

RATLarda YÜKSEK DOZDA DİPİRON, FLUNİKSİN VE İNDOMETASİN'İN BAZI BİYOKİMYASAL DEĞERLERE ETKİLERİ

İzzet KARAHAN¹ Osman GÜLER²

¹Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Elazığ-TÜRKEY

²T.K.B Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Elazığ-TÜRKEY

Geliş Tarihi: 02.06.1998

The Effects of High Doses Dipyrone, Flunixin and Indomethacin on Some Biochemical Parameters in Rats

SUMMARY

The aim of this study was to investigate the changes in the glucose, osmolality, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotrasferase (AST) levels in serum samples of rats treated with high doses of dipyrone, flunixin and indomethacin. Seventy-six rats were used in the study. One group served as control. High doses of dipyrone (125 mg/kg), flunixin (5.5 mg/kg) and indomethacin (15 mg/kg) were given intraperitoneally during 7 days to the experimental groups. During the administrations in 1, 4 and 7th days at 2 and 4th hours blood samples were collected. Glucose, osmolality, ALT and AST levels were determined in the sera.

A significant increase was observed in serum glucose levels in rats treated with high doses of dipyrone, flunixin and indomethacin. On the other hand when compared with the control group values, a slightly increase was observed in the serum osmolality, ALT and AST levels in the experimental groups. It was concluded that, when dipyrone, flunixin and indomethacin were applied at high doses, the increase in serum osmolality might have been due to a electrolyte disintegration. On the other hand, liver and muscle damage might be responsible for the increase in the serum glucose, ALT and AST levels.

Key Words : Dipyrone, Flunixin, Indomethacin, Serum Glucose, Osmolality, ALT, AST.

ÖZET

Bu araştırma, yüksek dozlarda dipiron, fluniksin ve indometasin uygulanan ratların serum örneklerinde glikoz, ozmolalite, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotrasferaz (AST) düzeylerinde meydana gelebilecek değişiklikleri araştırmak amacıyla yapıldı. Araştırmada 66 adet rat kullanıldı. Bir grup kontrol olarak ayrıldı. Deneme gruplarına 7 gün süreyle yüksek dozlarda dipiron (125 mg/kg), fluniksin (5.5 mg/kg) ve indometasin (15 mg/kg) periton içi yolla verildi. Uygulamaların yapıldığı 1, 4 ve 7. günlerde, 2 ve 4. saatlerde kan örnekleri alındı. Elde edilen kan serumlarında glikoz, ozmolalite, ALT ve AST düzeyleri belirlendi.

Yüksek dozlarda dipiron, fluniksin ve indometasin verilen ratların serum glikoz düzeyinde belirgin bir artış olduğu belirlendi. Diğer yandan kontrol grubu değerleriyle karşılaştırıldığında tüm deneme gruplarında serum ozmolalitesi, ALT ve AST düzeylerinde hafif bir artış gözlemlendi. Sonuç olarak, yüksek dozlarda dipiron, fluniksin ve indometasin uygulandığında oluşan serum ozmolalitesindeki artış elektrolit bozukluklarının, diğer yandan serum glikoz, ALT ve AST düzeylerinde görülen artışların ise karaciğer ve kaslardaki hasarın bir belirtisi olabileceği kanaatine varıldı.

Key Words : Dipiron, Fluniksin, İndometasin, Serum Glikoz, Ozmolalite, ALT, AST.

GİRİŞ

Prostaglandinler (özellikle PGE₂) ve prostasiklin ağrı oluşmasına aracılık eden en önemli maddelerdir (5, 12, 20). Narkotik olmayan ağrı kesici ilaçlar

siklooksijenaz (prostaglandin sentetaz) enzimini dönüştürü veya dönüşümsüz olarak inhibe ederler ve hücre zarı fosfolipidlerinden oluşan araşidonik asidin

prostaglandinlere (E_2 , F_2 , D_2 , TxA_2 gibi) dönüşümünü önlerler. Bunun sonucunda prostaglandinler aracılığında oluşan ve ağrıya sebep olacak olan olaylar engellenir. Bu maddelerin ağrı kesici aktiviteleri ile siklooksijenaz enzimini inhibe edici etkileri arasında paralellik olduğu bildirilmektedir (5, 8, 12, 20).

Narkotik olmayan ağrı kesici ilaçlar kimyasal olarak karboksilik ve enolik asit yapılarındadır.

Dipiron enolik asitlerden olan pirazolon türevi, fluniksin ve indometasin ise karboksilik asitlerden olan fenamik asit ve indol türevi maddelerdir (3, 5, 12, 20). Bu grup ilaçların hemen tümünün kimyasal yapılarında farklılıklarla rağmen benzer farmakolojik özelliklere ve yan etkilere sahip oldukları belirlenmiştir (10, 13, 15, 17, 19).

Genellikle hafif asidik yapıda olan narkotik olmayan ağrı kesici ilaçlar, bu özelliklerinden dolayı mide-barsak kanalının üst kısımlarından kolay emildiklerinden daha çok ağız yoluyla ve az olarak parenteral yollarla kullanılırlar. Emildikten sonra hücreler dışı sıvıda dağılmakla birlikte, yangılı ve hasarlı dokularda asidik ortamdan dolayı buralardada yoğun şekilde bulunurlar (7, 8, 14, 23, 26). Bu ilaçların tamamına yakını plazma albuminlerine yüksek oranda (> %90) bağlanırlar ve metabolizmaları çoğulukla karaciğerde glucuronik asitle birleşme ve bazıları için birleşme öncesinde oksidasyon ve hidroksilasyon şeklinde oluşur. Metabolizmadan sonra çoğuluğu metabolitleri şeklinde ve çok az bir kısmı (% 1-5) değişmeden idrarla atılırlar. indometasin ve sulindak gibi bazılarının enterohepatik döngüye girdikleri ve bunların yaklaşık % 50'sinin safra ile değişmeden aulduğu bildirilmektedir (16, 20, 23).

Diğer narkotik olmayan ağrı kesici ilaçlarda olduğu gibi dipiron, fluniksin ve indometasin'in oluşturdukları yan etkiler başlıca mide-barsak kanalı, böbrekler, karaciğer, kan sistemi üzerine olanlar ve allerjik reaksiyonlar olduğu gösterilmiştir (3, 7, 10, 15, 19, 25). Ağız yoluyla, uzun süreli veya yüksek dozda uygulandıklarında gastrit, peptik ülserler, kanamalara sebep oldukları ve bu nedenle kan ve plazma proteinlerinde kayıplar ile ikincil olarak kansızlık ve hipoproteinemi oluşturdukları bildirilmektedir (4, 6, 17, 19, 23). Böbrekler üzerindeki yan etkileri prostaglandinlerin oluşturduğu böbrek damarlarındaki vazodilatasyonun ve böbrek kan akımının azaltılması sonucunda akut olarak görülen böbrek yetmezliği, tubuler nekrozlar ve interstisiyel nefritislerdir. Özellikle indometasin ve fluniksin gibi güçlü etkili karboksilik asitler akut interstisiyel nefritislere sebep oldukları bildirilmektedir (7, 13, 14, 18). Karaciğer toksisitesinin tedavi dozlarında nadiren görüldüğü bildirilmekle birlikte, yüksek dozlarda indometasin gibi indol türevleri ile dipiron gibi pirazolon türevlerinin kullanımı sonucu oluştugu

bazı araştırmacılarca belirlenmiştir. Bu durumun karaciğerdeki patolojik lezyonların oluşması ve serum transaminazlarının yükselmesiyle karakterize olduğu bildirilmektedir (9, 16, 21, 22, 24). Bunlara ilave olarak elektrolit (ödemler, hipernatremi, hipokalemİ gibi), kalp-damar sistemi (hipotansiyon, taşkardi gibi), kan (kanama zamanının uzaması, aplastik ve hemolitik anemiler gibi), solunum sistemi (abse, siyanozis ve solunum alkalozu gibi) bozuklukları ile allerjik olaylar narkotik olmayan ağrı kesici ilaçların kullanımıyla görülen önemli yan etkilerdir (1, 2, 10, 11, 15, 25).

Narkotik olmayan ağrı kesici ilaçların yüksek dozlarda parenteral kullanımı sonucu oluşan karaciğer, böbrekler ve sıvı-elektrolit düzeyindeki değişimler aynı önem taşımaktadır. Bu tip ilaçların yanılışyla ve bilincsizce yüksek dozlarda parenteral olarak kullanımıyla oluşan kan serumunda glikoz, ALT ve AST gibi transaminazların düzeyinde ve kanın ozmolalitesindeki değişikliklerin dikkate alınması gerekmektedir. Bu araştırmayı amacı; veteriner hekimlikte çok kullanılan dipiron ve fluniksin ile fazla kullanılmayan indometasin'in yüksek dozlarda kullanılması halinde serum glikoz, ALT, AST ve ozmolalitesinde olacak değişikliklerin belirlenmesidir.

MATERIAL VE METOT

Bu araştırmada hayvan materyali olarak 180-200 g ağırlıklarında 66 adet enaz 4 aylık ratlar kullanıldı. Hayvanlar cinsiyetleri gözönünde bulundurulmaksızın aşağıdaki gibi 4 gruba ayrıldı.

1. Kontrol Grubu : Bu gruba 7 gün süreyle günde bir kez 2 ml. izotonik sodyum klorür periton içi verildi.
2. Deneme Grubu I : Bu gruba 7 gün süreyle günde bir kez 12.5 mg/ml'lik dipiron (Vetas) solusyonundan 125 mg/kg dozda periton içi verildi.
3. Deneme Grubu II : Bu gruba 7 gün süreyle günde bir kez 0.55 mg/ml'lik fluniksin (Eczacıbaşı) solusyonundan 5.5 mg/kg dozda periton içi verildi.
4. Deneme Grubu III : Bu gruba 7 gün süreyle günde bir kez 1.5 mg/ml'lik indometasin (Sigma) solusyonundan 15 mg/kg dozda periton içi verildi.

İlk uygulama (1.gün)'yı, 4. gün ve 7. gün yapılan uygulamaları takiben 2 ve 4. saatlerde kontrol grubundan 1, deneme gruplarından 2'ser hayvan kesilerek kan alındı. Alınan kan örneklerinin serumları çıkartıldı. Serum örneklerinde glikoz, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri otoanalizör (Technicon RA-XT), ozmolalite değerleri ise ozmometre (Advanced Ins. Model 3MO) cihazında belirlendi.

BULGULAR

Kontrol grubu ile deneme gruplarındaki serum biyokimyasal değerlerinin tüm zamanlara ait ortalamları tablo 1'de sunulmuştur. Ortalama serum glikoz düzeyi kontrol grubunda 98.1 mg/dl olurken; dipiron, fluniksin ve indometasin verilen gruptarda daha yüksek; sırasıyla 162.2, 145.5 ve 150.0 mg/dl olarak belirlendi. Tüm gruplar arasında ortalama glikoz düzeyleri yönünden farklılığın çok önemli ($p<0.001$) olduğu görüldü. Ortalama serum ozmolalite değerleri kontrol grubu ile dipiron, fluniksin ve indometasin verilen gruptarda sırasıyla 297.2, 312.6, 328.3 ve 316.0 mOsm/L olarak belirlendi. Ortalama ozmolalite değerleri yönünden de tüm gruplar arasındaki farklılığın çok önemli ($p<0.001$) olduğu görüldü. Ortalama serum AST düzeyleri dipiron, fluniksin ve indometasin verilen gruptarda sırasıyla 94.7, 104.2 ve 98.0 IU/L olarak kontrol grubu (75.4 IU/L) düzeyinden daha yüksek oldu. Tüm gruplar arasında ortalama AST düzeyleri yönünden farklılığın daha az önemli ($p<0.05$) olduğu görüldü. Benzer şekilde ortalama serum ALT düzeyleri de dipiron, fluniksin ve indometasin verilen gruptarda (sırasıyla; 53.2, 62.6, 57.2 IU/L) kontrol grubuna (29.5 IU/L) göre daha yüksek olup, tüm gruplar arasında farklılığın önemli ($p<0.01$) olduğu görüldü.

Kontrol ve deneme gruplarında serum glikoz düzeylerinin zamana göre değişimi tablo 2'de sunulmuştur. Serum glikoz düzeyi kontrol grubunda tüm zamanlarda birbirine yakın oldu. Dipiron ve fluniksin verilen gruptarda 1. gün 4. saatte, indometasin verilen grupta ise 7. gün 4. saatte sırasıyla 171.1, 158.9 ve 169.8 mg/dl oldu. Serum glikoz düzeyi yönünden dipiron verilen grup ile fluniksin ve indometasin verilen grup arasında önemli ($p<0.01$ ve $p<0.05$) farklılığın olduğu, fluniksin verilen grup ile indometasin verilen grup arasında fark olmadığı görüldü.

Serum ozmolalite değerlerinin zamana göre değişimi tablo 3'te sunulmuştur. Kontrol grubu hayvanlarda

serum ozmolalite değerlerinin tüm zamanlarda birbirine yakın olduğu görüldü. Deneme gruplarında ise serum ozmolalite değerleri tüm zamanlarda kontrole göre yüksek olarak belirlendi. Dipiron verilen grupta 7. gün 2. saatte, fluniksin verilen grupta 7. gün 4. saatte ve indometasin verilen grupta 4. gün 4. saatte serum ozmolalite değerleri sırasıyla 321.2, 335.2 ve 323.5 mOsm/L ile en yüksek oldu. Dipiron verilen grup ile indometasin verilen grup arasında fark olmadığı ($p>0.05$), dipiron verilen grup ile fluniksin verilen grup ve fluniksin verilen grup ile indometasin verilen grup arasında önemli farklılık ($p<0.05$ ve $p<0.01$) olduğu görüldü.

Tüm gruptardaki serum AST düzeylerinin zamana göre değişimi tablo 4'te sunulmuştur. Kontrol grubu serum AST düzeyleri tüm zamanlarda birbirine yakın oldu. Dipiron ve indometasin verilen gruptarda 4. gün 4. saatte kadar kontrol grubuna yakın olan serum AST düzeyleri, dipiron verilen grupta 7. gün 4. saatte 141.0 IU/L, indometasin verilen grupta ise 7. gün 2. saatte 144.8 IU/L olarak en yüksek değere erişti. Fluniksin verilen grupta 1. günden itibaren tedricen artan serum AST düzeyi 7. gün 4. saatte 143.2 IU/L oldu. Tüm grupların birbirleri arasında serum AST düzeyleri yönünden farklılığın olmadığı belirlendi.

Serum ALT düzeylerinin zamana göre değişimi tablo 5'te sunulmuştur. Kontrol grubunda serum ALT düzeyleri tüm zamanlarda birbirine yakın oldu. Dipiron ve indometasin verilen gruptarda 1. gün 2. saatten itibaren tedricen artan serum AST düzeyleri 7. gün 4. saatte bu gruptarda sırasıyla 73.4 ve 79.4 IU/L olarak en yüksek düzeye erişti. indometasin verilen grupta ise 4. gün 4. saatte en yüksek (79.8 IU/L) olan serum ALT düzeyi, 7. günde 2 ve 4. saatlerde azalma gösterdi. Tüm grupların birbirleri arasında serum ALT düzeyleri yönünden fark olmadığı belirlendi.

Tablo 1. Kontrol Grubu ile Dipiron, Fluniksin ve indometasin Uygulanan Gruplarda Serum Biyokimyasal Değerlerinin Ortamları.

GRUPLAR	Kontrol (n=12)	Dipiron (n=18)	Fluniksin (n=18)	indometasin (n=18)	F
Glikoz (mg/dl)	98.1 ± 1.7^a	162.2 ± 4.1^b	145.5 ± 4.6^c	150.0 ± 4.7^c	96.55 ***
Ozmolalite (mOsm/L)	297.2 ± 1.3^a	312.6 ± 2.5^b	328.3 ± 3.6^c	316.0 ± 2.4^b	22.65 *
AST (IU/L)	75.4 ± 3.3^a	94.7 ± 12.9^{ab}	104.2 ± 10.7^b	98.0 ± 12.8^{ab}	4.17 **
ALT (IU/L)	29.5 ± 3.3^a	53.2 ± 6.2^b	62.6 ± 5.9^b	57.2 ± 6.5^b	12.60

a, b, c : Aynı sütunda değişik harf taşıyan değerler arasında fark önemlidir.

* : $p<0.05$, ** : $p<0.01$, *** : $p < 0.001$.

Tablo 2. Kontrol Grubu ile Dipiron, Fluniksin ve İndometasin Uygulanan Gruplarda Serum Glikoz (mg/dl) Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.

GÜNLER	1.Gün		4. Gün		7. Gün		
	Saat	2	4	2	4	2	4
KONTROL		92.1±4.1	102.6±3.4	97.4±2.9	103.1±2.2	94.9±4.0	98.6±4.7
DİPIRON		146.9±8.9	171.1±4.6	170.6±5.6	163.4±6.4	153.1±7.1	167.9±6.4
FLUNİKSİN		128.6±3.6	158.9±9.9	146.4±7.4	138.1±3.1	145.1±7.0	155.9±8.5
İndometasin		136.4±5.3	141.6±12.3	149.9±8.4	154.6±6.6	147.7±10.9	169.8±8.1

Tablo 3. Kontrol Grubu ile Dipiron, Fluniksin ve İndometasin Uygulanan Gruplarda Serum Ozmolalite (mOsm/L) Değerlerinin Zamana Göre Değişimi.

GÜNLER	1.Gün		4. Gün		7. Gün		
	Saat	2	4	2	4	2	4
KONTROL		298.5±3.4	297.0±2.6	300.5±3.6	293.0±6.1	298.0±2.6	296.5±3.4
DİPIRON		307.6±4.0	312.1±3.2	318.0±3.3	310.7±6.4	321.2±4.1	306.8±7.7
FLUNİKSİN		332.2±8.0	334.1±7.5	312.0±5.2	323.8±4.7	332.3±6.8	335.2±9.8
İndometasin		309.0±6.0	317.7±7.3	308.8±4.7	323.5±7.4	320.1±4.1	316.9±6.5

Tablo 4. Kontrol Grubu ile Dipiron, Fluniksin ve İndometasin Uygulanan Gruplarda Serum AST (IU/L) Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.

GÜNLER	1.Gün		4. Gün		7. Gün		
	Saat	2	4	2	4	2	4
KONTROL		69.1±3.0	84.8±3.4	67.0±2.6	69.5±4.0	84.1±5.8	78.1±2.7
DİPIRON		64.6±5.7	86.0±9.3	68.8±4.0	80.7±7.1	126.5±11.5	141.0±14.4
FLUNİKSİN		75.4±4.1	83.1±9.6	94.8±7.9	101.7±14.1	127.3±11.2	143.2±15.7
İndometasin		82.2±8.6	85.3±9.0	68.3±4.6	77.2±3.4	144.8±12.3	130.2±8.0

Tablo 5. Kontrol Grubu ile Dipiron, Fluniksin ve İndometasin Uygulanan Gruplarda Serum ALT (IU/L) Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.

GÜNLER	1.Gün		4. Gün		7. Gün		
	Saat	2	4	2	4	2	4
KONTROL		32.3±2.5	27.7±3.6	35.4±4.5	28.1±3.1	26.6±4.6	27.0±8.4
DİPIRON		37.6±2.3	41.4±2.5	48.8±3.2	47.7±2.2	70.6±5.4	73.4±11.5
FLUNİKSİN		45.0±1.6	52.4±2.7	53.0±1.8	79.8±4.5	77.4±4.0	67.6±5.6
İndometasin		40.6±2.1	42.9±4.5	49.0±1.6	59.7±2.6	71.3±9.4	79.4±7.4

TARTIŞMA VE SONUÇ

Narkotik olmayan ağrı kesici ilaçlar beşeri ve veteriner hekimlikte pek çok ağrı ve yanık olaylarının tedavisinde yaygın olarak kullanılırlar (2, 5, 8, 12, 15, 20). Kimyasal olarak farklı yapıda olmalarına rağmen, tedavi dozlarında ve yüksek dozlarda kullanıldıklarında yan etkileri benzerlik gösterir ve çok görülür. Yaygın olarak ve bilincsizce kullanımları nedeniyle çok şiddetli zehirlenme olayları haricinde, bu ilaçların önemsenmemeyen yada gözlemlenmeyen önemli toksik etkilerinin oluşu ve bunların büyük riskler oluşturduğu bildirilmektedir. Bunlar başlıca mide-barsak kanalı, karaciğer,

böbrekler, kan ve dolaşım üzerine olan toksik etkileri ile allerjik reaksiyonlardır (5, 7, 10, 12, 15, 19, 21).

Yapılan çalışmalarda ağrı kesici-yanık giderici ilaçların kan glikoz düzeyinde değişiklikler yaptığı gözlemlenmiştir. Deney hayvanlarındaki araştırmalar, bu ilaçlarla oluşan karaciğer hasarına bağlı olarak glikojen yükümlenmesinin artmasıyla kan glikoz düzeyinin yükseldiği bildirilmektedir (9, 10, 15, 22). Hinson ve ark. (9) yüksek dozdaasetaminofen verilen farelerde erken dönemlerde karaciğer glikojen düzeyinin ve kan glikoz düzeyinin yüksek olduğunu göstermişlerdir. Servi ve Kara (22) tavşanlarda asetaminofenin bilhassa yüksek

dozlarda ilk 8 saatlik dönemde kan glikoz düzeyini artırdığını belirlemişlerdir. Ayrıca bilhassa parenteral uygulamaların oluşturduğu stresin sonucu kateşolaminlerin düzeyinin artmasının da kan glikoz düzeyinde artışlara sebep olabileceği gösterilmiştir (24). Araştırmamızda, her 3 grupta kan glikoz düzeylerinin tüm zamanlarda kontrol grubundan oldukça yüksek olduğu belirlendi (Tablo 1 ve 2). Bu durum bu ilaçların periton içi uygulanmasıyla oluşan sinsi bir karaciğer hasarının sonucu olarak kan glikoz düzeyinde artışa neden olabileceğini ortaya koymakta ve yukarıdaki araştırmacıların bulgularıyla uyum göstermektedir.

Prostaglandin sentez inhibitörü olan dipiron, fluniksin ve indometasin gibi ilaçların böbreklerdeki vazodilatasyonu engellemeleri ve böbrek kan akımını azaltmalarının sonucu olarak furosemid gibi diüretiklerin etkilerini engelledikleri gösterilmiştir (1, 11, 12, 14, 18). Kincaid (14) aspirin ve diğer ağrı kesici ilaçların böbrek kan akımını azalttıklarını, vücutta ödemler ile akut böbrek yetmezliği ve nekrozuna neden olduklarını bildirmektedir. Mathews ve ark. (18) fluniksin'in henle kulpunda ve toplayıcı kanallarda nekrozlara sebep olduğunu, serum üre ve kreatinin düzeylerinde artışların olduğunu göstermiştir. Altıntaş ve Bilgili (1) ise dipiron ve aspirin'in serum potasyum düzeyini azalttığını, sodyum, üre ve kreatinin düzeylerin değiştirmedigini göstermişlerdir. Karahan ve ark. (11) tedavi dozlarında indometasin verilen köyumlarda serum ozmolalitesinde değişiklik olmadığını, ancak indometasin'in furosemid verilmesiyle oluşan ozmolalitedeki düşmeyi engellediğini belirtmelerdir. Analjezik-antiinflamatuvlar ilaçların yalnız başına kullanıldıklarında yukarıdaki etkilerinin sonucu olarak böbreklerde glomerüler filtrasyonda azalma, sodyum atılımindan azalma ve buna bağlı olarak vücutta su ve sodyum tutulması sonucunda ödemlere neden oldukları da bildirilmektedir. Bu durum ise kanın ozmolalitesini yükseltebilecek şekilde serum sodyum düzeyinin artmasına yol açar (2, 3, 6, 11, 13, 18). Ayrıca aspirin, indometasin ve fluniksin gibi ilaçların bakteriyel endotoksinlerin oluşturduğu sıvı-elektrrolit kaybını azaltıkları belirlenmiştir (3, 4, 6). Bu araştırmada her üç grupta serum ozmolalitesinin hafif bir şekilde kontrol grubundan yüksek olduğu belirlendi (Tablo 1 ve 3). Ozmolalitedeki bu yükselme düşük düzeyde de olsa

vücutta sodyum tutulduğunu gösterir. Bu bulgular yukarıdaki araştırmacıların görüşlerine uygun düşmektedir. Canlılarda ilaçlar, kimyasal maddeler ve diğer etkenlerle oluşturulan bilhassa karaciğerdeki hizre hasarının en önemli bulgusu serum enzimleri düzeyinin kalıcı olarak artmasıdır. Serum ALT düzeyi daha çok karaciğer, AST düzeyi ise kas dokunun (bilhassa kalp kası) hasara uğradığı veya nekroze olduğu durumlarda artar (24). Steroid olmayan analjezik-antiinflamatuvlar ilaçlarla tedavi sırasında karaciğer hasarınınoluştuğu pek çok araştırmada gösterilmiştir (16, 19, 21, 22, 24). Prescott (21) dipiron'unda içinde bulunduğu pirazolon derivelerinin karaciğerde yaygın bozukluklara ve nekroza sebep olduklarını ve serum enzim düzeyinde artış olduğunu bildirmektedirler. Vale ve Meredith (25) indol türevi olan indometasin ve pirazolon türevleri ile zehirlenmelerde karaciğerde fonksiyon bozukluklarının görüldüğünü belirtmelerdir. Lewis ve ark. (16) indol, pirazolon ve propiyonik asit türevlerinin kullanıldığı durumlarda serumdaki karaciğer enzim düzeylerinin arttığını göstermişler ve steroid olmayan analjezik-antiinflamatuvlar ilaçların kullanımı ile karaciğer toksisitesi arasında ilişki bulunduğu bildirmektedirler. Helmy ve ark. (8) tedavi dozunda günde birkere 5 gün atlarda fluniksin uygulanmasının serum ALT ve alkalen fosfataz düzeylerinde artışa sebep olduğunu göstermişlerdir. Bu araştırmada yüksek dozlarda dipiron, fluniksin ve indometasin uygulanan grupların hepsinde serum ALT ve AST düzeylerinin kontrol grubundan biraz yüksek olduğu görüldü (Tablo 1, 4 ve 5). Bu enzim düzeylerindeki artışların az olması, şiddetli bir karaciğer hasarından çok sinsi nitelikte hafif bir karaciğer hasarının göstergesidir. Elde edilen bulgular yukarıdaki araştırmacıların bulgu ve görüşleriyle paralellik göstermektedir.

Bu araştırmada, dipiron, fluniksin ve indometasin'in yüksek dozlarda periton içi yolla uygulanmasının serum glikoz düzeyinde önemli bir artışa, buna karşın serum ALT, AST ve ozmolalitesinde ise hafif bir artışa neden olduğu belirlendi. Sonuç olarak, bu maddelerin kısa süreli de olsa yüksek dozlarda kullanılmasının karaciğer, kas ve böbrek hasarına neden olabileceği, bunun yanında elektrolit bozukluklarına yol açabilecegi kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

- Altıntaş A ve Bilgili A. Comparison of the interactions of dipyrone (Novalgin) and acetylsalicylic acid (Aspirin) with furosemide (Lasilix) in dogs under anaesthesia. Prat. Med. Chir. Ani. Comp. 1993; 28 (1): 89-93.
- Brater DC. Effect of indomethacin on salt and water homeostasis. Clin. Pharmacol. Ther. 1979; 25 (3): 322-330.
- Carrick JB, Papich MG, Middleton DM et al. Clinical and pathological effects of flunixin meglumine administration to neonatal foals. Can. J. Vet. Med. Res. 1989; 53 (2): 195-201.
- NJ, Bottoms, GD, Fessler, JF et al. Effects of flunixin meglumine on blood pressure and fluid compartment

- volume changes in ponies given endotoxin. Am. J. Vet. Res. 1985; 46 (7): 1540-1544.
5. Elenhorn MJ and Barceloux DG. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. In: "Medical Toxicology" 1st Ed., New York, U.S.A. 1988; 492-498.
 6. Fessler JF, Bottoms GD, Roesel OH, et al. Endotoxin-induced change in hemograms, plasma enzymes, and blood chemical values in anesthetized ponies: effects of flunixin meglumine. Am. J. Vet. Res. 1982; 43 (1): 140-144.
 7. Fries JF, Williams CA and Bloch DA. The relative toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Arthritis. Rehum. 1991; 34 (11): 1353-1360.
 8. Helmy MM, Soliman FA, Ragab AM and Aggag BI. Effects of flunixin meglumine (Finadyne) on blood of horses in the treatment of some common inflammatory conditions. Egyp. J. Comp. Path. Clin. Path. 1991; 4 (1): 113-133.
 9. Hinson JA, Mays JB and Cameron AM. Acetaminophen induced hepatic glycogen depletion and hyperglycemia in mice. Biochem. Pharmacol. 1983; 1; 32 (13): 1979-1988.
 10. Jones RD, Baynes RE and Nimitz CT. Nonsteroidal antiinflammatory drug toxicosis in dogs and cats: 240 Cases (1989-1990). J. Am. Vet. Med. Assoc. 1992; 201 (3): 475-477.
 11. Karahan İ, Pirinçci İ, Demirbaş İ ve Tümer i, Koyunlarda serum osmolalitesi ve elektrolit düzeyleri üzerine furosemid ve indometasinin etkileri. F.U. Sağ. Bil. Derg. 1998; (Baskıda).
 12. Kaya S. Narkotik olmayan ağrı kesiciler. Alınmıştır : Kaya S, Pirinçci i ve Bilgili A, "Veteriner Uygulamalı Farmakoloji" İnci Baskı, Medisan Yayınevi, Ankara-Türkiye, 1997; C.1, 227-243.
 13. Kimberly RP, Bowden RE, Keiser HR, and Poltz PH. Reduction of renal function by newer nonsteroidal antiinflammatory drugs. Am. J. Med. 1978; 64: 804-7.
 14. Kincaid SP. Effects of nonnarcotic analgesic on the kidney. Drugs, 1986; 32 Suppl 4: 109-128.
 15. Kore MA. Toxicology of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Vet. Clin. Nort. Am. 1990; 20 (2): 419-430.
 16. Lewis JH. Hepatic toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Clin. Pharm. 1984; 3 (2): 128-138.
 17. MacAlister CG, Morgan SJ, et al. Comparison of adverse effect of phenylbuthazone, flunixin meglumine administration in three dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1993; 202, 1: 92-95.
 18. Mathews KA, Doherty T, Dyson DH, et al. Nephrotoxicity in dogs associated with metoxyflurane anesthesia and flunixin meglumine analgesia. Can. Vet. J. 1990; 31 (11): 766-771.
 19. Meredith TJ. Nonnarcotic analgesic. Problem of overdosage. Drugs 1986; 32 Suppl 4:177-205.
 20. Plump DC. "Veterinary Drug Handbook" Pocket ed.. Pharma. Vet. Publ., White Bear Lake, USA, 1991.
 21. Prescott LF. Liver damage with nonnarcotic analgesic. Med. Toxicol. 1986; 1 Suppl 1: 44-56.
 22. Servi K ve Kara H. Tavşanlarda asetaminofenin yüksek dozlarının kan glikoz, serum ALT, AST ve kreatinin düzeylerine etkileri. F.U. Sağ. Bil. Derg. 1997; 11, 2 : 289-298.
 23. Sheehan TM and Blody DA. Indomethacin poisoning. J. Clin. Toxicol. 1986; 24 (2): 207-210.
 24. Turgut K. Klinik enzimoloji, Karaciğer hastalıkları ve testleri, Alınmıştır : "Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis" Özel Baskı, Konya-Türkiye, 1995; 130-211.
 25. Vale JA and Meredith TJ. Acut poisoning due to nonsterodial antiinfilatory drugs. Med. Toxicol. 1986; 1 (1): 12-31.
 26. Vandebossche GMR, Bouckaert S, et al. Side effects of indomethacin in ponies. Vet. Rec. 1990; 127 (12): 316