



## Sağlıklı Koyunlarda Flunixin Meglumine ve Meloksikam Uygulamasının Koagülasyon Profili Üzerine Etkilerinin Araştırılması\*

Sedat TURGUT<sup>1</sup>, Yasin PARLATIR<sup>1</sup>, Hasan ERDOĞAN<sup>1</sup>, Serdar PAŞA<sup>1</sup>✉

1. Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, TÜRKİYE.

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
07.11.2017	30.03.2018	25.12.2018

**Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:**  
**Turgut S, Parlatır Y, Erdoğan H, Paşa S:** Sağlıklı Koyunlarda Flunixin Meglumine ve Meloksikam Uygulamasının Koagülasyon Profili Üzerine Etkilerinin Araştırılması. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.*, 13 (3): 301-308, 2018. DOI:10.17094/ataunivbd.352080

**Öz:** Bu çalışmada, sağlıklı koyunlarda flunixin meglumine ve meloksikam uygulamasının koagülasyon profili üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı. Fiziksel muayene bulgularıyla birlikte hemogram ve biyokimyasal verileri fizyolojik sınırlar içerisinde olan hayvanlar çalışma kapsamına alınıp gruplar içerisinde rastgele dağıtıldı. Bu çalışmada, sağlıklı koyunlar Grup 1 (n=7) ve Grup 2 (n=7) olmak üzere iki guruba ayrıldı. Grup 1' deki koyunlara flunixin meglumine 2.2 mg/kg/gün dozunda intramusküler, Grup 2' deki hayvanlara da meloksikam 0.5 mg/kg/gün dozunda subkutan olarak ilk 3 gün boyunca uygulandı. Her iki gruptaki hayvanların koagülasyon profillerinin [protrombin zamanı (PT), aktive edilmiş tromboplastin zamanı (APTT), fibrinojen (FIB) konsantrasyonu] ve trombosit (PLT) sayımının belirlenebilmesi için vena jugularis'den 0. saat, 3. saat, 6. saat, 12. saat, 24. saat, 2. gün, 3. gün, 6. gün, 12. gün ve 24. günde kan örnekleri sodyum sitratlı ve etilendiamin tetraasetik asit (EDTA)' lı tüplere 2' şer ml alındı. Non-steroid antiinflamatuar ilaçlardan flunixin meglumine ve meloksikam ile tedavi edilen koyunlarda zamana bağlı olarak FIB ve PLT konsantrasyonlarında azalma, PT seviyelerinde ise zamanın olduğu ve bu değişikliklerin istatistiksel açıdan önemli olduğu belirlendi. Gruplar arasında hemostatik değişiklikler açısından istatistiksel olarak belirgin bir farkın olmadığı belirlendi. Sonuç olarak NSAİİ' lerden flunixin meglumine ve meloksikam ile tedavi edilen koyunlarda konvansiyonel rutin hemostatik değişikliklerden FIB, PLT, PT, düzeylerinin dikkatle takibi alınması kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Flunixin meglumine, Koagülasyon profili, Koyun, Meloksikam, Trombosit.

## Investigation of the Effects of Flunixin Meglumine and Meloxicam Administration on Coagulation Profiles in Healthy Sheep

**Abstract:** In this study, it was aimed to investigate the effects of flunixin meglumine and meloxicam application on coagulation profile in healthy sheep. Animals with physical examination findings and hemogram and biochemical data within physiological limits were included in the study and randomly distributed among the groups. Healthy sheep were divided into two groups, Group 1 (n=7) and Group 2 (n=7). In this study, groups 1 and 2 were given intramuscular injections of flunixin meglumine at a dose of 2.2 mg/kg/day and subcutaneous injections of 0.5 mg/kg/day of meloxicam for the first 3 days. 0 hours, 3 hours, 6 hours, 12 hours, 24 hours from vena jugularis to determine the platelet count [prothrombin time (PT), activated thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB) concentration] and platelet (PLT) count of coagulation profiles of animals in both groups on day 1, day 2, day 3, day 6, day 12 and day 24 blood samples were taken with sodium citrate and 2 µl of ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA). NSAIDs were found to have a significant decreases in FIB concentrations and PLT counts, prolonged PT levels in sheep treated with flunixin and meloxicam. There was no statistically significant difference in hemostatic changes between the groups. In conclusion, it was concluded from the NSAIDs that flunixin meglumine and meloxicam treated sheep were carefully followed by conventional routine hemostatic changes of PLT, PT, FIB levels.

**Keywords:** Coagulation profile, Flunixin meglumine, Meloxicam, Sheep, Thrombocyte.

✉Serdar PAŞA

Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, TÜRKİYE.  
e-posta: pasaserdar@yahoo.co.uk

\*Bu çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Ofisi tarafından VTF-16020 ile yüksek lisans tezi olarak desteklenmiştir.

## GİRİŞ

**N**ikotinik asit türevi non-steroid antiinflamatuvar (NSAİİ) ilaçlardan flunixin meglumin aneljezik, antipiretik ve inflamasyon önleyici etkileri olan bir ilaçtır. Aneljezik etkisini, duyarlı ağrı reseptörlerini mekanik ya da kimyasal yolla uyaran maddeleri bloke edip prostoglandin sentezini durdurarak ağrı impulslarını bloke etmesi ile sağlar. Flunixin meglumin çeşitli hayvan türlerinde genel olarak hipertermide, iskelet-kas sistemi inflamasyonunda, endotoksemi ile ilişkili yangılarda, iç organlarda düz kas kasılmaları sonucu ortaya çıkan ağrılarda ve septisemide kullanılmaktadır (1,2).

Oksikam grubu enolik asit türevi olan meloksikam NSAİİ grubu bir ilaçtır. Ağrı kesici, yangı önleyici ve ateş düşürücü etkilerini seçici olarak COX-2 enzimini bloke ederek gösterir. Seçici olarak COX-2 enzimini inhibe eden meloksikam COX-2 enzimi için spesifik değildir. İlaç tedavi edici dozlarda kullanıldığı zaman COX-2 enzimini seçici olarak inhibe ettiği ancak doz aşımı durumunda ise bu seçiciliğinin azaldığı bildirilmiştir (3).

Non-steroid antiinflamatuvar olan bu ilaçların özellikle kronik ortopedik ağrıların giderilmesinde yaygın bir şekilde kullanıldığı ancak gastrointestinal sistem başta olmak üzere, karaciğer, böbrek ve trombosit agregasyonları ve koagülasyon profillerine olan etkileri göz önüne alındığında tekrarlayan uygulamaların da dikkatli olunması gerektiği belirtilmektedir (4). Yapılan literatür incelemelerinde köpeklerde farklı NSAİİ kullanımı ile ilişkili rutin konvansiyonel hemostatik değişimlerin belirtildiği çalışmalara rastlanmakta iken (5,6) ruminant hekimliğinde özellikle de koyunlarda söz konusu ilaçların değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Bu çalışmada, koyunlarda enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz birçok hastalıkta kullanım alanı bulan Flunixin meglumine ve meloksikamın koagülasyon profili üzerine olan etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOT

### Hayvan Materyali

Araştırmanın hayvan materyalini Adnan Menderes Üniversitesi Ziraat Fakültesi Koyunculuk

ünitesinde bulunan 12-14 aylık yaşta 30-40 kg canlı ağırlığa sahip klinik ve laboratuvar muayene (tam kan sayımı ve serum biyokimyasal bulgularına) bulguları ışığında sağlıklı olduğu belirlenen karyalı ırkı 14 koyun oluşturdu. Hayvanların çalışma süresince besleme rejimleri değiştirilmeden toplam karışım rasyonu ve adlibitum su ile bakım yönetimleri sağlandı. Söz konusu araştırma Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyle Yere Etik Kurulu' nun 64583101/2016/77 nolu izni ile gerçekleştirilmiştir.

### Çalışma Dizaynı ve Örneklerin Alınması

Çalışma kapsamına alınan hayvanlar flunixin meglumine ve meloksikam uygulamalarının yapılacağı (n=7) şekilde rastgele örnekleme yöntemi ile 2 gruba ayrıldı. Grup 1'deki hayvanlara flunixin meglumine 2.2 mg/kg/gün dozunda intramusküler, Grup 2'deki hayvanlara ise meloksikam 0.5 mg/kg/gün dozunda subkutan ilk 3 gün boyunca (24 saat ara ile) uygulandı. Her iki gruptaki hayvanların koagülasyon profillerinin [protrombin zamanı (PT), aktive edilmiş tromboplastin zamanı (APTT), fibrinojen (FIB) konsantrasyonu] ve trombosit (PLT) sayımının belirlenebilmesi için vena jugularis'den 0.saat, 3.saat, 6.saat, 12.saat, 24.saat, 2.gün, 3. gün, 6. gün, 12.gün ve 24.günde kan örnekleri sitratlı ve EDTA' lı tüplere 2' şer ml alındı.

Sodyum sitratlı tüplere alınan kan örnekleri kan alımı işlemi takiben 3000 devir / dk' da santrifüj edilip PT, APTT ve FIB konsantrasyonları mikrokoagülometre (Fineware, Wondfo Biotech, Çin Beijing Precil) ile ölçüldü. EDTA' lı tüplere alınan kan örneklerinde ise PLT sayıları tam kan sayım cihazı (Coulter –Abacus Junior Vet, Macaristan) ile ölçüldü.

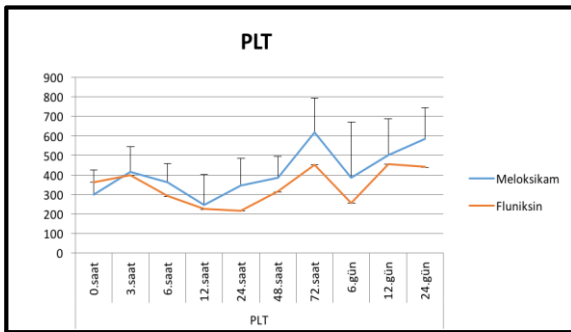
### İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen sayısal verilerin tanımlayıcı istatistikleri ve homojenite testleri Shapiro Wilk analizine göre belirlendikten sonra normal dağılım göstermeyen verilere logaritmik transformasyon işlemi gerçekleştirildi. Meloksikam ve Flunixin meglumine uygulanan gruplardaki grup, zaman ve grup zaman ilişkisi açısından istatistiksel

farklılıkların belirlenmesi için parametrik testlerden Tekrarlayan Ölçümler Varyans Analizi (ANOVA)'nden yararlanıldı. Elde edilen istatistiksel sonuçlar non-parametrik Kruskal-Wallis (ikili etkileşimler) testi sonuçları ile karşılaştırılarak sağlamaları yapıldı. Tüm istatistiksel analizlerde SPSS (Anonymous, Statistcs 22) paket programı kullanılarak  $P < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Fluniksın meglumine (Grup I) ve meloksikam (Grup II) uygulanan gruplarda PLT sayısındaki değişimlerin grup ve grup-zaman ilişkisi açısından istatistiksel anlamlı bir farklılığın bulunmadığı ancak zaman ilişkisi açısından istatistiksel anlamlı bir farklılığın bulunduğu belirlendi. Grup I' deki hayvanların PLT sayısı 3. saate ( $398.00 \pm 182.05$  mg/dl) göre 24. saatte ( $215.57 \pm 107.24$  mg/dl), benzer şekilde 72. saate ( $453.14 \pm 198.18$  mg/dl) göre 6. günde de ( $255.42 \pm 132.11$  mg/dl) düştüğü ve bu azalışların istatistiksel olarak önemli düzeyde anlamlı olduğu bulunmuştur. Grup II' deki hayvanların PLT sayısı 3. saate ( $414.28 \pm 129.12$  mg/dl) göre 12. saatte ( $244.28 \pm 159.02$  mg/dl), benzer şekilde 72. saate ( $618.14 \pm 175.54$  mg/dl) göre 6. günde de ( $383.57 \pm 287.90$  mg/dl) düştüğü ve bu azalışların istatistiksel olarak önemli düzeyde anlamlı olduğu bulunmuştur (Şekil 1).

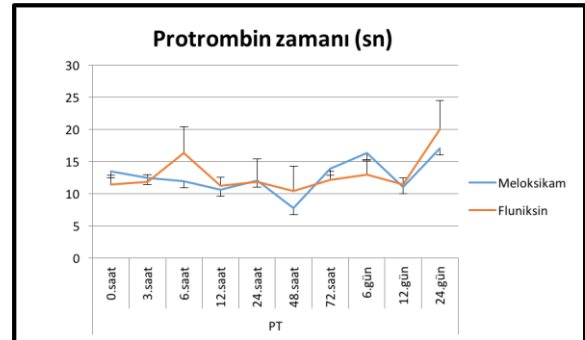


**Şekil 1.** Graplarda trombosit sayılarının zamana bağlı değişimleri.

**Figure 1.** Time related changes of trombocyte counts in groups.

Her iki uygulama grubunda bulunan hayvanların protrombin zamanlarında da trombosit sayılarına benzer şekilde grup ve grup-zaman ilişkisi açısından

istatistiksel anlamlı bir farklılığın bulunmadığı ancak zaman ilişkisi açısından şekillenen değişimlerin istatistiksel anlamlı olduğu belirlendi. Fluniksın meglumine uygulanan Grup I deki hayvanların PT' nin uygulama öncesine göre ( $11.37 \pm 1.49$  sn) 6. saat ölçümlerinde ( $16.46 \pm 3.71$  sn) istatistiksel düzeyde uzadığı belirlendi. Söz konusu grupta ki hayvanların PT'nin uygulama öncesi 0. saate ( $11.37 \pm 1.49$  sn) göre 24. günde ( $19.98 \pm 4.50$  sn) ve 12. gün ( $11.41 \pm 0.99$  sn) ile 24. gün ( $19.98 \pm 4.50$  sn) arasındaki ölçümlerinde istatistiksel anlamda uzamaların olduğu tespit edildi. Meloksikam uygulanan Grup II' de bulunan hayvanlar da PT'de ilk 24 saate kadar zamana bağlı istatistiksel anlamlı değişimlerin bulunmadığı, 24. saatte ölçülen ( $12.01 \pm 7.20$ ) seviye ile 48. saat ölçümleri ( $7.70 \pm 0.67$ ) arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde azalmanın olduğu belirlendi. Söz konusu gruptaki 48. saat ölçümü ( $7.70 \pm 0.67$ ) ile 6. gün arasında yapılan ölçümde ( $16.31 \pm 4.25$ ) PT' de belirgin bir artışın olduğu ve bu artışın istatistiksel olarak önemli olduğu belirlendi (Şekil 2).

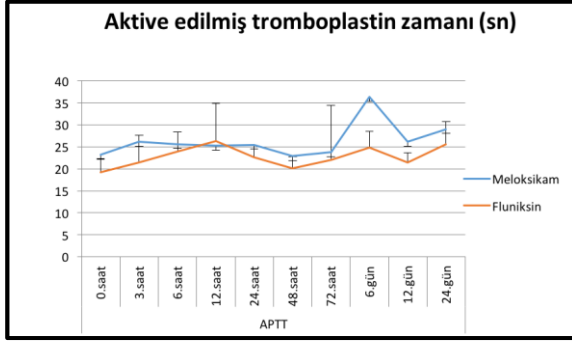


**Şekil 2.** Graplarda Protrombin süresinin zamana bağlı değişimleri.

**Figure 2.** Time related changes of Protrombine time in groups.

Fluniksın meglumine ve meloksikam gruplarında APTT'deki değişimler değerlendirildiğinde grup, zaman ve grup-zaman ilişkisi açısından istatistiksel anlamlı bir farklılığın bulunmadığı belirlendi. Fluniksın meglumine uygulanan grupta ki hayvanlarda APTT' nin uygulama öncesi 0. saate ( $19.28 \pm 2.98$  sn) göre 12. saatte ( $26.31 \pm 8.63$  sn), benzer şekilde 48. saate ( $20.11 \pm 2.68$  sn) göre 6. günde de uzadığı ( $24.91 \pm 3.55$  sn) ancak bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı

olmadığı belirlendi. Meloksikam uygulanan grupta ki hayvanlarda APTT'nin 0. saate ( $23.22 \pm 5.32$  sn) göre 3. saatte ( $26.15 \pm 4.03$  sn), benzer şekilde 72. saate ( $23.78 \pm 6.27$  sn) göre 6. günde de ( $36.35 \pm 19.70$  sn) uzama gösterdiği ancak bu değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (Şekil 3).

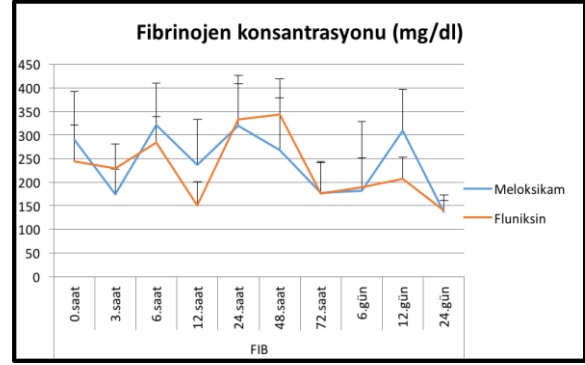


**Şekil 3.** Gruplarda Aktive edilmiş tromboplastin süresinin zamana bağlı değişimleri.

**Figure 3.** Time related changes in Activated tromboplastine time levels in groups.

Her iki uygulama grubunda da FIB konsantrasyonundaki değişimlerin grup ve grup-zaman ilişkisi açısından istatistiksel anlamlı bir farklılığın bulunmadığı ancak zaman ilişkisi açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılığın bulunduğu belirlendi. Fluniksine meglumin uygulanan grupta ki hayvanların FIB konsantrasyonları uygulama öncesine ( $244.09 \pm 76.57$  mg/dl) göre 3. saatte ( $228.92 \pm 52.17$  mg/dl), 6. saate ( $284.00 \pm 55.09$ mg/dl) göre 12. saatte ( $150.62 \pm 51.1$  mg/dl) ve 48. saate ( $667.51 \pm 184.66$  mg/dl) göre 72. saatte ( $176.37 \pm 65.16$  mg/dl) istatistiksel olarak önemli düzeyde azaldığı belirlendi. Benzer şekilde FIB konsantrasyonunun 12. güne ( $206.74 \pm 45.89$  mg/dl) göre 24. günde de ( $139.56 \pm 21.86$  mg/dl) düştüğü ve bu azalışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Meloksikam uygulanan grupta ki hayvanların FIB konsantrasyonları uygulama öncesine ( $290.55 \pm 102.5$  mg/dl) göre 3. saatte ( $174.21 \pm 53.4$  mg/dl), 6. saate ( $320.97 \pm 89.65$  mg/dl) göre 12. saatte ( $237.14 \pm 96.47$  mg/dl) ve 24. saate ( $320.37 \pm 89.1$  mg/dl) göre 72. saatte ( $177.7 \pm 66.93$  mg/dl) istatistiksel olarak önemli düzeyde azaldığı belirlendi. Benzer şekilde FIB konsantrasyonunun 12.

güne ( $309.54 \pm 87.54$  mg/dl) göre 24. günde de ( $137.24 \pm 35.97$  mg/dl) düştüğü ve bu azalışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (Şekil 4).



**Şekil 4.** Gruplarda Fibrinojen seviyelerinin zamana bağlı değişimleri.

**Figure 4.** Time related changes of Fibrinogen levels in groups.

#### TARTIŞMA ve SONUÇ

Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) analjezik ve anti-inflamatuar etkilerinden dolayı veteriner hekimlikte yaygın olarak kullanılan ilaçlardır (7,8). NSAİİ' ler COX enziminin etkisini engelleyerek ya da ona bağlanarak prostoglandin üretimini bloke etmekte ve bunun sonucu olarak da ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı giderici etkilerini gösterirler (3). Bu ilaçların başlangıçta köpeklerin osteoarthritisinin tedavisinde, daha sonrada ruminant yetiştiriciliğinde gerek enfeksiyöz gerekse non enfeksiyöz metabolik hastalıkların önlenmesinde kullanım alanı bulunduğu rapor edilmiştir (9,10). Sığırlarda özellikle fluniksine meglumin solunum yolu hastalığı, endotoksik şok ve mastitis, atlarda kolik sağaltımında, koyunlarda mastitis ve gebelik toksemisinin önlenmesinde de kullanılan güçlü bir NSAİİ olarak kullanılmaktadır (9,11,12). Meloksikam oksikam grubu enolik asit türevi yangı önleyici bir ilaçtır. Analjezik, antiinflamatuar ve antipiretik etkilerini seçici olarak COX-2 enzimini inhibe ederek gösterir. (3). Flunixin meglumine göre meloksikamın veteriner hekimlikte farklı hayvan türlerinde kullanılmasına yönelik daha sınırlı sayıda çalışmalar bulunmaktadır. NSAİİ' lerin kullanımı insanlardaki durumun aksine hayvanlarda yan etki olarak kardiyovasküler tromboemboli ve

miyokardiyal infarktusa yol açmadığı rapor edilmiştir (13). Flunüksin meglumin gibi NSAİİ' ler COX-1 enzimini inhibe ederek trombositlerin kümeleşmesini engellemekle birlikte, tromboksan A<sub>2</sub> sentezini de bloke ederek antitrombotik etkiye ve kanama süresinde uzamaya neden olabilirler (7). Hayvanlar arasında özellikle sağlıklı köpeklerde NSAİİ'lerin kullanılmasının hemostatik anormalliklerin değerlendirilmesi üzerine sınırlı sayıda çalışmalar literatürde yerini almasına rağmen koyunlarda NSAİİ'lerin kullanımının hemostaz üzerine etkinliğini bildiren çalışmaya rastlanılmamıştır. Yapılan diğer çalışmalarda, NSAİİ'lerin kullanımının trombosit agregasyonunda azalma sonucu sistemik kanama eğiliminde artışa neden olabileceği rapor edilmiştir (10,14). Bu çalışmada, sağlıklı koyunlarda flunüksin meglumin ve meloksikam uygulamasının hemostatik değişikliklerden PLT, PT, APTT değerleri ve FIB konsantrasyonu üzerine etkileri değerlendirildi. İnsan ve köpeklerde NSAİİ'lerin hemostatik değişiklikler üzerine etkinlikleri rapor edilmesine rağmen koyunlarda sözü edilen bu ilaçların hemostaz üzerine etkinliğini gösteren bir literatür bilgisine rastlanılmamıştır. Trombosit sayısında azalma; yetersiz trombosit üretimi, immun sistemin tahribatı, trombosit tüketiminin artması, trombositlerin yaşam sürelerinin azalması, trombositlerin dalaktan ayrılması ve uygulanan ilaçlara bağlı oluşabilmekte ve buna bağlı olarak da mortaliteye neden olabilmektedir. (15-17). Veteriner alanda yapılan çalışmalarda, birçok kardiyovasküler ilaçların yanında NSAİİ'ler, kemoterapötik maddeler, antiviral ilaçlar, antikonvulsanlar, östrojenik bileşikler, antimikrobik maddelere bağlı olarak da trombositopeninin şekillenebildiği rapor edilmiştir (16,18,19). NSAİİ'ler COX enzimini inhibe ederek tromboksan A<sub>2</sub> oluşumunu engeller. Bu ilaçlar, tromboksana bağlı trombosit agregasyonunu bozarak sistemik bir kanama eğilimini predispoze ederek kanama süresinin uzamasına neden olur (20). Bu çalışmada, Flunüksin meglumin uygulanan grupta ki hayvanların PLT sayısı 3. saat (398.00 ± 182.05 mg/dl) ile 24. saat (215.57 ± 107.24 mg/dl) arasında, benzer şekilde 72. saat (453.14 ± 198.18 mg/dl) ile 6. gün (255.42 ± 132.11 mg/dl) arasında düştüğü ve bu azalmanın

istatistiksel olarak önemli düzeyde olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte, meloksikam uygulanan sağlıklı koyunlarda 3. saat (414.28 ± 129.12 mg/dl) ile 12. saat (244.28 ± 159.02 mg/dl) arasında ve 72. saat (618.14 ± 175.54 mg/dl) ile 6. günler (383.57 ± 287.90 mg/dl) arasında PLT sayısının istatistiksel olarak önemli düzeyde azaldığı belirlenmiştir. Bu durum araştırmacıların bulgularıyla benzerlik göstermektedir (16,19-20).

Kanama temayülü olan insan ve hayvanlarda sekonder hemostazın değerlendirilmesinde PT ve APTT yaygın olarak kullanılan koagülasyon ölçüm parametrelerindedir (14). İnsan, domuz, rat, koyun ve köpek koagülasyon ölçümleri üzerine yapılan birçok çalışmada, koyun ve insan koagülasyon testleri arasında benzerlik olduğu rapor edilmiştir (21). Ayrıca, yapılan son çalışmalar koagülasyon bozuklukları için bir model olarak koyun kullanımını destekler niteliktedir. Bu çalışmada da koagülasyon profillerindeki benzerliklerden ve insan çalışmaları için model hayvan olarak kullanılmasından dolayı hayvan materyali olarak koyun seçilmiştir. İnsan ve koyun koagülasyonunda benzerlik olmasına rağmen, koyun sekonder hemostazı farklılıklar gösterdiğinden dolayı bu farklılıkların araştırılmasının gerekli olduğu bildirilmektedir (22). Nitekim sağlıklı farklı ırktaki koyunlarda koagülasyon testlerinden PT, APTT ve FIB düzeyleri üzerine yapılan çalışmalarda, PT' nin 14.7 ± 1.2 (23) ile 62±250 saniye, APTT'nin 29.2 ± 3.2 (24) ile 41.1± 8.7 saniye (25), FIB' in ise 3.7 ± 1.1 ile 4.4 ± 0.6 g/L (25) arasında olduğu rapor edilmiştir (21).

Kanama temayülünün belirlenmesine yönelik yapılan bir çalışmada, karprofen verilen köpeklerde sağaltım öncesine göre sağaltım sonrası 5. 7. ve 12. günlerde APTT değerlerinde önemli düzeyde artışın olduğu belirlenmiştir (14). Diğer bir çalışmada ise doksisisiklin, amoksisilin, sefaleksim ve enrofloksasin uygulanan köpeklerde PT ve APTT süresinin hafif düzeyde uzadığı tespit edilmiştir (26). Bu çalışmada, PT değerlendirmelerinde tekrarlayan flunüksin meglumin uygulamasının meloxicam grubunda bulunan hayvanlara kıyasla, 12. saat ile 12. gün arasındaki sürede istatistiksel anlamlı değişimlere neden olmadığı belirlendi. Ancak meloksikam grubunda bulunan koyunların 24. saatteki 2.

uygulamadan sonraki 48. saatlik ölçümlerinde PT'de önemli düzeyde azalmanın olduğu benzer azalmaların flunixin grubunda bulunan koyunlarda istatistiksel önem taşımadığı ve meloksikam grubuna göre daha düşük seviyede olduğu belirlendi. Bu durumun NSAİİ olan meloksikam'ın seçici COX-2 enzim inhibisyonu özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu çalışmada, 3 defa flunixin meglumini uygulanan koyunlarda APTT'nin uygulama öncesi 0. saate göre 12. saatte ve 48. saate göre 6. günde de uzadığı; benzer şekilde meloksikam uygulanan koyunlarda 3 günlük uygulama sonucunda belirli zaman dilimlerinde de APTT değerlerinde uzamaların görüldüğü, ancak bu değişimlerin istatistiksel düzeyde önemli olmadığı belirlenmiştir. Bu durum araştırmacıların NSAİİ'lerin farklı türdeki hayvanlarda uygulanmasıyla elde edilen bulgularla benzerlik göstermektedir (10).

Glikoprotein yapısındaki FIB, karaciğer tarafından sentezlenir ve kan koagülasyonu sırasında trombin tarafından fibrine dönüştürülür (27). Pıhtılaşma kaskadındaki en önemli faktörlerden biri olan plazma FIB konsantrasyonu enfeksiyonlar, hemodinamik bozukluklar, kardiyak, akciğer ve aortik hastalıklar ve maligniteler gibi klinik bozukluklarda akut faz reaksiyonu olarak yükselebilir (28). FIB düzeyleri üzerine NSAİİ'lerin etkilerinin belirlenmesine yönelik veteriner alanda yapılan çalışmaların sayısının az olduğu rapor edilmiştir (10, 14). Nitekim kanama eğiliminin belirlenmesine yönelik yapılan bir çalışmada, meloksikam uygulanan sağlıklı köpeklerde FIB konsantrasyonunda önemli düzeyde bir azalmanın olduğu ancak bu azalmanın referans değerleri arasında olduğu rapor edilmiştir. Bu durum NSAİİ'lerin uygulanmasının COX inhibisyonunu engellemesiyle ilişkilendirilmektedir (10). Yapılan diğer bir çalışmada ise, sağlıklı köpeklere karprofen uygulamasını takiben FIB konsantrasyonunda önemli bir değişikliğin oluşmadığı tespit edilmiştir (14).

Bu çalışmada, FIB konsantrasyonlarının değerlendirilmesinde flunixin meglumini ve meloksikamın tekrarlayan uygulamalarının farklı zaman aralıklarında azalmalara neden olduğu belirlendi. Flunixin meglumini ilk uygulamasını

takiben 3. saat ( $228.92 \pm 52.17$  mg/dl) ve 12. saatte ( $150.62 \pm 51.1$  mg/dl) uygulama öncesi 0. saat ( $244.09 \pm 76.57$  mg/dl) değerlere kıyasla anlamlı düzeyde azaldığı belirlendi. İkinci doz (24. saat) uygulama ile 48. saatteki son uygulamaya bakıldığında flunixin meglumini FIB düzeyleri üzerine anlamlı bir değişim meydana getirmediği görüldü. Ancak 48. saatteki 3. doz uygulamadan sonra FIB düzeyinin ( $343.85 \pm 75.11$ ) anlamlı bir şekilde azaldığı ve çalışmanın son gününe kadar ılımlı değişimler ile benzer seviyelerde seyir ettiği belirlendi. Meloksikam uygulama grubunda bulunan hayvanların FIB düzeylerindeki değişimlerin Flunixin meglumini uygulama grubuna göre benzer değişimler gösterdiği ancak 24. ( $320.37 \pm 89.1$  mg/dl) ve 48. saatte ( $177.7 \pm 66.93$  mg/dl) flunixin meglumini grubunda zaman bağlı istatistiksel önemi olmayan değişimin, meloksikam grubunda bulunan hayvanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı, bu azalmanın her iki grup arasında farklılık göstermediği belirlendi. Bu çalışmada, flunixin meglumini ve meloksikam uygulanan sağlıklı koyunların FIB konsantrasyonlarında ki azalma araştırmacıların çalışmalarıyla benzerlik göstermektedir (10).

Sonuç olarak koyunlarda NSAİİ'lerin uygulanmasını takiben hemostatik değişimlerinin değerlendirildiği bu çalışmadan elde edilen bulguların söz konusu ilaçlar ile sağaltıma alınan koyunlarda konvansiyonel rutin hemostatik değişikliklerden PLT, PT, FIB düzeylerinin dikkatle takip edilmesi gerektiği kanısına varıldı.

#### KAYNAKLAR

1. Monteiro-Steagall BP., Steagall PVM., Lascelles BDX., 2013. Systematic review of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced adverse effects in dogs. *J Vet Int Med* 27, 1011-1019.
2. Kumar R., 2015. Comparative evaluation of tolfenamic acid, Flunixin-meglumine and butorphanol in pain management in canine orthopaedic cases. Doctoral dissertation, LUVAS. Curry SL.,
3. Nandakishore R., Yalavarthi R., Kiran RP., Rajapranathi M., 2014. Selective cyclooxygenase

- inhibitors: current status. *Curr Drug Discov Techno*, 11, 127-132.
4. KuKanich B., Bidgood T., Knesl O., 2012. Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 39, 69-90.
  5. Brainard BM., Meredith CP., Callan MB., Budsberg SC., Shofer FS., Driessen B., Otto CM., 2007. Changes in platelet function, hemostasis, and prostaglandin expression after treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs with various cyclooxygenase selectivities in dogs. *Am J Vet Res*, 68, 251-257.
  6. Luna SP., Basilio AC., Steagall PV., Machado LP., Moutinho FQ., Takahira RK., Brandao CV., 2007. Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. *Am J Vet Res*, 68, 258-264.
  7. Mathews K., Kronen PW., Lascelles D., Nolan A., Robertson S., Steagall PV., Yamashita K., 2014. Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. *J Small Anim Pract*, 55, 10-68.
  8. Kaya S., 2006. Narkotik Olmayan Ağrı Kesiciler. S. Kaya Eds. In: *Veteriner Farmakoloji*. 4. Baskı., 295-320. Ankara: Medisan Yayınevi, Ankara.
  9. Coetzee JF., 2013. A review of analgesic compounds used in food animals in the United States. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 29, 11-28.
  10. Blois SL., Allen DG., Wood RD., Conlon PD., 2010. Effects of aspirin, carprofen, deracoxib, and meloxicam on platelet function and systemic prostaglandin concentrations in healthy dogs. *Am J Vet Res*, 71, 349-358.
  11. Attili AR., Prezioso S., Ngwa VN., Cantalamessa A., Moriconi M., Cuteri V., 2016. Clinical evaluation of the use of enrofloxacin against *Staphylococcus aureus* clinical mastitis in sheep. *Small Rum Res*, 136, 72-77.
  12. Zamir S., Rozov A., Gootwine E., 2009. Treatment of pregnancy toxemia in sheep with flunixin meglumine. *Vet Rec*, 29, 165, 265-266.
  13. Gentry PA., 2004. Comparative aspects of blood coagulation. *Vet J*, 168, 238-251.
  14. Zanuzzo FS., Teixeira-Neto FJ., Thomazini CM., Takahira RK., Conner B., Diniz MS., 2015. Effects of dipyrone, meloxicam, or the combination on hemostasis in conscious dogs. *J Vet Emerg Crit Care*, 25, 512-520.
  15. Bulla C., Kiomi TR., Pessoa JR., Aparecida TL., Souza LR., Wiedmeyer CE., 2004. The relationship between the degree of thrombocytopenia and infection with *Ehrlichia canis* in an endemic area. *Vet Res*, 35, 141-146.
  16. Luba M., Gusarski I., 2005. Thrombocytopenia as a complication of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment. *Przegl Lek*, 62, 1556-1557.
  17. Herring J., McMichael M., 2012. Diagnostic approach to small animal bleeding disorders. *Top Companion Anim Med*, 27, 73-80.
  18. Zimmerman KL., 2000. Drug-induced thrombocytopenias. In: BF Feldman, JG Zinkl, NC Jain, eds. *Schalm's veterinary hematology*. 5th ed., 472-477., The Williams & Wilkins Company, Philadelphia.
  19. Brooks M., Catalfamo J., 2005. Platelet disorders and von Willebrand disease. In: SJ Ettinger, EC Feldman, eds. *Textbook of veterinary internal medicine*. 6th ed., 1918-1929, W.B. Saunders Company, Philadelphia.
  20. Schafer AI., 1995. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. *J Clin Pharmacol*, 35, 209-219.
  21. Foley S., 2014. A comprehensive study of ovine haemostasis to assess suitability to model human coagulation. *Thromb Res*, 134, 468-473.
  22. Wilhelmi MH., Tiede A., Teebken OE., Bisdas T., Haverich A., & Mischke R., 2012. Ovine blood: establishment of a list of reference values relevant for blood coagulation in sheep. *ASAIO Journal*. 58, 79-82.
  23. Gajewski J., Povar ML., 1971. Blood coagulation values of sheep. *Am J Vet Res*, 32, 405-409.
  24. Tligui N., Ruth GR. 1994. *Ferula communis* variety *brevifolia* intoxication of sheep. *Am J Vet Res*, 55, 1558-1563.
  25. Osbaldiston GW., Hoffman MW., 1971. Blood coagulation valves in normal sheep and in two mutant strains with hyperbilirubinemia. *Can J*

- Comp Med 35, 150-154.
26. Webb JA., Allen DG., Abrams-Ogg AC., Gentry PA., 2006. Effects of doxycycline, amoxicillin, cephalixin, and enrofloxacin on hemostasis in healthy dogs. Am J Vet Res, 67, 569-576.
27. Everse SJ., Spraggon G., Veerapandian L., Riley M., Doolittle RF., 1998. Crystal structure of fragment double-D from human fibrin with two different bound ligands. Biochem, 37, 8637-8642.
28. Hajsadeghi S., Kerman SR., Khojandi M., Vaferi H., Ramezani R., Jourshari NM., Mousavi SA., Pouraliakbar H., 2012. Accuracy of D-dimer: fibrinogen ratio to diagnose pulmonary thromboembolism in patients admitted to intensive care units. Cardiovasc J Afr, 23, 446-456.