



RESEARCH ARTICLE

Koyunlarda diklofenak sodyum ve meloksikamın tekrarlı uygulanmasının koagülasyon parametreleri üzerine etkisi

Ramazan Yıldız^{1*}, Orhan Çorum², Orkun Atik³, Duygu Durna Çorum², Merve İder⁴, Mahmut Ok⁴, Kamil Üney⁵

¹Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye

²Kastamonu Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Kastamonu, Türkiye

³Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

⁴Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

⁵Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Geliş:08.06.2018, Kabul: 17.09.2018

*ramazanyildiz@mehmetakif.edu.tr

Effect of repeated administration of diclofenac sodium and meloxicam on coagulation parameters in sheep

Eurasian J Vet Sci, 2018, 34, 4, 290-293

DOI: 10.15312/EurasianJVetSci.2018.213

Öz

Amaç: Bu çalışmada koyunlara diklofenak sodyum ve meloksikam uygulamasının koagülasyon parametreleri üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Araştırmada Akkaraman ırkı, sağlıklı 12 adet koyun kullanıldı. Koyunlar her grupta 6 adet olacak şekilde rastgele diklofenak sodyum (DS) ve meloksikam (MS) olmak üzere iki gruba ayrıldı. DS grubundaki koyunlara 2.5 mg/kg dozda diklofenak sodyum, MS grubundaki koyunlara ise 0.5 mg/kg dozda meloksikam kas içi yolla günde bir defa 3 gün boyunca uygulandı. Kan örnekleri ilaç uygulamasından önce (0. saat) ve ilk ilaç uygulamasını takiben 72. saatte alındı. Plazma fibrinojen, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APPT), protrombin zamanı (PT), D-dimer ve trombosit (PLT) seviyeleri ölçüldü.

Bulgular: Çalışma süresince her iki gruptaki hayvanların klinik muayene bulgularında herhangi bir farklılık gözlenmedi. DS ve MS grubunun 0. saat ile 72. saat örnekleri karşılaştırıldığında fibrinojen, APTT, PT, D-dimer ve PLT sonuçlarında istatistiksel ($P > 0.05$) bir farklılık görülmedi.

Öneri: Koyunlara üç gün süre ile diklofenak sodyum ve meloksikam uygulamasının koagülasyon parametreleri üzerinde belirgin etkisinin olmadığı ifade edilebilir.

Anahtar kelimeler: Koyun, diklofenak sodyum, meloksikam, koagülasyon

Abstract

Aim: The aim of this study is to determine the effects of diclofenac sodium and meloxicam administrations on coagulation parameters in sheep.

Materials and Methods: This study was carried out on 12 Akkaraman healthy sheep and they were divided into two groups as the diclofenac sodium group (DS) and meloxicam group (MS), equally. In the DS group, diclofenac sodium (2.5 mg / kg) and in MS group, meloxicam (0.5 mg / kg) was administered intramuscularly once daily for 3 days. Blood samples were taken before the drug administration (0 h) and at 72 hours following administration. The plasma fibrinogen, activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), D-dimer and platelet count (PLT) levels were determined at 0 and 72 hours.

Results: During the study, there was no difference in the clinical examination findings of the groups. No statistically differences ($P > 0.05$) were found in fibrinogen, APTT, PT, D-dimer, and PLT parameters in the DS and MS groups at 0 and 72 hours.

Conclusion: It may be stated that administrations of diclofenac sodium and meloxicam for 3 days in sheep may not cause any change in the coagulation parameters.

Keywords: Sheep, diclofenac sodium, meloxicam, coagulation





Giriş

Non-steroidal antiinflatuar ilaç (NSAİİ)'lar analjezik, antipiretik ve antiinflatuar etkilerinden dolayı veteriner sahada yaygın olarak kullanılmaktadır. Koyunlarda kastrasyon, topallık, mastitis, foot-root, vaginal prolaps ve laparoskopi gibi ağırlı durumlarda NSAİİ'ların kullanımı önerilmektedir. NSAİİ'lar etkilerini siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe edip prostaglandin sentezini engelleyerek gösterirler. Meloksikam analjezik, antipiretik ve antiinflatuar etkileri sayesinde koyunlarda kullanımı onaylanmış oksikam türevi NSAİİ'tır (Lizarraga ve Chambers 2012). Meloksikam, özellikle COX-2 enzimi olmak üzere COX-1 enzimini de inhibe eder (Gates ve ark 2005). Diklofenak sodyum, sığır ve domuzlarda kullanımı onaylanmış asetik asit grubu NSAİİ'tır (EMA 2003). Romatoid artrit, osteoartrit, ankilozan spondilit, kas-iskelet sistemi ağrı ve yangıları, postoperatif ağrılar ve gözdeki yangısal durumlarda kullanımı önerilir (EMA 2003). Diklofenak sodyum sığırlarda pnömonide kullanılmaktadır ve vücut ısısının normal düzeyine getirilmesinde flunixin meglumin'den daha etkili bulunmuştur (Güzel ve ark 2010). NSAİİ'lar yaygın olarak kullanılsa da gastrointestinal sistemde kanama yapma gibi riskleri nedeni ile kullanımları kısıtlanmaktadır. Bu durum sistemik pıhtılaşma üzerindeki olumsuz etkileri sonucunda trombositlerde kalitatif (tromboksan sentezinin azalması veya metabolik ürünlerin artması ile ilişkili) anormalliklerin şekillenmesinden kaynaklanmaktadır (Knodel 1992). NSAİİ'lar tarafından COX-2 enziminin seçici olarak inhibisyonunun tromboksan ve prostasiklin arasındaki fizyolojik dengeyi bozarak ateroskleroz, trombogenez ve kardiyovasküler komplikasyon riskini artırabileceği belirtilmiştir. Ayrıca COX enziminin inhibisyonu, mitokondriyal oksidatif fosforilasyonu (OXPHOS) engelleyen ve reaktif oksijen türlerinin üretimini artıran araşidonik asit düzeyini artırabilir. Selektif COX-2 inhibitörleri ve meloksikam dahil birçok NSAİİ, doğrudan OXPHOS'u ayırıştırır veya inhibe eder. Yapılan çalışmalarda meloksikamın tromboembolik komplikasyon riski diklofenaktan düşük olmasına rağmen naproksen ve piroksikam ile benzer olduğu bulunmuştur (Singh ve ark 2004).

Normal hemostaz damar duvarı, trombosit işlevi, pıhtılaşma yolu ve pıhtı inhibisyonu/lizis gibi başlıca bileşenler ile kavramsallaştırılır. Bu bileşenler kanamanın uzamasını ve tromboz gelişimini önlemek amacıyla birlikte çalışırlar (Turgut 2000, Ok ve ark 2015). Pıhtılaşma bozukluklarının tespitinde yaygın olarak kullanılan parametreler trombosit sayısı (PLT), protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT), fibrinojen ve D-dimer seviyesinin ölçümüdür. Trombosit sayısı normal iken kanama zamanının uzun olması trombosit fonksiyonlarında bir problemi gösterir (Herring ve McMichael 2012). PT intrinsik ve ortak yolda yer alan faktör-II, faktör-VII, faktör-X, protrombin ve fibrinojenin eksikliklerinin saptanması ve K vitamini antagonisti tedavisinin takibinde kullanılırken (Guyton ve Hall 2007), APTT pıhtılaşmanın intrinsik ve ortak yolunu değerlendirmede kullanılan bir testtir (Herring ve McMichael 2012). Akut faz reaksiyon ürünlerinden biri olan

fibrinojen konsantrasyonu hemodinamik fonksiyon bozuklukları başta olmak üzere birçok enfeksiyon durumunda değişiklik gösterir. Fibrinojen bozuklukları doğuştan ya da sonradan meydana gelebildiği gibi yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğu (DIC), sepsis, kan kaybı ya da tüketimi sonucunda da görülebilir (Herring ve McMichael 2012, Ok ve ark 2015). D-dimer fibrin pıhtılarına özgü bir yıkım ürünüdür ve fibrin birikimine duyarlı ve güvenilir bir ölçüm birimidir. En çok DIC'li hastalarda koagülatif bozukluğun takibinde kullanılır (Herring ve McMichael 2012, Noyan 2012). Koyunlarda DIC oluşma riski yüksek olan bazı hastalık durumlarında (sepsis, babesiosis, theleriosis, pneumo-enterit vs) inflamasyonun önlenmesi ve antipiretik ajan olarak (Radostits ve ark 2007) yaygın kullanılan NSAİİ'ların koagülasyon parametreleri üzerine etkileri bilinmemektedir.

Bu çalışmanın amacı koyunlara diklofenak sodyum (2.5 mg/kg) ve meloksikamın (0.5 mg/kg) kas içi yolla günde bir defa 3 gün boyunca uygulanmasının koagülasyon parametreleri üzerine etkisini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Hayvan materyali

Araştırma, genel klinik muayene ile sağlıklı oldukları belirlenmiş, uygulama öncesi son iki aylık sürede herhangi bir ilaç uygulaması yapılmamış Akkaraman ırkı, 1-2 yaş, 40-60 kg ağırlığında, 12 adet koyun üzerinde gerçekleştirildi. Araştırmada kullanılacak hayvanlar çalışma süresince çiftlikteki diğer hayvanlardan ayrı bir bölmede tutuldu. Koyunlar kiloları ve yaşlarına uygun olarak günde iki defa (sabah 07:00 akşam 19:00) konsantre yem ile beslendi. Ayrıca kuru yonca otu ve su ad libitum olarak verildi. Hayvanlar üzerindeki tüm prosedür S.Ü. Veteriner Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı tarafından onaylandı.

Deney grupları ve ilaç uygulamaları

Hayvanlar her grupta 6 adet koyun olacak şekilde rastgele diklofenak sodyum (DS) ve meloksikam (MS) olmak üzere iki eşit gruba ayrıldı. DS grubundaki koyunlara 2.5 mg/kg dozda diklofenak sodyum (Diklovet enj. çöz., Vetaş, Türkiye) ve MS grubundaki koyunlara 0.5 mg/kg dozda meloksikam (Maxicam enj. çöz., Sanovel, Türkiye) kas içi (semitendinosus ve semimembranosus kasları arasındaki bölgeye) yolla günde bir defa 3 gün boyunca uygulandı. Kan örnekleri ilaç uygulamasından önce (0. saat) ve ilk ilaç uygulamasını takiben 72. saatte V. jugularis'ten 3'er mL olacak şekilde EDTA'lı ve sitratlı tüplere alındı. Ayrıca çalışma süresince hayvanlar klinik olarak gözlemlendi.

Koagülometrik analizler ve hemogram ölçümü

Sitratlı tüplere alınan kan örneklerinden fibrinojen (OWZG G15), PT (B4212 G40), APPT (B4218 G1) ve D-dimer (OPBP G03) düzeyleri Sysmex CA 1500 cihazında (Siemens, A-7799, Almanya) koagülometrik yöntemle ölçüldü. EDTA'lı tüplere alı-

nan kan örneklerinden ise PLT değeri kan hücre sayım cihazında (BC-2800 Auto Hematology Analyzer, Mindray Bio-Medical Electronics, Shenzen, China) ölçüldü.

İstatiksel analizler

Araştırmada elde edilen veriler paired-t test ile değerlendirildi. Sonuçlar ortalama ve standart hata (SH) olarak sunuldu (SPSS 22.0). $P < 0.05$ değeri istatistiki açıdan önem sınırı kabul edildi.

Bulgular

DS ve MS grubundaki hayvanların klinik gözlemi esnasında ve mukozal muayenelerinde herhangi bir farklılık gözlenmedi. Yapılan çalışmada koyunlara üç gün boyunca diklofenak sodyum ve meloksikam uygulaması sonrası koagülasyon faktörlerinden PT, APTT ve fibrinojen düzeyleri MS ve DS grupları için sırasıyla Şekil 1 ve Şekil 2'de, D-dimer ve PLT sonuçları ise Tablo 1'de sunuldu. Hem DS hem de MS grubunun 0. saat ve ilaç uygulama sonrası 72. saat sonuçları karşılaştırıldığında fibrinojen, PT, APTT, D-dimer ve PLT sonuçlarında istatistiksel bir farklılık görülmedi ($P > 0.05$).

Tartışma

Yapılan çalışmada koyunlarda diklofenak sodyum ve meloksikam uygulamasının koagülasyon parametreleri üzerine etkisi ilk defa ortaya konuldu ve bu parametreler üzerinde herhangi bir değişiklik yapıldığı tespit edildi. Hemostatik fonksiyondaki değişimlerin belirlenmesinde bazı parametrelerin rutin klinik kullanımı mevcuttur. Kandaki trombosit sayısı hayvanlarda hemostatik fonksiyon anormalliğinin tespitinde kullanılır (Turgut

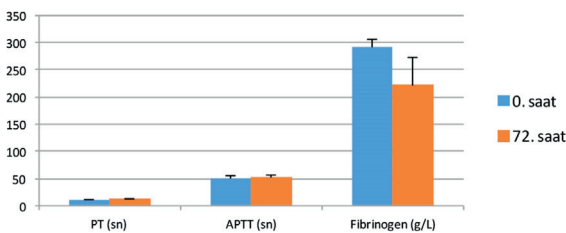
2000, Ok ve ark 2015). Fibrinojen ise pıhtı oluşumu için gerekli bir substrattır ve yaygın intravasküler koagülasyona sahip hayvanlarda görülebilmekte ve düşük fibrinojen düzeyi kan pıhtılaşmasını bozabilmektedir. D-dimer konsantrasyonunun yaygın fibrinoliz ile damar içi koagülasyon ve koagülopatiler de dahil olmak üzere tromboembolik hastalıkların değerlendirilmesinde FDP'den (fibrinojen artık ürünü) çok daha yararlı olduğu rapor edilmiştir. Hayvanlarda PT ve APTT ölçümü ise pıhtılaşma bozuklukları, travma ve sepsise bağlı DIC'in izlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Radostits ve ark 2007, Herring ve McMichael 2012).

Yapılan çalışmada MS ve DS grubunun 0. saat ve uygulama sonrası 72. saat sonuçları karşılaştırıldığında fibrinojen, PLT, PT, APTT ve D-dimer sonuçlarında istatistiksel bir farklılık görülmedi (Tablo 1, Şekil 1, Şekil 2). Bazı NSAİİ'ler COX enzimini inhibe ettikleri için trombosit fonksiyonunu etkileyebilir (Parkhutik ve ark 2012). Bu durum ruminantlarda yaygın olarak kullanılan meloksikam ve diklofenak sodyum ile ilgili ortaya konulmamıştır. Endotel hücrelerinden oluşan dolaşım sistemi boyunca kan damarlarının intima yüzeyi trombozlara dirençli bir yüzey sağlayarak kan akışkanlığını sürdürür. Endotel hücrelerinin antikoagulan faktörleri arasında, araziidonik asit metabolizmasının bir eikosanoid ürünü olan prostasiklin ve endotelden üretilen bir gevşetici faktör bileşeni olan nitrik oksit bulunmaktadır. Prostatiklin ve nitrik oksit, düz kas hücrelerinde vazodilatasyona neden olur ve trombosit temasını en aza indirir (Schafer 1995). Trombositlerde araziidonik asitten sentezlenen tromboksan A2 ise güçlü bir trombosit aktivatörü ve vazokonstriktördür. Prostatiklin, nitrik oksit ve tromboksan A2 arasındaki denge trombosit-damar duvar etkileşimleri, kan akışkanlığı ve hemostaz durumunun önemli belirleyici unsurudur (FitzGerald 1983,

Tablo 1. Koyunlara diklofenak sodyum (2.5 mg/kg/günde bir/3 gün) ve meloksikam (0.5 mg/kg/günde bir/3 gün) uygulamasının D-dimer ve trombosit (PLT) üzerine etkisi (ortalama \pm SH)

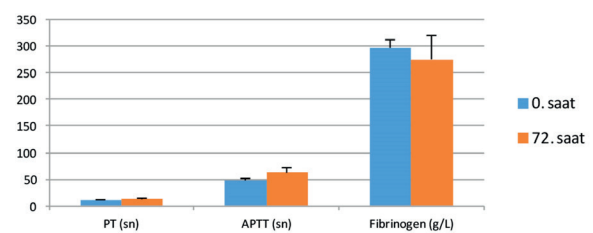
Parametreler	Gruplar	0. saat	72. saat	P değeri
D-dimer (mg/L)	MS	0.45 \pm 0.03	0.48 \pm 0.21	0.905
	DS	0.35 \pm 0.03	0.34 \pm 0.05	0.841
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	MS	265 \pm 54.7	316 \pm 45.9	0.171
	DS	341 \pm 65.1	313 \pm 83.1	0.797

Meloksikam



Şekil 1. Koyunlara meloksikam (0.5 mg/kg/günde bir/3 gün) uygulamasının PT (protrombin zamanı), APTT (aktive parsiyel tromboplastin zamanı) ve fibrinojen düzeyleri üzerine etkisi (ortalama \pm SH)

Diklofenak Sodyum



Şekil 2. Koyunlara diklofenak sodyum (2.5 mg/kg/günde bir/3 gün) uygulamasının PT (protrombin zamanı), APTT (aktive parsiyel tromboplastin zamanı) ve fibrinojen düzeyleri üzerine etkisi (ortalama \pm SH)



Nowak ve FitzGerald 1989, Hechtman ve ark 1991). Ponilerde meloksikam ve ketoprofen uygulamasının fibrinojen, PLT, PT ve APTT değerlerinde herhangi bir farklılık oluşturmadığı ve hematolojik ve koagulatif parametrelere etkisinin olmadığı rapor edilmiştir (Pozzobon ve ark 2009). İnsanlarda ise ketoprofen uygulanan grupta daha düşük trombosit agregasyonu kaydedildiği ve hastalardan birinde postoperatif intrakranial hematoma geliştiği bildirilmiştir. Aynı araştırmada ketoprofenin kanama riskini artırabileceği ve subaraknoid hemorajili (SAH) hastalarda hipoagregabilite durumuna neden olabileceği bildirilmiştir (Parkhutik ve ark 2012). Rinder ve ark (2002) insanlarda meloksikamın geleneksel dozlarda veya önerilen maksimum dozun iki katı dozda verildiğinde kanama süresi, trombosit agregasyonu, PT ve APTT değerleri üzerine önemli etkisinin olmadığı, diklofenak uygulamasının ise trombosit fonksiyonunu bir saat içinde bozduğu ve intra-operatif olarak verildiğinde kan kaybı riski olanlarda dikkat edilmesi gerektiği bildirilmiştir (Power ve ark 1990).

Öneriler

Sonuç olarak koyunlara diklofenak sodyum ve meloksikamın üç gün süre ile tekrarlı uygulanmasının koagülasyon parametreleri üzerine önemli bir etkisinin olmadığı ifade edilebilir. Ancak, NSAİİ'lerin özellikle koagülasyon bozukluğuna neden olan hastalık durumlarında veya diğer hastalık koşullarında normal, yüksek doz ve uzun süreli kullanımının hemostatik disfonksiyon parametreleri üzerine etkisinin araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- EMA 2003. EMA/MRL/885/03. Erişim tarihi 2 Mayıs 2018.
- FitzGerald GA, Brash AR, Oates JA, Pedersen AK, 1983. Endogenous prostacyclin biosynthesis and platelet function during selective inhibition of thromboxane synthase in man. *J Clin Invest*, 72, 1336-1343.
- Gates BJ, Nguyen TT, Setter SM, Davies NM, 2005. Meloxicam: a reappraisal of pharmacokinetics, efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother*, 12, 2117-2140.
- Guyton AC, Hall JE, 2007. Hemostaz ve Kan Pıhtılaşması, In: *Tıbbi Fizyoloji, Çeviri Ed; Çavuşoğlu H, Çağlayan Yeğen B, Onbirinci Baskı, Nobel Kitap Evi, İstanbul, Türkiye*, pp; 419-429.
- Guzel M, Karakurum MC, Durgut R, Mamak N, 2011. Clinical efficacy of diclofenac sodium and flunixin meglumine as adjuncts to antibacterial treatment of respiratory disease of calves. *Aust Vet J*, 88, 236-239.
- Hechtman DH, Kroll MH, Gimbrone MA Jr, Schafer AI, 1991. Platelet interaction with vascular smooth muscle in

- synthesis of prostacyclin. *Am J Physiol*, 260, 1544-1551.
- Herring J, McMichael M, 2012. Diagnostic approaches to small animal bleeding disorders. *Top Companion Anim Med*, 27, 73-80.
- Knodel LC, 1992. NSAID adverse effects and interactions: Who is at risk? *Am Pharm*, 32, 39-47.
- Lizarraga I, Chambers JP, 2012. Use of analgesic drugs for pain management in sheep. *N Z Vet J*, 60, 87-94.
- Nowak J, FitzGerald GA, 1989. Redirection of prostaglandin endoperoxide metabolism at the platelet-vascular interface in man. *J Clin Invest*, 83, 380-385.
- Noyan T, 2012. Klinik Tanı ve Laboratuvar Pratiğinde D-dimer Testi, *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 10, 35-40.
- Ok M, Er C, Yıldız R, Çöl R, Aydoğdu U, Şen İ, Güzelbekteş H, 2015. Evaluation of acute phase proteins, some cytokines and hemostatic parameters in dogs with sepsis. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 21, 761-766.
- Parkhutik V, Lago A, Tembl JI, Rubio C, Fuset MP, Vallés J, Santos MT, Moscardo A, 2012. Influence of COX-inhibiting analgesics on the platelet function of patients with subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 21, 755-759.
- Power I, Chambers WA, Greer IA, Ramage D, Simon E, 1990. Platelet function after intramuscular diclofenac. *Anaesthesia*, 45, 916-919.
- Pozzobon R, Brass KE, Rubin MIB, De La Corte FD, Paniz C, Soccia RM, Azevedo MS, Milanello ER, Silva GB, 2009. Meloxicam and ketoprofen did not alter coagulation and haematological parameters of healthy ponies. *Proceedings of the 11th International Congress of World Equine Veterinary Association, Guarujá, SP, Brazil*.
- Radostits OM, Gay CC, Blood DC, Hinchcliff KW, 2007. Diseases of the hemolymphatic and immune systems, In: *Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses*, Ed; Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, Constable PD, 10th edition, Elsevier, USA, pp; 439-459.
- Rinder HM, Tracey JB, Souhrada M, Wang C, Gagnier RP, Wood CC, 2002. Effects of meloxicam on platelet function in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Pharmacol*, 42, 881-886.
- Schafer AI, 1995. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. *J Clin Pharmacol*, 35, 209-219.
- Singh G, Lanes S, Triadafilopoulos G, 2004. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med*, 117, 100-106.
- Turgut K, 2000. Hemostaz: Koagülasyon ve Trombosit Bozuklukları, In: *Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis*, Ed; Turgut K, İkinci Baskı, Bahçivanlar Basım Sanayi A.Ş., Konya, Türkiye, pp; 124-165.