



RESEARCH ARTICLE

Koyunlarda artan dozlarda uygulanan meloksikamın hematolojik, biyokimyasal ve hemostatik kan parametrelerine etkilerinin değerlendirilmesi

Fulya Altınok Yipel ^{1*}, Hüseyin Güngör ²

¹Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Samandağ Meslek Yüksekokulu Laborant ve Veteriner Sağlık Programı, Hatay, Türkiye
²Sivas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

Geliş: 15.07.2021, Kabul: 03.11.2021
*fulyip@hotmail.com

Evaluation of the effects of increasing doses of meloxicam on hematological, biochemical and hemostatic blood parameters in sheep

Eurasian J Vet Sci, 2021, 37, 4, 243-251
DOI: 10.15312/EurasianJVetSci.2021.349

Öz

Amaç: Çalışmanın amacı, koyunlara damar içi artan dozlarda (0,5, 1 ve 2 mg/kg) meloksikam uygulamasının hematolojik, biyokimyasal ve koagülasyon parametrelerine etkisinin belirlenmesiydi.

Gereç ve Yöntem: Klinik olarak sağlıklı koyunlar Grup 1 (n=6), Grup 2 (n=6) ve Grup 3 (n=6) olmak üzere rastgele gruplara ayrıldı. Meloksikam grup 1'e 0,5 mg/kg, Grup 2'ye 1 mg/kg ve Grup 3'e 2 mg/kg damar içi yolla tek doz uygulandı. Meloksikamın artan tek dozlarda uygulamasının hematolojik, biyokimyasal ve pıhtılaşma faktörlerine etkisini belirlemek için 0., 24., ve 72. saatlerde kan örnekleri toplandı. Ayrıca hemogram (RBC, MCV, MCH, MCHC, HCT, WBC, HGB, RDW, MPV, PDW, PCT, PLT) ve biyokimyasal parametreler (AST, ALT, ALP, GGT, TP, UREA, CREA, CHOL, TRIG, ALB) ile koagülasyon parametrelerinin (PT, APTT, INR, FIB) seviyeleri belirlendi.

Bulgular: Gruplarda; UREA dışındaki biyokimyasal ve RBC, HCT, MCV, MCHC, MPV parametrelerindeki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). Hemostatik kan parametre düzeyleriyle ilişkileri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın bulunmadığı görüldü.

Öneri: Sonuç olarak koyunlarda meloksikamın artan tek dozlarda uygulamasının hemostatik, hematolojik ve biyokimyasal etkileri açısından moleküler tanı yöntemleri gibi ileri tekniklerin kullanılarak incelendiği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Biyokimyasal parametreler, hemogram, koagülasyon parametreleri, koyun, meloksikam

Abstract

Aim: The aim of the study was to determine the effect of intravenous administration of meloxicam at increasing doses (0.5, 1 and 2 mg/kg) on hematological, biochemical and coagulation parameters in sheep.

Materials and Methods: Clinically healthy sheep were randomly divided into groups as Group 1 (n:6), Group 2 (n:6) and Group 3 (n:6). Meloxicam was administered intravenously as a single dose of 0,5 mg/kg in Group 1, 1 mg/kg in Group 2 and 2 mg/kg in Group 3. To determine the effect of increasing single doses of meloxicam on hematological, biochemical and coagulation factors, blood samples were collected at 0, 24, and 72 hours. In addition, hemogram (RBC, MCV, MCH, MCHC, HCT, WBC, HGB, RDW, MPV, PDW, PCT, PLT) and biochemical parameters (AST, ALT, ALP, GGT, TP, UREA, CREA, CHOL, TRIG, ALB) and the levels of coagulation parameters (PT, APTT, INR, FIB) were determined.

Results: In groups; Differences in biochemical parameters other than UREA and parameters of RBC, HCT, MCV, MCHC, MPV were statistically significant (p<0,05). It was observed that there was no statistically significant difference in terms of their relationship with hemostatic blood parameter levels.

Conclusion: In conclusion, it is thought that further studies techniques such as molecular diagnostic methods are needed in terms of hemostatic, hematological and biochemical effects of increasing single doses of meloxicam in sheep.

Keywords: Biochemical parameters, hemogram, coagulation parameters, sheep, meloxicam





Giriş

Non-steroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ağrı ve yangının giderilmesi için antimikrobiyal tedaviye ek olarak veteriner hekimlikte yaygın şekilde kullanılmaktadır (Shukla ve ark 2007, Burns ve ark 2010). Meloksikam antienflamatuvar, antipiretik, analjezik özelliklere sahip oksicam sınıfına ait; insan, kedi, köpek, sığır, domuz ve koyunlarda yaygın olarak kullanılan NSAİİ etkili bir ilaçtır (Gates ve ark 2005, Stock ve ark 2013). Meloksikam, arazidonik asidi prostaglandinlere dönüştüren siklo-oksijenaz enzimini (COX) inhibe eder (Shukla ve ark 2007). Ancak meloksikamı diğerlerinden ayıran önemli bir özellik COX-1 enziminden çok COX-2 enzimini seçici olarak inhibe etmesidir. Meloksikam, COX-2'yi COX-1'den yaklaşık 12 kat daha seçici olarak inhibe edebilir (Ahmad ve ark 2015). Prostaglandin sentezinin düzenlenmesinden sorumlu ve neredeyse bütün dokularda bulunan COX-1 enzimidir ve genellikle NSAİİ'lerin istenmeyen etkileri bu enzimin inhibe edilmesinden kaynaklanmaktadır. COX-2 enzimi ise yangı durumlarında indüklenmektedir ve bu enzimin inhibe edilmesiyle NSAİİ'lerin ağrı kesici ve yangı giderici özellikleri ortaya çıkar böylece yangıya yol açan prostaglandinlerin sayısı azaltılır. Ayrıca NSAİİ'lerin COX-2 enzimi inhibisyonu COX-1 enzimi inhibisyonundan ne kadar fazla ise toksik etkileri de o kadar azalmaktadır. Ancak bu bağlamda meloksikam terapötik dozlarda selektif olarak COX-2'yi inhibe etse de yüksek dozlarda bu spesifitesi azalabilmektedir (Curry ve ark 2005, Gates ve ark 2005, Karademir ve Boyacıoğlu 2014, Ahmad ve ark 2015).

Meloksikam tüm uygulama yollarıyla kullanımları sonrası iyi emilir, plazma proteinlerine yüksek oranda (>%99) bağlanır ve karaciğerde inaktif metabolitlerine dönüştürüldükten sonra dışkı ve idrarla atılır (Gates ve ark 2005). NSAİİ'lerin bilinen en yaygın yan etkileri gastrointestinal sistem üzerinedir. Bunun yanında uzun süre kullanımları sonucunda böbrek, karaciğer başta olmak üzere doku hasarları ve kan profili üzerine de etkilerine dikkat etmek gerektiği belirtilmektedir (Huntjens ve ark 2005, Harirforoosh ve Jamali 2009, KuKanic ve ark 2012, Satılmış ve Bilgili 2013, Turgut ve ark 2017). Hematolojik ve biyokimyasal parametrelerle ilaçların yan etkileri değerlendirilebilir. NSAİİ'lerin koyunlarda kullanımasının hemostatik, hematolojik ve biyokimyasal etkileri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (Turgut ve ark 2017, Çorum ve Yıldız 2020, Çetin ve Türk 2020).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda meloksikam koyunlarda 0,5 mg/kg ve 2 mg/kg doz aralığında kullanılmıştır (Paull ve ark 2008, Colditz ve ark 2019, Woodland ve ark 2019). Ancak meloksikamın artan dozlarda kullanılması organ ve dokularda istenmeyen etkilere neden olabilir. Bu çalışmada, koyunlara artan dozlarda meloksikamın (0,5, 1 ve 2 mg/kg) damar içi uygulamasının hematolojik, biyokimyasal ve koagülasyon parametrelerine etkilerini belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hayvan materyali

Çalışmaya genel muayene ile klinik olarak sağlıklı oldukları belirlenmiş, çalışma öncesi son iki aylık sürede herhangi bir ilaç uygulaması yapılmamış, 1-2 yaş aralığında 43 ± 5 kg canlı ağırlığa sahip toplam 18 adet ivesi ırkı koyun dahil edildi. Çalışmadan 15 gün önce koyunlar ayrı bölmelere alındı ve çalışma süresince bu bölmelerde tutuldu. Koyunlar Grup 1 (Meloksikam 0,5 mg/kg n=6), Grup 2 (Meloksikam 1 mg/kg n=6) ve Grup 3 (Meloksikam 2 mg/kg n=6) olmak üzere rastgele 3 eşit gruba ayrıldı. Koyunlar çalışma süresince yaş ve kilolarına uygun olarak düzenlenmiş rasyon ile beslendi ve su ad-libitum olarak sağlandı. Bu çalışma Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2021/01-01).

İlaç uygulaması ve örneklerin toplanması

Koyunlar her grupta 6 hayvan olacak şekilde rastgele 3 gruba ayrıldı. Çalışmada Grup 1'deki hayvanlara meloksikam (Meloxicam 5mg/ml; Bavet) 0,5 mg/kg, Grup 2'deki hayvanlara 1 mg/kg ve Grup 3'deki hayvanlara 2 mg/kg dozlarda damar içi (IV) yolla tek doz uygulandı. IV uygulamalar jugular venden intraket yardımıyla yapıldı. Çalışmanın tüm aşamalarında Meloksikamın artan tek dozlarda uygulamasının hematolojik, biyokimyasal ve pıhtılaşma faktörlerine etkisini belirlemek için 0., 24., ve 72. saatlerde 1,5'er ml kan örnekleri sırasıyla EDTA'lı, antikoagülsiz (jelli) ve sitratlı tüplere alındı. Ayrıca çalışma süresince koyunlar klinik olarak gözlemlendi.

Hemogram ölçümleri örnekler alındıktan hemen sonra gerçekleştirildi. Diğer kan örnekleri ise $4000 \times g$ de 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen plazma ve serum örnekleri analiz zamanına kadar $-80^{\circ}C$ 'de saklandı.

Hemogram analizleri

Toplanan EDTA'lı kan örneklerinden eritrosit (RBC), ortalama korpüsküler volüm (MCV), ortalama karpüsküler hemoglobin miktarı (MCH), ortalama karpüsküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), hematokrit (HCT), lökosit (WBC), hemoglobin (HGB), alyuvar dağılım genişliği (RDW), ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW), trombosit krit (PCT) ve PLT (trombosit) ölçümleri kan sayım cihazı (Mindray Bio-Medical Electronics, BC-2800 Auto Hematology Analyzer, Shenzhen, China) ile yapıldı.

Biyokimya analizleri

Serumları çıkarılarak analizlerde kullanılmak üzere $-80^{\circ}C$ 'de muhafaza edilen kan örneklerinden biyokimyasal kan parametreleri serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalın fosfataz (ALP), gama gluta-



mil transferaz (GGT), total protein (TP), üre (UREA), kreatin (CREA), kolesterol (CHOL), trigliserid (TRIG), ve albümin (ALB) düzeyleri otoanalizör cihazı (Lab-300plus, Instrumentation Laboratory, Milano, Italy) ile belirlendi.

Koagülasyon analizleri

Pıhtılaşma faktörlerinden protrombin zamanı (PT), aktive edilmiş tromboplastin zamanı (APTT), uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) ve fibrinojen (FIB) ölçümü koagülasyon analiz cihazı (Siemens, A-7799, Sysmex CA 1500, Germany) ile gerçekleştirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 23,0 (IBM, USA) paket programıyla gerçekleştirildi. Elde edilen verilerin homojenite ve normalite testleri sonrası gruplar arasındaki zaman ve doz açısından parametrik tek yönlü varyans analizi (ANOVA), non-parametrik Kruskal-Wallis ve Post Hoc Tukey HSD testi ile belirlendi. $p < 0,05$ düzeyindeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Koyunlara artan tek dozlarda meloksikam uygulamasını takiben 0., 24., ve 72. saatlerdeki biyokimyasal parametre bulguları ve istatistik değerlendirmeler Tablo 1’de verildi. Buna göre gruplarda zamana göre ve doz grupları arası meydana gelen değişiklikler açısından istatistiksel olarak UREA dışında anlamlı bir farklılığın bulunmadığı belirlendi. UREA değerleri açısından gruplar arası artan dozlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark görüldü ($p < 0,05$). Uygulamayı takiben 24. saatte Grup 1 ve 2 arasındaki UREA düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Uygulamayı takiben 72. saatte ise Grup 1 ve 3 arasındaki UREA düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Grup 1’de uygulama öncesi ve uygulama sonrası 24. saatteki UREA değerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Grup 2’de uygulama öncesi ve uygulama sonrası 24. saatteki UREA değerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Çalışma gruplarına ait hematolojik değişiklikler Tablo 2’de verildi. Buna göre gruplarda zamana göre ve doz grupları arası meydana gelen değişiklikler açısından istatistiksel olarak RBC, HCT, MCV, MCHC ve MPV düzeylerinde anlamlı farklar tespit edildi ($p < 0,05$).

Grup 3’de uygulama öncesi ve uygulama sonrası 24. saatte RBC ve HCT düzeyindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Grup 1’de uygulama öncesi ve uygulama sonrası 24. saatte MCV düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Gruplar arasında uygulama

sonrası 24 ve 72. saatlerde Grup 1’e göre Grup 2 ve 3’deki MCHC düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Grup 3’de uygulama öncesi ve uygulama sonrası 24. saatte göre 72. saatteki MPV düzeyindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Çalışma gruplarına ait hemostatik kan parametrelerine ait değişiklikler Tablo 3’de verildi. Buna göre farklı dozlarda meloksikam uygulanan gruplar arası ve gruplarla zamana göre PT, APTT, INR ve FIB düzeyleri ile ilişkileri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın bulunmadığı görüldü.

Tartışma

Meloksikam günümüzde hem veteriner hem de beşeri hekimlikte yaygın kullanılan NSAİ’lerdir (Shukla ve ark 2007). Kullanılan çeşitli farmakolojik ve kimyasal maddeler ise akut veya kronik karaciğer, böbrek hastalıkları ve hematolojik değişikliklere neden olabilmektedir (Adams 2001, Amin ve ark 2017). Yapılan güncel çalışmalarda koyunlarda meloksikamın farklı dozlarda (0,5-2 mg/kg) kullanıldığı ve daha çok farmakokinetiği üzerine yoğunlaşmış çalışmaları görmekteyiz (Paull ve ark 2008, Stock ve ark 2013, Colditz ve ark 2019, Woodland ve ark 2019). Bunun yanında meloksikamın toksisitesi üzerine araştırmalar yapılsa da toksisitenin temel mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (Bhadja 2007, Amin ve ark 2017).

Mevcut çalışmada koyunlara IV uygulanan meloksikamın farklı üç dozunun (0,5 mg/kg ve 2 mg/kg) değişen zamanlarda (0. 24 ve 72. Saat) kan profilini (hematolojik, hemostatik ve biyokimyasal) nasıl etkilediği ile ilgili sonuçlar ortaya kondu.

Darwish ve ark (2020)’de koyunlara 21 gün boyunca intramuskuler 1ml/40 kg dozunda meloksikam uygulamışlar ve RBC, HB, PCV, MCH ve MCHC düzeylerinde 3. günde önemli bir düşüş, MCV değerlerinde ise artış bildirmişlerdir. Tüm kırmızı kan hücresi parametreleri ve indekslerinin 15. günde başlangıç değerlerine döndüğü görülmüştür. Köpeklerde yapılan diğer bir çalışmada ise 16 gün çeşitli dozlarda (0,2 mg/kg, 1 mg/kg ve 2mg/kg) IV meloksikam uygulanan tüm köpeklerde anemi tespit edilmiş ve HB ve PVC değerlerinde düşüş rapor edilmiştir (Alencar ve ark 2003). Al-Rekabi ve ark (2009) meloksikamın (0,2 mg/kg, 0,6 mg/kg) ratlara 2 ay süreyle uygulanması ile RBC değerlerinde önemli bir değişiklik belirlenmezken PLT değerlerinde artan dozla orantılı önemli bir düşüş tespit etmişlerdir. Mevcut çalışmada ise bu literatür bilgileriyle uyumlu istatistiksel olarak RBC, HCT, MCV, MCHC, MPV, anlamlı farklar tespit edildi ($p < 0,05$). Meloksikamın 2mg/kg dozda uygulandığı Grup 3’de 24. saatte RBC ve HCT düzeyindeki düşüş ve grup 1’deki 0,5 mg/kg uygulamasının 24. saatte MCV düzeyindeki artış etkisi literatür sonuçlarıyla benzer bulundu. Ratlarda yapılan bir çalışmada



Tablo 1. Koyunlara artan tek dozlarda meloksikam uygulamasının zamana bağlı biyokimyasal parametrelere etkisi					
Parametre	Süre	Grup 1 (0,5 mg/kg)	Grup 2 (1 mg/kg)	Grup 3 (2 mg/kg)	p
ALB	0	1,51±0,14	1,60±0,22	1,56±0,15	0,94
	24	1,35±0,08	1,43±0,06	1,47±0,12	0,65
	72	1,62±0,12	1,60±0,22	1,43±0,15	0,71
<i>p</i>		0,28	0,77	0,78	
ALP	0	103,00±24,60	120,67±24,83	107,50±25,59	0,87
	24	89,33±17,45	121,67±11,01	108,50±8,37	0,23
	72	105,17±9,82	129,33±13,45	98,00±15,46	0,24
<i>p</i>		0,56	0,89	0,64	
ALT	0	10,83±2,23	10,17±1,89	10,50±2,11	0,98
	24	8,33±0,92	10,17±0,79	7,67±2,11	0,45
	72	9,33±0,84	10,00±1,39	6,67±1,50	0,18
<i>p</i>		0,50	0,99	0,37	
AST	0	57,33±6,66	51,83±8,65	55,17±7,07	0,87
	24	48,33±6,08	51,33±6,31	52,17±8,73	0,92
	72	51,83±5,33	57,17±8,47	48,83±5,35	0,67
<i>p</i>		0,58	0,85	0,82	
CHOL	0	49,50±7,48	43,67±6,06	43,00±7,36	0,77
	24	40,17±2,98	32,55±2,85	39,00±3,31	0,19
	72	39,83±3,18	39,83±5,59	37,50±3,25	0,90
<i>p</i>		0,58	0,29	0,96	
CREA	0	0,56±0,05	0,63±0,04	0,58±0,03	0,37
	24	0,58±0,02	0,63±0,03	1,31±0,41	0,09
	72	0,61±0,03	0,62±0,06	1,03±0,34	0,23
<i>p</i>		0,57	0,89	0,70	
GGT	0	40,00±5,83	39,17±6,11	45,33±7,05	0,80
	24	34,50±3,47	34,33±2,76	36,50±4,14	0,81
	72	40,83±5,38	36,67±4,51	38,17±6,23	0,72
<i>p</i>		0,63	0,77	0,55	
TRIG	0	14,83±1,97	15,50±2,45	14,83±1,70	0,96
	24	15,50±4,33	12,17±0,65	12,33±3,33	0,71
	72	13,17±3,05	13,33±2,35	12,00±4,18	0,95
<i>p</i>		0,87	0,50	0,80	
TP	0	5,20±0,36	10,42±5,94	4,90±0,49	0,90
	24	3,82±0,33	3,75±0,17	3,85±0,29	0,33
	72	4,40±0,47	8,70±4,30	3,83±0,41	0,44
<i>p</i>		0,08	0,50	0,18	
UREA	0	28,67±3,16 ^a	27,17±3,92 ^a	34,33±2,91	0,32
	24	19,17±3,28 ^{bxc}	43,17±2,73 ^{by}	35,50±8,01 ^{xy}	0,02
	72	21,50±1,54 ^{abx}	32,00±3,07 ^{abxy}	42,50±9,79 ^y	0,02
<i>p</i>		0,04	0,01	0,96	

ab Aynı sütundaki farklı harfler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05)

xy Aynı satırdaki farklı harfler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05)

Serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalın fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), total protein (TP), üre (UREA), kreatin (CREA), kolesterol (CHOL), trigliserid (TRIG), ve albümin (ALB)



Tablo 2. Koyunlara artan tek dozlarda meloksikam uygulamasının zamana bağlı hematolojik parametrelere etkisi

Parametre	Süre	Grup 1 (0,5 mg/kg)	Grup 2 (1 mg/kg)	Grup 3 (2 mg/kg)	p
WBC	0	9,05±0,76	9,32±1,41	9,47±1,19	0,49
	24	7,32±1,06	8,48±0,73	8,55±1,43	0,71
	72	9,62±1,44	9,92±1,10	8,03±1,26	0,52
p		0,34	0,28	0,40	
RBC	0	9,88±0,38	7,13±1,30	9,37±0,75 ^a	0,18
	24	8,58±0,35	8,44±0,44	7,38±0,42 ^b	0,12
	72	8,66±0,31	8,45±0,45	7,77±0,28 ^{ab}	0,20
p		0,05	0,99	0,04	
HGB	0	9,72±0,35	7,62±1,45	9,93±0,83	0,41
	24	8,64±0,27	9,28±0,49	7,63±0,42	0,08
	72	9,02±0,29	8,93±0,39	8,00±0,28	0,08
p		0,14	0,65	0,07	
HCT	0	31,78±1,39	22,98±4,14	30,33±2,19 ^a	0,19
	24	30,54±0,84 ^a	27,87±1,39 ^{xy}	23,65±1,08 ^{by}	0,01
	72	30,40±0,97 ^a	27,10±1,27 ^{xy}	24,92±1,10 ^{abx}	0,02
p		0,51	0,62	0,04	
MCV	0	32,20±0,27 ^a	32,55±0,93	32,58±1,34	0,95
	24	35,76±1,20 ^b	33,18±1,07	32,35±1,34	0,17
	72	35,25±1,10 ^{ab}	32,25±1,12	32,23±1,28	0,14
p		0,03	0,81	0,98	
MCH	0	9,82±0,26	10,58±0,27	10,57±0,33	0,11
	24	10,06±0,17	10,97±0,35	10,33±0,31	0,18
	72	10,42±0,26	10,57±0,31	10,28±0,36	0,78
p		0,23	0,60	0,82	
MCHC	0	30,63±0,84	32,70±0,57	32,60±0,75	0,11
	24	28,28±0,94 ^a	33,28±0,67 ^y	32,20±0,77 ^y	0,01
	72	29,65±0,53 ^a	32,95±0,72 ^y	32,15±0,75 ^y	0,01
p		0,14	0,82	0,90	
RDW	0	17,32±0,54	16,65±0,51	18,07±0,46	0,17
	24	16,50±0,46	17,12±0,30	17,18±0,37	0,41
	72	17,12±0,44	17,37±0,41	17,08±0,54	0,89
p		0,50	0,48	0,28	
PLT	0	697,00±85,53	486,67±82,01	752,83±87,08	0,09
	24	664,40±97,41	698,00±61,04	670,50±76,07	0,97
	72	770,33±37,67	615,83±81,64	727,33±55,31	0,26
p		0,61	0,17	0,73	
MPV	0	3,98±0,12	4,07±0,08	4,18±0,07 ^a	0,34
	24	4,10±0,10	4,08±0,13	4,25±0,07 ^a	0,33
	72	4,05±0,15	3,98±0,06	3,88±0,11 ^b	0,54
p		0,82	0,73	0,02	
PDW	0	15,20±0,19	15,47±0,13	15,40±0,18	0,55
	24	15,56±0,22	15,43±0,16	15,40±0,18	0,60
	72	15,50±0,21	15,28±0,16	15,33±0,22	0,69
p		0,43	0,67	0,96	
PCT	0	0,28±0,04	0,20±0,03	0,32±0,04	0,10
	24	0,27±0,04	0,29±0,03	0,28±0,03	0,97
	72	0,31±0,02	0,24±0,03	0,28±0,02	0,13
p		0,66	0,15	0,65	

ab Aynı sütundaki farklı harfler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05)

xy Aynı satırdaki farklı harfler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05)

Eritrosit (RBC), ortalama korpusküler volüm (MCV), ortalama korpusküler hemoglobin miktarı (MCH), ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), hematokrit (HCT), lökosit (WBC), hemoglobin (HGB), alyuvar dağılım genişliği (RDW), ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW), trombosit krit (PCT) ve PLT (trombosit)





Tablo 3. Koyunlara artan tek dozlarda meloksikam uygulamasının zamana bağlı koagülasyon parametrelerine etkisi

Parametre	Süre	Grup 1 (0,5 mg/kg)	Grup 2 (1 mg/kg)	Grup 3 (2 mg/kg)	p
PT	0	13,22±0,27	13,30±0,20	13,08±0,27	0,74
	24	13,62±0,27	13,43±0,21	13,58±0,44	0,91
	72	13,25±0,26	13,83±0,33	13,32±0,27	0,31
p		0,51	0,33	0,57	
INR	0	1,10±0,02	1,12±0,02	1,12±0,02	0,91
	24	1,14±0,02	1,13±0,02	1,14±0,04	0,94
	72	1,11±0,02	1,16±0,03	1,12±0,02	0,35
p		0,45	0,37	0,79	
APTT	0	52,57±5,04	49,08±5,37	50,23±4,14	0,83
	24	50,95±4,42	54,02±9,96	48,85±5,83	0,79
	72	47,35±3,32	52,72±8,80	46,10±8,15	0,37
p		0,69	0,91	0,89	
FIB	0	2,08±0,16	2,18±0,23	2,13±0,20	0,62
	24	3,48±0,72	3,15±0,51	3,33±0,60	0,93
	72	3,42±0,24	3,65±0,61	3,23±0,30	0,78
p		0,07	0,12	0,10	

(p<0,05)

Protrombin zamanı (PT), aktive edilmiş tromboplastin zamanı (APTT), uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) ve fibrinojen (FIB)

ise meloksikamın farklı iki dozda (0,2 mg/kg ve 0,6 mg/kg) 4 hafta uygulanması WBC, HB, PLT düzeylerinde önemli artışlara sebep olurken RBC ve PVC değerlerini değiştirmedikleri görülmüştür. Bu artışların meloksikamın kemik iliği aktivitesini arttırabilen etkisinden kaynaklandığı düşünülmüştür (Amin ve ark 2017).

Colditz ve ark (2019) yaptıkları çalışmada koyunlarda te-rebentin enjeksiyonu ile indüklenmiş nötrofil ve lenfosit artışlarında meloksikam tedavisi ile zamana bağlı bir azalma belirlenmediğini bildirmişlerdir. Yine atlarda meloksikamın sinovyal lökositöz üzerine etkisi olmadığı belirtilmiştir (Grauw ve ark 2009). Ancak düvelerde yapılan başka bir çalışmada ise endotoksin enjeksiyonunu takiben uygulanan meloksikam tedavisinin nötrofiliyi azattığı rapor edilmiştir (Konigsson ve ark 2002). Meloksikamın (0,2 mg/kg, 0,6 mg/kg) ratlara 60 gün uygulanması ile WBC değerlerinde bir değişiklik görülmezken nötrofillerde önemli düşüş, monosit ve lenfositlerde önemli artışlar kaydedilmiştir (Al-Rekabi ve ark 2009). Başka bir çalışmada 16 gün boyunca meloksikam uygulanan köpeklerin %60'ında anlamlı lökositöz, nötrofili ve lenfopeni görüldüğü bildirilmiştir (Alencar ve ark 2003). Meloksikam uygulamasında görülen WBC ve lökosit sayısındaki artış NSAİİ'lerin ülserojenik etkisiyle vücudun enfeksiyona verdiği ilk tepki olarak yorumlanmıştır (Sharma ve ark 2002, Magarwadiya ve ark 2002, Alencar ve ark 2003, Amin ve ark 2017). Mevcut çalışmada ise meloksikam uygulamasıyla birlikte beyaz kan hücreleri düzeylerinde bir değişikliğe rastlanmadı.

Meloksikam tavşan, rat, fare, koyun gibi çeşitli hayvan modellerinde yapılan çalışmalara göre güvenli bir NSAİİ olsada nefrotoksik ve hepatotoksik etkileri de görülebilmektedir (İbrahim ve ark 2000, Al-Rekabi ve ark 2009, Torres ve ark 2013, Ahmad ve ark 2015, Ahmad ve ark 2017, Amin ve ark 2017, Colditz ve ark 2019). Colditz ve ark (2019) 21 gün boyunca koyunlara deksametazon, dipiron ve meloksikam tedavisi uygulamışlar ve glukoz, AST, ALT, ALP, UREA, CREA, CHOL, TRIG, serum seviyelerinde önemli (p<0,05) artışlar tespit etmişlerdir. Bu artışlar 3. Günde en yüksek değerlere ulaşırken 21. günde başlangıç seviyelerine ulaşmıştır. İncelenen üç grupta da 3. günde hafif hipoalbumemia kaydedilmiştir. Amin ve ark (2017) ratlarda yaptıkları çalışmaya göre TP düzeyleri değişmez iken CREA, kolestererol, AST, ALT ve LDL değerlerine önemli artışlar tespit edilmiştir. Yine farelerde yapılan bir çalışmada da meloksikam oral olarak 28 gün boyunca 0,4 mg/kg kullanılmasıyla ALT, AST ve ALP seviyelerini arttırdığı belirlenmiştir. Araştırmacılar karaciğer ve böbrek enzimlerindeki bu artışı hepatik ve renal hücre hasarında büyük oranda rol oynadığı düşünülen oksidatif strese dayandırmaktadır (Ahmad ve ark 2015, Amin ve ark 2017, Colditz ve ark 2019). Ancak bu verilerin tersine mevcut çalışmada biyokimyasal değişikliklere baktığımızda istatistiksel olarak UREA dışında anlamlı bir farklılığın bulunmadığı belirlendi. Bu durum meloksikamın terapötik dozlarda ve kısa süreli kullanımı ile açıklanabilir.

İnsanlarda seçici COX-2 NSAİİ'lerin miyokard enfarktüsü gibi kardiyovasküler olaylarda artışa neden olduğu ve hemostazı





olumsuz etkilediği bildirilmiştir. Ancak veteriner hekimlikte özellikle koyunlarda meloksikamın bununla ilişkili etkileri netlik kazanmamıştır (Blois ve ark 2010, Martini ve ark 2014, Turgut ve ark 2017, Yıldız ve ark 2018). Sonuçlarımızla uyumlu olarak Yıldız ve ark (2018) tarafından koyunlara üç gün süre ile diklofenak sodyum (2,5 mg/kg) ve meloksikam (0,5 mg/kg) uygulamasının PLT, PT ve APTT üzerinde belirgin etkisinin olmadığı rapor edilmiştir. Ponilerde meloksikam uygulamasının koagülasyon parametrelerini değiştirmediği belirtilmiştir (Pozzobon ve ark 2009). Aslında buda meloksikamın COX-2 seçiciliği göz önüne alındığında COX-1'e göre koagülasyon üzerinde minimum etki beklenmesiyle açıklanabilmektedir. Ancak başka çalışmalarda bu etki değişkenlik göstermektedir (Blois ve ark 2010, Martini ve ark 2014, Turgut ve ark 2017, Yıldız ve ark 2018). Köpeklerde meloksikam uygulaması ile uzamış APTT ve PT düzeylerinde değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Gruplar karşılaştırıldığında pıhtılaşma süresini önemli ölçüde arttırdığı görüldü (Al-Rekabi ve ark 2009). Diğer bir çalışmada ise köpeklerde PT ve APTT ölçümlerinde bir değişiklik görülmez iken FIB konsantrasyonunun önemli ölçüde azaldığı ancak referans değerlerde kaldığı ve klinik bir önemi olmadığı bildirilmiştir (Blois ve ark 2010). Turgut ve ark (2017)'e göre koyunlarda meloksikam uygulamasının zamana bağlı olarak FIB ve PLT değerlerinde azalmaya, PT seviyelerinde ise uzamaya sebep olduğu, gruplar arasında ise hemostatik değişiklikler açısından istatistiksel olarak fark olmadığı belirlenmiştir.

Meloksikam COX-2 inhibitörü bir NSAİİ bir ilaçtır. Etkisini seçici COX-2 enzimini inhibe ederek gösteriyor olsa da yüksek dozlarda COX-1'i de inhibe edebilmektedir. Bu da özellikle prostoglandinlerin (PGE2 ve PGI2') azalmasına yol açabilmektedir. NSAİİ'lerin yan etkilerinden genellikle COX-1 enzimi inhibitörlerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir (Süleyman ve ark 2007, Çetin ve Türk 2020, Hernández-Avalos ve ark 2020). Mevcut çalışmada meloksikamın hematolojik, biyokimyasal ve hemostatik önemli bir değişikliğe neden olmadığı görüldü. Bu etkininde normal doz aralığında kullanılan meloksikamın (0,5-2 mg/kg) seçici olarak COX-2 enzimini inhibe etmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Öneriler

Son olarak koyunlarda farklı dozlarda uygulanan meloksikamın hematolojik, biyokimyasal ve hemostatik parametrelerde önemli bir değişikliğe neden olmadığı görüldü. COX-2 enzim seçiciliği yüksek ilaçlar daha güvenli görülsede etkileri yakından takip edilmelidir. Bu ilaçlardan en sık kullanılanlardan biri olan meloksikamın koyunlarda etkili ve güvenli kullanımı için canlılarda oluşturduğu biyokimyasal ve hematolojik değişikliklerin moleküler tanı yöntemleri gibi ileri tekniklerin kullanılarak incelendiği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Meloksikam uygulamalarında tedavi dozu ve süresi belirle-

nirken hematolojik, biyokimyasal ve hemostatik parametrelerdeki değişikliklerin de göz önünde bulundurulmasının daha doğru bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir. Yapılacak sonraki araştırmalara güvenlik çalışmalarının da dahil edilmesi önerilmektedir.

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

- Adams HR, 2001. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Pharmacodynamics: Mechanisms of Drug Action / Mark J. Novotny. 8th ed. Ames, IA. Iowa State University Press.
- Ahmed MY, Abdul-Fattah JH, Aziz FM, 2015. The protective role of vitamin C against the hepatotoxic and nephrotoxic effect of meloxicam in male mice. *Int J Pharm Biol*, 10(5), 69-73.
- Ahmad A, Shah Nawaz R, Soomro SA, Rao N, et al., 2017. The effects of meloxicam, a non-steroidal anti-inflammatory drug on the biochemical parameters of rabbits. *Int J Biosci*, 11(2), 58-67.
- Alencar MMA, Pinto, MT, Oliveira, DM, Pessoa AWDP et al., 2003. Margin of safety of meloxicam in dogs: deleterious effects on blood cells and gastrointestinal tract. *Ciência Rural*, 33(3), 525-532.
- Amin HM, El-Feki MA, Abdalla AA, Youssef MA, 2017. Hematological and biochemical effects of meloxicam in male albino rats. *Curr Sci Int*, 6(1), 23-3.
- Al Rekabi FM, Abbas DA, Hadi NR. 2009. Effects of subchronic exposure to meloxicam on some hematological, biochemical and liver histopathological parameters in rats. *Iraqi J Vet Sci*, 23, 249-254.
- Bhadja ND, 2007. sub-acute oral toxicity study of meloxicam in Wistar rats. MSc. thesis submitted to Anand Agricultural University, Anand.
- 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*, 71(3), 349-358.
- Burns, PJ, Morrow C, Gilley RM, Papich MG, 2010. Evaluation of pharmacokinetic- pharmacodynamic relationships for BioRelease meloxicam formulations in horses. *J Equine Vet*





- Sci, 30(10), 539-544.
- Colditz IG, Paull DR, Lloyd JB, Johnston L, et al., 2019. Efficacy of meloxicam in a pain model in sheep. *Aust Vet J*, 97(1-2), 23-32.
- Curry SL, Cogar SM, Cook JL, 2005. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: a review. *J Am Anim Hosp Assoc*, 41(5), 298-309.
- Çetin G, Türk E, 2020. Keçilerde Tolfenamik Asitin Artan Dozlarında Uygulanmasının Biyokimyasal Parametrelere Etkisi. *Dicle Üniv Vet Fak Derg*, 13(2), 162-165.
- Çorum DD, Yıldız R, 2020. Effect of multiple-dose administration of carprofen on hematological and biochemical parameters in sheep. *Eurasian J Vet Sci*, 36(3), 166-171.
- Darwish AA, Eldakroury MF, 2020. The effect of some anti-inflammatory drugs on some clinicopathological parameters in Barki sheep. *J Anim Health Prod*, 8(3), 93-100.
- Gates BJ, Nguyen TT, Setter SM, Davies NM, 2005. Meloxicam: a reappraisal of pharmacokinetics, efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacol*, 6(12), 2117-2140.
- Grauw JC, van de Lest CHA, Brama PAJ et al., 2009. In vivo effects of meloxicam on inflammatory mediators, MMP activity and cartilage biomarkers in equine joints with acute synovitis. *Equine Vet J*, 41, 693-699.
- Harirforoosh S, Jamali F, 2009. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf*, 8(6), 669-681.
- Hernández-Avalos I, Valverde A, Ibancovich-Camarillo JA, Sánchez-Aparicio P et al., 2020. Clinical evaluation of postoperative analgesia, cardiorespiratory parameters and changes in liver and renal function tests of paracetamol compared to meloxicam and carprofen in dogs undergoing ovariohysterectomy. *PloS one*, 15(2), e0223697.
- Huntjens DRH, Danhof M, Della Pasqua OE, 2005. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlations and biomarkers in the development of COX-2 inhibitors. *Rheumatology*, 44(7), 846-859.
- İbrahim AI, Amin KA, Hafez YA, Rashad HM, 2000. Some biochemical alteration in blood of rabbit administered glucocorticoids (betamethasone) or NSAIDs (meloxicam) drugs. *SCVMJ*, 3, 587-597.
- Karademir Ü, Boyacıoğlu M, 2014. Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçların kedi ve köpeklerde etkili ve güvenli kullanımı. *Erciyes üniv Vet Fak Derg*, 11(2), 137-143.
- Konigsson K, Odensvik K, Kindahl H, 2002. Endocrine, metabolic and clinical effects of intravenous endotoxin injection after pre-treatment with meloxicam in heifers. *J Vet Med Series A Physiol Pathol Clin Med*, 49, 408-414.
- KuKanich B, Bidgood T, Knesl O, 2012. Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 39(1), 69-90.
- Magarwadiya LA, Mody SK, Tripathi RM, Makkar MS, et al., 2002. A study on Meloxicam (Melonex-Intas) safety profile in buffalo calves. *Intas Polivet*, 3(1), 5658.
- Martini AK, Rodriguez CM, Cap AP, Martini WZ, et al., 2014. Acetaminophen and meloxicam inhibit platelet aggregation and coagulation in blood samples from humans. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 25(8), 831-837.
- Paull DR, Lee C, Atkinson SJ, Fisher AD, 2008. Effects of meloxicam or tolafenamic acid administration on the pain and stress responses of Merino lambs to mulesing. *Aust Vet J*, 86(8), 303-311.
- Pozzobon R, Brass KE, Rubin MIB, De La Corte FD, et al., 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.
- Satılmış M, Bilgili A, 2013. Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçların Yeni Kullanım Seçenekleri. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg*, 10(1), 63-71.
- Sharma AB, 2002. Studies on the efficacy of certain nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in Dogs. *MV Sc (Doctoral Dissertation, Thesis. JNKVV, Jabalpur)*.
- Shukla M, Singh G, Sindhura BG, Telang AG, et al., 2007. Comparative plasma pharmacokinetics of meloxicam in sheep and goats following intravenous administration. *Comp Biochem Phys C*, 145(4), 528-532.
- Suleyman H, Demircan B, Karagoz Y, 2007. Anti-inflammatory and Side Effects of Cyclooxygenase Inhibitors. *Pharmacol Rep*, 59(3), 247-258.
- Stock ML, Coetzee JF, KuKanich B, Smith BI, 2013. Pharmacokinetics of intravenously and orally administered meloxicam in sheep. *Am J Vet Res*, 74(5), 779-783.
- Torres MF, Silva RC, Brancher JA, Malheiros D, et al., 2013. Comparative analysis of the effects of meloxicam and Flunixinmeoglumine on renal function of wistar rats. *Arch Vet Sci*, 18(3), 38-45.
- Turgut S, Parlatur Y, Erdoğan H, Serdar P, 2017. Sağlıklı Koyunlarda Flunixin Meglumin ve Meloksikam Uygulamasının Koagülasyon Profili Üzerine Etkilerinin Araştırılması. *Atatürk Üniv Vet Fak Derg*, 13(3), 301-308.
- Woodland AN, Van der Saag D, Kimble B, White PJ, et al., 2019. Plasma pharmacokinetic profile and efficacy of meloxicam administered subcutaneously and intramuscularly to sheep. *PloS one*, 14(4), e0215842.
- Yıldız R, Çorum O, Atik O, Çorum DD, et al., 2018. Effect of repeated administration of diclofenac sodium and meloxicam on coagulation parameters in sheep. *Eurasian J Vet Sci*, 34(4), 290-293.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Fulya Altınok Yipel Hüseyin Güngör
Tasarım: Fulya Altınok Yipel Hüseyin Güngör
Denetleme/Danışmanlık: Fulya Altınok Yipel Hüseyin Güngör
Veri Toplama ve/veya İşleme: Fulya Altınok Yipel Hüseyin Güngör
Analiz ve/veya Yorum: Fulya Altınok Yipel Hüseyin Güngör
Kaynak Taraması: Fulya Altınok Yipel Hüseyin Güngör
Makalenin Yazımı: Fulya Altınok Yipel Hüseyin Güngör
Eleştirel İnceleme: Fulya Altınok Yipel Hüseyin Güngör





Etik Onay

Bu çalışma Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirilmiştir (2021/01-01).

CITE THIS ARTICLE: Altınok Yipel F, Güngör H, 2021. Koyunlarda artan dozlarda uygulanan meloksikamın hematolojik, biyokimyasal ve hemostatik kan parametrelerine etkilerinin değerlendirilmesi. *Eurasian J Vet Sci*, 37, 4, 243-251

