



Effect Of Different Doses Of Tolfenamic Acid On Hematological and Biochemical Parameters In Sheep

Orhan ÇORUM^{1,a*}, Duygu DURNA ÇORUM^{1,b}, Ayşe ER^{2,c}, Kamil ÜNEY^{2,d}

¹Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

²Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

*Corresponding author

Research Article

History

Received: 30/11/2023

Accepted: 25/12/2023

This project was funded by the Scientific and Technological Research Council of Türkiye (Project No, 2150702).

ABSTRACT

The aim of this study is to determine the change in hematological and biochemical parameters after intravenous administration of tolfenamic acid to sheep at doses of 2, 4, 8 and 16 mg/kg. The research was carried out on 8 healthy Akkaraman breed sheep. Tolfenamic acid was administered intravenously to sheep at doses of 2, 4, 8 and 16 mg/kg. Blood samples were taken before drug administration (0 hour, control) and at 72 hour following the administration. Analysis of hematological parameters was performed on a blood cell counter, and analysis of biochemical parameters was performed on an autoanalyzer. Administration of tolfenamic acid to sheep at doses of 2, 4 and 8 mg/kg did not cause any changes in hematological (white blood cells, red blood cells, hemoglobin, hematocrit and platelets) and biochemical (albumin, alkaline phosphatase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma glutamyl transferase, cholesterol, total bilirubin, triglyceride, creatinine and urea) parameters ($p>0.05$). While the administration of tolfenamic acid at a dose of 16 mg/kg caused a significant increase in creatinine and urea ($p<0.05$), no difference was observed in other parameters ($p>0.05$). As a result, the application of tolfenamic acid to sheep at doses of 2, 4 and 8 mg/kg was well tolerated, while the dose of 16 mg/kg caused undesirable effects on kidney functions. However, there is a need to demonstrate the safety of tolfenamic acid in sheep histopathologically and molecularly.

Keywords: Ascending dose, biochemical, hematological, sheep, tolfenamic acid.

Koyunlarda Tolfenamik Asitin Farklı Dozlarda Uygulamasının Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelere Etkisi

Süreç

Geliş: 30/11/2023

Kabul: 25/12/2023

Bu proje Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (Proje No, 2150702) tarafından finanse edilmiştir.

ÖZ

Bu araştırmanın amacı koyunlara tolfenamik asitin 2, 4, 8 ve 16 mg/kg dozda damar içi yolla uygulaması sonrası hematolojik ve biyokimyasal parametrelerdeki değişimi belirlemektir. Araştırma 8 adet sağlıklı Akkaraman ırkı koyun üzerinde gerçekleştirildi. Koyunlara 2, 4, 8 ve 16 mg/kg dozda tolfenamik asit damar içi yolla uygulandı. Kan örnekleri ilaç uygulaması öncesi (0.saat, kontrol) ve uygulamayı takiben 72. saatte alındı. Hematolojik parametrelerin analizi kan hücresi sayım cihazında ve biyokimyasal parametrelerin analizi otoanalizör cihazında gerçekleştirildi. Koyunlara tolfenamik asitin 2, 4 ve 8 mg/kg dozda uygulaması hematolojik (akyuvar, alyuvar, hemoglobin, hematokrit ve trombosit) ve biyokimyasal parametrelerde (albumin, alkalin fosfataz, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, gama glutamil transferaz, kolesterol, total bilirubin, trigliserit, kreatinin ve üre) herhangi bir değişikliğe neden olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Tolfenamik asitin 16 mg/kg dozda uygulaması kreatinin ve üre düzeyinde önemli artışa neden olurken ($p<0.05$) diğer parametrelerde herhangi bir farklılık görülmedi ($p>0.05$). Sonuç olarak tolfenamik asitin koyunlara 2, 4 ve 8 mg/kg dozlarında uygulanması iyi tolere edilirken, 16 mg/kg dozunun böbrek fonksiyonları üzerinde istenmeyen etkilere neden olabileceği belirlendi. Ancak koyunlarda tolfenamik asitin güvenilirliğinin histopatolojik ve moleküler olarak ortaya konulmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Artan doz, biyokimyasal, hematolojik, koyun, tolfenamik asit.

Copyright



This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License

^a orhancorum46@hotmail.com
^c aer@selcuk.edu.tr

^b 0000-0003-3168-2510
^d 0000-0002-6900-0055

^b ddurnacorur@gmail.com
^d kuney@selcuk.edu.tr

^b 0000-0003-1567-991X
^d 0000-0002-8674-4873

Giriş

Koyun eti, sütü, derisi ve yapağısı için dünyanın birçok yerinde yetiştirilen önemli bir çiftlik hayvanıdır. Koyun eti üretimi son yıllarda önemli oranda artarak tüm kırmızı et üretiminin %2.93'üne ulaşmıştır (Cordeiro ve ark., 2022). Koyunlarda kastrasyon, ayak çürüğü, topallık, kas-iskelet sistemi ağrıları, mastitis, enteritis ve solunum yolu enfeksiyonları gibi ağrı ve yangılı durumlarda non-steroidal antiinflamatuar ilaç (NSAİİ)'lerin kullanımı önerilir (Lizarraga & Chambers, 2012). Ancak ülkemizde koyunlarda onaylı NSAİİ bulunmamaktadır. Ancak yurt dışındaki bazı ülkelerde meloksikam ve tolfenamik asitin koyunlarda kullanımı onaylanmıştır (Anonim, 2023; Çetin ve ark., 2021; Coskun ve ark., 2023).

Tolfenamik asit siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe edip, arazidonik asitten prostaglandin (PG) sentezini engelleyen fenamat türevi NSAİİ'tir (Moilanen & Kankaanranta, 1994). Tolfenamik asitin COX enzimleri üzerine etkinliği türler arasında farklılık gösterir ve keçilerde özellikle COX-2'yi enzim üzerine etkili iken buzağılarda nonselektif etki gösterir (Landoni ve ark., 1996; Sidhu ve ark., 2005, 2006). Tolfenamik asitin analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar etkilerinin yanında antiendotoksik, antikanser, antibakteriyel ve Alzheimer hastalığının ilerlemesini yavaşlatıcı etkisi olduğu bildirilmiştir (Ahmed ve ark., 2018; Lees ve ark., 1998). Tolfenamik asit sığırlarda mastitis ve solunum yolu enfeksiyonlarında, domuzlarda metritis-mastitis agalaksia enfeksiyonlarında, kedi ve köpekte post-operatif analjezide kullanımı onaylanmıştır (CVMP, 1997). Koyunlarda ise mastitis, solunum yolu enfeksiyonları ve ödem, ateş ve yangı durumlarında kullanımı önerilir (Anonim, 2023).

Hayvanlarda genel olarak tolfenamik asitin 2 ve 4 mg/kg dozda parenteral yolla kullanımı önerilir. Ancak buzağı ve köpekte tolfenamik asitin farklı dozlarının (2, 4 ve 8 mg/kg) etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, antiinflamatuar etkinin doza bağlı olarak arttığı bildirilmiştir (Lees ve ark., 1998; Mckellar ve ark., 1994). Koyun (Corum ve ark., 2018), keçi (Tekeli ve ark., 2021) ve kırmızı yanaklı su kaplumbağasında (Corum ve ark., 2019) tolfenamik asitin artan dozlarda uygulaması sonrası vücutta kalış süresinin uzamasına bağlı olarak etkisinin artabileceği rapor edilmiştir. Ancak NSAİİ'lerin artan dozlarda veya tekrarlı kullanımı böbrek, gastrointestinal sistem, kalp ve karaciğer üzerine olumsuz etkilere neden olabilir. Koyunlara tolfenamik asitin artan dozlarda uygulamasının kalp ve böbrek biyokimyasal parametreleri üzerine etkileri (Yıldız ve ark., 2019) ortaya konulmasına rağmen hematolojik ve diğer biyokimyasal parametreler üzerine etkileri hakkında herhangi bir çalışma bulunmamıştır. Bu araştırmanın amacı koyunlara tolfenamik asitin 2, 4, 8 ve 16 mg/kg dozlarda damar içi (IV) yolla uygulaması sonrası hematolojik ve biyokimyasal parametrelere etkisini belirlemektir.

Materyal ve Yöntem

Hayvanlar

Araştırma, genel klinik muayene ile sağlıklı oldukları belirlenmiş, uygulama yapılmasından önceki son iki aylık sürede herhangi bir ilaç uygulaması yapılmamış, 8 adet

Akkaraman ırkı koyun (51.5±2 kg ortalama canlı ağırlık, 3.5±0.3 yaş) üzerinde gerçekleştirildi. Koyunlar, ortama alışmaları için çalışmadan 10 gün önce deneysel araştırmanın yapılacağı padoklara alındı. Hayvanlar yaş ve kilolarına uygun rasyon ile beslendi. Su ve kuru yonca otu ad-libitum olarak verildi. Denemeye başlamadan önce Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'ndan hayvanlar üzerinde gerçekleştirilecek işlemlerin Etik Kurul Yönergesi'ne uygunluğuna dair rapor alındı.

Deneysel dizayn

Koyunlar üzerindeki deneysel aşama tedaviler arası 15 günlük ilaç arınma süresini takiben gerçekleştirdi. Koyunlara ilaç uygulaması için tolfenamik asit'in enjeksiyonluk çözeltisi (Tolfine, Novakim, Kocaeli/Türkiye) kullanıldı. Tolfenamik asit koyunlara IV (juguler venden) yolla 2, 4, 8 ve 16 mg/kg dozlarda uygulandı. Tolfenamik asit uygulaması öncesi (0.saat, kontrol) ve uygulamayı takiben 72. saatte hematolojik analizler için EDTA'lı tüplere ve biyokimyasal analizler için anti-koagülsüz tüplere 2'şer mL kan örneği vena punktur yöntemi (juguler venden) ile alındı. Hematolojik parametrelerin analizi kan alımını takiben kısa süre içerisinde gerçekleştirildi. Anti-koagülsüz tüplere alınan kan örnekleri 4000 x g'de 10 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi ve analiz zamanına kadar -80 °C'de saklandı.

Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerin Analizi

Hematolojik parametrelerin analizi [akyuvar (WBC), alyuvar (RBC), hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT) ve trombosit (PLT)] kan hücresi sayım cihazında (Auto Hematology Analyzer, BC-2800, Mindray) gerçekleştirildi. Biyokimyasal parametrelerin [albumin (ALB), alkalen fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT), kolesterol (CHOL), total bilirubin (TBIL), trigliserit (TRIG), kreatinin ve üre] analizi otoanalizör cihazında (Ilab300, Biomerieux, İtalya) ticari kitler kullanılarak gerçekleştirildi.

İstatistiksel Analiz

Tüm değerler ortalama±SD olarak sunuldu. Veri dağılımının normalliği Shapiro-Wilk testiyle, varyansın homojenliği ise Levene testiyle değerlendirildi. Hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin istatistiksel analizi tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve posthoc Tukey testi ile belirlendi (SPSS 22.0 (SPSS for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). P<0.05 değeri istatistiksel açıdan önemlilik sınırı kabul edildi.

Bulgular ve Tartışma

Tolfenamik asitin 2, 4, 8 ve 16 mg/kg dozda IV yolla uygulaması sonrası koyunlarda herhangi bir lokal veya sistemik istenmeyen ilaç etkisi görülmedi. Ancak, sadece 16 mg/kg dozda tolfenamik asit uygulamasını takiben hayvanlarda birkaç dakika süren ve takiben geçen sinirsel belirtiler (yere yatma, yerde uzanma ve ayaklarda çırpınmalar) görüldü. Koyunlara tolfenamik asitin 2, 4, 8 ve 16 mg/kg dozlarda IV uygulamasını takiben elde edilen hematolojik parametreler Tablo 1'de sunuldu. Koyunlara tolfenamik asitin farklı dozlarda uygulaması sonrası WBC,

RBC, HGB, HCT ve PLT gibi hematolojik parametrelerde herhangi bir değişiklik görülmedi (Tablo 1, $p>0.05$). Koyunlara tolfenamik asitin 2, 4, 8 ve 16 mg/kg dozlarında IV uygulamasını takiben elde edilen biyokimyasal parametreler Tablo 2'de sunuldu. Diğer doz grupları ile karşılaştırıldığında, 16 mg/kg

uygulaması sonrası kreatinin ve üre düzeyinde önemli oranda yükseldi (Tablo 2, $p<0.05$). Doz grupları arasında ALB, ALP, ALT, AST, GGT, CHOL, TBIL ve TRIG değerlerinde herhangi bir farklılık görülmedi (Tablo 2, $p>0.05$).

Çizelge 1. Koyunlarda tolfenamik asitin 2, 4, 8 ve 16 mg/kg dozlarında damar içi uygulaması sonrası hematoloji parametreleri (n=8, ortalama±SD).

Table 1. Hematology parameters after intravenous administration of tolfenamic acid in sheep at doses of 2, 4, 8 and 16 mg/kg (n=8, mean±SD).

Parametre	0. saat (Uygulama öncesi)				72. saat			
	2 mg/kg	4 mg/kg	8 mg/kg	16 mg/kg	2 mg/kg	4 mg/kg	8 mg/kg	16 mg/kg
WBC (10 ⁹ /L)	8.96±1.01	8.71±1.16	8.66±1.05	8.30±1.17	8.90±0.96	8.89±1.20	8.15±1.54	9.00±1.60
RBC (10 ¹² /L)	9.43±1.13	9.41±1.48	8.60±1.32	9.09±1.40	9.46±1.20	9.33±1.14	8.69±1.34	8.38±0.33
HGB (g/L)	8.56±1.04	8.53±1.11	7.79±0.99	8.03±1.05	8.85±1.01	8.14±0.82	8.04±1.08	7.99±0.50
HCT (%)	32.60±4.79	33.49±4.97	29.75±6.17	31.83±4.27	33.64±4.37	33.41±3.27	30.59±4.88	31.86±1.81
PLT (10 ⁹ /L)	234±68	287±72	264±63	243±86	230±80	262±8	250±59	294±98

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

Çizelge 2. Koyunlarda tolfenamik asitin 2, 4, 8 ve 16 mg/kg dozlarında damar içi uygulaması sonrası biyokimyasal parametreleri (n=8, ortalama±SD).

Table 2. Biochemical parameters after intravenous administration of tolfenamic acid in sheep at doses of 2, 4, 8 and 16 mg/kg (n=8, mean±SD).

Parametr e	0. saat (Uygulama öncesi)				72. saat			
	2 mg/kg	4 mg/kg	8 mg/kg	16 mg/kg	2 mg/kg	4 mg/kg	8 mg/kg	16 mg/kg
ALB (g/dL)	1.20±0.35	1.27±0.29	1.63±0.34	1.41±0.31	1.18±0.25	1.34±0.24	1.53±0.31	1.17±0.34
ALP (U/L)	73.88±18.09	77.25±29.50	76.13±24.37	53.25±26.53	87.25±26.79	79.63±37.50	63.00±32.43	53.25±27.70
ALT (U/L)	69.13±11.31	72.25±5.80	73.00±6.05	74.00±6.02	72.38±6.25	74.38±5.68	74.25±6.84	76.00±6.99
AST (U/L)	89.13±14.49	100.63±22.8	91.00±12.81	99.88±10.67	94.88±16.36	94.88±13.73	93.00±8.33	102.38±16.4
TBIL (mg/dL)	0.07±0.02	0.08±0.03	0.08±0.02	0.10±0.03	0.09±0.03	0.07±0.03	0.08±0.02	0.09±0.03
CHOL (mg/dL)	103.25±11.6	130.25±36.5	147.38±40.7	142.88±46.9	113.38±27.5	135.63±39.3	141.00±40.3	142.88±33.8
CREAT (mg/dL)	0.69±0.14	0.64±0.13	0.72±0.11	0.73±0.11	0.69±0.13 ^b	0.71±0.11 ^b	0.75±0.07 ^b	0.73±1.22 ^a
GGT (U/L)	49.13±20.84	49.00±	50.38±25.14	43.63±19.68	50.38±20.71	48.75±22.51	45.88±18.98	44.63±18.13
TRIG (mg/dL)	10.88±5.91	10.63±3.74	12.50±2.51	10.63±4.03	14.75±4.56	11.38±4.81	11.88±4.88	10.75±4.68
URE (mg/dL)	36.13±8.22	31.50±8.70	32.00±7.05	34.00±7.45	33.00±5.13 ^b	38.00±8.95 ^b	54.75±12.65	302.50±76.1

^{a,b} Aynı örnekleme zamanı için doz grupları arasındaki istatistiksel açıdan önemli farklılığı gösterir ($P<0.05$).

ALB; albümin, ALP; alkalen fosfataz, ALT; alanin aminotransferaz, AST; aspartat aminotransferaz, TBIL; total bilirubin, CHOL; kolesterol, CREAT; kreatin, GGT; gamma glutamil transferaz, TRIG; trigliserit.

NSAİİ'ler veteriner hekimlikte en yaygın kullanılan ilaç gruplarından birisidir. Koyunlarda ağrılı ve yangılı durumlarda NSAİİ'lerin kullanımı önerilir. Ancak koyun minör tür olarak kabul edildiği için onaylı ilaç sayısı sınırlıdır. Tolfenamik asitin koyunlarda kullanımı ülkemizde onaylanmamasına karşın bazı ülkelerde onaylanmıştır. Tolfenamik asit üstün farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin yanı sıra yan etki profilinin düşük olmasından dolayı hayvanlarda yaygın olarak kullanılır (Türk ve ark., 2021a, 2021b).

Tolfenamik asitin etkisi doza bağlıdır ve doz artışına bağlı olarak antiinflamatuvar etkinliğinde arttığı bildirilmiştir (Lees ve ark., 1998; Mckellar ve ark., 1994). Ancak doz artışına bağlı olarak istenmeyen etkiler oluşabilir. Bu araştırma ile koyunlarda tolfenamik asitin 2, 4, 8 ve 16 mg/kg dozda IV uygulamasının hematolojik ve biyokimyasal parametrelere üzerine etkisi değerlendirildi.

Tolfenamik asitin 2, 4, 8 ve 16 mg/kg dozda uygulaması koyunlar tarafından iyi tolere edildi.

Tolfenamik asitin keçilere 2, 4 ve 8 mg/kg dozda (Çetin & Türk, 2020; Tekeli ve ark., 2020), buzağı ve köpekte kas içi yolla 2, 4 ve 8 mg/kg dozda (Lees ve ark., 1998; McKellar ve ark., 1994), kırmızı yanaklı su kaplumbağalarına IV yolla 2 ve 4 mg/kg dozda (Çorum ve ark., 2019) ve kanatlılarda farklı yollardan 2 mg/kg dozda (Çetin ve ark., 2022; Türk ve ark., 2021a, 2021c) uygulaması sonrası iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Ayrıca sığırlara IV yolla 18-20 mg/kg dozda uygulamasının geçici nörolojik belirtilere neden olmasına karşın ölüm görülmediği belirtilmiştir (CVMP, 1997). Bu sonuçlar tolfenamik asitin artan dozlarda uygulamasının hayvan türlerinde genel olarak iyi tolere edildiğini göstermektedir.

Tolfenamik asitin koyunlara 2, 4, 8 ve 16 mg/kg dozda uygulaması hematolojik parametrelerde herhangi bir değişikliğe neden olmadı. Bu çalışmaya benzer şekilde tolfenamik asitin köpeklerde 2, 4 ve 8 mg/kg dozda uygulaması WBC ve PLT değerlerinde herhangi farklılığa neden olmamıştır (McKellar ve ark., 1994). NSAİİ'lerin COX enzimlerini inhibe ederek prostaglandin ve tromboksan sentezini azaltır. TXA2 vazokonstriktör etkili iken PGI2 vazodilatör etkilidir ve TXA2/PGI2 arasındaki oran hemostatik dengenin sürdürülmesi için önemlidir. Özellikle COX-2 inhibitörleri bu dengeyi bozarak kan basıncında ve pıhtılaşma eğiliminde artışa neden olabilir. Ayrıca COX-2 inhibitörleri tromboz oluşumu ve miyokard enfarktüsü gibi kardiyovasküler etkilere yol açabilir (Kaya, 2006; Lees, 2009). Koyunlarda tolfenamik asitin 2-16 mg/kg dozda uygulamasının kardiyak hasar belirteçlerinden olan troponin-I ve kreatin kinaz-MB düzeyinde herhangi bir farklılığa neden olmadığı rapor edilmiştir (Yıldız ve ark., 2019). Bazı NSAİİ'ler kan diskrazilerine de neden olabilir (Lees, 2009). Bu çalışmada tolfenamik asitin farklı dozlarda uygulamasının hematolojik parametrelerde herhangi bir farklılığa neden olmaması kemik iliği fonksiyonları ve kanın hemostatik dengesi üzerine önemli etkisinin olmamasından kaynaklanabilir.

Koyunlara tolfenamik asitin 2, 4, 8 ve 16 mg/kg dozlarda uygulaması ALB, ALP, ALT, AST, GGT, CHOL, TBIL ve TRIG değerlerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadı. Ancak diğer doz grupları ile karşılaştırıldığında, 16 mg/kg doz grubunda kreatinin ve üre seviyesinin önemli oranda arttığı belirlendi. Daha önce koyunlarda yapılan başka bir çalışmada 16 mg/kg dozda kreatinin ve üre değerlerinin önemli oranda arttığı belirtilmiştir (Yıldız ve ark., 2019). Tolfenamik asitin keçilere 2, 4 ve 8 mg/kg dozda IV uygulaması sonrası biyokimyasal parametrelerde (kreatinin, üre, ALB, CHOL, TRIG, total protein, ALP, ALT, AST ve GGT) önemli bir değişiklik görülmemiştir (Çetin & Türk, 2020). Ratlara tolfenamik asitin kas içi yolla 4 mg/kg dozda tekrarlı (günde bir defa 14 gün boyunca) uygulaması sonrası biyokimyasal (kreatinin, üre, albümin, globülin, glikoz, total protein, total bilirubin, ALT, AST ve ALP) ve histopatolojik değerlendirmelerde herhangi bir farklılık görülmemiştir (Patel ve ark., 2011). COX-1 enzimi esas olarak böbrek hemodinamik dengesinin sağlanmasında ve

glomerüler filtrasyon hızının kontrolünde rol alırken, COX-2 enzimi öncelikle tuz ve su atılımını üzerine etkilidir (Weir, 2002). Yüksek doz NSAİİ kullanımı böbrekten geçen kan akımını azaltarak akut böbrek hasarına neden olur ve sonuçta kreatinin ile üre seviyesinde artışlar görülebilir (Harirforoosh & Jamali, 2009; Palviainen ve ark., 2015). Bu çalışmada 16 mg/kg doz grubunda böbrek hasarına bağlı olarak kreatinin ve üre seviyesi yükselmiş olabilir.

Sonuç

Koyunlara tolfenamik asitin 2, 4 ve 8 mg/kg dozda IV uygulaması sonrası hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde herhangi bir değişiklik görülmedi. Tolfenamik asitin 16 mg/kg doz grubunda ise kreatinin ve üre gibi böbrek hasar belirteçlerinde artış görüldü. Sonuç olarak koyunlara tolfenamik asitin 2, 4 ve 8 mg/kg dozda IV yolla uygulaması iyi tolere edildi. Ancak koyunlarda tolfenamik asitin güvenilirliğinin histopatolojik ve moleküler olarak ortaya konulmasına ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

Kaynaklar

- Ahmed, S., Sheraz, M. A., & Ahmad, I. (2018). Tolfenamic acid. Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology, 43, 255–319. doi:10.1016/bs.podrm.2018.01.001.
- Anonim (2023). <https://www.agrovetmarket.com/Files/187c26f8-7427-402b-8ee1-20fba394e5b8.pdf>.
- Cetin, G., Corum, O., Corum, D. D., Atik, O., Altan, F., Turk, E., Tekeli, I. O., Eser Faki, H., & Uney, K. (2022). Pharmacokinetics of intravenous meloxicam, ketoprofen and tolfenamic acid in chukar partridge (*Alectoris chukar*). British Poultry Science, 63(1), 14–20. doi: 10.1080/00071668.2021.1990211.
- Cetin, G., Durna Corum, D., Corum, O., Atik, O., Coskun, D., & Uney, K. (2021). Effect of ketoprofen and tolfenamic acid on intravenous pharmacokinetics of ceftriaxone in sheep. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 44(6), 945–951. doi: 10.1111/jvp.13001.
- Cordeiro, A. R. R. D. A., Bezerra, T. K. A., & Madruga, M. S. (2022). Valuation of goat and sheep by-products: Challenges and opportunities for their use. Animals, 12(23), 3277. doi: 10.3390/ani12233277.
- Corum, O., Atik, O., Corum, D. D., Er, A., & Uney, K. (2019). Pharmacokinetics of tolfenamic acid in red-eared slider turtles (*Trachemys scripta elegans*). Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 46(5), 699–706. doi: 10.1016/j.vaa.2019.05.009.
- Corum, O., Corum, D. D., Er, A., Yıldız, R., & Uney, K., (2018). Pharmacokinetics and bioavailability of tolfenamic acid in sheep. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 41(6), 871–877. doi: 10.1111/jvp.12702.

- Coskun, D., Corum, O., Durna Corum, D., Cetin, G., Irmak, M., Ceyhan, H. R., & Uney, K. (2023). Age-related changes in the pharmacokinetics of meloxicam after intravenous administration in sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 46(5), 326–331. doi: 10.1111/jvp.13404.
- CVMP (2023 November 08). Committee for Veterinary Medicinal Products. Tolfenamic acid, Summary Report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/tolfenamic-acid-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf.
- Çetin, G., & Türk, E. (2020). Keçilerde tolfenamik asitin artan dozlarda uygulanmasının biyokimyasal parametrelere etkisi. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 13(2), 162–165. doi: 10.47027/duvetfd.824424.
- Harirforoosh, S., & Jamali, F. (2009). Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opinion on Drug Safety*, 8, 669–681. doi: 10.1517/14740330903311023.
- Kaya S. (2006). Aspirin ve Benzeri ilaçlar. In S. Kaya (Eds.), *Veteriner Farmakoloji*, Medisan Yayın evi, Ankara.
- Landoni, M. F., Cunningham, F. M., & Lees, P. (1996). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolfenamic acid in calves. *Research in Veterinary Science*, 61(1), 26–32. doi: 10.1016/s0034-5288(96)90106-x.
- Lees, P. (2009). Analgesic, antiinflammatory, Antipyretic Drugs. In J. E. Riviere & M. G. Papich. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* (pp.457). Ninth edition, Wiley-Blackwell.
- Lees, P., McKellar, Q. A., Foot, R., & Gettinby, G. (1998). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of tolfenamic acid in ruminating calves: evaluation in models of acute inflammation. *Veterinary Journal*, 155(3), 275–288. doi: 10.1016/s1090-0233(05)80024-3.
- Lizarraga, I., & Chambers, J. P. (2012). Use of analgesic drugs for pain management in sheep. *New Zealand Veterinary Journal*, 60(2), 87–94. doi: 10.1080/00480169.2011.642772.
- McKellar, Q. A., Lees, P., & Gettinby, G. (1994). Pharmacodynamics of tolfenamic acid in dogs. Evaluation of dose response relationships. *European Journal of Pharmacology*, 253(3), 191–200. doi: 10.1016/0014-2999(94)90191-0.
- Moilanen, E., & Kankaanranta, H. (1994). Tolfenamic acid and leukotriene synthesis inhibition. *Pharmacology Toxicology*, 75, 60–63. doi: 10.1111/j.1600-0773.1994.tb02000.x.
- Palviainen, M. J., Junnikkala, S., Raekallio, M., Meri, S., & Vainio, O. (2015). Activation of complement system in kidney after ketoprofen-induced kidney injury in sheep. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 57, 15. doi: 10.1186/s13028-015-0106-2.
- Patel, S. D., Sadariya, K. A., Gothi, A. K., Patel, U. D., Jain, M. R., Bhavsar, S. K., & Thaker, A. M. (2011). Safety of tolfenamic acid following repeated intramuscular administration in wistar rats. *Pharma Science Monitor an International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(2), 79–85.
- Sidhu, P. K., Landoni, M. F., & Lees, P. (2005). Influence of Marbofloxacin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolfenamic acid in calves. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 28(1), 109–119. doi: 10.1111/j.1365-2885.2004.00633.x.
- Sidhu, P. K., Landoni, M.F., & Lees, P. (2006). Pharmacokinetic and pharmacodynamics interactions of tolfenamic acid and marbofloxacin in goats. *Research in Veterinary Science*, 80(1), 79–90. doi: 10.1016/j.rvsc.2005.04.008.
- Tekeli, I. O., Turk, E., Durna Corum, D., Corum, O., Kirgiz, F. C., & Uney, K. (2020). Effect of dose on the intravenous pharmacokinetics of tolfenamic acid in goats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 43(5), 435–439. doi: 10.1111/jvp.12898.
- Turk, E., Tekeli, I. O., Durna Corum D, Corum O, Altinok Yipel F, Ilhan A, Emiroglu SB, Uguz H, Uney K. Pharmacokinetics of tolfenamic acid in goats after different administration routes. *J Vet Pharmacol Ther*. 2021 May;44(3):367-373. doi: 10.1111/jvp.12949.
- Turk, E., Tekeli, I. O., Corum, O., Durna Corum, D., Kirgiz, F. C., Cetin, G., Arslan Atessahin, D., & Uney, K. (2021c). Pharmacokinetics of meloxicam, carprofen, and tolfenamic acid after intramuscular and oral administration in Japanese quails (*Coturnix coturnix japonica*). *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 44(3), 388–396. doi: 10.1111/jvp.12972.
- Turk, E., Tekeli, I. O., Durna Corum, D., Corum, O., Sakin, F., & Uney, K. (2021a). Pharmacokinetics of tolfenamic acid after different administration routes in geese (*Anser cygnoides*). *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 44(3), 381–387. doi: 10.1111/jvp.12956.
- Weir, M. R. (2002). Renal effects of nonselective non steroidal antiinflammatory drugs and coxibs. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 69(1), 53–58.
- Yıldız, R., Corum, O., Atik, O., Durna Corum, D., Altan, F., Ok, M., & Uney, K. (2019). Changes in novel gastrointestinal and renal injury markers in the blood plasma of sheep following increasing intravenous doses of tolfenamic acid. *Acta Veterinaria Hungarica*, 67(1), 87–97. doi: 10.1556/004.2019.010.