



## RESEARCH ARTICLE

### Koyunlarda karprofenin çoklu doz uygulamalarının hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi

Duygu Durna Çorum<sup>1\*</sup>, Ramazan Yıldız<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kastamonu Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Kastamonu, Türkiye

<sup>2</sup>Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye

Geliş: 14.04.2020, Kabul: 15.07.2020

\*ddurna@kastamonu.edu.tr

### Effect of multiple-dose administration of carprofen on hematological and biochemical parameters in sheep

Eurasian J Vet Sci, 2020, 36, 3, 166-171

DOI: 10.15312/EurasianJVetSci.2020.274

#### Öz

**Amaç:** Bu araştırmanın amacı koyunlarda karprofenin farklı dozlarda tekrarlayan damar içi uygulamasını takiben hematolojik ve biyokimyasal parametrelere etkisini belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırmada, Akkaraman ırkı, 20 adet sağlıklı koyun kullanıldı. Çalışmada hayvanlar rastgele iki eşit gruba ayrıldı. Karprofen birinci grupta bulunan koyunlara 4 mg/kg dozda, ikinci grupta bulunan koyunlara ise 16 mg/kg dozda damar içi yolla günde bir defa 5 gün boyunca uygulandı. Kan örnekleri 0., 12., 24., 48., ve 120. saatlerde alınarak hemogram ve biyokimyasal panel değerlendirildi.

**Bulgular:** Karprofenin doz grupları arasında hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde herhangi farklılık belirlenmedi. 4 mg/kg grubunda en yüksek potasyum, kan üre nitrojen, aspartat aminotransferaz ve total protein seviyesi 12. saatte tespit edildi. 16 mg/kg grubunun en yüksek troponin-I seviyesi 12. saatte görüldü. Ayrıca 16 mg/kg dozda alyuvar, hemoglobin ve eritrosit düzeylerindeki düşüşün daha belirgin olduğu ve bu değişimin normal referans değerler içinde olduğu görüldü.

**Öneri:** Sonuç olarak koyunlarda karprofenin 4 mg/kg ve 16 mg/kg dozlarda beş gün süre ile güvenle kullanılabileceği görüldü. Ancak güvenilirliğin histopatolojik ve moleküler düzeyde ortaya konulmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Biyokimyasal, hematolojik, karprofen, koyun, yan etki.

#### Abstract

**Aim:** The aim of this study was to determine the effects of carprofen on hematological and biochemical parameters following repeated intravenous administration of different doses.

**Materials and Methods:** Twenty healthy Akkaraman sheep were enrolled. The animals were randomly divided into two equal groups. Carprofen was administered intravenously to the sheep in the first group at a dose of 4 mg/kg, and to the sheep in the second group at a dose of 16 mg/kg once a day for 5 days. To evaluation of hemogram and biochemical panel blood samples were taken before carprofen administration (0 hours) and 12, 24, 48, and 120 hours after administration.

**Results:** There was no difference between hematological and biochemical parameters of different dose administration groups. The highest potassium, blood urea nitrogen, aspartate amino transferase and total protein levels were determined at the 12th hour after administration of 4 mg/kg carprofen. The highest troponin-I level was seen at the 12th hour after administration of 16 mg/kg carprofen. However, the decrease in the levels of red blood cells, hemoglobin and hematocrit at a dose of 16 mg/kg was more marked, this change was within the normal reference values.

**Conclusion:** It has been observed that carprofen can be used safely at 4 mg/kg and 16 mg/kg doses for 5 days in the sheep. However, safety needs to confirm by histopathological and molecular studies.

**Keywords:** Biochemical, carprofen, hematological, sheep, side effect.



## Giriş

Nonsteroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ)'lar sahip oldukları analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar özelliklerinden dolayı hayvanlar ve insanlarda en çok kullanılan ilaç gruplarından birisidir. NSAİİ'lar genel olarak etkilerini siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe edip prostaglandin (PG) sentezini önleyerek gösterirler. PG'ler böbrek, gastrointestinal sistem, kalp ve diğer dokularda fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde önemli görevler alırlar. Bu nedenle NSAİİ'ların uzun süre ve yüksek dozlarda kullanılması organ ve dokularda istenmeyen etkilere neden olabilir (Bennet ve ark 1996, Harirforoosh ve Jamali 2009, Alkan ve Erdem 2018).

Koyunlarda topallık, çatal çürüğü, kastrasyon, mastit, vaginal prolaps ve laparaskopi gibi ağrılı durumlarda NSAİİ'ların kullanımı önerilir (Lizarraga ve Chambers 2012). Karprofen analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar etkili arilpropionik asit türevi NSAİİ'tır ve COX-2 selektifliği COX-1'den daha fazladır (Mitchell ve ark 2005). Karprofen atta osteoartrit (Goodrich ve Nixon 2006), sığırdaki mastitis ve respiratörük sistem enfeksiyonları (Smith ve ark 2008), kedi ve köpekte preoperatif ve postoperatif ağrılarda kullanılır (Lascelles ve ark 2007). Karprofenin at ve köpekte kondrositlerde glikozaminoglikan salınımını azaltırken proteoglikan sentezini artırdığı ve osteoartritli köpeklerin %89'unda iyileşmeye neden olduğu belirtilmiştir (Goodrich ve Nixon 2006, Payne-Johnson ve ark 2015). Ayrıca karprofen sığırlarda gebe kalma oranını artırmak için kullanılır (Alkan ve ark 2017). Koyunlarda karprofenin etiket dışı olarak belirtilen endikasyonlar için 0.7-4 mg/kg dozlarda kullanımı önerilir (Welsh ve ark 1992). Bazı NSAİİ'ların antiinflamatuar etkisinin doza bağlı olarak artabileceği belirtilmiştir (Çorum ve ark 2018). Karprofeninde antiinflamatuar etkinlik için belirli konsantrasyonlarda olması gerektiği bildirilmiştir (Lees ve ark 2002).

Bazı durumlarda NSAİİ'ların yüksek dozlarda ve tekrarlı kullanımı gerekebilir. Ancak bu grup ilaçların yüksek dozda ve tekrarlı kullanımı istenmeyen etkilere neden olabilir. Yapılan kaynak taramasında koyunlarda karprofenin artan dozlarda tekrarlı kullanımının hematolojik ve biyokimyasal parametrelere etkisi ile ilgili herhangi bir kaynağa ulaşılamamıştır. Bu araştırmanın amacı koyunlarda karprofenin 4 mg/kg ve 16 mg/kg dozlarda 24 saatte bir 5 gün uygulamasını takiben hematolojik ve biyokimyasal parametrelere etkisini belirlemektir.

## Gereç ve Yöntem

### Hayvan materyali

Araştırma, Akkaraman ırkı, dişi, 2-3 yaş, 20 adet sağlıklı koyun üzerinde gerçekleştirildi. Koyunların sağlıklı olduğuna genel klinik muayene ve hematoloji sonuçları ile karar veril-

di. Çalışma ortamına adaptasyon için koyunlar çalışmadan 10 gün önce farklı bölmelere alındı ve çalışma süresince burada tutuldu. Hayvanlar kilo ve yaşlarına uygun rasyon ile beslendi ve saman ve su ad-libitum olarak verildi. Koyunlar üzerindeki tüm prosedür Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı.

### Deneysel prosedür

Koyunlarda ilaç uygulaması ve kan alımı için sırasıyla sağ ve sol vena jugularis kullanıldı. Koyunlar rastgele iki eşit gruba ayrıldı. Karprofen (Rimadyl 50 mg/ml, Pfizer) birinci grupta (n:10) bulunan koyunlara 4 mg/kg dozda, ikinci grupta (n:10) bulunan koyunlara ise 16 mg/kg dozda damar içi yolla günde bir defa 5 gün boyunca uygulandı. Kan örnekleri hemogram ölçümleri için 0., 48 ve 120. saatlerde K3EDTA'lı tüplere ve biyokimyasal parametrelerin ölçümü için 0., 12., 24., 48 ve 120. saatlerde anti-koagülantsız tüplere 2'şer mL alındı. Hemogram ölçümleri kan alımını takiben hemen gerçekleştirildi. Biyokimyasal ölçüm için alınan kan örnekleri ise 6 dakika santrifüj (4000 g) edildikten sonra elde edilen serum örnekleri analiz zamanına kadar -80 °C'de saklandı. Ayrıca, farklı doz ve tekrarlayan ilaç uygulamalarının etkilerini belirlemek için çalışma süresince hayvanlar klinik açıdan gözlemlendi.

### Hemogram ve biyokimyasal parametrelerin analizi

EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden hemogram parametrelerinin ölçümü (Alyuvar (RBC), akyuvar (WBC), hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT), trombosit (PLT)) kan sayım cihazında (Shenzhen mindray Bio-Medical Electronics, BC-2800 Auto Hematology Analyzer, China) ve serum örneklerinden kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), gamma glutamiltransferaz (GGT), total bilirubin, total protein, potasyum (K) ve kan üre nitrojen (BUN) ölçümü otoanalizör cihazında (ILab-300 plus, Instrumentation Laboratory, Milano, Italy) gerçekleştirildi. Serum troponin-I (cTnI)'nın (Siemens katalog 2790309) saptanması için bir kemiluminesan analiz sistemi (Siemens ADVIA Centaur XP; Erlangen, Almanya) kullanıldı. Analizörün kalibrasyonu human-cTnI standartları (ADVIA Centaur Calibrator UL, Siemens Medical Solutions Diagnostics) ile gerçekleştirildi (Varga ve ark 2009).

### İstatistik analiz

Hemogram ve biyokimyasal parametreler ortalama  $\pm$  SH olarak sunuldu. İstatistiksel değerlendirme için SPSS programı (22.0 software; IBM) kullanıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Kolmogorov Smirnov testi ile belirlendi. Gruplar arası değerlendirmede normal dağılım gösteren parametreler için bağımsız t testi ve normal dağılım göstermeyen parametreler (Total bilirubin, K ve BUN) için Mann Whitney-U testi uygulandı. Grup içi değerlendirmede normal dağılım gösteren parametreler için One Way Anova (posthoc

Duncan) ve normal dağılım göstermeyen parametreler için Kruskal Wallis testi uygulandı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

## Bulgular

Karprofenin 4 ve 16 mg/kg dozda 24 saatte bir 5 gün boyunca damar içi yolla uygulaması sonrası koyunların klinik gözlemleri esnasında dışkılama, ürinsasyon ve hareketlerinde herhangi bir farklılık tespit edilmedi; mukozal muayenelerinin ve vücut ısılarının normal olduğu görüldü. Koyunlara karprofenin 4 ve 16 mg/kg dozda 24 saatte bir 5 gün boyunca damar içi yolla uygulaması sonrası biyokimyasal parametrelere etkisi Tablo 1 de ve hemogram parametrelerine etkisi Tablo 2 de sunuldu. Karprofenin 4 ve 16 mg/kg doz uygulamaları arasında kreatinin, AST, GGT, total bilirubin, total protein, K, BUN ve cTnI değerleri arasında istatistiksel farklılık tespit edilmedi ( $p > 0.05$ ). 4 mg/kg grubunda en yüksek K, BUN, AST ve total protein seviyesi 12. saatte ve en düşük total bilirubin seviyesinin 120. saatte olduğu görüldü. 16 mg/kg grubunda en yüksek cTnI seviyesi 12. saatte, en düşük total bilirubin seviyesinin 120. saatte olduğu görüldü. Karprofenin 4 ve 16 mg/kg doz grupları arasında hematolojik parametrelerde istatistiksel farklılık tespit edilmedi ( $p > 0.05$ ). Ancak RBC, HGB ve HCT değerlerinde 4 mg/kg grubunda 48. saatte ve 16 mg/kg grubunda 48 ve 120. saatte istatistiksel düşüş gözlemlendi.

## Tartışma

NSAİİ'ler antibiyotiklerden sonra en fazla kullanılan ilaç grubu olmasına karşın koyunlarda onaylı analjezik sınırlıdır. Bu nedenle ağrılı ve yangılı durumlarda koyunlarda kullanılan NSAİİ'lerin güvenilirliklerinin bilinmemesi kullanımını zorlaştırmaktadır. Bu çalışmada karprofenin artan dozlarda tekrarlı uygulamasının hematolojik ve biyokimyasal parametrelere etkisi belirlendi. Araştırma sonuçları değerlendirildiğinde karprofenin 4 ve 16 mg/kg dozlarda hematolojik ve biyokimyasal parametrelere önemli etkisinin olmadığı belirlendi.

İlaçların canlıların organ ve sistemler üzerinde neden olduğu istenmeyen etkiler serumdan veya plazmadan ölçülen bazı parametreler ile belirlenebilmektedir. Canlılarda ölçülen BUN ve kreatinin böbrek hasarını, cTnI kalp hasarını, bilirubin safra kanalı hasarını, AST, GGT ve total protein ise karaciğer hasarını tanımlamada kullanılır. Alyuvar, akyuvar, hemoglobin, hematokrit ve trombosit gibi hematolojik parametreler ise kemik iliği hasarını değerlendirmede kullanılır (Turgut 2000, Kim ve Moon 2012). Bu çalışmada karprofenin 4 ve 16 mg/kg doz grupları karşılaştırıldığında hematolojik parametrelerde istatistiksel farklılık tespit edilmedi. RBC, HGB ve HCT değerlerinde 4 mg/kg ve 16 mg/kg gruplarında istatistiksel düşüş gözlemlendi. Ancak bu değişiklikler koyunlar

Tablo 1. Koyunlara karprofenin 4 ve 16 mg/kg dozlarda tekrarlı uygulamasını takiben biyokimyasal parametrelere etkisi (n=10, ortalama  $\pm$  SH)

Parametre	Grup	0.saat	12.saat	24.saat	48.saat	120.saat
Kreatinin (mg/dL)	4 mg/kg	0.63 $\pm$ 0.03	0.69 $\pm$ 0.01	0.64 $\pm$ 0.01	0.64 $\pm$ 0.04	0.67 $\pm$ 0.02
	16 mg/kg	0.66 $\pm$ 0.04	0.69 $\pm$ 0.02	0.66 $\pm$ 0.04	0.66 $\pm$ 0.04	0.66 $\pm$ 0.02
AST (U/L)	4 mg/kg	67.2 $\pm$ 10.3 <sup>b</sup>	90.4 $\pm$ 4.29 <sup>a</sup>	69.0 $\pm$ 4.90 <sup>b</sup>	70.7 $\pm$ 6.44 <sup>ab</sup>	75.9 $\pm$ 5.29 <sup>ab</sup>
	16 mg/kg	77.5 $\pm$ 10.6	94.9 $\pm$ 7.12	72.7 $\pm$ 8.73	81.4 $\pm$ 14.3	67.3 $\pm$ 5.84
GGT (U/L)	4 mg/kg	45.7 $\pm$ 5.72	57.4 $\pm$ 2.08	46.3 $\pm$ 3.68	46.5 $\pm$ 3.66	48.3 $\pm$ 2.49
	16 mg/kg	50.1 $\pm$ 5.86 <sup>a</sup>	53.2 $\pm$ 2.43 <sup>a</sup>	42.9 $\pm$ 4.13 <sup>ab</sup>	40.5 $\pm$ 4.95 <sup>ab</sup>	33.4 $\pm$ 3.87 <sup>b*</sup>
TB (mg/dL)	4 mg/kg	0.50 $\pm$ 0.02 <sup>a</sup>	0.42 $\pm$ 0.06 <sup>a</sup>	0.44 $\pm$ 0.05 <sup>a</sup>	0.47 $\pm$ 0.05 <sup>a</sup>	0.26 $\pm$ 0.07 <sup>b</sup>
	16 mg/kg	0.51 $\pm$ 0.02 <sup>a</sup>	0.34 $\pm$ 0.08 <sup>ab</sup>	0.25 $\pm$ 0.08 <sup>b</sup>	0.34 $\pm$ 0.07 <sup>ab</sup>	0.23 $\pm$ 0.04 <sup>b</sup>
TP (g/dL)	4 mg/kg	6.09 $\pm$ 0.39	6.51 $\pm$ 0.12	6.22 $\pm$ 0.14	5.88 $\pm$ 0.22	6.11 $\pm$ 0.30
	16 mg/kg	6.64 $\pm$ 0.26	6.91 $\pm$ 0.13	6.48 $\pm$ 0.30	6.59 $\pm$ 0.34	6.10 $\pm$ 0.39
K (mmol/L)	4 mg/kg	4.56 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>	4.60 $\pm$ 0.1 <sup>a</sup>	4.24 $\pm$ 0.09 <sup>bc</sup>	4.08 $\pm$ 0.10 <sup>c</sup>	4.4 $\pm$ 0.1 <sup>ab</sup>
	16 mg/kg	4.60 $\pm$ 0.08	4.35 $\pm$ 0.5	4.53 $\pm$ 0.14	4.17 $\pm$ 0.07	4.18 $\pm$ 0.09
BUN (mg/dL)	4 mg/kg	14.3 $\pm$ 0.72 <sup>b</sup>	19.4 $\pm$ 1.33 <sup>a</sup>	14.1 $\pm$ 1.18 <sup>b</sup>	14.4 $\pm$ 1.25 <sup>b</sup>	12.9 $\pm$ 1.46 <sup>b</sup>
	16 mg/kg	14.6 $\pm$ 0.76 <sup>b</sup>	18.8 $\pm$ 1.2 <sup>ab</sup>	16.4 $\pm$ 1.23 <sup>ab</sup>	15.0 $\pm$ 0.70 <sup>b</sup>	21.1 $\pm$ 3.08 <sup>a*</sup>
cTnI (ng/mL)	4 mg/kg	0.14 $\pm$ 0.04	0.16 $\pm$ 0.03	0.15 $\pm$ 0.04	0.16 $\pm$ 0.03	0.18 $\pm$ 0.04
	16 mg/kg	0.14 $\pm$ 0.04 <sup>b</sup>	0.31 $\pm$ 0.04 <sup>a*</sup>	0.18 $\pm$ 0.03 <sup>b</sup>	0.17 $\pm$ 0.02 <sup>b</sup>	0.16 $\pm$ 0.03 <sup>b</sup>

ab,c: Aynı satırdaki istatistiksel olarak grup içi farklılığı ifade eder ( $p < 0.05$ ).

\* Aynı sütundaki istatistiksel olarak gruplar arası farklılığı ifade eder ( $p < 0.05$ ).

AST; aspartat aminotransferaz, GGT; gamma glutamiltransferaz, TB; total bilirubin, TP; total protein, K; Potasyum, BUN; Kan üre nitrojen, cTnI; troponin-I.

Tablo 2. Koyunlara karprofenin 4 ve 16 mg/kg dozlarda tekrarlı uygulamasını takiben hematolojik parametreler üzerine etkisi (n=10, ortalama ± SH)

Parametre	Grup	0. saat	48. saat	120. saat
WBC (10 <sup>9</sup> /L)	4 mg/kg	8.79±0.67	8.73±0.91	8.11±0.57
	16 mg/kg	11.9±1.6	8.43±0.94	8.67±1.04
RBC (10 <sup>12</sup> /L)	4 mg/kg	12±0.56 <sup>a</sup>	11.6±0.64 <sup>ab</sup>	10.1±0.47 <sup>b</sup>
	16 mg/kg	12.1±0.51 <sup>a</sup>	9.98±0.52 <sup>b</sup>	9.42±0.47 <sup>b</sup>
HGB (g/dL)	4 mg/kg	10.3±0.39 <sup>a</sup>	9.71±0.44 <sup>a</sup>	8.50±0.37 <sup>b</sup>
	16 mg/kg	10.2±0.44 <sup>a</sup>	8.41±0.46 <sup>b</sup>	8.47±0.33 <sup>b</sup>
HCT (%)	4 mg/kg	39.8±1.35 <sup>a</sup>	37.6±1.5 <sup>a</sup>	33.3±1.42 <sup>b</sup>
	16 mg/kg	41±1.75 <sup>a</sup>	33.2±1.85 <sup>b</sup>	30.7±1.38 <sup>b</sup>
PLT (10 <sup>9</sup> /L)	4 mg/kg	291±44	224±15.3	250±18.6
	16 mg/kg	275±40.9	197.3±40.2	202±20.4

<sup>a,b,c</sup>; Aynı satırdaki istatistiksel olarak grup içi farklılığı ifade eder (p<0.05)

WBC; akyuvar, RBC; alyuvar, HGB; hemoglobin, HCT; hematokrit, PLT; trombosit

için bildirilen referans değerler içinde idi (Constable 2007).

PG'ler su ve tuz dengesi ile renin salınımindaki görevleri ve vazodilatör etkilerinden dolayı böbrek homeostazisinde önemli rol oynar. NSAİİ'ların böbrekte PG sentezini engellemesi sonucu böbrekten geçen kan akımı azalır ve akut böbrek hasarı, glomerüler filtrasyonda azalma, sodyum ve potasyumun tutulması, periferik ödem, akut intersititil nefritis, tübül disfonksiyon gibi istenmeyen etkiler meydana gelir (Bennet ve ark 1996, Gambaro ve Perazella 2003, Harirforoosh ve Jamali 2009). NSAİİ'ların neden olduğu akut böbrek hasarı durumunda serum kreatinin ve BUN değeri artar (Harris 2006, Awad ve ark 2014). NSAİİ kaynaklı potasyum seviyesinde yükselme (hiperkalemi) birkaç vakada bildirilmiştir (Braden ve ark 2004, Lam ve Schneider 2005). Ayrıca NSAİİ'lar bazı çalışmalarda renal potasyum atılımını azaltmıştır (Swan ve ark 2000, Niccoli ve ark 2002). COX-2 selektif NSAİİ'lar selektif olmayanlara göre daha yüksek hiperkalemi riskine sahiptir (Aljadhey ve ark 2010). Bu çalışmada karprofenin 4 ve 16 mg/kg dozda 5 gün tekrarlı uygulaması biyokimyasal parametrelerde önemli değişikliğe neden olmadı. Daha önce yapılan çalışmalarda karprofenin; kedilere 4 mg/kg ve köpeklere 2.2 mg/kg dozda 30 gün boyunca verildiğinde hematolojik ve biyokimyasal parametreler ile gastrointestinal sistem üzerine önemli etkilerinin olmadığı, yapılan başka bir çalışmada köpeklere 2.2 mg/kg dozda verildiğinde hematolojik ve biyokimyasal değerlerde hafif derece yan etkilere neden olduğu, 1.5-3.1 mg/kg dozlarda 3-180 gün verildiğinde hepatik yan etkiler, kusma, ishal ve renal tübül hasara neden olabileceği (Mitchell ve ark 2005), domuzlara kas içi yolla 7 gün boyunca 2 mg/kg dozda uygulandığında idrar GGT ve ALP değerlerinde herhangi bir değişiklik olmadığı fakat idrardaki renal tübül epitel hücrelerin arttığı (Rausser ve ark 2010), köpeklere oral yolla 8 gün boyunca günde 2 defa 2.2 mg/kg dozda uygulandığında plazma BUN ve kreatinin değerlerini önemli derecede artırırken glomerüler

filtrasyon hızı ve tübül kan akışında önemli değişikliklere neden olmadığı (Surdyk ve ark 2011), atlarda kas içi yolla uygulandığında kas nekrozuna, oral uygulamada ise hipoproteini ile ilişkisi olmayan subkutan ödeme neden olduğu (Goodrich ve Nixon 2006) belirtilmiştir. Koyunlarda karprofenin güvenliği ile ilgili herhangi bir literatür olmamasına rağmen aynı gruptan yer alan ketoprofen koyunlara 30 mg/kg tek doz damar içi yolla uygulandığında plazma kreatinin ve üre değerleri ile idrar N-asetil β-D-glukozaminidaz ve GGT değerlerinin önemli derecede arttığı ve histopatolojik incelemede tübül epitel hücrelerinde dejenerasyon, nekroz, kalınlaşma, şişkinlik ile epitel hücrelerinin sınırlarında kaybolma gibi değişiklikler bildirilmiştir (Raekallio ve ark 2010). Ayrıca koyunlarda tolfenamik asitin artan dozlarda uygulamasının biyokimyasal parametrelerde değişikliğe neden olduğu rapor edilmiştir (Yıldız ve ark 2019).

NSAİİ'ların platelet agregasyonunu engellemesi, böbrekte elektrolit dengesi bozması ve buna bağlı oluşan hipertansiyon kardiovasküler sistemde yan etkilere neden olur. Özellikle COX-2 inhibitörleri olmak üzere NSAİİ'lar miyokardiyal infarktüse ve kalp krizine neden olurlar. Rofecoxib ve diklofenakin kalp hasarına ve buna bağlı ölüme neden olduğu bildirilmiştir (Huntjens ve ark 2005, Harirforoosh ve Jamali 2009, Er ve ark 2013). cTnI ve CK-MB (Creatine Kinase-MB) kalp hasar belirtici olarak kullanılır ve cTnI spesifliği daha fazladır. cTnI hasardan 3-4 saat sonra artmaya başlar ve 24 saat içinde normale döner (Howie-Esquivel ve White 2008). Bu çalışmada kalp hasar belirtici olarak daha spesifik olduğu için kardiyak cTnI ölçümü tercih edildi. Koyunlarda karprofenin doz grupları arasında cTnI seviyesinde farklılık görülmedi. Ancak 16 mg/kg doz grubunda 12. saatte geçici istatistiksel anlamlı bir yükselme oldu ve daha sonraki saatlerde normale döndü. 16 mg/kg grubundaki bu yükselme geçici bir kardiyak hasarı gösterebileceği ancak düşük doz grubu ile istatistiksel fark vermemesinden dolayı doza bağlı



bir etkisinin olmadığını düşündürdü. Koyunlara diklofenak uygulamasının da cTnI düzeyini artırdığı bildirilmiştir (Er ve ark 2013).

### Öneriler

Sonuç olarak yapılan bu çalışma ile koyunlarda ağrı ve yangısal süreçlerin yönetiminde karprofenin farklı dozlarda (4 mg ve 16 mg/kg) beş gün süre ile uygulamasının hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerine önemli etkisinin olmadığı belirlendi. Ancak daha uzun süreli kullanımlarda anemiye neden olabileceği kanısına varıldı. Ayrıca kan parametrelerine yansımaya hasarların doku düzeyinde belirlenebilmesi için histopatolojik ve moleküler düzeyde çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

- Aljadhey HS, Tu W, Hansen R, Blalock S, et al., 2010. Risk of hyperkalemia associated with selective COX-2 inhibitors. *Pharmacoeconomics Drug Saf*, 19(11), 1194-1198.
- Alkan H, Erdem H, 2018. İneklerde nonsteroid antiinflamatuar ilaçların reproduktif amaçlı kullanımını. Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg, 13(1), 112-120.
- Alkan H, Satılmış F, Erdem H, 2017. Doğum-gebe kalma aralığı uzamış holstein ırkı ineklerde tohumlama sonrası karprofen uygulamasının gebe kalma oranı üzerine etkisi. Türk Veteriner Jinekoloji Derneği VII. Ulusal Kongresi I. Uluslararası Kongresi, Muğla, Türkiye, p: 190.
- Awad DS, Ali RM, Mhaidat NM, Shotar AM, 2014. Zizyphus jujuba protects against ibuprofen-induced nephrotoxicity in rats. *Pharm Biol*, 52(2), 182-186.
- Bennett WM, Henrich WL, Stoff JS, 1996. The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: summary and recommendations. *Am J Kidney Dis*, 28(1 Suppl 1), 56-62.
- Braden GL, O'Shea MH, Mulhern JG, Germain MJ, 2004. Acute renal failure and hyperkalemia associated with cyclooxygenase-2 inhibitors. *Nephrol Dial Transplant*, 19(5), 1149-1153.
- Constable PD, 2007. Hematology (International units), In:

*Veterinary Medicine*, Ed; Radostits OM, 10th ed, Salinders, USA, 2217.

- Corum O, Corum DD, Er A, Yıldız R, et al., 2018.. Pharmacokinetics and bioavailability of tolfenamic acid in sheep. *J Vet Pharmacol Ther*, 41(6): 871-877.
- Er A, Dik B, Corum O, Cetin G, 2013. Cardiac safety of diclofenac at a single dose in ram. *Sci World J*, 808731.
- Gambaro G, Perazella MA, 2003. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. *J Intern Med*, 253, 643-652.
- Goodrich LR, Nixon AJ, 2006. Medical treatment of osteoarthritis in the horse – A review. *The Vet J*, 171, 51-69.
- Harirforoosh S, Jamali F, 2009. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf*, 8(6), 669-681.
- Harris RC, 2006. COX-2 and the kidney. *J Cardiovasc Pharmacol*, 47(1), 37-42.
- Howie-Esquivel J, White M, 2008. Biomarkers in acute cardiovascular disease. *J Cardiovasc Nurs*, 23(2), 124-131.
- Huntjens DR, Danhof M, Della Pasqua OE, 2005. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlations and biomarkers in the development of COX-2 inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*, 44(7), 846-59.
- Kim SY, Moon A, 2012. Drug-induced nephrotoxicity and its biomarkers. *Biomol Ther*, 20(3), 268-272.
- Lam Q, Schneider HG, 2005. Hyperkalemia with cyclooxygenase-2 inhibition and hypoaldosteronism. *Intern Med J*, 35(9), 572-573.
- Lascelles BDX, Court MH, Hardie ME, Robertson SA, 2007. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. *Vet Anaesth Analg*, 34, 228-250.
- Lees P, Giraudel J, Landoni MF, Toutain PL, 2002. PK-PD integration and PK-PD modelling of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: principles and applications in veterinary pharmacology. *J Vet Pharmacol Ther*, 27, 491-502.
- Lizarraga I, Chambers JP, 2012. Use of analgesic drugs for pain management in sheep. *N Z Vet J*, 60(2), 87-94.
- Mitchell MA, 2005. Carprofen. *Semin Avian Exot Pet Med*, 14(1), 61-64.
- Niccoli L, Bellino S, Cantini F, 2002. Renal tolerability of three commonly employed non-steroidal anti-inflammatory drugs in elderly patients with osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 20(2), 201-207.
- Payne-Johnson M, Becskei C, Chaudhry Y, Stegemann MR, 2015. Comparative efficacy and safety of mavacoxib and carprofen in the treatment of canine osteoarthritis. *Vet Rec*, 176(11), 284.
- Raekallio MR, Saario-Paunio EM, Rajamäki MM, Sankari SM, et al., 2010. Early detection of ketoprofen-induced acute kidney injury in sheep as determined by evaluation of urinary enzyme activities. *Am J Vet Res*, 71,1246-1252.
- Rausser L, Stehlik P, Proks R, Srncak A, et al., 2010. Effect of seven-day administration of carprofen or meloxicam on renal function in clinically healthy miniature pigs. *Vet Med*, 55(9), 438-444.
- Smith GW, Davis JL, Tell LA, Webb AI, 2008. Extralabel use





- of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cattle. *J Am Vet Med Assoc*, 232(5), 697-701.
- Surdyk KK, Sloan DL, Brown SA, 2011. Evaluation of the renal effects of ibuprofen and carprofen in euvoletic and volume-depleted dogs. *Intern J Appl Res Vet Med*, 9(2):130-137.
- Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, 2000. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 133(1), 1-9.
- Turgut K, 2000. Veteriner klinik laboratuvar teşhis, Bahçivanlar Basım Sanayi A.Ş., Konya, Türkiye.
- Varga A, Schober KE, Walker WL, Lakritz J, Rings DM, 2009. Validation of a commercially available immunoassay for the measurement of bovine cardiac troponin I. *J Vet Intern Med*, 23, 359-365.
- Welsh EM, Baxter P, Nolan AM, 1992. Pharmacokinetics of carprofen administered intravenously to sheep. *Res Vet Sci*, 53, 264-266.
- Yıldız R, Çorum O, Atik O, Durna Çorum D, et al., 2019. Changes in novel gastrointestinal and renal injury markers in the blood plasma of sheep following increasing intravenous doses of tolfenamic acid. *Acta Vet Hung*, 67(1), 87-97.

#### Yazar Katkıları

- Fikir/Kavram:Duygu Durna Çorum/Ramazan Yıldız  
Tasarım: Duygu Durna Çorum/Ramazan Yıldız  
Denetleme/Danışmanlık: Duygu Durna Çorum/Ramazan Yıldız  
Veri Toplama ve/veya İşleme: Duygu Durna Çorum/Ramazan Yıldız  
Analiz ve/veya Yorum: Duygu Durna Çorum/Ramazan Yıldız  
Kaynak Taraması: Duygu Durna Çorum/Ramazan Yıldız  
Makalenin Yazımı: Duygu Durna Çorum/Ramazan Yıldız  
Eleştirel İnceleme: Duygu Durna Çorum/Ramazan Yıldız

#### Etik Onay

- Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı, 01.11.2017 tarih ve 345 Sayılı Etik Kurul Kararı

**CITE THIS ARTICLE:** Durna Çorum D, Yıldız R, 2020. Koyunlarda karprofenin çoklu doz uygulamalarının hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi. *Eurasian J Vet Sci*, 36, 3, 166-171.