naproksen ve yüksek dozda aspirinin köpeklerde eklemlerde bulunan glikozaminoglikan maddesinin yapımını azaltması sonucu kıkırdaklarda dejenerasyonlara neden olduğu saptanmıştır. Diğer yandan bu durumun aksine bazı NSAİİ'lerin eklemlerdeki glikozaminoglikan sentezini artırarak ya da koruyarak söz konusu eklemlerde koruyucu ve besleyici etkilerinin olduğu rapor edilmiştir (Lascelles ve McFarland 2005). Örneğin osteoarthritisli köpeklere operasyon sonrası sekiz hafta ağız yolu ile karprofen verildiğinde, tedavi edilmeyenlere göre eklem lezyonlarının histolojik şiddeti ve büyüklüğü ile kemik harabiyeti ve genişliğinin önemli oranda azaldığı gözlemlenmiştir (Papich 2000). Bunun aksine arthritis ve diğer durumlarda seçici COX-2 enzim inhibitörü NSAİİ kullanımının kemik gelişimi üzerine olumsuz etkilerinin olduğu ve kırık iyileşmesini geciktirdiği düşünülmektedir (Lascelles ve McFarland 2005).

Sonuç olarak NSAİİ'ler renal ya da hepatik yetmezliklerde, dehidratasyon, hipotansiyon ve kan hacminin düştüğü (konjestif kalp yetmezliği, ascites ve diüretik kullanımı) durumlarda, koagülopati (trombositopeni, faktör eksikliği) olgularında, diğer NSAİİ ya da kortikosteroidlerin kullanıldığı durumlarda, gastrik ülserasyonlarda, melena ve gastrointestinal sistem bozukluklarında kullanılmamalıdır (Karol 2000). Spinal yaralanmalar gibi omurlar arası disk hastalıklarında dikkatli kullanılmalıdır. Laminektomi operasyonlarından önce ve akut fitik operasyonlarından sonra pıhtılaşma bozukluklarına yol açtıkları için NSAİİ'ler kontrendikedir (Karol 2000).

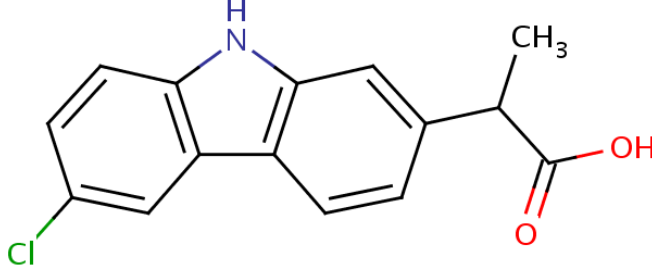
PGE₂ ve PGI₂ bronşiyal ve trakeal kasların gevşemesini sağlayan maddelerdir, NSAİİ'ler siklooksijenaz enzimini inhibe ederek bu maddelerin üretimini engellediği için hafif ya da orta derecede solunum sistemi hastalığı olanlar ile astımlı hastalarda bu ilaçlar

kullanılmamalıdır, ancak seçici siklooksijenaz-2 enzim inhibitörlerinin bu gibi durumlarda kullanılabileceği bildirilmiştir (Karol 2000). Bunun yanında NSAİİ'lar siklooksijenaz enzim yolağını inhibe ettiklerinde lipooksijenaz enzim yolağı daha fazla etkinleşmekte ve bu yolağın son ürünü olan lökotrienler daha fazla oluşmaktadır. Söz konusu maddeler bronşlarda daralmalara neden oldukları için seçici olmayan COX inhibitörü ilaçların astım gibi solunum sistemi hastalığı olanlarda kullanılması tavsiye edilmemektedir. İnsanlarda yapılan bir çalışmada indometasinin PG aktivitesini bloke ettiği ve fötüsda ductus arteriosusun gelişimini engellemesi ile doğumun durmasına neden olduğu gösterilmiştir (Dubois ve ark. 1998). Bu etkilerin hayvanlarda olabileceği düşünülmekte ve bu yüzden gebe hayvanlarda NSAİİ kullanımı önerilmemektedir (Karol 2000). COX-2 enzimi ovulasyon ve embriyonun uterusu implantasyonunda görevli bir enzimdir; bu yüzden NSAİİ'lar özellikle seçici COX-2 inhibitörleri siklus süresince gebe kalacak olan dişi hayvanlarda kullanılması tavsiye edilmemektedir (Dubois ve ark. 1998, Karol 2000). Kafa travmaları, solunum sistemi hastalıkları ya da pıhtılaşma bozukluğu olan hastalardaki ağrılı durumlar gibi NSAİİ'ların kullanımının kontrendike olduğu durumlarda seçici COX-2 enzim inhibitörü ilaçların (meloksikam, etodolak, karprofen) kullanılabileceği bildirilmiştir (Karol 2000).

1.8. Karprofen

Karprofen, propiyonik asit türevi nonsteroidal antiinflamatuvar bir ilaçtır. Kimyasal adı 2-(6-chloro-9H-carbazol-2-yl) propanoik asit, kimyasal formülü $C_{15}H_{12}ClNO_2$ 'dir (Şekil 1.4). Beyaz kristalize bir bileşik olup molekül ağırlığı 273.72'dir, ethanolde çözülür. 1997 yılında Pfizer Animal Health tarafından piyasaya sürülmüştür (Langston 2004).

İlaç asimetrik karbon atomu içerir ve iki izomer formu (R(+), S(-)), bulunmaktadır. Hayvan türlerinde bu iki izomer arasında farmakokinetik ve farmakodinamik parametrelerin birçoğunda önemli farklılıklar oluşmaktadır (Landoni ve Lees 1996). Şu anda tüm dünyada ticari olarak satılan formu rasemik karışımdır; yani % 50 S (+) ve % 50 R (-) formu içermektedir (McKellar ve ark. 1994b).



Şekil 1.4: Karprofen kimyasal yapısı

1.8.1. Etki Şekli

Türler arasındaki farklılıktan dolayı karprofenin etki şekli tam olarak bilinmemekle birlikte ilacın siklooksijenaz enzimini inhibe ederek etkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan son çalışmalarda ilacın köpeklerde COX-1 enziminden daha çok seçici olarak COX-2 enzimini inhibe ettiği gösterilmiştir (Streppa ve ark. 2002). Yapılan diğer bir çalışmada ilacın klinik olarak tavsiye edilen dozlarda fosfolipaz A₂ ve COX-2 enzimini dönüşümlü olarak inhibe etmesinin sonucu ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı önleyici etkinlik gösterdiği saptanmıştır (Ricketts ve ark. 1998). COX-1 enzimi doku ve hücrelerin büyük bir çoğunluğunda bulunan özellikle normal renal ve gastrointestinal fonksiyonların devamlılığını sağlayan bir enzimdir. COX-2 ise yangı bölgesindeki prostaglandin üretiminden sorumludur. Bu yüzden COX-2 seçici ilaçlar yangıyı güçlü bir şekilde önlerken gastrointestinal ve renal bozukluklara da neden olmazlar (Langston 2004).

İlacın siklooksijenaz enzim inhibisyonu değişik hayvan türlerinde de araştırılmıştır. Koyunlarda yapılan *in vitro* çalışmalarda karprofenin siklooksijenaz enzimini inhibe ettiği rapor edilmiş ancak izoenzim seçiciliği tespit edilememiştir (Cheng ve ark. 2002). At kanında yapılan *in vitro* çalışmalarda ise ilacın siklooksijenaz enzim inhibisyonu tanımlanmış ancak COX-2 seçici olduğu gözlemlenmemiştir (Brideau ve ark. 2001).

Kedilerde yapılan *in vitro* çalışmalarda karprofenin bu türlerde seçici COX-2 enzim inhibitörü olduğu gözlemlenmiştir (Brideau ve ark. 2001). Köpeklerde yapılan *in vitro* çalışmalarda ise karprofenin S izomerinin antiinflamatuvar etkinliğinin daha fazla olduğu ve COX-2 enzimini R izomerden 100 kat daha fazla inhibe ettiği gösterilmiştir (Rickett ve ark. 1998).

Karprofenin akut yangı reaksiyonunda rat poliformnüklear lökositlerden, kronik yangı reaksiyonunda insan romatoid sinovya hücrelerinden prostaglandin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Karprofenin humoral ve hücrel cevabı uyardığı bildirilmiştir (Langston 2004).

1.8.2. Farmakokinetik

İlacın ağızdan uygulanmasını takiben sindirim sisteminden hemen hepsi hızlı bir şekilde emilir ve biyoyararlanımı %90'dan fazladır (McKellar ve ark. 1990). İlaç 2 mg/kg dozda derialtı yol ile uygulandığında emilimin oral uygulamadan daha yavaş olduğu gözlemlenmiştir. Ancak tek doz ve tekrarlayan dozlarda uygulamadan 12 saat sonra ilacın total emilimi her iki uygulama yolu için benzerlik göstermektedir (Clark ve ark. 2003).

Rasemik form ilacın plazmadan transudat ya da eksudata geçişini etkilememektedir ancak buzağı ve köpeklerde R (-) izomerin daha baskın olduğu gözlemlenmiştir (McKellar ve ark. 1994b, Lees ve ark. 1998). Köpek ve atlarda karprofenin uygulanmasından 48 saat sonra ilaç konsantrasyonunun dokulardaki eksudat ve transudattan plazmadan daha yüksek oranlarda olduğu tespit edilmiştir (Lees ve ark.,1994). Sağlıklı atlarda eklem sıvısı içine karprofenin penetrasyonun sınırlı olduğu ancak bu durumun yangılı durumlarda önemli oranlarda arttığı düşünülmektedir (Armstrong ve ark. 1999).

Köpeklerde ilaç 2 mg/kg dozda oral yol ile uygulandığında yaklaşık 1 saat sonra 16 µg/ml pik plazma yoğunluğuna, aynı dozda derialtı yol ile uygulandığında ise yaklaşık 2.5 saat sonra ortalama 8.08 µg/ml yoğunluğa ulaştığı gözlemlenmiştir (Clark ve ark. 2003). Bu verilerden anlaşıldığı üzere ilaç oral yol ile uygulandığında etkisi daha çabuk başlamaktadır. Aynı araştırmacılar köpeklere ağız ve deri altı yol ile 7 gün 25 mg dozda karprofen uygulamış ve ağız yolu ile uygulamayı takiben Y_{max} ve EAA'ı sırasıyla 18.7

$\mu\text{g/ml}$ ve $101.9 \mu\text{g.saat/ml}$, derialtı yol ile uygulamayı takiben ise $14.7 \mu\text{g/ml}$ ve $111.0 \mu\text{g.saat/ml}$ bulmuşlardır (Clark ve ark. 2003).

İlaç rat, koyun, insan, at ve köpeklerde büyük oranda biyotransformasyona uğramaktadır. İlaç köpek ve ratlarda konjugasyon, glukorinidasyon ve oksidasyon tepkimelerine maruz kalarak büyük oranda dışkı ve idrar yolu ile vücudu terk etmektedir. Köpeklerde ilaç metabolitlerinin %70-80'i dışkı, %10-20'si idrar ile atılmaktadır. Bu durum insanlarda da benzer şekildedir, ancak enterohepatik sirkülasyon olduğu için ilacın bir kısmı bağırsaklardan geri emilmektedir (Pyrimenko ve ark. 1998, Rubio ve ark. 1980).

1.8.3. Kullanılması

İlaç kedi ve köpeklerde yangılı durumları düzeltmek için, iskelet kas sistemi ağrılarında ve postoperatif ağrıları kontrol altına almak için kullanılmaktadır. Postoperatif ağrıları kontrol altına almak için preoperatif uygulanması tavsiye edilmektedir. Ancak bazı araştırmacılar ilacın operasyon öncesi uygulanmasını önermemektedir. İlacın trombositlerin aktivasyonu üzerine etkisi minimumdur, bu nedenle hastalarda kanama ile ilgili problemlere yol açmayacağı düşünülmektedir (Karol 2000). Karprofenin dejeneratif eklem hastalıkları ile ilgili ağrıları kontrol etmek için son derece etkili bir ilaç olduğu ve çeşitli ortopedik operasyonlardan sonra 18 saate kadar iyi bir analjezi sağladığı rapor edilmiştir (Lascelles ve ark. 1994).

Bu ilacın atlarda etkisi ve güvenliği tam olarak ortaya konulmamasına rağmen, atlarda oral ve paranteral yolla uygulandığında bazı yangı ve ağrıların tedavisinde etkili olabilmektedir (Lees ve ark. 1994).

İlaç kedi ve köpeklerde iskelet-kas sistemi ve postoperatif ağrıları azaltmak için oral ya da derialtı yolu ile $4,4 \text{ mg/kg}$ dozda 24 saat arayla ya da 2.2 mg/kg dozda 12 saatte bir uygulanır. Atlarda oral ya da damariçi yol ile 0.7 mg/kg dozda günde bir kez uygulanması tavsiye edilmektedir (Welsh ve Nolan 1997, Lees ve ark 1994). Karprofenin overiohisterektomi operasyonu geçiren kedilere 4 mg/kg dozda derialtı yol ile uygulandığında operasyon sonrası 4-20 saat etkili bir analjezi sağladığı rapor edilmiştir (Karol 2000).

1.8.4. Kontraendikasyon ve Uyarılar

Üreme kabiliyeti olan, gebe ya da laktasyondaki köpeklerde yapılan çalışmalarda bu hayvanlarda kullanılan karprofenin güvenliği net olarak ortaya konulamamıştır. Ratlara 2, 6 ya da 20 mg/kg dozlarda uygulanan karprofenin teratojenitesi ile ilgili yapılan reproduksiyon çalışmalarında ilacın teratojenetik etkisinin çok az olduğu gözlemlenmiştir (McClain ve Hoar 1980).

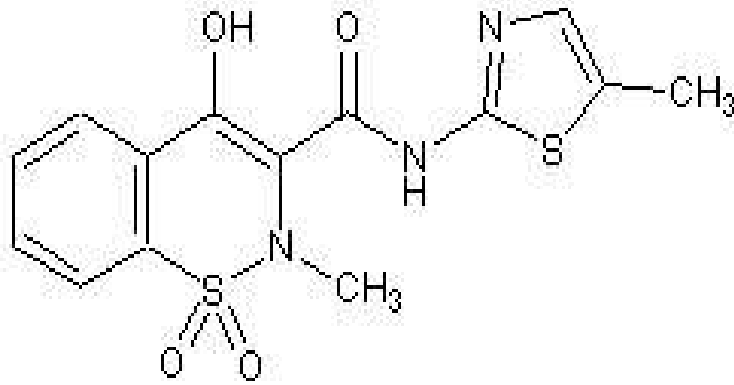
Karprofenin anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, furosemid, fenobarbital, kortikosteroidler ve diğer ağrı kesciler ile birlikte kullanılmaması istenir. İlaç kendisine karşı duyarlılığı olan hayvanlarda kullanılmamalıdır. Köpeklerde Von Willebrand hastalığı gibi kanama bozukluğuna yol açan durumlarda ilacın güvenilirliği yeterince çalışılmamıştır. Bu yüzden bu gibi hastalıkları olan hayvanlarda ilacın kullanılması önerilmemektedir. Kalp-damar sistemi ile ilgili herhangi bir bozukluğu olan hayvanlarda ya da dehidratasyon olan hayvanlarda renal toksisite riskini artırdığı için dikkatli kullanılmalıdır. Gastrointestinal sistem hastalığı olanlarda karprofen uygulaması hastalığın daha da kötüleşmesine neden olabilmektedir. İlaç vücutta proteinlere bağlanarak dağılım gösterdiği için hipoproteinemisi olan hayvanlarda uygulanacak olan dozun iyi ayarlanması gerekmektedir (Langston 2004).

Karprofenin uzun süre kullanımı ya da doz aşımı hallerinde hepatosellüler toksisite ya da idiyosinkratik reaksiyonlar meydana gelebilir. Doz aşımı hallerinde tavsiye edilen tedavi şekli şu şekilde özetlenmektedir;

- Eğer ağız yolu ile alınmış ve üzerinden 4 saat geçmemişse hayvan kusturulmalıdır
- Gastrik lavaj
- Etkin kömür
- Destekleyici sıvı sağaltımı
- Mide koruyucular

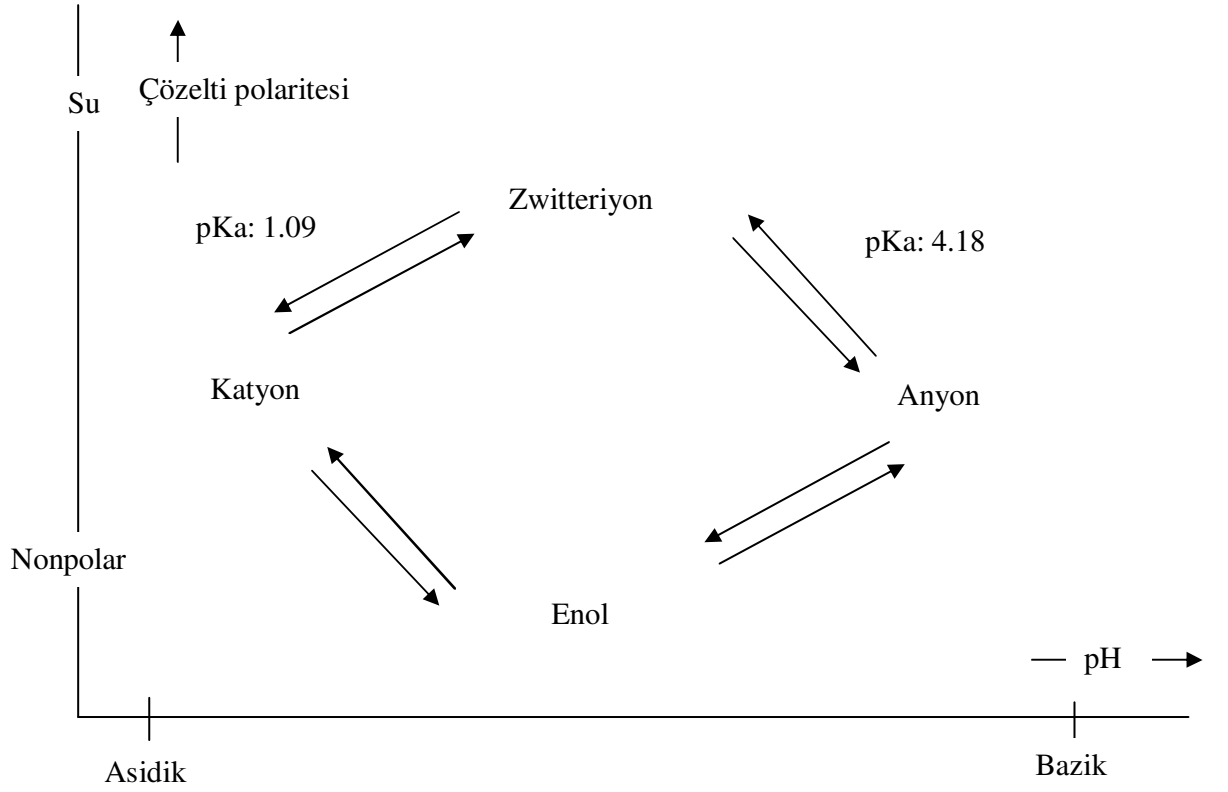
1.9. Meloksikam

Meloksikam yangı önleyici ilaçlarından oksikam grubunun enolik asit türevi bir ilaçtır. İlaç, sarı renkte, kokusuz bir tozdur. Pratik olarak suda çözünmez, metanolde az çözünür, pKa'sı 1.1-4.2'dir. Molekül ağırlığı 351.41 ve erime noktası 254⁰C'dir. Kimyasal ismi 4-hidroksi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazil)-2H-1,2-benzotiazin-3-karboksamid-1,1 dioksit yapısında olan meloksikamın molekül formülü C₁₄H₁₃N₃O₄S₂'dir (Şekil 1.5) (Langston 2004, Velpandian ve ark. 2000).



Şekil 1.5. Meloksikamın kimyasal yapısı

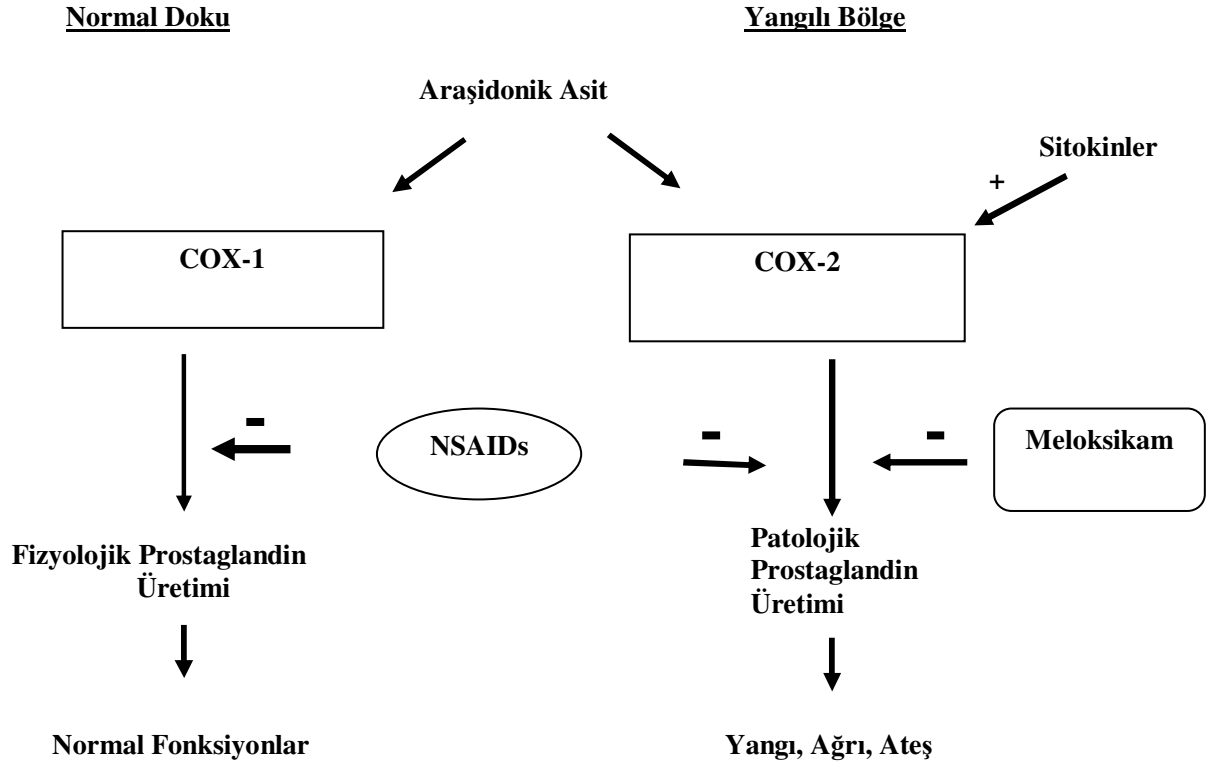
İlacın enol, anyon, katyon ve zwitteriyon olmak üzere 4 farklı formu bulunmaktadır (Şekil 1.6). Meloksikam sulu çözeltide pKa 4.18 ve 1.09 olmak üzere iki pKa değerine sahiptir. Bu pKa değerlerinden dolayı meloksikamın iyonizasyon davranışları, çözücü polaritesi ve ortamın pH'sına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Sulu çözeltide pH 4.18'den büyük değerlerde anyon, pH 1.09-4.18 aralığında çözelti polaritesine bağlı olarak enol ya da zwitterion, pH 1.09'un altında ise katyon formundadır (Nemutlu 2002).



Şekil 1.6. Meloksikamın iyonizasyon davranışları

1.9.1. Etki Şekli

İlaç analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkilerini seçici olarak siklooksijenaz-2 enzimini inhibe ederek göstermektedir. Meloksikam seçici siklooksijenaz-2 enzim inhibisyonu yapmasına rağmen siklooksijenaz-2 spesifik değildir. İlacın terapötik dozlarda seçici olarak COX-2 enzimini inhibe ettiği ancak yüksek dozlarda bu spesifitesinin azaldığı bildirilmiştir (Curry ve ark. 2005). İlacın *in vitro* olarak sıçan peritoneal makrofaj hücre kültüründe COX-2 enzimini COX-1'e göre üç kat daha fazla inhibe ettiği rapor edilmiştir (Velpandian ve ark. 2000). İlacın etki şekli şekil 1.7 de gösterilmiştir.



Şekil 1.7. Meloksikamın etki şekli

1.9.2. Farmakokinetik

İlaç ağız yolu ile uygulamayı takiben sindirim kanalından % 100'e yakın oranlarda emilir ve gıdalar ilacın emilimini pek etkilememektedir. Meloksikamın köpeklerle 0.2 mg/kg dozda ağız yolu ile uygulanmasını takiben yaklaşık 7.5 saatte pik plazma yoğunluğuna ulaştığı rapor edilmiştir (Curry ve ark. 2005).

Meloksikamın karaciğerde metabolize olduğu ve büyük oranlarda bağırsak-karaciğer dolanımına girdiği bildirilmiştir. İlacın farmakolojik yönden inaktif üç polar metaboliti bulunmaktadır; 5-karboksi metabolit (asit metabolit), 5-hidroksimetil metabolit (alkol metabolit) ve yan zincirin ayrılması ile oluşan metabolit. Terapötik indeksi piroksikam, diklofenak, indometasin gibi diğer nonsteroidal antiinflatuar ilaçlardan oldukça yüksektir (Shukla ve ark. 2007). Köpeklerdeki dağılım hacmi 0.32 L/kg, proteinlere bağlanma oranı % 97 olarak saptanmıştır. Hem değişmemiş ilaç hem de metabolitleri primer olarak dışkı ile atılmaktadır. İlacın yarılanma ömrü türe özgüdür,

örneğin 0.2 mg/kg uygulamayı takiben köpeklerde 24 saat atlarda ise yaklaşık 3 saat olarak tespit edilmiştir (Curry ve ark. 2005, Langston 2004).

1.9.3. Kullanılması

İlacın paranteral formülasyonu ve oral sıvı süspansiyonu mevcuttur. Meloksikam genellikle köpeklerde kullanılmaktadır, ilacın kedilere olan etkisi ve güvenliği araştırılmaktadır. Analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkileri olan ilaç köpeklerde osteoarthritis ile ilişkili kronik ağrıları kontrol altına almak için oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Doig ve arkadaşları (2000) köpeklerde meloksikamın uzun süreden beri devam eden yürüme bozukluklarının klinik belirtilerini önemli oranda azalttığını, topallık, sertlik, ağrı ve eksersiz tolerasında düzelmelere neden olduğunu gözlemlemişlerdir. İlaç kedilerde özel ağrı ve yangıların tedavisinde kullanılmasına rağmen bu hayvan türünde kısa süreli kullanımları araştırılmaktadır (Curry ve ark. 2005).

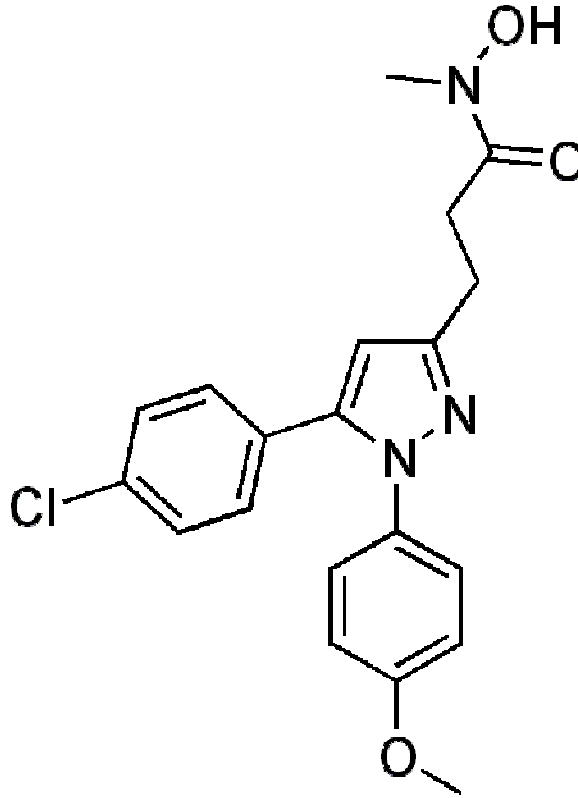
1.9.4. Kontrendikasyon ve Uyarılar

İlaç kendisine duyarlı olan hayvanlarda kullanılmamalıdır. Gastrointestinal sistemde ülseri bulunanlarda, hemorajik hastalık ya da koagülopatilerde, hepatik, renal ya da kardiyak fonksiyon bozukluğu olanlarda ilaç kullanılmamalıdır. Hipovolemi ve dehidratasyonu olan hayvanlarda dikkatli kullanılması önerilmektedir, bunun sebebi renal perfüzyonun azalması ve PGE₂ inhibisyonu sonucu nefrotoksisite oluşabilme riskidir. Meloksikamın gebelerde, laktasyondaki hayvanlarda ve 6 haftalık yaştan küçüklerde kullanılması tavsiye edilmemektedir (Wallace 2003).

Meloksikamın kullanımına bağlı seyrek ve kısa süreli olsa da ishal, kusma, iştahsızlık gibi gastrointestinal bozukluklar görülebilir. İlaç terapötik dozlarda seçici olarak COX-2 enzimini, yüksek dozlarda ise seçici olmaksızın her iki COX enzimini inhibe ettiği için saydığımız yan etkiler genellikle yüksek dozlarda oluşur (Curry ve ark. 2005). İlacın doz aşımı hallerinde renal değişiklikler, gastrointestinal bozukluklar, albüminde azalma, kan-üre nitrojen miktarında artış, hemotokritte azalma, nötrofili, kırmızı kan hücrelerinde azalma görülür. Doz aşımı hallerinin düzeltilmesinde ise semptomatik ve destekleyici sağaltım tavsiye edilmektedir (Langston 2004).

1.10. Tepoksalin

Tepoksalin hidroksamik asit türevi antienflamatuar bir ilaçtır. Kimyasal adı 5(4-klorofenil)-N-hidroksi-(4-meoksifenil)-N-metil-1H-pirazol-3-propanamid,molekül formülü $C_{20}H_{20}ClN_3O_3$, molekül ağırlığı 385,84 olan ilaç beyaz kristalize bir toz halindedir (Şekil 1.8). Suda çözünmez alkolde ve organik çözücülerde ise iyi çözünür (De Boever ve ark. 2009).

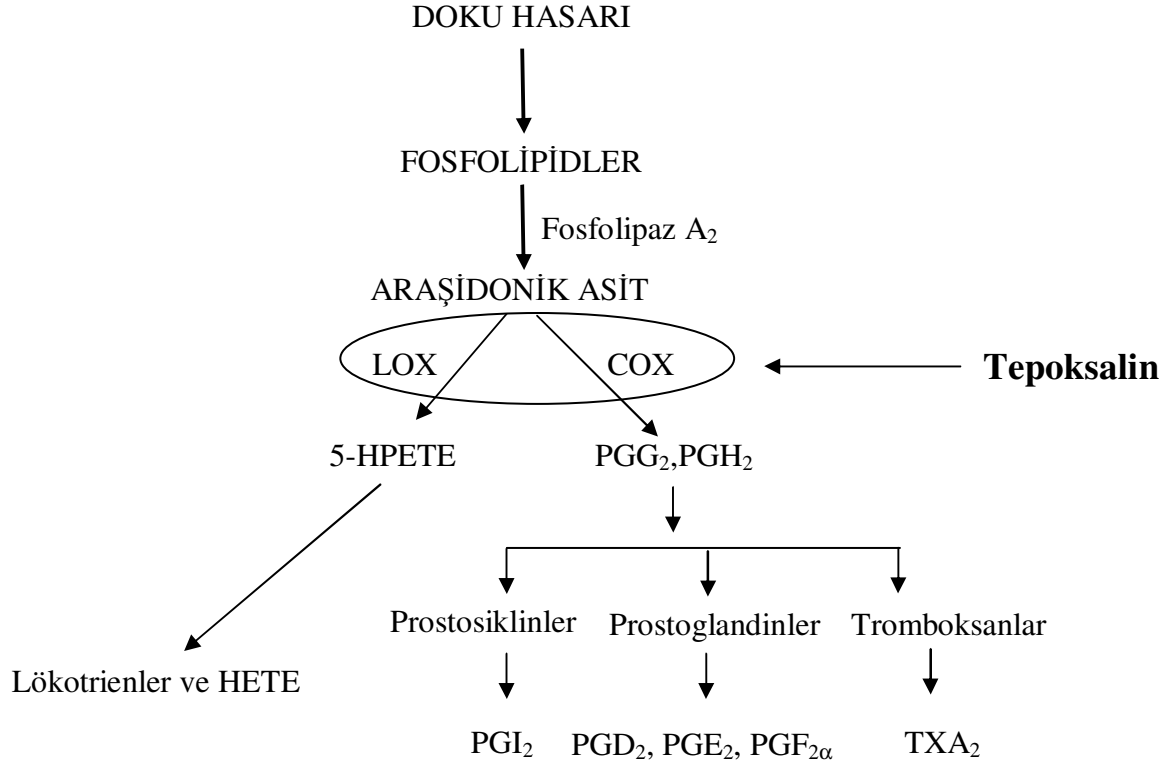


Şekil 1.8 Tepoksalinin kimyasal yapısı

1.10.1. Etki şekli

Farmakolojik yönden ilaç diğer yangı önleyici ilaçlardan farklı olarak köpekleri de içeren bazı hayvan türlerinde hem siklooksijenaz hem de lipooksijenaz enzimini inhibe etme yeteneğine sahiptir (Şekil 1.9). Tepoksalin prostaglandinler, lökotrienler, tümör nekrosis faktör, interlökin-2, interlökin-6 gibi yangı mediatörlerinin sentezini inhibe

etmektedir (Homer ve ark. 2005). Yapılan *in-vivo* çalışmaların sonuçları ilacın aspirin, naproksen, diklofenak, indomethasin ve benzeri yangı önleyici ilaçlarda olduğu gibi gastrointestinal kanalda ülserojenik etkilerinin olmadığını göstermiştir (Knight ve ark. 1996). Yapılan *ex-vivo* çalışmalarda ise köpeklerde tepoksalinin $\text{PGF}_{2\alpha}$ ve lökotrien B_4 üretimini inhibe ettiği rapor edilmiştir (Langston 2004).



Şekil 1.9. Tepoksalinin etki şekli

1.10.2. Farmakokinetik

İlacın farmakokinetik parametreleri tür içi ve türler arasında oldukça büyük farklılıklar göstermektedir. Tepoksalinin köpeklere ağız yolu ile uygulanmasını takiben sindirim kanalından hızlı bir şekilde emildiği belirtilmektedir. İlacın suda çözünme özelliği az olduğu için gıdalarla özellikle yağlı gıdalarla birlikte verilmesi emilimini artırmaktadır. Homer ve arkadaşları (2005), aç, az yağlı ve yağ oranı yüksek gıdalarla ilacı ağız yolu ile uygulamış ve aynı sırayı izleyerek ilacın biyoyararlanımının arttığını gözlemlemişlerdir. Tepoksalin insan ve köpeklerde oral uygulamayı takiben hızlı bir şekilde karboksilik asit metabolitine (RWJ-20142) dönüştürülmektedir. Bu metabolitin siklooksijenaz enzimini inhibe etme kapasitesi yüksektir ancak lipooksijenaz enzimini etkilememektedir. Ayrıca ilaç hızlı şekilde asit metabolite dönüştürüldüğü için yarılanma ömrü de son derece kısadır.

Ana ilaç ve metabolitleri % 98-99 oranında plazma proteinlerine bağlanarak taşınmaktadır (De Boever ve ark. 2009).

İlacın kedilere 10 mg/kg dozda ağız yolu ile verilmesini takiben ana ilacın maksimum plazma yoğunluğu olan 2.3 ± 1.8 µg/ml'ye 8.8 ± 4.3 saatte, metabolitinin ise 1.8 ± 1.2 µg/ml maksimum yoğunluğa 7.8 ± 4.9 saatte ulaştığı gözlemlenmiş ve ana ilacın atılım yarı ömrü 4.7 ± 0.8 saat, asit metabolitinin ise 3.5 ± 0.4 saat olarak tespit edilmiştir (Langston 2004). Köpeklere ilk gün 20 mg/kg takip eden altı gün 10 mg/kg dozda ağız yolu ile uygulanan tepoksalinin bazı farmakokinetik parametreleri ise çizelge 1.1'de verilmiştir (Anon 2006b). İlaç hızlı bir şekilde metabolize edilmesini takiben primer olarak bağırsaklardan dışkı ile vücudu terk eder, %1 oranlarında ise idrar ile atılmaktadır.

1.10.3. Kullanılması

Tepoksalin veteriner hekimlikte yoğun olarak osteoarthritis ve diğer kronik inflamatuvar hastalıklar ile ilişkili ağrıları tedavi etmek için ağız yolu ile uzun süreli kullanılmaktadır (Homer ve ark. 2005).

1.10.4. Kontrendikasyon ve Uyarılar

Daha önce ilaca karşı duyarlılığı olan hayvanlarda tepoksalin kullanılması kontrendikedir. Tepoksalinin üreme yeteneği olan hayvanlarda, gebelerde, laktasyondaki hayvanlarda ve altı aylıktan küçük olan hayvanlarda kullanılması ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmadığı için bu hayvanlarda ilacın kullanılması tavsiye edilmemektedir. İlaç diğer yangı önleyici ilaçlar ve kortikosteroidler ile birlikte kullanılmamalıdır, ayrıca vücut ağırlığı 3 kg'dan az olan köpeklerde dozajlama hatalarından dolayı kullanılması önerilmez (Curry ve ark. 2005, Langston 2004).

Siklooksijenaz inhibitörü NSAİİ yangıya neden olan prostoglandinleri inhibe ederken, vücutta normal hemostatik fonksiyonu olan prostoglandinlerin üretimini de inhibe ederler. Bu durum renal ve gastrointestinal sistemde oldukça önemli bir yere sahiptir. Tepoksalin ile tedavi edilen hayvanlarda iştahsızlık, kusma, fekal anomaliler, anemi ve ikterus gibi belirtiler görüldüğünde ilaç tedavisi hemen kesilmelidir. İlaç proteinlere bağlanarak taşındığı için diğer proteinlere bağlanan ilaçlar ile birlikte kullanılmamalıdır (Anon 2006b).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Deneme Hayvanı

Araştırmada deneme hayvan materyali olarak canlı ağırlıkları 15-20 kg arasında değişen, 2-5 yaşlı, karışık ırk toplam 18 sağlıklı köpek kullanıldı. Çalışmanın yapılabilmesi için Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı'ndan (ADÜ-HADYEK) gerekli izin alındı. Hayvanların günlük su ihtiyaçları devamlı önlerinde, yem ihtiyaçları ise sabah ve akşam olmak üzere günde iki öğün kuru köpek maması (Protein % 22, Yağ % 10, Selüloz % 5.1, Golden Can, İspanya) verilmek üzere karşılandı. Köpekler ortalama canlı ağırlıkları dengeli olacak şekilde, herbiri 6 hayvan (4 erkek, 2 dişi) içeren tepoksalin (Grup I), meloksikam (Grup II) ve karprofen (Grup III) olmak üzere üç gruba ayrılarak ayrı bölmelere konuldu. Hayvanları birbirinden ayırmak için kuyruk dibine tıbbi flaster yapıştırılarak numaralandırıldı ayrıca her hayvanın doğal vücut işaretleri de not alınarak hayvanları tanımada yardımcı oldu.

2.2. İlaç Uygulama ve Örnek Alma İşlemi

İlaçların tablet formülasyonları tavsiye edilen dozlarda kullanıldı. Vücut ağırlığına göre hesaplanan dozu tam olarak uygulayabilmek için tabletler ezilerek homojenize edildi ve 5 ml'lik deiyonize su içinde süspansiyon olarak hazırlandı. Gruplara ayrılan hayvanlardan grup I'dekilere 10 mg/kg dozda tepoksalin (TPX) (Zubrin Tablet, Schering-Plough, Amerika), grup II'dekilere 0.2 mg/kg dozda meloksikam (MLX) (Melox Tablet, Novel İlaç, İstanbul), grup III'deki hayvanlara ise 2 mg/kg dozda karprofen (CRP) (Rimadyl Tablet, Pfizer, İstanbul) ağız yolu ile uygulandı. İlaç uygulamasından önce

hayvanların yem ve su ihtiyaçları karşılandı. İlaç uygulamasından sonra köpekler herhangi bir yan etkiye karşı bir gün boyunca izlendi.

İlaç uygulamadan bir gün önce ve ilaç uygulamasını takiben 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 24, 32, 40, 48, 56, 72 ve 96. saatlerde *vena cephalica antebrachii* (sephalik ven)'den kan örnekleri (5ml) heparinli tüplere alındı. Ayrıca çalışmaya başlamadan önce heparinli tüplere analiz aşamasında geri alımı tespit etmek için tüm hayvanlardan toplamda 750 ml olacak şekilde kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri 3000 devirde 20 dakika santrifüj (Nüve, NF 800 R, Ankara-Türkiye) edildi ve plazmaları otomatik pipet (Katalog no: 4363413, Hamburg-Almanya) aracılığı ile üzerleri etiketli plastik tüplere aktarıldı. Bütün plazma örnekleri analiz yapılınca kadar -20 °C'ye ayarlanmış soğutucuda (Philco, Merloni Elettrodomestici, Manisa) saklandı.

2.3. İlaç Analizleri

2.3.1. Tepoksalin Analizi

Plazmadaki tepoksalin ana bileşiği ve metaboliti daha önce Homer ve arkadaşları (2005) tarafından tarif edilen metotda yapılan bazı değişiklikler ile yüksek basınçlı sıvı kromatografisinde sıvı-sıvı faz ekstraksiyon yöntemine göre analiz edildi.

2.3.1.1. Standart hazırlama

Stok tepoksalin (Schering-Plough, İrlanda) ve asit metaboliti (RWJ-20142) (Schering-Plough, İrlanda) standart solüsyonu (100 µg/ml) saf analitik standartlardan (sırasıyla % 99.90 ve % 99.52), solvent olarak HPLC saflığında asetonitril (Katalog no: 34888, Riedel-de Haën, Almanya) kullanılarak hazırlandı. Bu stok solüsyon 0.5, 1, 5 ve 10 µg/ml olacak şekilde 100 ml lik balon şişelerde seyreltildi.

2.3.1.2. Plazma ekstraksiyonu

10 ml'lik cam deney tüplrinin altı tanesine 0.5 ml boş plazma (geri alım için) ve diğerlerine analiz edilecek plazmalardan 0.5'er ml konuldu. Geri alım tüplerinin üzerlerine (1. tüp kontrol olarak boş bırakılarak) yoğunlukları 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5 ve 10 µg/ml olacak şekilde tepoksalin ve metaboliti eklenerek örnekler hazırlandı. Standartların ilave

edilmesini takiben tüpler 15 saniye vortekste (Yellow Line TTS 2, İka, ABD) karıştırıldı. Üzerlerine 4 ml metil-t-butil eter (Katalog no: 34875, Sigma-Aldrich, Almanya) ilave edildi ve 15 saniye vortekste karıştırıldı. Bu sürenin sonunda tüpün üst kısmında toplanan organik fazdan 3 ml alındı ve 10 ml' lik ince cidarlı konik cam tüplere aktarıldı. Bu tüplerdeki solvent, örnek yoğunlaştırıcıda (Maxi-dry plus, Heto Laboratuar Ekipmanları, Danimarka), 45 °C' de uçuruldu. Tüplerin dibindeki kalıntı 250 µl mobil faz ile çözüldü ve 35 µl'si kromatografik sisteme enjekte edildi.

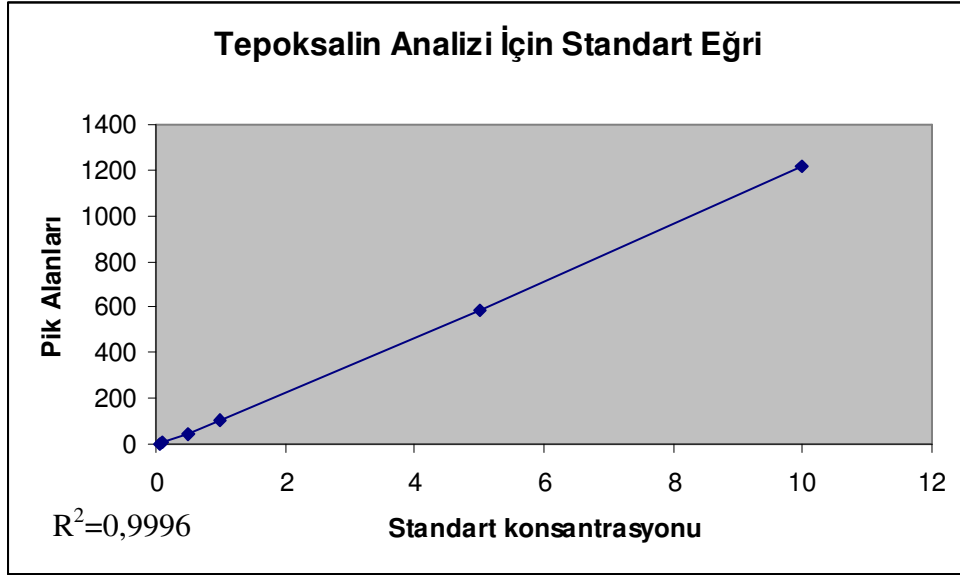
2.3.1.3. HPLC sistem

Tepoksalin ana bileşiği ve asit metabolitinin analizi için hareketli faz olarak metanol:asetonitril:buffer (985 ml deiyonize su üzerine 15 ml trietilamin ilave edildi ve pH'sı ortofosforik asit ile 6'ya ayarlandı) (32:32:36) karışımı sabit oranda, 4 girişli pompa (Agilent 1100 Seri QuatPump, Waldron, Almanya) aracılığı ile akış hızı dakikada 1 ml olmak üzere sisteme pompalandı ve piklerin çıkış sürelerine göre her bir analiz 10.5 dakikada tamamlandı. Her iki molekülün analizi için kolon olarak analitik nükleosil C₁₈ kolon (5 µm, 150mm x 4.6mm Phenomenx, İngiltere) ve kolon koruyucu olarak nükleosil C₁₈ (3 µm, Phenomenex, Cheshire, İngiltere) kartuş kullanıldı. Kolon ısısı kolon fırını ile 40 °C'de korundu. Analizler 260 nm dalga boyuna ayarlanan DAD dedektörde (Agilent 1100 Seri, Almanya) yapıldı.

2.3.1.4. Geri alım ve metodun değerlendirilmesi

Tepoksalin ve metaboliti için standart kalibrasyon eğrisi 0.05-10 µg/ml aralığında doğrusal olarak belirlendi (Şekil 2.1). İlaç konsantrasyonları ve pik alanları arasındaki korelasyon tam olarak tespit edildi ve korelasyon katsayısının 0.9996 olduğu gözlemlendi. Köpek plazmasında tepoksalin için kullanılan metodun uygunluğu ve doğruluğu örnek analizlerine başlamadan önce gün içi ve günler arası varyasyonlarda değerlendirilerek kontrol edildi. Üzerine bilinen miktarlarda tepoksalin ve metaboliti ilave edilmiş boş plazmalardan geri alımlar, direkt standart solüsyonlarının injeksiyonlarını takiben oluşan piklerin alanları ile karşılaştırılarak hesaplandı. Kromatografik prosedür ve ekstraksiyonun doğruluğu bilinen miktarlarda ilaç içeren boş plazmaların varyasyon katsayısı ile değerlendirildi. İlaç yoğunluğu bilinmeyen örnekler, analiz boyunca bilinen miktarda ilaç ilave edilmiş plazma örnekleri referans alınarak hesaplandı.

Tepoksalin ve metabolitinin belirleme limiti pikin alıkonulma zamanında ana çizgi gürültüsü ölçülüp standart ilave edilmiş boş plazmanın yüksek basınçlı sıvı kromatografide analizi ile tesbit edildi. Pikin çıkış zamanındaki ortalama ana çizgi gürültüsünün üç katı en küçük belirleme limiti olarak tanımlandı. Analizde en küçük miktar tayin limiti olarak belirleme limitinin 5 katı alındı ve bu değer 0.05 µg/ml olarak hesaplandı.



Şekil 2.1. Tepoksalin analizi için standart eğri

2.3.2. Meloksikam Analizi

Plazmadaki meloksikam ana bileşiği daha önce Velpandian ve arkadaşları (2000) tarafından tarif edilen metotta yapılan değişiklikler ile yüksek basınçlı sıvı kromatografisinde sıvı-sıvı faz ekstraksiyon yöntemine göre analiz edildi.

2.3.2.1. Standart hazırlama

Stok meloksikam (Dr. Reddy's Laboratory, Hindistan) standart solüsyonu (100 µg/ml) saf analitik standarttan (% 96), solvent olarak HPLC saflığında asetonitril (Katalog no: 34888, Riedel-de Haën, Almanya) kullanılarak hazırlandı. Bu stok solüsyon 0.05, 0.5, 1, 5 ve 10 µg/ml olacak şekilde 100 ml lik balon şişelerde seyreltildi.

2.3.2.2. Plazma ekstraksiyonu

10 ml'lik cam deney tüplerinin altı tanesine 0.5 ml boş plazma (geri alım için) ve diğerlerine analiz edilecek plazmalardan 0.5'er ml konuldu. Geri alım tüplerinin üzerlerine (1. tüp kontrol olarak boş bırakılarak) yoğunlukları 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5 ve 10 µg/ml olacak şekilde meloksikam eklenerek örnekler hazırlandı. Standartların ilave edilmesini takiben tüpler 15 saniye vorteksde (Yellow Line TTS 2, İka, ABD) karıştırıldı. Üzerlerine 150 µl hidroklorik asit (HCl) eklendi ve 15 saniye vorteksde karıştırıldı. Bunun da üzerine 4 ml etil asetat (Katalog no: 439169, Sigma-Aldrich, Almanya) ilave edildi ve 15 saniye vorteksde karıştırıldı. Bu sürenin sonunda tüpün üst kısmında toplanan organik fazdan 3 ml alındı ve 10 ml'lik ince cidarlı konik cam tüplere aktarıldı. Bu tüplerdeki solvent, örnek yoğunlaştırıcıda (Maxi-dry plus, Heto Laboratuar Ekipmanları, Danimarka), 45 °C' de uçuruldu. Tüplerin dibindeki kalıntı 250 µl mobil faz ile çözüldü ve 35 µl'si kromatografik sisteme enjekte edildi.

2.3.2.3. HPLC sistem

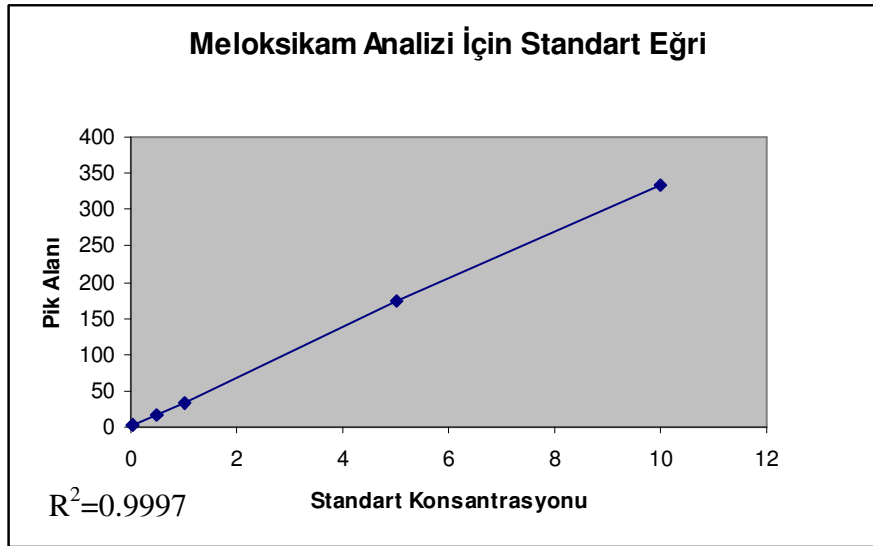
Meloksikam analizi için hareketli faz olarak asetonitril:deiyonize su (% 99.5 deiyonize su / % 0.5 asetik asit) (65:35) karışımı sabit oranda, 4 girişli pompa (Agilent 1100 Seri QuatPump, Waldron, Almanya) aracılığı ile akış hızı dakikada 1 ml olmak üzere sisteme pompalandı ve piklerin çıkış sürelerine göre her bir analiz 7 dakikada tamamlandı. Molekülün analizi için kolon olarak analitik nükleosil C₁₈ kolon (3 µm, 150mm x 4.6mm Phenomenx, İngiltere) ve kolon koruyucu olarak nükleosil C₁₈ (3 µm, Phenomenex, Cheshire, İngiltere) kartuş kullanıldı. Kolon ısısı kolon fırını ile 40 C°'de korundu. Analizler 355 nm dalga boyuna ayarlanan DAD dedektörde (Agilent 1100 Seri, Almanya) yapıldı.

2.3.2.4. Geri alım ve metodun değerlendirilmesi

Meloksikam için standart kalibrasyon eğrisi 0.05-10 µg/ml aralığında doğrusal olarak belirlendi (Şekil 2.2). İlaç konsantrasyonları ve pik alanları arasındaki korelasyon tam olarak tespit edildi ve korelasyon katsayısının 0.9997 olduğu gözlemlendi. Köpek plazmasında meloksikam için kullanılan metodun uygunluğu ve doğruluğu örnek analizlerine başlamadan önce gün içi ve günler arası varyasyonlarda değerlendirilerek kontrol edildi. Üzerine bilinen miktarlarda meloksikam ilave edilmiş boş plazmalardan geri alımlar, direkt standart solüsyonlarının enjeksiyonlarını takiben oluşan piklerin alanları ile

karşılaştırılarak hesaplandı. Kromatografik prosedür ve ekstraksiyonun doğruluğu bilinen miktarlarda ilaç içeren boş plazmaların varyasyon katsayısı ile değerlendirildi. İlaç yoğunluğu bilinmeyen örnekler, analiz boyunca bilinen miktarda ilaç ilave edilmiş plazma örnekleri referans alınarak hesaplandı.

Meloksikamın belirleme limiti pikin alıkonulma zamanında ana çizgi gürültüsü ölçülüp standart ilave edilmiş boş plazmanın yüksek basınçlı sıvı kromatografide analizi ile tesbit edildi. Pikin çıkış zamanındaki ortalama ana çizgi gürültüsünün üç katı en küçük belirleme limiti olarak tanımlandı. Analizde en küçük miktar tayin limiti olarak belirleme limitinin 5 katı alındı ve bu değer 0.1 µg/ml olarak hesaplandı.



Şekil 2.2. Meloksikam analizi için standart eğri

2.3.3. Karprofen Analizi

Plazmadaki karprofen ana bileşiği plazmanın çöktürülmesi sonucu direkt olarak yüksek basınçlı sıvı kromatografisinde analiz edildi. Örneklerin analizinden önce metot geliştirilip, validasyonu gerçekleştirildi.

2.3.3.1. Standart hazırlama

Stok Karprofen (Katalog no: 33975, Sigma-Aldrich, Almanya) standart solüsyonu (100 µg/ml) saf analitik standarttan (% 99.9), solvent olarak HPLC saflığında etanol

(Katalog no: 34870, Sigma-Aldrich, Almanya) kullanılarak hazırlandı. Bu stok solüsyon 0.05, 0.5, 1, 5 ve 10 µg/ml olacak şekilde 100 ml lik balon şişelerde seyreltildi.

2.3.3.2. Plazma ekstraksiyonu

1.5 ml'lik plastik eppendorf tüplerin altı tanesine 0.25 ml boş plazma (geri alım için) ve diğerlerine analiz edilecek plazmalardan 0.25'er ml konuldu. Geri alım tüplerinin üzerlerine (1. tüp kontrol olarak boş bırakılarak) yoğunlukları 0.05, 0.1, 0.5, 1, ve 5 µg/ml olacak şekilde karprofen eklenerek örnekler hazırlandı. Standartların ilave edilmesini takiben tüpler 15 saniye vorteksde (Yellow Line TTS 2, İka, ABD) karıştırıldı. Üzerlerine 0.5 ml HPLC saflığında asetonitril eklendi ve tekrar 15 saniye vorteksde karıştırıldı. Daha sonra tüplerin tümü eppendorf santrifüjde (Mikro 20 Hettich Zentrifugen, Almanya) 12000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj işlemini takiben üstte toplanan organik fazdan 0.25 ml alındı ve 35 µl'si kromatografik sisteme enjekte edildi.

2.3.3.3. HPLC sistem

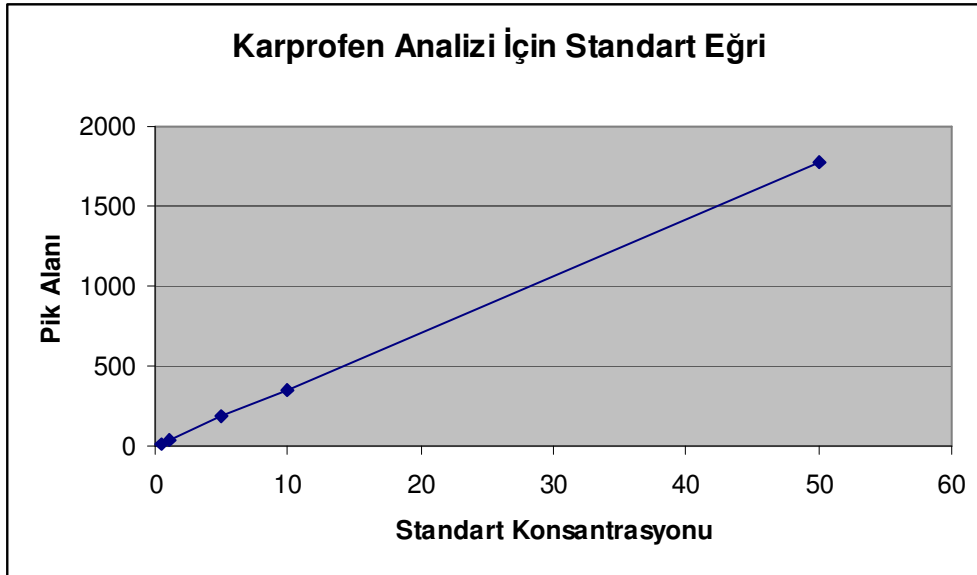
Karprofen analizi için hareketli faz olarak asetonitril:buffer (% 99.5 deiyonize su / % 0.5 fosforik asit) (50:50) karışımı sabit oranda, 4 girişli pompa (Agilent 1100 Seri QuatPump, Waldron, Almanya) aracılığı ile akış hızı dakikada 1 ml olmak üzere sisteme pompalandı ve piklerin çıkış sürelerine göre her bir analiz 11 dakikada tamamlandı. Molekülün analizi için kolon olarak analitik nükleosil C₁₈ kolon (3 µm, 150mm x 4.6mm Phenomenx, İngiltere) ve kolon koruyucu olarak nükleosil C₁₈ (3 µm, Phenomenex, Cheshire, İngiltere) kartuş kullanıldı. Kolon ısısı kolon fırını ile 40 C°'de korundu. Analizler 300 nm dalga boyuna ayarlanan DAD dedektörde (Agilent 1100 Seri, Almanya) yapıldı.

2.3.3.4. Geri alım ve metodun değerlendirilmesi

Karprofen için standart kalibrasyon eğrisi 0.5-50 µg/ml aralığında doğrusal olarak belirlendi (Şekil 2.3). İlaç konsantrasyonları ve pik alanları arasındaki korelasyon tam olarak tespit edildi ve korelasyon katsayısının 0.9997 olduğu gözlemlendi. Köpek plazmasında meloksikam için kullanılan metodun uygunluğu ve doğruluğu örnek analizlerine başlamadan önce gün içi ve günler arası varyasyonlarda değerlendirilerek kontrol edildi. Üzerine bilinen miktarlarda meloksikam ilave edilmiş boş plazmalardan geri alımlar, direkt standart solüsyonlarının injeksiyonlarını takiben oluşan piklerin alanları ile

karşılaştırılarak hesaplandı. Kromatografik prosedür ve ekstraksiyonun doğruluğu bilinen miktarlarda ilaç içeren boş plazmaların varyasyon katsayısı ile değerlendirildi. İlaç yoğunluğu bilinmeyen örnekler, analiz boyunca bilinen miktarda ilaç ilave edilmiş plazma örnekleri referans alınarak hesaplandı.

Karprofen'in belirleme limiti pikin alıkonulma zamanında ana çizgi gürültüsü ölçülüp standart ilave edilmiş boş plazmanın yüksek basınçlı sıvı kromatografide analizi ile tesbit edildi. Pikin çıkış zamanındaki ortalama ana çizgi gürültüsünün üç katı en küçük belirleme limiti olarak tanımlandı. Analizde en küçük miktar tayin limiti olarak belirleme limitinin 5 katı alındı ve bu değer 0.1 µg/ml olarak hesaplandı.



Şekil 2.3. Karprofen analizi için standart eğri

2.4. Farmakokinetik ve İstatiksel Analiz Bilgileri

Her bir hayvan için ilaç uygulamasını takiben elde edilen plazma yoğunluk-zaman değerleri WinNonlin yazılımına (Scientific Consulting Inc.) aktarıldı. Her hayvan için farmakokinetik parametreler “damar dışı uygulama” ve “bölmesiz model” kullanılarak analiz edildi. Doruk plazma yoğunluğu (Y_{doruk}) ve doruk plazma yoğunluğuna ulaşma zamanı (t_{doruk}) her hayvan için konsantrasyon-zaman eğrisinden belirlendi. Plazma

yoğunluk-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) ve ilk-moment eğrisi altında kalan alan (EMAA) doğrusal yamuk metoduna göre, ortalama kalış süresi (OKS):

$$\text{OKS} = \text{EAA} / \text{EMAA} \text{ formülüne göre}$$

Terminal yarı-ömür ($t_{1/2\lambda_z}$) ise aşağıdaki eşitliğe göre hesaplandı.

$$t_{1/2\lambda_z} = -\ln(2) / \lambda_z$$

Burada λ_z , plazma yoğunluk-zaman eğrisi terminal (logaritmik doğrusal) kısmının birinci derece oran sabitini temsil etmektedir.

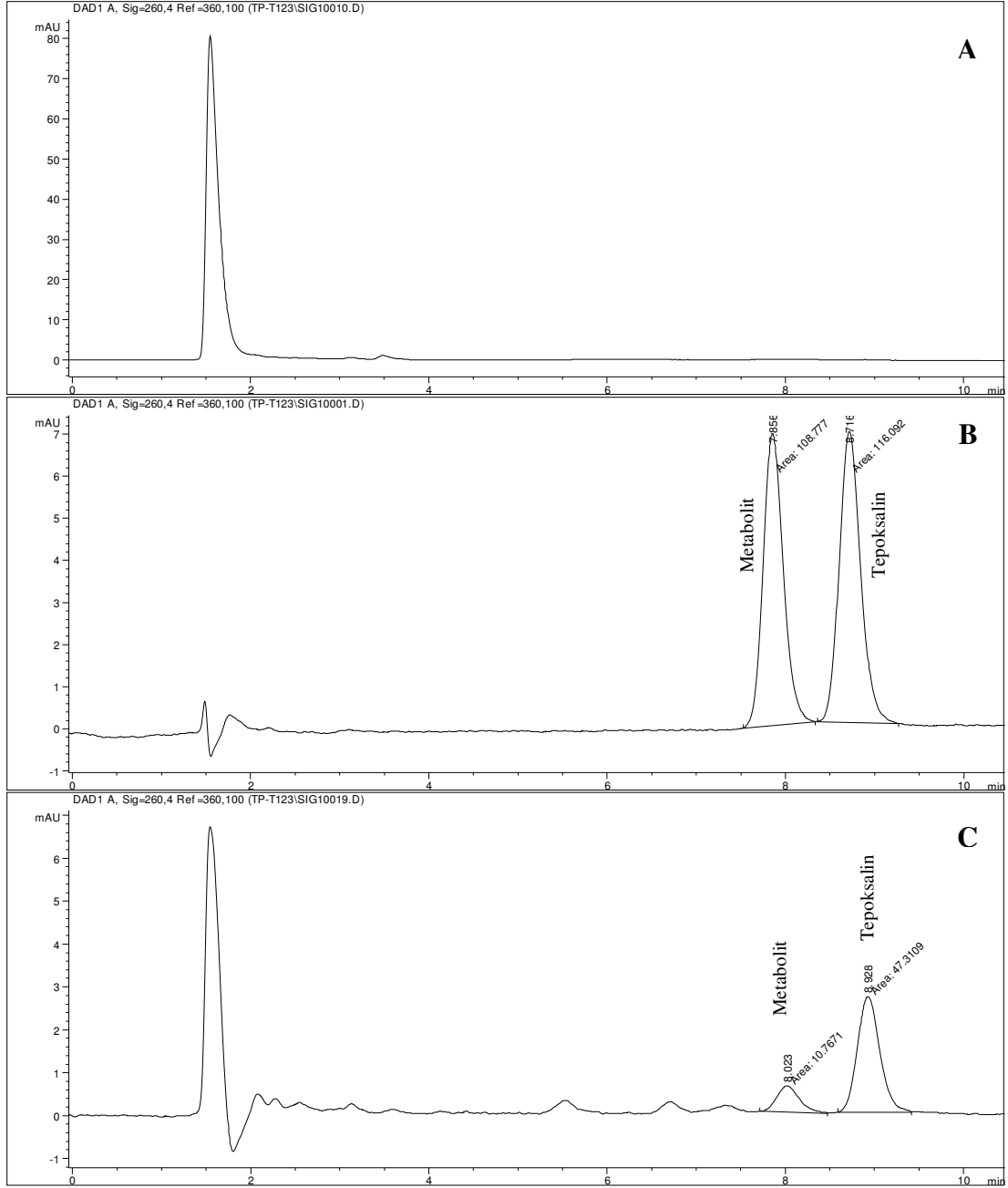
Farmakokinetik parametreler ortalama ($\pm$ SS) olarak rapor edildiler. Ortalama farmakokinetik parametreler istatistiksel olarak tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı (Minitab 1.2, Minitab Inc., ABD) ve $P < 0.05$ olduğu ortalama değerler istatistiksel olarak farklı kabul edildi.

3. BULGULAR

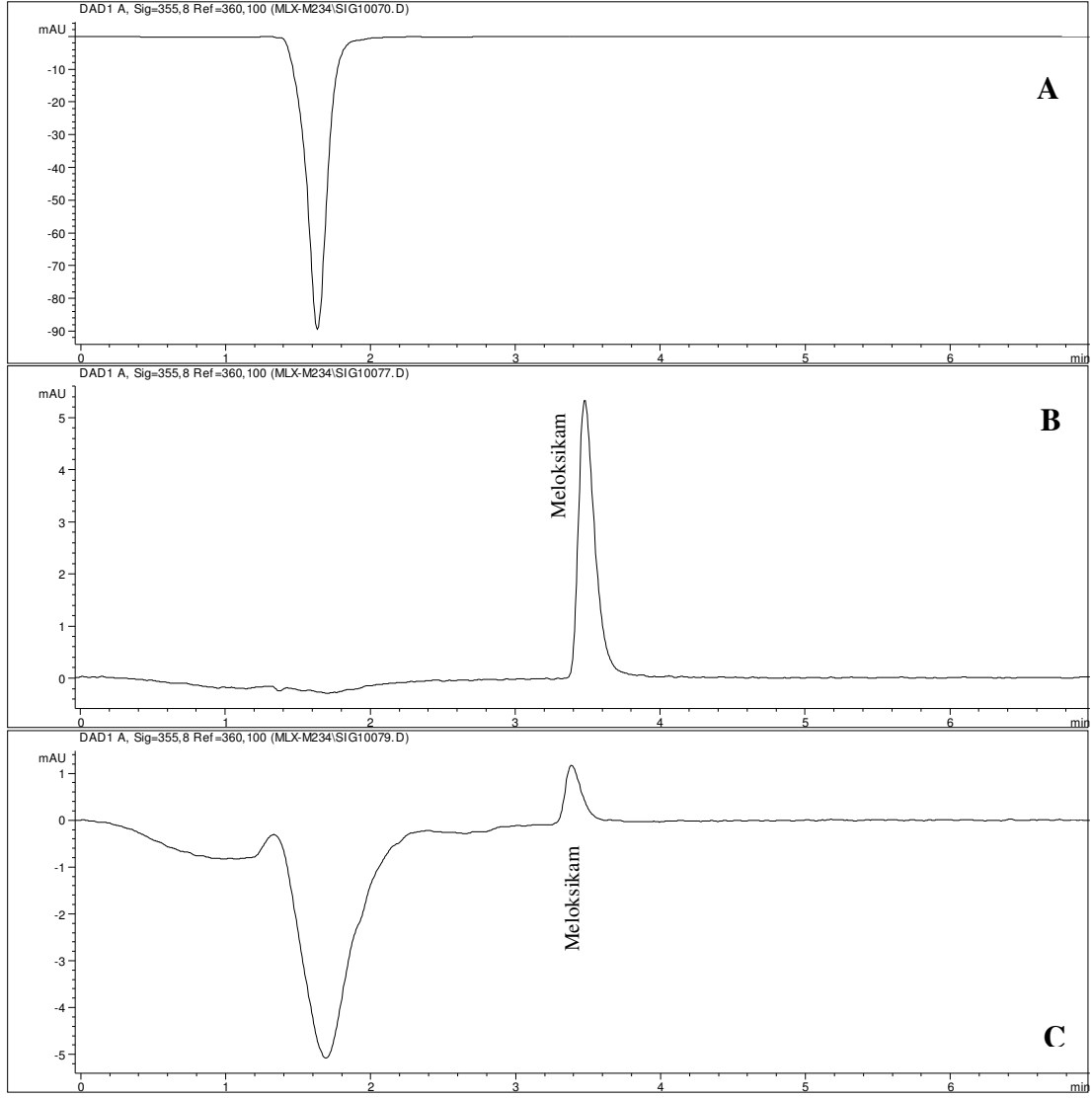
Çalışma süresince ilaç uygulanan hayvanlarda herhangi bir yan etki gözlenmedi. Tepoksalin, meloksikam ve karprofen'in ağız yolu uygulanmasını takiben ilaçlar plazmada 1. saat ile 96. saat arasında, tepoksalinin asit metaboliti ise 1. saat ile 16. saat arasında tespit edilebildi.

Analizler sonucunda tepoksalin, meloksikam ve karprofen için elde edilen ortalama geri alım oranları ve analizler arasındaki varyasyon katsayıları ek 1'de, ilaçların boş, 8. saat plazma örnekleri ile standartların kromatogramları şekil 3.1, 3.2 ve 3.3'de gösterilmiştir. Tepoksalin ana bileşiği ve metabolitinin pik çıkış süreleri sırasıyla 8.7 dakika ve 7.8 dakika, meloksikamın 3.5 dakika, karprofen'in ise 8.4 dakika olduğu tespit edildi. Ortalama ekstraksiyon geri alımları tepoksalin, asit metaboliti, meloksikam ve karprofen için sırasıyla % 67.64 (Varyasyon katsayısı = % 8.66), % 70.5 (Varyasyon katsayısı = % 4.45), % 68.07 (Varyasyon katsayısı = % 4.20) ve % 106 (Varyasyon katsayısı = % 4.43) olarak hesaplandı.

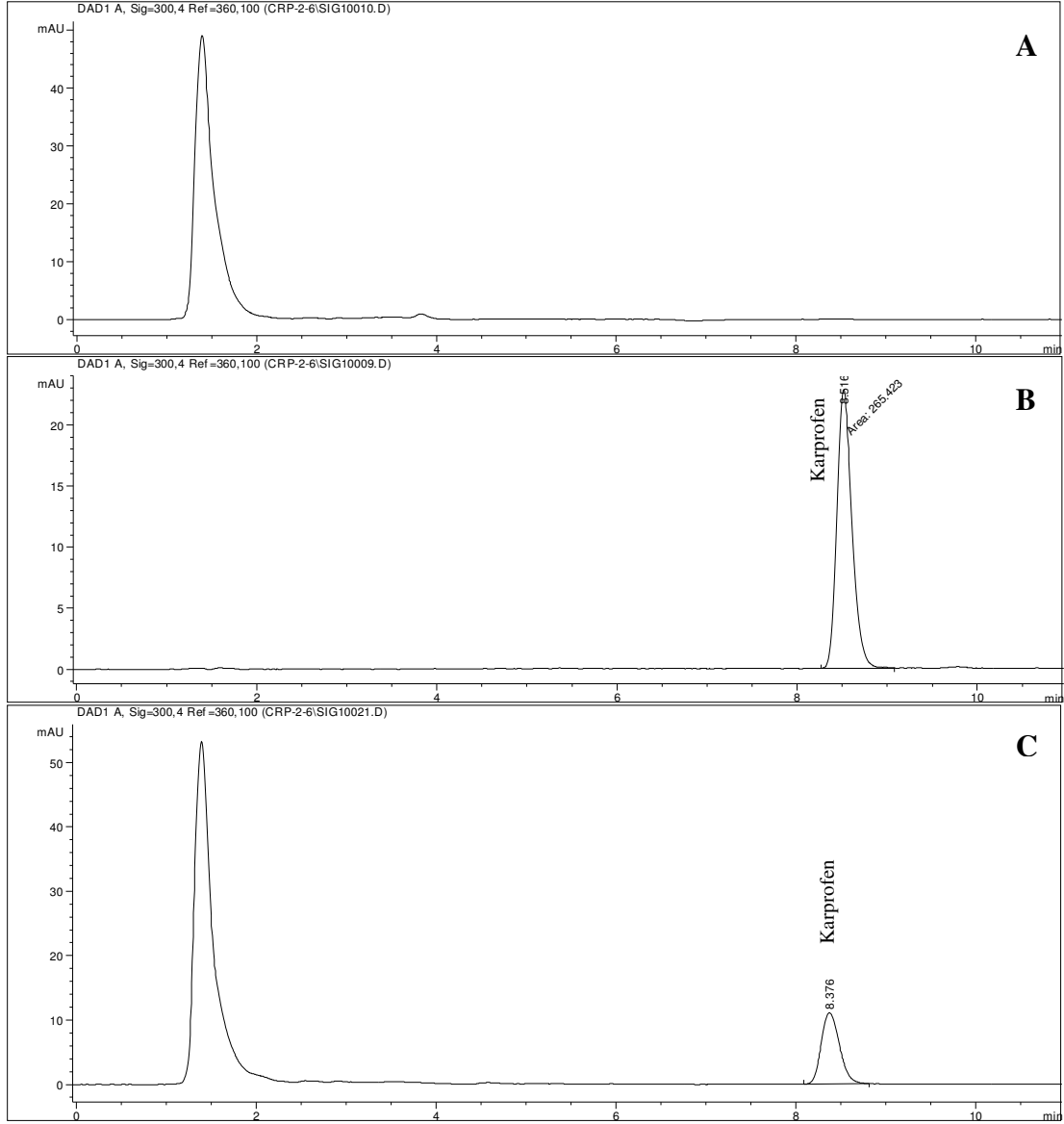
Her üç ilacın ağız yolu ile uygulanmasını takiben ortalama farmakokinetik parametreleri çizelge 3.1'de, ortalama plazma yoğunlukları çizelge 3.2'de, ortalama plazma yoğunluğu-zaman eğrileri bireysel ve karşılaştırmalı olarak şekil 3.4, 3.5, 3.6 ve 3.7'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Tepoksalin ana bileşiği ve asit metabolitinin HPLC’de analizinden elde edilen kromatogramlar (A: Boş plazma, B: Tepoksalin ve asit metabolitinin standardı, C: 8. saat örnekten elde edilen pik)



Şekil 3.2. Meloksikam ana bileşiğinin HPLC’de analizinden elde edilen kromatogramlar (A: Boş plazma, B: Meloksikam standartı, C: 8. saat örnekten elde edilen pik)



Şekil 3.3. Karprofen ana bileşiğinin HPLC’de analizinden elde edilen kromatogramlar (A: Boş plazma, B: Karprofen standartı, C: 8. saat örnekten elde edilen pik)

Çizelge 3.1. Köpeklere tepoksalin, meloksikam ve karprofenin ağız yolu ile 10 mg/kg, 0.2 mg/kg ve 2 mg/kg dozlarda uygulanmasını takiben ($\pm$ SS) ortalama farmakokinetik parametreleri

Kinetik parametreler	Tepoksalin	RWJ-20142 Tepoksalin Asit Metaboliti	Meloksikam	Karprofen
$t_{1/2\lambda z}$ (saat)	19.77 $\pm$ 9.9*	2.74 $\pm$ 1.89	37.91 $\pm$ 9.15**	17.02 $\pm$ 6.95
t_{doruk} (saat)	4.00 $\pm$ 2.97	2.67 $\pm$ 0.82	5.00 $\pm$ 1.41 [#]	2.20 $\pm$ 0.45
Y_{doruk} ($\mu\text{g/ml}$)	1.08 $\pm$ 0.75	0.43 $\pm$ 0.34	0.39 $\pm$ 0.13	13.10 $\pm$ 3.36
EAA ($\mu\text{g.s/ml}$)	16.98 $\pm$ 12.51	1.79 $\pm$ 1.39	17.99 $\pm$ 4.97	337.34 $\pm$ 152.59
EMAA ($\mu\text{g.s}^2/\text{ml}$)	550.73 $\pm$ 590.26	8.47 $\pm$ 6.92	1015.55 $\pm$ 416.75	9537.05 $\pm$ 6444.03
OKS (saat)	25.64 $\pm$ 12.21 ⁺	4.48 $\pm$ 1.03	56.03 $\pm$ 13.62 ⁺⁺	25.35 $\pm$ 10.15
EAA / Doz	1.87		89.95	168.67

* Tepoksalin istatistiksel olarak Meloksikamdan farklı (P < 0.05)

** Meloksikam istatistiksel olarak Karprofenden farklı (P < 0.05)

[#] Meloksikam istatistiksel olarak Karprofenden farklı (P < 0.05)

⁺ Tepoksalin istatistiksel olarak Meloksikamdan farklı (P < 0.05)

⁺⁺ Meloksikam istatistiksel olarak Karprofenden farklı (P < 0.05)

Y_{doruk} : doruk plazma yoğunluğu; t_{doruk} : doruk plazma yoğunluğuna ulaştığı zaman;

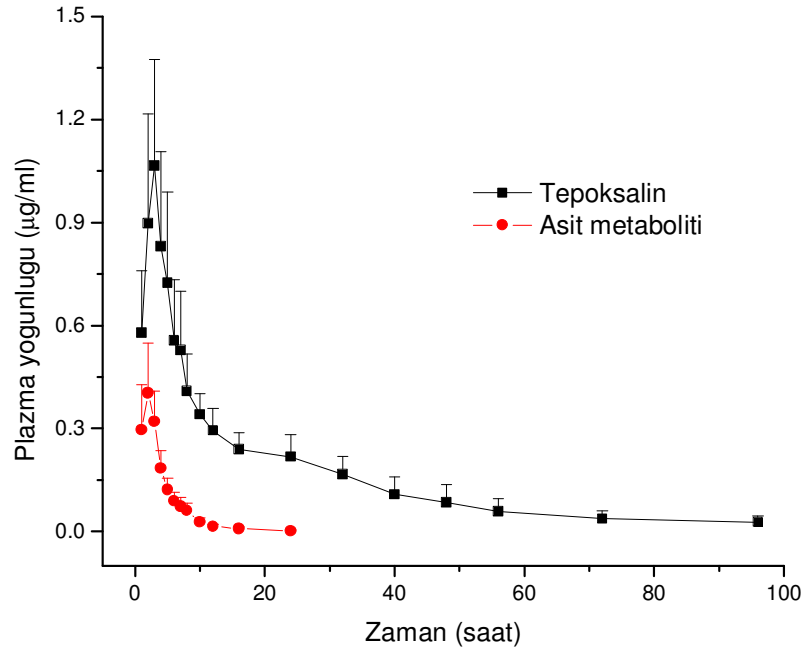
EAA: 0. zaman ile en son ölçülebilen plazma yoğunluk-zaman eğri altı alanı;

$t_{1/2\lambda z}$: terminal yarı ömür;

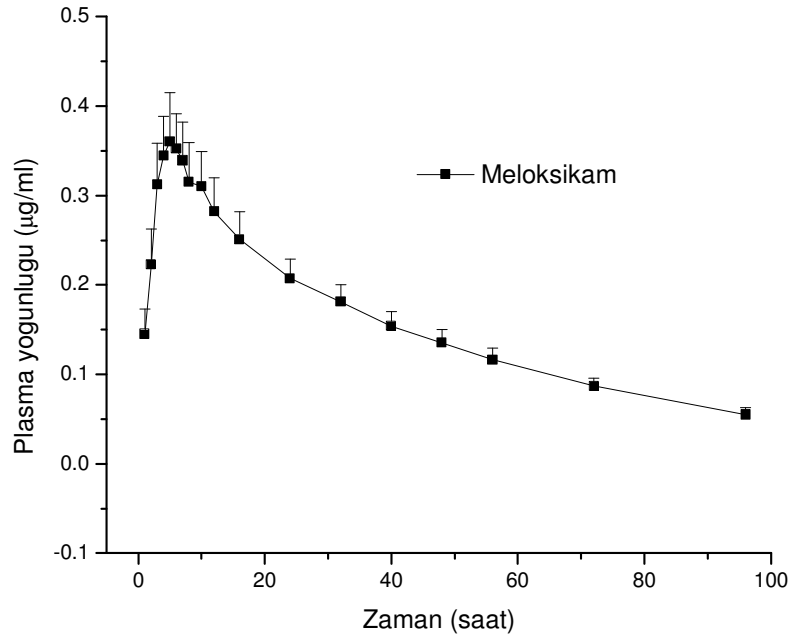
EMAA: İlk-moment eğrisi altında kalan alan; OKS: ortalama kalış süresi.

Çizelge 3.2. Köpeklerle ağız yolu ile uygulanan tepoksalin (10 mg/kg), meloksikam (0.2 mg/kg) ve karprofen (2 mg/kg) ortalama ($\pm$ SS) plazma yoğunlukları

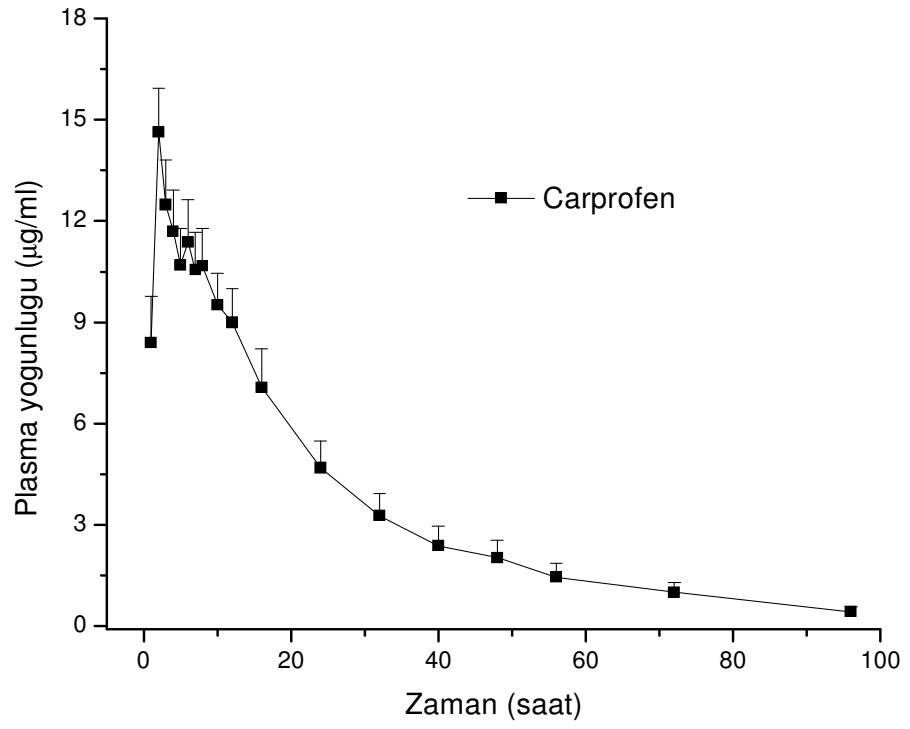
Zaman (saat)	Ortalama ($\pm$ SS)			
	Tepoksalin	RWJ-20142 Aktif Asit Metabolit	Meloksikam	Karprofen
0	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000	0,000 $\pm$ 0,000	0,000 $\pm$ 0,000
1	0,617 $\pm$ 0,484	0,228 $\pm$ 0,311	0,145 $\pm$ 0,080	8,388 $\pm$ 3,881
2	0,911 $\pm$ 0,873	0,320 $\pm$ 0,321	0,223 $\pm$ 0,109	14,631 $\pm$ 3,660
3	1,049 $\pm$ 0,851	0,284 $\pm$ 0,223	0,312 $\pm$ 0,131	12,476 $\pm$ 3,740
4	0,841 $\pm$ 0,759	0,175 $\pm$ 0,139	0,344 $\pm$ 0,125	11,686 $\pm$ 3,481
5	0,749 $\pm$ 0,722	0,120 $\pm$ 0,095	0,360 $\pm$ 0,154	10,688 $\pm$ 3,081
6	0,572 $\pm$ 0,482	0,087 $\pm$ 0,066	0,352 $\pm$ 0,110	11,364 $\pm$ 3,591
7	0,517 $\pm$ 0,469	0,067 $\pm$ 0,072	0,339 $\pm$ 0,122	10,545 $\pm$ 3,168
8	0,412 $\pm$ 0,294	0,050 $\pm$ 0,052	0,315 $\pm$ 0,123	10,670 $\pm$ 3,139
10	0,339 $\pm$ 0,167	0,022 $\pm$ 0,034	0,310 $\pm$ 0,111	9,511 $\pm$ 2,674
12	0,275 $\pm$ 0,167	0,009 $\pm$ 0,013	0,282 $\pm$ 0,108	8,982 $\pm$ 2,853
16	0,213 $\pm$ 0,112	0,004 $\pm$ 0,009	0,251 $\pm$ 0,089	7,069 $\pm$ 3,227
24	0,161 $\pm$ 0,075	0,000 $\pm$ 0,000	0,207 $\pm$ 0,062	4,687 $\pm$ 2,230
32	0,114 $\pm$ 0,054	0,000 $\pm$ 0,000	0,181 $\pm$ 0,055	3,269 $\pm$ 1,861
40	0,052 $\pm$ 0,050	0,000 $\pm$ 0,000	0,154 $\pm$ 0,046	2,374 $\pm$ 1,647
48	0,045 $\pm$ 0,084	0,000 $\pm$ 0,000	0,135 $\pm$ 0,042	2,027 $\pm$ 1,465
56	0,038 $\pm$ 0,084	0,000 $\pm$ 0,000	0,116 $\pm$ 0,037	1,446 $\pm$ 1,139
72	0,022 $\pm$ 0,049	0,000 $\pm$ 0,000	0,087 $\pm$ 0,027	0,995 $\pm$ 0,864
96	0,016 $\pm$ 0,035	0,000 $\pm$ 0,000	0,055 $\pm$ 0,021	0,420 $\pm$ 0,416



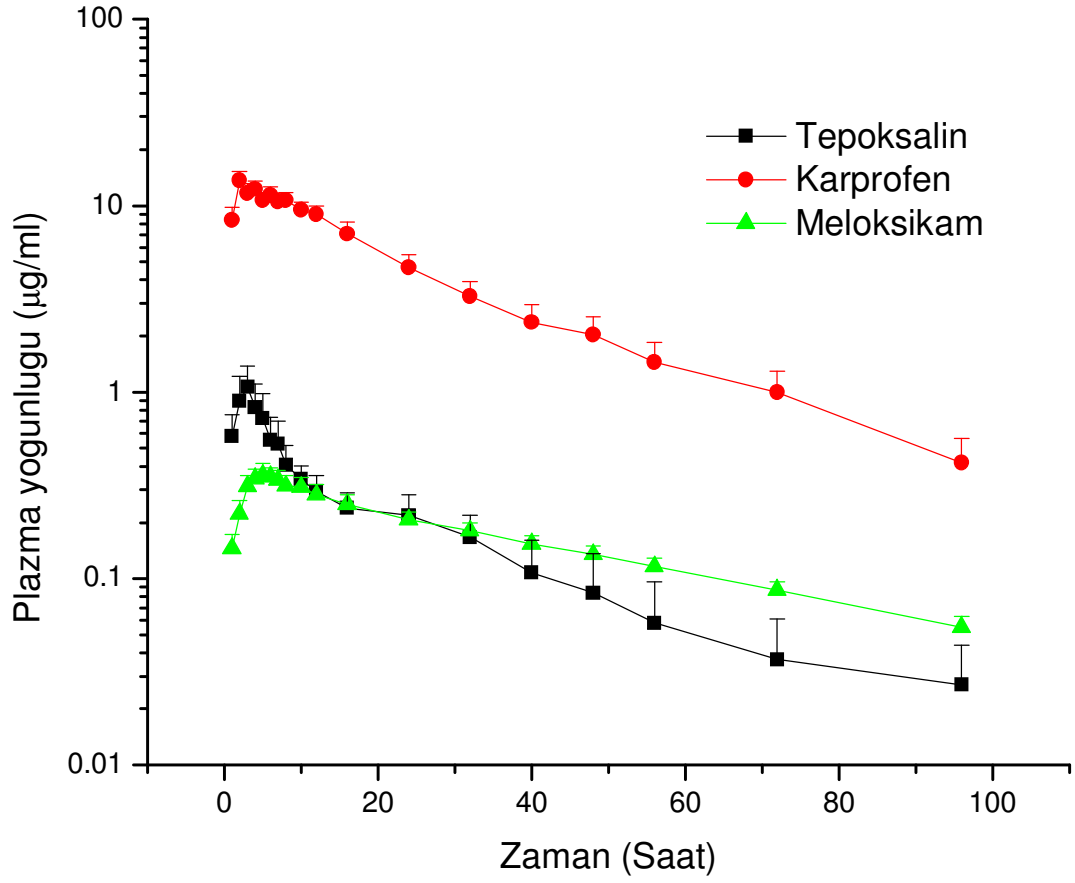
Şekil 3.4. Tepoksalinin, köpeklere ağız yolu ile 10 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrisi



Şekil 3.5. Meloksikamın, köpeklere ağız yolu ile 0.2 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrisi



Şekil 3.6. Karprofenin, köpeklere ağız yolu ile 2 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrisi



Şekil 3.7. Tepoksalin, Meloksikam ve Karprofenin, köpeklere ağız yolu ile 10, 0.2 ve 2 mg/kg dozlarda uygulanmalarını takiben logoritmik plazma yoğunluk-zaman eğrileri

Köpeklerle ağız yolu ile 10mg/kg, 0.2 mg/kg ve 2 mg/kg dozlarda tepoksalin, meloksikam ve karprofen uygulanmasını takiben karprofenin hem plazma doruk yoğunluğu ($13.10 \pm 3.36 \mu\text{g/ml}$) hem de eğri altı alanı ($337.34 \pm 152.59 \mu\text{g.s/ml}$) aynı yol ile uygulanan tepoksalin ($Y_{\text{doruk}}: 1.08 \pm 0.75 \mu\text{g/ml}$, $\text{EAA}: 16.98 \pm 12.51 \mu\text{g.s/ml}$) ve meloksikamdan ($Y_{\text{doruk}}: 0.39 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$, $\text{EAA}: 17.99 \pm 4.97 \mu\text{g.s/ml}$) daha yüksek ve geniş bulunmuştur. Doruk plazma yoğunluğuna ulaşma zamanının karprofende en kısa ($t_{\text{doruk}}: 2.20 \pm 0.45$ saat) meloksikamda ise en uzun ($t_{\text{doruk}}: 5.00 \pm 1.41$ saat) olduğu tespit edilmiştir ve meloksikamın doruk plazma yoğunluğuna ulaşma zamanı istatistiksel olarak karprofenden farklıdır ($P < 0.05$). Yarılanma ömrü ve ortalama kalış süresinin ise en uzun meloksikamda ($t_{1/2\lambda_z}: 37.91 \pm 9.15$ saat, $\text{OKS}: 56.03 \pm 13.62$ saat) en kısa ise karprofende olduğu ($t_{1/2\lambda_z}: 17.02 \pm 6.95$ saat, $\text{OKS}: 25.35 \pm 10.15$ saat) gözlemlenmiştir. Yarılanma ömrü ve ortalama kalış süresi tepoksalin ile meloksikam ve meloksikam ile karprofen arasında istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($P < 0.05$). Eğri atı alanının uygulanan doza oranı göreceli olarak biyoyararlanım hakkında fikir vermektedir. Dolayısıyla ilaçların ağız yolu ile uygulanmasını takiben biyoyararlanımın sırasıyla karprofen, meloksikam ve tepoksalin sırasını izleyerek azaldığı tespit edilmiştir.

4. TARTIŞMA

Köpeklerde tepoksalinin ağız yolu ile uygulanmasını takiben elde edilen plazma farmakokinetik profili aynı yol ile ilaç uygulanan tavşan ve tavuklardan farklılık göstermektedir. Pollock ve ark. (2008) tavşanlarda yapmış oldukları çalışmada, plazma doruk yoğunluğa ulaşma zamanını (t_{doruk}) 5.4 ± 1.6 saat, plazma doruk yoğunluğunu (Y_{doruk}) ise $0.2 \mu\text{g/ml}$ olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmada plazma doruk yoğunluğuna ulaşma zamanı 4.00 ± 2.97 saat, plazma doruk yoğunluğu ise $1.08 \pm 0.75 \mu\text{g/ml}$ olarak bulunmuştur. Plazma doruk yoğunluğundaki bu fark ilacın türler arasında farklılık göstermesinden kaynaklanabilir. Ayrıca köpeklerde midede bulunan gıdaların ilacın emilimini artırdığı gösterilmiştir (Homer ve ark. 2005). Çalışmada kullanılan deneme grubundaki hayvanlara kuru köpek maması verildikten sonra ilaç uygulanmıştır. Plazma doruk yoğunluğundaki farklılığın diğer bir nedeni de bu durum olabilir. Tavuklarda ise tepoksalinin oral biyoyararlanımı oldukça düşük bulunmuştur, 30 mg/kg gibi yüksek dozda ağız yolu ile uygulanmasına rağmen plazma konsantrasyonu belirleme limitinin altında tespit edilmiştir (De Boever ve ark. 2009).

Yağda çözülen ilaçların gastrointestinal kanaldan emilim ve biyoyararlanımlarını, ilaç formülasyonun çözülme ve dağılma oranı, bileşiğin yağda çözünürlüğü, gıdalar ile etkileşim, ilk geçiş etkisi gibi bir çok faktör etkilemektedir (Homer ve ark. 2005). Bu faktörlere bağlı olarak tepoksalinin ağız yolu ile uygulanmasını takiben grup içinde bulunan hayvanların bireysel farmakokinetik parametreleri arasında farklılıklar tespit edilmiştir. Homer ve arkadaşları da (2005) köpeklerde yapmış oldukları çalışmada aynı gruptaki hayvanların farmakokinetiklerinde farklılık olduğunu bulmuşlardır.

Tepoksalinin yarılanma ömrü gerek bu çalışma da ($t_{1/2} = 19.77 \pm 9.9$ saat) gerekse de Homer ve arkadaşlarının (2005) ($t_{1/2} = 16.59 \pm 21.78$ saat) köpeklerde yapmış olduğu

çalışmada, tavşan ($t_{1/2}=3.6$ saat) ve tavuklardan ($t_{1/2}=0.52\pm0.14$ saat) oldukça uzun bulunmuştur. Bu farklılığın sebebi ilacın dağılım hacmi, biyotransformasyonu ya da klirensinin hayvan türleri arasında farklılık göstermesinden olabilir. Tepoksalinin atılım yolu fare ve köpeklerde tanımlanmıştır. Köpeklerde büyük oranda dışkı, % 1 dolayında idrar yolu ile, farelerde ise % 30 oranında idrar yolu ile vücudu terk etmektedir (EMEA 2003)

Köpeklerle ağız yolu ile 0.2 mg/kg dozda meloksikam uygulamasını takiben elde edilen farmakokinetik parametreler (t_{doruk} : 5.00 ± 1.41 saat, Y_{doruk} : 0.39 ± 0.13 , EAA: 17.99 ± 4.97), Montoya ve arkadaşlarının (2004) aynı tür hayvanlara aynı dozda ilaç uygulamasını takiben tespit ettikleri farmakokinetik parametrelerden (t_{doruk} : 8.5 ± 1.91 saat, Y_{doruk} : 0.82 ± 0.29 , EAA: 14.61 ± 1.32) farklılık göstermektedir. Bunun sebebi kullanılan ilacın formülasyonundaki farklılıktan dolayı emilim oranının farklı olmasından yada ilaç uygulamadan önce hayvanlara yem verilmesinden olabilir. Türkiye’de köpeklerde ağız yolu ile uygulanabilecek meloksikam ticari preparatı bulunmamaktadır, bu sebeple çalışmada insanlarda kullanılan ticari tablet formülasyon (Melox Tablet, Nobel İlaç, İstanbul) tercih edilmiştir, Montoyo ve arkadaşları (2004) ise ilacın süspansiyon formunu kullanmışlardır. Benzer sonuçlar insanlarda da bulunmuştur; meloksikamın tek doz uygulanmasını takiben süspansiyon formunun kapsül formülasyona göre emiliminin daha hızlı ve plazma doruk yoğunluğunun ise daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Hanft ve ark. 2001).

Köpeklerde meloksikamın ağız yolu ile uygulanmasını takiben elde edilen plazma farmakokinetik profili aynı yol ile ilaç uygulanan akbaba, tavşan ve insanlardan farklılık göstermektedir. Tavşanlarda t_{doruk} 6.4 ± 0.8 saat, Y_{doruk} $0.1 \mu\text{g/ml}$, akbabada t_{doruk} 0.47 saat, Y_{doruk} $5.25 \mu\text{g/ml}$, insanda ise Y_{doruk} $1.12 \mu\text{g/ml}$ olarak tespit edilmiştir (Turner ve ark. 2006, Naidoo ve ark. 2008, Dasandi ve ark. 2002). Bu çalışmada plazma doruk yoğunluğuna ulaşma zamanı 5.00 ± 1.41 saat, plazma doruk yoğunluğu ise $0.39\pm0.13 \mu\text{g/ml}$ olarak bulunmuştur. Plazma doruk yoğunluğunda ve doruk yoğunluğa ulaşma zamanındaki bu farklılıklar hayvanların mide yapısı, beslenme şekli ya da ilacın formülasyonundan kaynaklanabilir.

Meloksikamın ağız yolu ile uygulanmasını takiben grup içinde bulunan hayvanların bireysel farmakokinetik parametreleri arasında da farklılıklar tespit edilmiştir. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte vücut ağırlığı, hayvanların parazit yükü,

beslenme, ırk, karaciğer ve böbrek hastalıkları gibi ilacın farmakokinetiğini etkileyen faktörler olabilir. Bu çalışmaya başlanmadan önce hayvanlar paraziter enfeksiyonlar özellikle karaciğer parazitleri yönünden incelenmemiştir. Ayrıca hayvanlara böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri de yapılmamıştır. Meloksikam karaciğerde metabolize edilmekte, vücudu idrar ve dışkı ile terk etmektedir (Baert ve Daker 2003).

Bu çalışmada köpeklere ağız yolu ile uygulanan karprofenin 50:50 rasemik karışımı kullanılmıştır ve bu karışım *in vivo* koşullarda kiral dönüşüm göstermemektedir (McKellar ve ark. 1994b). Köpeklerde karprofenin izomerlerinin farmakokinetiği oral ve damar içi uygulamayı takiben incelenmiştir. Rasemik karışım Beagle ırkı köpeklere ağız yolu ile uygulandığında R-izomerin (18 µg/ml) maksimum plazma yoğunluğu S-izomerden (14 µg/ml) daha yüksek bulunmuştur. Ancak transudat ve eksudatta her iki izomerin konsantrasyonunun benzer olduğu tespit edilmiştir. Damar içi uygulanmasını takiben ise R ve S izomer arasında dağılım hacmi ve klirensin farklı olduğu gözlemlenmiştir (Priymenko ve ark. 1998). Elde edilen bu farklılık S-izomerin karaciğer bağırsak sirkülasyonuna uğramasından olabilir. Bu çalışmada enantioselektif analitik metot tercih edilmemiştir. Çünkü ilacın R ve S izomeri arasındaki farmakodinamik farklılıklar henüz açıklığa kavuşturulmuş değildir. Ancak bu metodu kullanmanın en büyük dezavantajı ilacın plazma yarılanma ömrünün yüksek varyasyon göstermesidir (9.53 ile 24.60 saat arasında). Bu durum S-izomerin karaciğer bağırsak dolanımına maruz kalmasından olabilir.

Köpeklere karprofenin 2 mg/kg dozda ağız yolu ile uygulanmasını takiben elde edilen plazma doruk yoğunluğu (13.10±3.36 µg/ml), Clark ve arkadaşlarının (2003) tespit ettiğinden (16.90 µg/ml) daha düşük bulunmuştur. Bunun sebebi bu iki çalışmada ilacın farklı dozlarda kullanılmasından olabilir. İlacın uygulanmasını takiben aynı grupta bulunan hayvanların bireysel farmakokinetik parametrelerinde de farklılıklar tespit edilmiştir. Aynı şekilde Clark ve arkadaşları da (2003) bu farklılıkları bulmuşlardır.

Tepoksalin, meloksikam ve karprofen köpeklerde özellikle iskelet-kas sistemi yangıları ve ağrılarının tedavisinde yaygın kullanım alanı bulmaktadır. Bu ilaçların prospektüslerinde tavsiye edilen dozları farklı olduğu için farmakokinetik parametrelerinden sadece yarılanma ömrü ve plazma doruk yoğunluğuna ulaşma zamanları karşılaştırılmasının doğru olacağı düşünülmektedir. Aynı şekilde Montoya ve arkadaşları

da (2004) köpeklerle ağız yolu ile uygulanan ketoprofen ve meloksikamın farmakokinetiklerini karşılaştırdığında aynı parametreleri dikkate almışlardır.

Meloksikamın yarılanma ömrü karprofen ve tepoksalinden istatistiksel olarak oldukça uzun bulunmuştur ($P<0.05$). Bu durum meloksikamın hepatik klirensinin düşük olmasından kaynaklanabilir. Bu sebeple uzun süreli tedavi gerektiren durumlarda meloksikam, tepoksalin ve karprofene göre plazmada daha toksik konsantrasyonlara ulaşabilir. Karprofenin ise plazma doruk yoğunluğuna ulaşma zamanı oldukça kısa eğri altı alanı ise daha geniştir. Bu durum ilacın mideden emiliminin daha fazla olması ya da midede daha kolay parçalanmasının sonucu olarak oluşmuş olabilir.

İlaçların uygulanmasını takiben karprofen ve meloksikamın, ortalama plazma yoğunluğunu tepoksaline göre daha uzun sürede daha yüksek konsantrasyonlarda koruduğu tespit edilmiştir. Bu durum bu iki ilacın daha etkili olmasının yanında daha toksik olabileceğinin de bir göstergesi olabilir.

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların etkilerinin doğrudan plazma konsantrasyonları ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir (Euller-Ziegler ve ark. 2001, Busch ve ark. 1998). Lascelles ve arkadaşları (1998) operasyon öncesi karprofen uyguladıkları köpeklerde ilacın plazma doruk yoğunluğunun, operasyon sonrası ilaç uygulananlardan daha düşük ancak daha etkili olduğunu bulmuşlardır. Bütün bunlara rağmen karprofenin daha kısa sürede daha yüksek plazma konsantrasyonlarına ulaşması akut inflamatuvar bozuklukların tedavisinde daha yararlı olacağı anlamına gelebilir. Özellikle meloksikamın yarılanma ömrünün uzun olması akut olgularda büyük bir dezavantajdır. Eğer meloksikam diğer bazı nedenlerle tercih edilecekse, ilaç deri altı ya da kas içi uygulanmalıdır. Çünkü ağız yolu ile uygulamada ilacın etkisinin başlama zamanı oldukça uzundur.

5. SONUÇ

Bu çalışmada tepoksalin, meloksikam ve karprofen köpekler sırasıyla 10, 0.2 ve 2 mg/kg dozlarda ağız yolu ile uygulanmasını takiben 96 saat boyunca plazma dağılımları değerlendirildi. Bu amaçla 18 adet köpek ağırlıklarına göre her grupta 6 hayvan olacak şekilde 3 gruba (Grup I, II, III) ayrıldı. Kan örnekleri ilaç uygulamasından önce ve ilaç uygulamasını takiben 1. saat ile 96. saatler arasında farklı zamanlarda *vena cephalica antebrachii* (sephalik ven)'den heparinli tüplere alındı ve plazma örnekleri DAD dedektör kullanılarak yüksek basınçlı sıvı kromatografisinde (HPLC) analiz edildi.

Elde edilen sonuçlara göre karprofen hem plazma doruk yoğunluğu (13.10 ± 3.36 µg/ml) hem de eğri altı alanı (337.34 ± 152.59 µg.s/ml) aynı yol ile uygulanan tepoksalin ($Y_{\text{doruk}}: 1.08 \pm 0.75$ µg/ml, EAA: 16.98 ± 12.51 µg.s/ml) ve meloksikamdan ($Y_{\text{doruk}}: 0.39 \pm 0.13$ µg/ml, EAA: 17.99 ± 4.97 µg.s/ml) daha yüksek ve geniş bulunmuştur. Doruk plazma yoğunluğuna ulaşma zamanının karprofende en kısa ($t_{\text{doruk}}: 2.20 \pm 0.45$ saat) meloksikamda ise en uzun ($t_{\text{doruk}}: 5.00 \pm 1.41$ saat) olduğu tespit edilmiştir. Yarılanma ömrü ve ortalama kalış süresinin ise en uzun meloksikamda ($t_{1/2\lambda z}: 37.91 \pm 9.15$ saat, OKS: 56.03 ± 13.62 saat) en kısa ise karprofende olduğu ($t_{1/2\lambda z}: 17.02 \pm 6.95$ saat, OKS: 25.35 ± 10.15 saat) gözlemlenmiştir.

Bu değerlendirmeler ışığında köpeklerde oluşan akut yangısal reaksiyonların tedavisinde daha kısa sürede daha yüksek plazma doruk yoğunluğuna ulaştığı için öncelikle karprofen daha sonra tepoksalinin tercih edilebileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada tepoksalin, meloksikam ve karprofen ağız yolu ile uygulanmasını takiben köpeklerde klinik olarak herhangi bir yan etki görülmemiştir. Köpeklerde meydana gelen yangısal reaksiyonlarda bu üç ilaç da kullanılabilir. Ancak bu çalışma sonuçlarına göre karprofen en kısa sürede plazmada en yüksek yoğunluğa ulaşmaktadır.

ÖZET

Köpeklere Tepoksalin, Meloksikam ve Karprofenin Ağız Yolu İle Uygulanmasını Takiben Karşılaştırmalı Farmakokinetikleri

Bu çalışmada tepoksalin, meloksikam ve karprofenin köpeklere ağız yolu ile sırasıyla 10 mg/kg, 0.2 mg/kg ve 2 mg/kg dozda uygulanmasını takiben farmakokinetik profillerini belirleyerek karşılaştırmak amaçlandı.

Araştırmada deneme hayvan materyali olarak canlı ağırlıkları 15-20 kg arasında değişen, 2-5 yaşlı, karışık ırk toplam 18 sağlıklı köpek kullanıldı. Köpekler ortalama canlı ağırlıkları dengeli olacak şekilde, herbiri 6 hayvan (4 erkek, 2 dişi) içeren tepoksalin (Grup I), meloksikam (Grup II) ve karprofen (Grup III) olmak üzere üç gruba ayrılarak ayrı bölmelere konuldu. Gruplara ayrılan hayvanlardan grup I'dekilere 10 mg/kg dozda tepoksalin (TPX), grup II'dekilere 0.2 mg/kg dozda meloksikam (MLX), grup III'deki hayvanlara ise 2 mg/kg dozda karprofen (CRP) ağız yolu ile uygulandı. İlaç uygulamadan bir gün önce ve ilaç uygulamasını takiben 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 24, 32, 40, 48, 56, 72 ve 96. saatlerde *vena cephalica antebrachii* (sephalik ven)'den kan örnekleri (5ml) heparinli tüplere alındı.

Çalışma süresince ilaç uygulanan hayvanlarda herhangi bir yan etki gözlenmedi. Tepoksalin, meloksikam ve karprofenin ağız yolu uygulanmasını takiben ilaçlar plazmada 1. saat ile 96. saat arasında, tepoksalinin asit metaboliti ise 1. saat ile 16. saat arasında tespit edilebildi.

Sonuç olarak, tepoksalin, meloksikam ve karprofen ağız yolu ile uygulanmasını takiben karprofen absorpsiyonunun daha hızlı (tepoksalin için t_{doruk} : 4.00 ± 2.97 saat, meloksikam için t_{doruk} : 5.00 ± 1.41 saat, karprofen için t_{doruk} : 2.20 ± 0.45 saat), maksimum plazma yoğunluğunun daha yüksek (tepoksalin için Y_{doruk} : 13.10 ± 3.36 µg/ml, meloksikam için Y_{doruk} : 0.39 ± 0.13 µg/ml, karprofen için Y_{doruk} : 13.10 ± 3.36 µg/ml) ve eğri altı alanının (tepoksalin için EAA: 16.98 ± 12.51 µg.s/ml, meloksikam için EAA: 17.99 ± 4.97 µg.s/ml, karprofen için EAA: 337.34 ± 152.59 µg.s/ml) ise daha geniş olduğu saptandı. Ortalama kalış süresi (OKS) (tepoksalin için OKS: 25.64 ± 12.21 , meloksikam için OKS: 56.03 ± 13.62 , karprofen için OKS: 25.35 ± 10.15) ve yarılanma ömrü ($t_{1/2\lambda z}$) (tepoksalin için $t_{1/2\lambda z}$: 19.77 ± 9.9 , meloksikam için $t_{1/2\lambda z}$: 37.91 ± 9.15 , karprofen için $t_{1/2\lambda z}$: 17.02 ± 6.95) ise meloksikamda en uzun olarak belirlenmiştir.

Bu çalışmada köpeklerde yaygın olarak kullanılan nonsteroidal antiinflatuar ilaçlardan tepoksalin, meloksikam ve karprofen tavsiye edilen dozlarda ağız yolu ile uygulanmasını takiben farmakokinetik parametreleri karşılaştırıldı ve karprofen en kısa sürede plazmada en yüksek yoğunluğa ulaştığı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler; Tepoksalin, Meloksikam, Karprofen, Farmakokinetik, Köpek

SUMMARY

Comparative Plasma Dispositions of Tepoxalin, Meloxicam and Carprofen Following Oral Administration in Dogs

The aim of this study was to determine and compare the pharmacokinetic profiles of tepoxalin, meloxicam and carprofen after oral administration in dogs at doses of 10 mg/kg, 0.2 mg/kg and 2 mg/kg bodyweight, respectively.

A total of 18 cross-bred healthy dogs, 2-5 years old and weighing 15–20 kg was used in the study. The animals were allocated into three groups of six such that the mean weight of animals in each group was similar. In Group I tepoxalin (TPX) was given orally at a dose rate of 10mg/kg, in Group II meloxicam (MLX) was given orally at a dose rate of 0.2 mg/kg and in Group III carprofen (CRP) was given orally at a dose rate of 2 mg/kg. Heparinized blood samples (5ml) were collected from *vena cephalica antebrachii* one day prior to drug administration then at 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 24, 32, 40, 48, 56, 72 and 96 hours post-treatment.

No adverse response was observed for any of the treatments during the study. TPX, MLX and CRP were detected in plasma between 1 h and 96 h, with acid metabolite of tepoxalin was detected 1 h and 16 h after oral administration.

The results indicated that CRP produced a significantly higher maximum plasma concentration ($C_{\max}$: 13.10±3.36 µg/ml) with rapidly absorption ($t_{\max}$: 2.20±0.45 h) and larger area under the concentration vs. time curve (AUC: 337.34±152.59 µg.s/ml) as compared with MLX ($C_{\max}$: 0.39±0.13 µg/ml, $t_{\max}$: 5.00±1.41 h, AUC: 17.99±4.97 µg.s/ml) and TPX ($C_{\max}$: 13.10±3.36 µg/ml, $t_{\max}$: 4.00±2.97 h, AUC: 16.98±12.51 µg.s/ml)

following oral administration of each drugs. In the group that meloxicam was given, the mean residence time (MRT) (MRT: 25.64 ± 12.21 h for TPX; MRT: 56.03 ± 13.62 h for MLX; MRT: 25.35 ± 10.15 h for CRP) and the half life ($t_{1/2\lambda z}$) was significantly longer ($t_{1/2\lambda z}$: 19.77 ± 9.9 h for TPX; $t_{1/2\lambda z}$: 37.91 ± 9.15 h for MLX; $t_{1/2\lambda z}$: 17.02 ± 6.95 h for CRP).

In this study, regarding tepoxalin, meloxicam and carprofen, three of nonsteroidal antiinflammatory with common usages in dogs at recommended therapeutic doses, with oral administration were compared in pharmacokinetical parameters and as a result, carprofen was found significantly the highest in rate to reach the maximum concentration in plasma.

Key words; Tepoxalin, Meloxicam, Carprofen, Pharmacokinetics, Dog

KAYNAKLAR

Abacioğlu N (2000) *Allezi, Yangı, Pirezis ve Nonsteroidal Analjezik Antiinflatuvar İlaçlar*, Ed. A Bökesoy, İ Çakıcı, M Melli, Türk Farmakoloji Derneği, Ankara.

Adams HR (2001) *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 8nd Ed., Ames, Iowa State Universty Press.

Akpınar E (2003) Ratlarda oluşturulan deneysel inflamasyon modellerinde L-tipi kalsiyum kanal blokörlerinin etkileri, Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji AD, Danışman: Yrd. Doç. Dr. Günnur Özbakış Dengiz, Erzurum.

Anon (2006) *Zubrin Rapidly-Disintegrating Tablets (Tepoxalin)*. http://www.zubrinus.com/assets/zubrinus/package_insert.pdf. Erişim tarihi: 30.10.2006

Aranoff DM, Neilson EG (2001) *Antipyretics: Mechanisms of action and clinical use in fever suppression*, The American Journal of Medicine, 111, 304-315.

Armstrong S, Tricklebank P, Lake A, Frean S, Lees P (1999) *Pharmacokinetics of carprofen enantiomers in equine plasma and synovial fluid-a comparasion with ketoprofen*, J. Vet. Pharm. Ther., 22:196-201.

Aydın ON (2002) *Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış*, ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 3(2) : 37 - 48

Baert K, De Backer P. (2003) *Comperative pharmacokinetics of three non-steroidal anti-inflammatory drugs in five bird species*, Com. Bio. Phsy. Part C, 134:25-33.

Berenguer B, Alarcon De La Lastra C, Motilva V, La Casa C, Herrerias JM, Pozo D, Calero MJ (2004) *Effect of celecoxib on acid-challenged gastric mucosa of rats: Comparasion with metamizol and piroxicam*, Dig. Dis. Sci., 49:937-947.

Bertolini A, Ottani A, Sandrini, A (2001) *Dual acting anti-inflammatory drugs: reappraisal*, Pharmacol. Res., 44:437-450.

Bienvenu J (1995) *Exploration of cytokines in biological fluids*, CR Seances Soc Biol Fil, 189:545-555.

Bombardier C. (2002) *An evidence-based evaluation of the gastrointestinal safety of coxibs*. Am. J. Cardiol., 83:3-9.

Brideau C, Van Staden C, Chan CC (2001) *Invitro effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs and cats*, Am. J Vet Res., 62:1755-60.

Brooks, P (2000) *COX-2 inhibitors*, Australian Prescriber, 23 (2):30-32.

Bullock BL (1996) *Inflammation and repair*, Pathophysiology, Lippincott, 276-311, Newyork.

Busch U, Schmid, J, Heinzl, G, Schmaus, H, Baierl, J, Huber, C, Roth, W (1998) *Pharmacokinetics of meloxicam in animals and the relevance to human*, Drug Metabolism and Disposition, 26:576-584.

Cheng, Z, Nolan, A, Mckellar, QA (2002) *Anti-inflammatory effects carprofen, carprofen enantiomers and N^G-nitro-L-arginine methyl ester in sheep*, Am J Vet Res., 63: 782-788.

Clarla J, Serhan, CN (1995) *Aspirin triggers previously undescribed bioactive eicosanoids by human endothelial cell-leukocyte interactions*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Med. Sci., Boston, 92:9475-9479.

Clark TP, Chieffo C, Huhn JC, Nimz EL, Wang C, Boy MG. (2003) *The steady-state pharmacokinetics and bioequivalence of carprofen administered orally and subcutaneously in dogs*, J. Vet. Pharmacol. Ther., 26:187-92.

Curry SL, Cogar SM, Cook JL (2005) *Nonsteroidal antiinflammatory drugs: A review*, Journal of the American Animal Hospital Association, 41:298-309.

Dasandi B, Shivaprakash Saroj H, Bhat KM (2002) *LC determanition and pharmacokinetics of meloxicam*, J. Pharm. Bio. An., 28:999-1004.

De Boever S, Neirinckx E, Baert K, De Backer P, Croubels, S (2009) *Pharmacokinetics of tepoxalin and its active metabolite in broiler chickens*, Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 32 (1): 97-100.

Doig PA, Purbrick, KA, Hare, JE, McKeown, DB (2000) *Clinical efficacy and tolerance of meloxicam in dogs with chronic osteoarthritis*, Can. Vet. J., 41:296-300.

Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van De Putte LB, Lipsky PE (1998) *Cyclooxygenase in biology and disease*, FASEB J., 12:1063-1073.

EMEA (2003) *Scientific discussion*, CVMP/221/01-Rev.3,1-20.

Erer H, Kıran MM, Çiftçi MK (2000) *Veteriner Genel Patoloji*, Bahçivanlar Basım Sanayi A.Ş., Konya.

Euller-Ziegler L, Velicitat P, Bluhmki E, Turck D, Scheuerer S, Combe B (2001) *Meloxicam: a review of its pharmacokinetics, efficacy and tolerability following intramuscular administration*, Inflammation Research, 50:5-9.

Galbraith EA, Mckellar QA (1996) *Protein binding and in vitro serum thromboxane B₂ inhibition by flunixin meglumine and meclofenamic acid in the dog*, Research in Veterinary Science, 61:78-81.

Ganong WF (1994) *Enerji Dengesi, Metabolizma ve Beslenme*, Ganong Tıbbi Fizyoloji, Bariş Kitapevi, İstanbul.

Golden BD, Abramson SB (1999) *Selective cyclooxygenase-2 inhibitors*, Rheum. Dis. Clin. North Am., 25:359-378.

Guyton AC (1986) Textbook of medical physiology, Çevirenler N Gökhan, H Çavuşoğlu, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul

Güzeldemir E (1999) Ağrı ve Tedavisi, GATA Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD. Ders Notu.

Hanft G, Turck D, Scheuerer S, Sigmunt R (2001) *Meloxicam oral suspension: a treatment alternative to solid meloxicam formulation*, Inflammation Research, 50:35-37.

Haeggstrom JZ, Kull F, Rudberg PC, Tholander F, Thunnissen MM (2002) *Leukotriene A₄ hydrolase. Prostaglandins, Other Lipid Mediat*, 68:495-510.

Halıcı Z (2005) *Amlodipin, lasidipin ve nikardipinin intakt ve adrenalektomili sıçanlarda karrageninle oluşturulan inflamasyona etkileri*, Uzmanlık Tezi, Danışman: Doç. Dr. Halis Süleyman, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD., Erzurum.

Haris RC, Mjkanna JA, Akai Y, Jacobson HR, Dubois RN, Breyer MD (1994) *Cyclooxygenase-2 is associated with macula densa of rat kidney and increases with salt restriction*, J. Clin. Invest. 94:2504-10

Homer LM, Clarke CR, Weingarten AJ (2005) *Effect of dietary fat on oral bioavailability of tepoxalin in dogs*, J. Vet. Pharmacol. Therap., 28:287-91.

Insel PA (1990) *Analgesic-Antipyretics and Antiinflammatory Agents: Drugs Employed in the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Gout*, 8th Edition, Edt: Gilman, A.G., Rall, T.W., Nies, A.S. and Taylor, P., *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*, Pergamon Press, s. 638-681, New York.

Karol AM (2000) *Non-steroidal anti-inflammatory analgesics: Indications and Contraindications for pain management in dogs and cats*, Vet. Clin. North Am. Small Anim. Prac. 30:783-804.

Karol AM (2002) *Non-steroidal anti-inflammatory analgesics: a review of current practice*, Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, 12(2):89-97.

Kaya S (2006) *Narkotik Olmayan Ağrı Kesiciler*, S. Kaya, İ. Piriñçi ve A. Bilgili (eds.) *Veteriner Hekimliğinde Farmakoloji*, 4. baskı, 295-320, Medisan Yayınevi, Ankara.

Khan KN, Venturini CM, Bunch, RT, Brassard JA, Koki AT, Morris DL, Trump BF, Maziasz TJ, Alden CL (1998) *Interspecies differences in renal localization of cyclooxygenase isoforms: Implication in non-steroidal anti-inflammatory drug-related nephrotoxicity*, Toxicol. Pathol. 26:612-620.

Kirchner T, Aparicio B, Argentieri DC, Lau CY, Ritchie DM (1997) *Effect of tepoxalin, a dual inhibitor of cyclooxygenase/5-lipoxygenase, on events associated with NSAID-induced gastrointestinal inflammation*, Prostaglandins Leukot. Essent Fatty Acids, 56:417-423.

Kis B, Snipes JA, Busija, DW (2005) *Acetaminophen and the COX-3 Puzzle: Sorting out Facts, Fictions and Uncertainties*. JPET Fast Forward, 1-32.

Knight EV, Kimball JP, Keenan CM, Smith IL, Wong FA, Barrett DS, Dempster AM, Lieuallen WG, Panigrahi D, Powers WJ, Szot RJ (1996) *Preclinical toxicity evaluation of tepoxalin, a dual inhibitor of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase, in Sprague-Dawley rats and beagle dogs.* Fundamental and Applied Toxicology, 33:38-48.

Köküslü C (1996) *Genel Patoloji*, Medisan Yayınevi, Ankara.

Kumar V, Cotran RS, Robbins, SL (1992) *Basic Pathology*, 5. Baskı, WB. Saunders Company, Philadelphia, London.

Kuralay F, Çavdar Z (2006) *İnflamatuvar medyatörlere toplu bir bakış*, Genel Tıp Dergisi, 16(3):143-152.

Landoni MF, Lees P (1996) *Chirality: a major issue in veterinary pharmacology*, J. Vet. Pharmacol. Therp., 19:82-4.

Langston C (2004) *USP veterinary Pharmaceutical Information Monographs-Antiinflammatories.* J.Vet.Pharm.Therap., 27:1-112

Lascelles BDX, Butterworth SJ, Waterman AE (1994) *Postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and pethidin in dogs*, Vet. Rec., 134:187-191.

Lascelles BD, Cripps PJ, Jones A, Waterman-Pearson AE (1998) *Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy*, Vet Surg., 27(6):568-82.

Lascelles BDX, McFarland MJ (2005) *Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs*, Veterinary Therapeutics, 6:1-15.

Lees P, Mckellar QA, Ludwig B (1994) *Pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen in the horse*, Equine Vet. J., 26(3):203-8.

Lees P, Delatour P, Foster AP, Foot R, Baggot D (1996) *Evaluation of carprofen in calves using a tissue cage model of inflammation.* Br. Vet. Journal, 152(2):199-211.

Lees P, Landoni MF, Graudel J, Toutain PL (2004) *Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest*, J. Vet. Pharmacol. Therap., 27:479-490.

MacPhail CM, Lappin MR, Meyer DJ, Smith SG, Webster CR, Armstrong PJ (1998) *Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs*, JAVMA. 212:1895-1901.

Maleki N, Nayebi AM, Garjani A (2005) *Effects of central and peripheral depletion of serotonergic system on carrageenan-induced paw oedema*, Int Immunopharmacol, 5(12):1723-30.

Maslinsk D, Gajewski M (1998) *Some aspects of inflammatory process*, Folia. Neuropatholgy, 36(4):199-204

Mathews KA (2000) *Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics. Indications and contraindications for pain management in dogs and cats*, Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract., 30:783-804.

McClain RM, Hoar RM (1980) *Reproduction studies with carprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, in rats.* Toxicol Appl Pharmacol, 56(3):376-82.

McKellar QA, Lees P, Gettinby G (1994a) *Pharmacodynamics of tolftenamic acid in dogs. Evaluation of dose response relationships,* Europ J. Pharm, 253:191-200.

McKellar, QA, Delatour P, Lees P (1994b) *Stereospecific pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen in the dog,* J. Vet. Pharmacol. Therp., 17:447-54.

Melli M, Kayaalp SO (2002) *Non-Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar,* Editör: Kayaalp, S.O., *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji,* s. 960-994, 10. Baskı, Hacettepe, Ankara.

Montoya L, Ambros L, Kreil V, Bonafine R, Albarellos G, Hallu R, Soraci A (2004) *A pharmacokinetics comparison of meloxicam and ketoprofen following oral administration to healthy dogs,* Vet Res., 28(5):415-28.

Mizuno H, Sakamoto C, Matsuda K (1997) *Induction of cyclooxygenase-2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice,* Gastroenterology, 112:387-397.

Naidoo V, Wolter K, Cromarty AD, Bartels P, Bekker L, McGaw L, Taggart MA, Cuthbert R, Swan GE (2008) *The pharmacokinetics of meloxicam in vultures,* J. Vet. Phar. Therap., 31 (2):128-134.

Nemutlu E (2002) *Meloksikamın farmasötik preperatlardan UV spektrofotometresi ve kapiller elektroforez yöntemi ile analizi,* Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Analitik Kimya Programı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.

Noyan A (1998) *Canlılarda maddelerin taşınması, Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji,* Meteksan Yayınevi, Ankara

Pairet M, Engelhardt G (1996) *Distinct isoforms of cyclooxygenase: possible physiological and therapeutic implications,* Fund. Clin. Pharmacol, 10:1-15.

Papich MG (2000) *Pharmacologic considerations for opiate analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory drugs.* Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract., 30:815-837.

Paulson SK, Eagel L, Reitz B, Bolten S, Burton EG, Mazias TJ, Yan B, Schoenhard GL (1999) *Evidence for polymorphism in the canine metabolism of the cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib,* Drug Metabolism and Disposition, 27:1133-42.

Pirinçci İ (2007) *Serotonin ve antagonistleri,* Ed. S Kaya, *Veteriner Farmakoloji,* 4. Baskı, Medisan Yayınevi, 27-32, Ankara.

Pollock CG, Carpenter JW, Koch DE, Hunter RP (2008) *Single and multiple-dose pharmacokinetics of tepoxalin and its active metabolite after oral administration to rabbits (Oryctolagus cuniculus),* J. Vet. Pharm. Therp., 31(2):171-174.

Pyrimenko N, Garnier F, Ferre JP, Delatour P, Toutain PL (1998) *Enantioselectivity of the enterohepatic recycling of carprofen in the dog*, Drug Metab. Dispositon, 26(2), 170-6.

Ricketts AP, Lundy KM, Seibel SB (1998) Evaluation of selective inhibition of canin cyclooxygenase 1 and 2 by carprofen and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am. J. Vet. Res., 59 (11), 1441-2.

Rubio F, Seawall S, Pocelinko R, Debarbieri B, Benz W, Berger L, Morgan L, Pao J, Williams, T. H., Koechlin, B (1980) *Metabolism of carprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, in rats, dogs, and humans*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 69, 11, 1245 – 1253, Abstract.

Saper CB, Breder CD (1994) *The neurologic basis of fever*, N Engl J Med., 330:1880–1886.

Shukla M, Singh G, Sindhura BG, Telang AG, Rao GS, Malik JK (2007) *Comperative plasma pharmacokinetics of meloxicam in sheep and goats following intravenous administration*, Com. Bio. Phys., Part C, 145:528-532.

Simmons ET AL (2002) *Analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in modified canine whool blood assays*. In 8. International Veterinary Emergency and Critical Care Symposium, Texas.

Smith WL, Bell TG (1978) *Immunohistochemical localization of prostaglandin-forming cyclooxygenase in renal cortex*. Am. J. Physiol. 235:451-457.

Spangler RS (1996) *Cyclooxygenase 1 and 2 in rheumatic disease: implications for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy*. Semin Arthritis Rheum. 26:435-446.

Streppa HK, Jones CJ, Budsberg SC. (2002) *Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs in canin blood*. Am.J.Vet.Res., 62:1755-60.

Taylor M, Reide P (2001) *Mosby's Crach Course Farmakoloji*, H.S. Örer (çev.), Güneş Kitabevi: Ankara.

Thomson RG (1978) *General Veterinary Pathology*, W.B. Saunders Company, Philedelphia, London, Toronto.

Turner PV, Chen CH, Taylor WM (2006) *Pharmacokinetics of meloxicam in rabbits after single and repeat oral dosing*, Comperative Medicine, 56(1):63-67.

Vane JR, Botting RM (1995) *New insights into mode of action of antiinflammatory drugs*, Inflamm. Res., 44:1-10.

Velpandian T, Jaiswal J, Bhardwaj KR, Gupta, SK (2000) *Development and validation of a new high performance liquid chromatographic estimation method of meloxicam in biological samples*, J. Chrom. B., 738, 431-436.

Wallace JL, Mcknight W, Reuter BK, Vergnolle N. (2000) *NSAID-induced gastrik damage in rats:requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2*. Gastroenterology. 119:706-714.

Wallace JM (2003) *Pharm profile: meloxicam*. Compend Contin Educ Pract., 15:64-65.

Welsh EM, Nolan AM, Reid J (1997) *Beneficial effects of administering carprofen before surgery in dogs*. Vet. Rec., 141:251-3.

Wright JM (2002) *The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs*. CMAJ. 167: 1131-1137.

Yılmaz B (2000) *Fizyoloji*, Feryal Matbaacılık, Ankara

EKLER

EK-1

Tepoksalin, meloksikam ve karprofenin plazmadan sıvı-sıvı faz yöntemi ile ekstraksiyonlarını takiben geri alım ve varyasyon katsayıları.

	İlave edilen yoğunluk (µg/ml)	Geri alım (%)	Varyasyon katsayısı (%)
Tepoksalin	0.05	66.21 (n=4)	9,16
	0.1	63.21 (n=4)	11,10
	0.25	68.29 (n=4)	11,36
	0.5	71.74 (n=4)	4,17
	1	68.80 (n=4)	8,94
Ortalama		67.65 (n=20)	8,95
Tepoksalin Asit Metabolit	0.05	85.60 (n=4)	8.10
	0.1	77.13 (n=4)	6.41
	0.25	65.18 (n=4)	12.34
	0.5	67.54 (n=4)	7.52
	1	59.47 (n=4)	9.14
Ortalama		70,98 (n=20)	8,70
Karprofen	0.1	105,28 (n=4)	12,35
	0.2	95,93 (n=4)	4,68
	1.0	111,35 (n=4)	6,12
	2.0	110,58 (n=4)	4,34
	10.0	126,75 (n=4)	4,66
Ortalama		109,98 (n=20)	6,43
Meloksikam	0.05	51,68 (n=4)	1.73
	0.1	69,05 (n=4)	1.15
	0.5	66.93 (n=4)	2.71
	1	64.99 (n=4)	4.23
	5	71.96 (n=4)	12.36
Ortalama		64.92 (n=20)	4.43

EK-2

Tepoksalinin köpeklere ağız yolu ile 10 mg/kg dozda uygulanmasını takiben plazma yoğunlukları (n:6)

Zaman (saat)	T1	T2	T3	T4	T5	T6	Ortalama	SS
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
1	0,391	0,206	0,433	1,349	0,854	0,243	0,579	0,442
2	0,824	0,511	0,487	2,392	0,968	0,198	0,897	0,781
3	1,146	1,074	0,571	2,450	0,935	0,216	1,065	0,763
4	0,773	0,767	0,456	2,132	0,689	0,162	0,830	0,679
5	0,600	0,696	0,324	1,982	0,590	0,153	0,724	0,648
6	0,475	0,641	0,240	1,353	0,502	0,126	0,556	0,433
7	0,580	0,529	0,181	1,305	0,426	0,144	0,528	0,420
8	0,393	0,430	0,160	0,890	0,399	0,180	0,409	0,263
10	0,351	0,352	0,130	0,585	0,372	0,257	0,341	0,150
12	0,388	0,197	0,102	0,531	0,344	0,198	0,294	0,157
16	0,372	0,183	0,080	0,342	0,316	0,144	0,239	0,120
24	0,501	0,168	0,058	0,220	0,242	0,116	0,218	0,154
32	0,404	0,119	0,037	0,194	0,161	0,086	0,167	0,129
40	0,332	0,056	0,012	0,186	0,065	0,000	0,108	0,128
48	0,309	0,030	0,000	0,163	0,000	0,000	0,084	0,127
56	0,218	0,000	0,000	0,127	0,000	0,000	0,058	0,094
72	0,114	0,000	0,000	0,109	0,000	0,000	0,037	0,058
96	0,082	0,000	0,000	0,079	0,000	0,000	0,027	0,042

EK-3

Meloksikamın köpeklere ağız yolu ile 0.2 mg/kg dozda uygulanmasını takiben plazma yoğunlukları (n:6)

Zaman (saat)	M1	M2	M3	M4	M5	M6	Ortalama	SS
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
1	0,277	0,166	0,061	0,064	0,147	0,158	0,145	0,080
2	0,408	0,238	0,159	0,079	0,223	0,228	0,223	0,109
3	0,490	0,277	0,411	0,120	0,335	0,238	0,312	0,131
4	0,430	0,287	0,528	0,206	0,386	0,228	0,344	0,125
5	0,530	0,208	0,523	0,262	0,437	0,201	0,360	0,154
6	0,447	0,311	0,481	0,232	0,415	0,228	0,352	0,110
7	0,439	0,253	0,464	0,238	0,446	0,196	0,339	0,122
8	0,396	0,267	0,455	0,216	0,411	0,146	0,315	0,123
10	0,386	0,222	0,453	0,205	0,388	0,206	0,310	0,111
12	0,372	0,238	0,424	0,196	0,319	0,142	0,282	0,108
16	0,291	0,240	0,392	0,155	0,268	0,160	0,251	0,089
24	0,272	0,222	0,280	0,143	0,194	0,133	0,207	0,062
32	0,224	0,218	0,247	0,136	0,149	0,114	0,181	0,055
40	0,205	0,198	0,181	0,134	0,112	0,096	0,154	0,046
48	0,191	0,176	0,131	0,120	0,107	0,082	0,135	0,042
56	0,166	0,152	0,103	0,113	0,091	0,069	0,116	0,037
72	0,125	0,104	0,086	0,092	0,060	0,055	0,087	0,027
96	0,092	0,048	0,052	0,055	0,042	0,041	0,055	0,021

EK-4

Karprofen'in köpeklere ağız yolu ile 2 mg/kg dozda uygulanmasını takiben plazma yoğunlukları (n:6)

Zaman (saat)	K1	K2	K4	K5	K6	Ortalama	SS
0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000
1	10,95	7,71	7,24	13,10	2,938	8,388	3,881
2	12,80	Ö.A	12,25	18,85	Ö.A	14,631	3,660
3	11,99	10,83	11,61	18,86	9,087	12,476	3,740
4	10,20	10,25	10,78	17,85	9,351	11,686	3,481
5	8,72	9,62	10,04	16,12	8,945	10,688	3,081
6	9,25	9,51	11,41	17,57	9,087	11,364	3,591
7	8,19	8,81	9,80	16,07	9,859	10,545	3,168
8	8,98	8,20	9,93	16,11	10,117	10,670	3,139
10	7,92	7,99	7,93	14,12	9,589	9,511	2,674
12	8,29	7,03	6,65	13,76	9,172	8,982	2,853
16	7,26	3,25	4,78	11,49	8,569	7,069	3,227
24	5,19	2,82	2,47	8,03	4,929	4,687	2,230
32	3,66	1,50	1,17	5,18	4,845	3,269	1,861
40	2,87	0,68	0,58	4,00	3,741	2,374	1,647
48	2,66	0,48	0,42	3,40	3,181	2,027	1,465
56	1,69	0,28	0,25	2,72	2,288	1,446	1,139
72	1,46	0,08	0,11	2,01	1,316	0,995	0,864
96	0,82	0,00	0,00	0,85	0,437	0,420	0,416

Ö.A.: Örnek alınamadı

EK-5

Tepoksalinin köpeklere ağız yolu ile 10 mg/kg dozda uygulanmasını takiben bireysel farmakokinetik parametreleri (n:6)

Kinetik Parametreler	T1	T2	T3	T4	T5	T6	MEAN	SE
T_{1/2λz} (h)	23,22	11,98	11,46	37,84	18,95	15,18	19,77	4,04
T_{max} (h)	3,00	3,00	3,00	3,00	2,00	10,00	4,00	1,21
C_{max} (µg/ml)	1,15	1,07	0,57	2,45	0,97	0,26	1,08	0,31
AUC (µg.h/ml)	30,47	10,84	4,98	34,46	14,50	6,64	16,98	5,11
AUMC (µg.h²/ml)	1265,25	175,67	58,88	1347,05	289,97	167,56	550,73	240,92
MRT_{last} (h)	41,52	16,20	11,81	39,09	20,00	25,23	25,64	4,98

EK-6

Meloksikamın köpeklere ağız yolu ile 0.2 mg/kg dozda uygulanmasını takiben bireysel farmakokinetik parametreleri (n:6)

Kinetik Parametreler	M1	M2	M3	M4	M5	M6	Ortalama	SE
$T_{1/2\lambda_z}$ (h)	47,20	37,88	26,25	48,77	29,06	38,30	37,91	3,73
T_{max} (h)	5,00	6,00	4,00	5,00	7,00	3,00	5,00	0,58
C_{max} (µg/ml)	0,53	0,31	0,53	0,26	0,45	0,24	0,39	0,05
AUC (µg.h/ml)	26,25	18,35	20,10	16,28	15,40	11,58	17,99	2,03
AUMC (µg.h ² /ml)	1740,44	978,34	821,69	1236,16	651,97	664,70	1015,55	170,10
MRT_{last} (h)	66,31	53,30	40,88	75,92	42,34	57,40	56,03	5,56

EK-7

Karprofen'in köpeklere ağız yolu ile 2 mg/kg dozda uygulanmasını takiben bireysel farmakokinetik parametreleri (n:6)

Kinetik Parametreler	C1	C2	C4	C5	C6	MEAN	STDEV	SEM
T _{1/2α} (h)	24,60	9,72	9,53	20,38	20,88	17,02	6,95	2,84
T _{max} (h)	2,00	2,00	2,00	3,00	2,00	2,20	0,45	0,18
C _{max} (µg/ml)	12,80	11,23	12,25	18,86	10,34	13,10	3,36	1,37
AUC (µg.h/ml)	373,31	185,79	195,03	553,95	378,64	337,34	152,59	62,28
AUMC (µg.h ² /ml)	13414,87	2751,89	2754,62	16839,46	11924,41	9537,05	6444,03	2630,22
MRT _{last} (h)	35,94	14,81	14,12	30,40	31,49	25,35	10,15	4,14

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Aydın'da doğdu. İlkokulu Malatya'da, ortaokul ve liseyi İzmir'de tamamladı. 1998 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ni kazandı. 2003 yılında mezun olduktan sonra aynı yıl Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Programına başladı. 2004 yılında aynı Anabilim Dalında araştırma görevlisi kadrosuna atandı. 2005 yılında Yüksek Lisans eğitimini başarıyla tamamladıktan sonra aynı yıl Doktora Eğitimine başlamaya hak kazandı. 2009 yılı Ocak ayında Kurumlararası Yatay Geçiş yolu ile Tarım ve Köyişleri Bakanlığı, Denizli İl Tarım Müdürlüğü, Beyağaç İlçe Tarım Müdürlüğüne Veteriner Hekim olarak atandı. Halen aynı kurumda İlçe Tarım Müdürü olarak görevine devam etmektedir. Evli ve bir çocuk babasıdır.

TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışmamda ilgi, yardım ve hoşgörüsünü eksik etmeyen danışmanım Prof. Dr. Ferda AKAR'a, benimle tecrübelerini paylaşan ve her konuda yardımını gördüğüm Doç. Dr. Cengiz GÖKBULUT'a, Anabilim Dalı diğer öğretim üyeleri Yrd. Doç. Dr. Selim SEKKİN ve Yrd. Doç. Dr. Cavit KUM'a, manevi desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen değerli arkadaşım Araş. Gör. Dr. Murat BOYACIOĞLU'na, çalışmanın özellikle deneysel aşamasında yardımlarını esirgemeyen Araş. Gör. Dilek AKŞİT ve stajer öğrenci arkadaşlarım Çağrı TEMİZ ile Tolga GÜLER'e, analiz aşamasında bize kapılarını açan ADÜ. Bilimsel Araştırma ve Uygulama Merkezi (ADÜ-BİLTEM) müdürü Doç. Dr. Serhan SAKARYA ve ekibine, sonsuz destek ve anlayışlarından dolayı teşekkür ederim. Özellikle tezimin yazım aşamasında bana kolaylık sağlayan Beyağaç İlçe Tarım Müdürlüğünde bulunan yeni mesai arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Beni bugünlere getiren aileme, eşim Uzm. Dr. Şeniz KARADEMİR ve biricik kızım Ş. Bengisu KARADEMİR'e sabır ve özverilerinden dolayı teşekkür ederim.