

## PIROKSİKAMIN RATLARDA BAZI BİYOKİMYASAL SERUM PARAMETRELERİNE ETKİSİ

### THE EFFECT OF PIROXICAM ON THE BIOCHEMICAL PARAMETERS OF RATS

E. YURTSEVER\* - A. YAMAN\* - B. GÖKER\* - A. GÜMÜŞ\*\* - T. YARDIMCI\*

#### SUMMARY

Piroxicam, a nonsteroidal antiinflammatory drug, has analgesic and antipyretic affects. Because of these effects in this study. We investigated the effect of piroxicam on some biochemical parameters. Rats weighing 180-200 g were divided into two as experimental and control groups. Serum physiologique was injected intraperitoneally every day to the control group for 15 days. At the end of 15 days, blood samples have been taken from the rats and urea, uric acid, creatinin, LDH, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, SGOT, SGPT and GGT quantity determinations have been accomplished. When 1mg/kg piroxicam injected experimental group has been compared with the control group, no significant difference has been observed. In the experimental group which 2mg/ kg piroxicam has been injected, significant increase has only been observed in serum GGT level (p<0.001).

#### ÖZET

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlardan olan piroksikam antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkilere sahip bir ilaçtır. Bu etkileri nedeniyle günümüzde sık kullanılan piroksikam'ın bazı biyokimyasal serum parametrelerine etkisini bu çalışmamızda inceledik. 180-200 g ağırlığındaki ratlar iki deney ve bir kontrol grubu olarak ayrıldı. Kontrol grubuna 15 gün süre ile her gün i.p olarak serum fizyolojik enjekte edildi. Deney grubunun birine 1 mg/kg piroksikam, diğer deney grubuna ise 2 mg/kg piroksikam her gün i.p olarak enjekte edildi. 15. gün sonunda hayvanlardan kan örnekleri alınarak rutin biyokimyasal testlerle üre, ürik asit, kreatinin, LDH, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, SGOT, ŞGPT ve GGT miktar tayinleri yapıldı. 1 mg/kg piroksikam uygulanan deney grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmedi. 2 mg/kg piroksikam uygulanan deney grubunda ise sadece serum GGT düzeyinde anlamlı bir artış gözlendi (P<0.001).

\* M.Ü. Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, 81010 Haydarpaşa-İSTANBUL

\*\*M.Ü. Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarı, 81010 Haydarpaşa-İSTANBUL

## GİRİŞ

Piroksikam 4-hidroksi-2-metil-N-(2-piridil)-2H-1,2 benzotiazin-3-karboksamid 1,1-dioksit yapısında olan analjezik ve antipiretik özelliklere de sahip antiinflamatuvar bir ilaçtır(1). Diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar gibi piroksikamda araşidonik asit metabolizmasında siklooksigenaz enzimini reversibl olarak inhibe ederek prostoglandin sentezini bloke eder(2), lipooksigenaz üzerine etkisi yoktur. Piroksikam, lizozomal enzim salınımı, kemotaksisi ve trombosit agregasyonunu inhibe eder(3). Piroksikam oral ve rektal alınımı takiben iyi emilir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksektir (%90) (4). Sinovyal sıvı düzeyi kan düzeylerinin %40' ı kadardır(3). İnsan plazma yarıömrü yaklaşık 50 saattir. Piroksikam başlıca hidrosillenerek ve bunu takibende glukuronik asitle konjuge edilerek idrarla atılır(4).

Piroksikamın gastrointestinal yan etkilerinin yanında reversible BUN ve kreatinin yükselmelerine(3), çeşitli karaciğer fonksiyon testlerinde değişikliklere, elektrolit dengesinde bozukluklara(5) ve anemiye(6) neden olabileceği bildirilmiştir. Günümüzde sık kullanılması ve bu literatür bulgularından dolayı biz de bu çalışmamızda piroksikamın bir preparatı olan Felden (Pfizer) i.m.'i kullanarak piroksikamın biyokimyasal serum parametrelerine etkisini incelemek istedik.

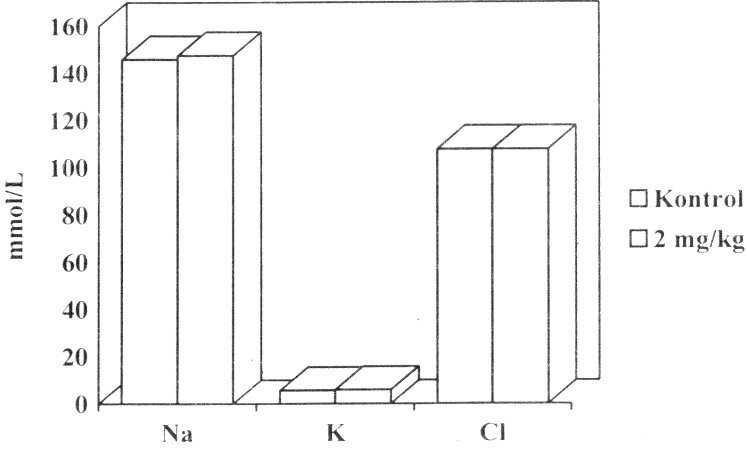
## METOD

Bu çalışmada 21 adet 180-200 g ağırlığında yetişkin Wistar albino ratlar kullanıldı. Hayvanlar 3 gruba ayrıldı. I. deney grubuna 15 gün süreyle hergün i.p. 1 mg/kg piroksikam , II. deney grubuna ise 2 mg/kg piroksikam uygulandı. III. grup kontrol grubu olarak ayrıldı. Kontrol grubuna hergün eşit hacimde serum fizyolojik i.p. verildi. 15.gün sonunda hayvanların kuyruk uçları kesilerek kan örnekleri alındı. Alınan kanlar santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Rutin biyokimyasal testlerle üre, ürik asit, kreatinin, LDH, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, SGOT, SGPT ve GGT serum düzeyleri Hitachi 717(Boehringer Mannheim) otoanalizör kullanılarak saptandı.

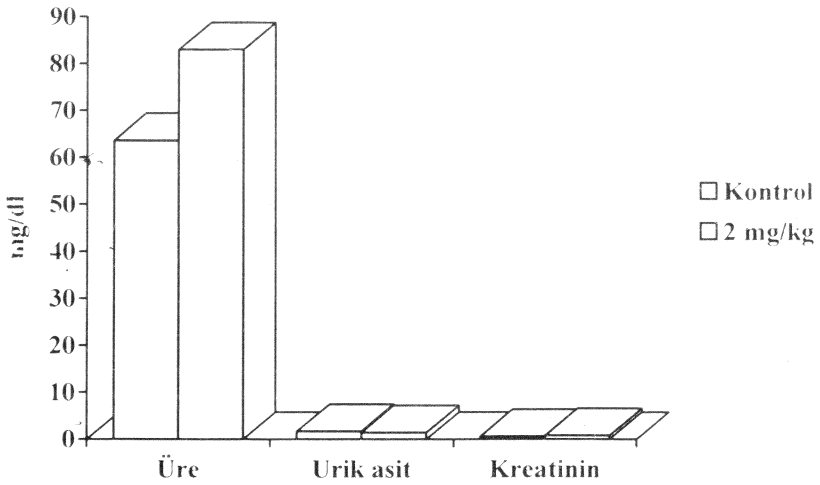
## BULGULAR

1 mg /kg piroksikam uygulanan deney grubu ile kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenemezken (Şekil 1,2,3,4), 2 mg/kg piroksikam uygulanan deney grubunda sadece serum GGT düzeyinde kontrole oranla anlamlı bir artış gözlendi (Şekil 5).

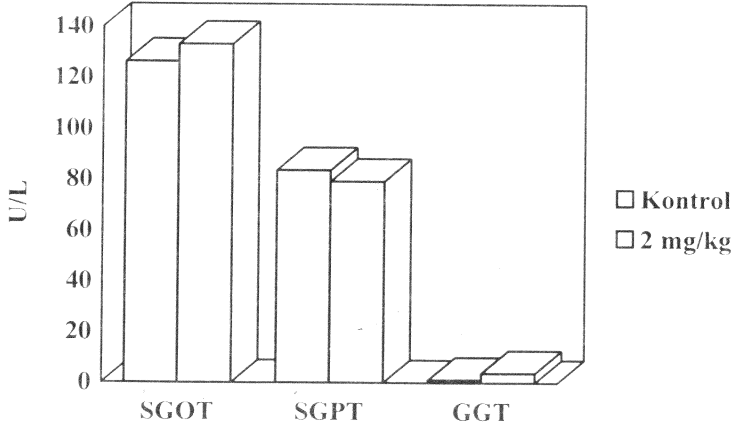
Şekil 1. Piroksikamın Serum Na, K, Cl Düzeylerine Etkisi



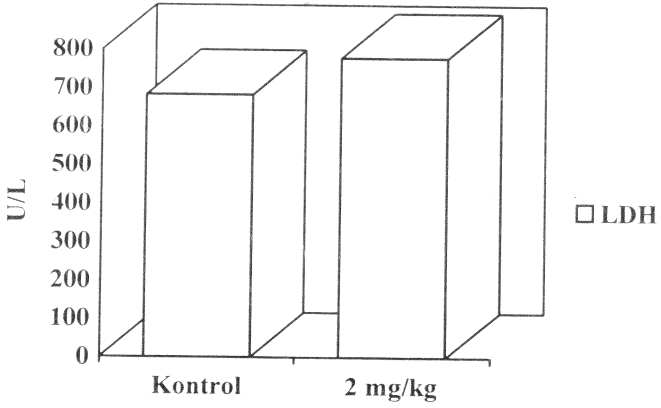
Şekil 2. Piroksikamın Serum Üre, Ürik asit, Kreatinin Düzeylerine Etkisi



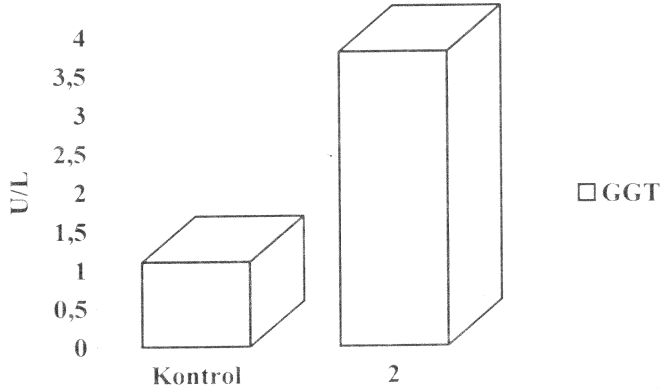
Şekil 3. Piroksikamin Serum SGOT, SGPT, GGT Düzeylerine Etkisi



Şekil 4. Piroksikamin Serum LDH Düzeyine Etkisi



Şekil 5. Piroksikamın Serum GGT  
Düzeyine Etkisi



## TARTIŞMA

Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlardan olan piroksikam antipiretik ve analjezik etkilere de sahip olması nedeniyle osteoartrit, romatoid artrit, tendinit, postoperatif ağrılar, kırık ağrıları, diş ağrıları ve travma ağrılarında kullanılmaktadır. Analjezik etkinin kısa sürede başlaması ve ilacın yarı ömrünün uzun olması nedeniyle günde tek doz alınımının yeterli olması piroksikamın günümüzde sık olarak kullanılmasına yol açmıştır.

Piroksikamın gastrointestinal yan etkilerinin bulunduğu bilinmektedir. Ayrıca reversibl olarak BUN ve kreatinin yükselmelerine neden olmaktadır(5). Yapılan bir çalışmada piroksikam uygulanan nefrotik sendromlu ve üremi bulunan ratlarda plazma albumin konsantrasyonu % 25 -30 oranında azalmaktadır(7). Dolayısıyla böbrek hastalarında kullanılması sakıncalı görülmektedir(8). Piroksikam, diklofenak ve indometazin renel fonksiyon üzerine etkisi çeşitli romatolojik hastalıklarda incelenmiş ve her üç ilacında böbrek hasarı olmayan kişilerde renel fonksiyonu azaltmadığı sonucuna varmışlardır(9). Bizim yaptığımız çalışmada, 1 mg/kg ve 2 mg/kg piroksikam 15 gün süreyle ratlara uygulandı ve kontrol grubuna oranla üre, kreatinin ve ürik asit düzeylerinde herhangi bir değişim görülmedi. Yapılan literatür incelemelerinde piroksikamın çeşitli karaciğer fonksiyon testlerinde değişiklikler yaptığı bildirilmektedir (5) fakat bizim yaptığımız çalışmada SGOT ve SGPT düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunmazken 2 mg/kg piroksikam kullanılan ratlarda GGT düzeyi anlamlı olarak artmış bulundu. LDH düzeyleri hem kontrol hem de deney grubunda normal düzeylerin üzerinde bulundu. Kan ratların kuyruk uçları kesilerek alındığı için bu yükselmenin normal olduğunu düşünmekteyiz.

Piroksikamın elektrolit dengesinde de bozukluklara neden olabileceği literatürde bildirilmiştir (5). bizim yaptığımız bu çalışmada ise  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , ve  $\text{Cl}^-$  düzeylerinde her iki dozda da anlamlı bir değişiklik bulunmadı. Yine literatürde gastrointestinal hemorajiler dışında piroksikamın bazı hastalarda hemoglobin ve hemotokrit düzeylerinde azalmalar oluşturarak anemiye neden olduğu bildirilmiştir(5). Bizimde ratlardan kan alımı esnasında yaptığımız gözlemler bu görüşü desteklemektedir. Bazı ilaçların ve alkolün karaciğer mikrozomal enzim indüksiyonuna bağlı olarak serum GGT düzeyini arttırdığı bilinmektedir(9). Salisilatların doza bağlı olarak hepatik hasara neden olduğu ve serum SGOT, SGPT değerlerini değiştirdiği bildirilmiştir(10). Ratlarda asetil salisilik asit ile yapılan bir çalışmada yüksek doz kullanıldığında serum GGT düzeyinde anlamlı bir değişiklik görülmezken karaciğer plazma membran GGT'sinde anlamlı bir artış görülmüş ve bu artış yüksek doz asetil salisilik asidin karaciğer toksisitesine neden olabileceğine bağlanmıştır(11). Bizde bu çalışmamızda normal ratlarda serum GGT düzeylerinde piroksikamın 1 mg/kg dozu ile değişiklik görülmezken 2 mg/kg dozu ile GGT aktivitesinde normal sınırları aşmayan anlamlı bir artış gözlemlendi. GGT aktivitesindeki bu değişikliğin mikrozomal enzim indüksiyonuna, karaciğer veya başka bir organın harabiyetine bağlı olarak artmış olabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle daha ileri aşamalarda karaciğer ve diğer dokuların GGT düzeyleri ile glutatyon ve lipid peroksidasyonu ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

#### KAYNAKLAR

- 1 Fraser, A. D., Woodbury, J. F.; **Ther. Drug Monit.**, **5**, 239, (1983)
- 2 Micheli, L., Giorgi, G., Fiaschi, A. I., Cerretani, D.; **Pharm. Res.**, **22**, Suppl 1, 31-33, (1990)
- 3 Antiarthritic Drugs. In **Ama Drug Evaluations**, Fifth Edition, chapter 5, 126-127, (1983)
- 4 Boudinot, S. G., Funderburg, E. D., Boudinot, F. D.; **J. Pharm. Sci.**, **82**(3), 254-257, (1993).
- 5 Fraiss, M. A., Burgerss, E. D., Mitchell, L. B.; **Intern. Med.**, **99**, 129-130, (1983)
- 6 Gerber, D.; **Intell. Clin. Pharm.**, **21**, 707-710, (1987)
- 7 Lopez-Bustamante, L. G., Troconiz, J. I., Fos, D.; **J. Pharm. Pharmacol.**, **44**(11), 898-901, (1992)
- 8 Whelton, A., Stout, R. L., Spilman, P. S., Klassen, D. K.; **Ann Intern. Med.**, **15**, 112(3), 568-576, (1990)
- 9 Rosalki, S. B., Tarlow, D., Rau, D.; **Lancet**, **ii**, 367-377, (1971)
- 10 Lang, B., Hauk, P., Meske, S., Keller, E., Peter, H. H.; **Z. Rheumatol.**, **50**(6), 366-370, (1991)
- 11 Nakagawa, M., Ishihara, N., Shimokawa, T.; **J. Biochem.**, **101**, 81-88, (1987)
- 12 Beyhan, O., Eryurek, F., Öner, P., Baysal, K.; **Enzyme**, **42**, 185-188, (1989)

(Received January 10, 1995)