

FLUNİKSİN MEGLUMİN (Finadyn^R)'İN EKLEM SIVISINA GEÇİŞ ORANININ BELİRLENMESİ

Bünyamin Traş¹

Celâl İzci²

Muammer Elmas¹

Determination of Ratio of Passing of Flunixin Meglumine into Synovial Fluid

Summary: This experimental study was conducted to determine of ratio of passing of flunixin meglumine into synovial fluid. Five healthy dogs were used as materials. Flunixin meglumine (Finadyn^R) was injected intramuscularly (1.1 mg/kg) to each dog. Venous blood and synovial fluid for determination of plasma and synovial fluid flunixin meglumine concentration were collected at 4 and 8 th hours after drug administration. Concentration of flunixin meglumine in plasma and synovial fluid were analysed by HPLC. As a result, ratio of passing of flunixin melumine into synovial fluid was found to be 47 % and 23% at 4 and 8 th hours, respectively

Key Words: flunixin meglumine, synovial fluid, ratio of pasing.

Özet: Bu çalışma, fluniksın megluminin sinovyal sıvıya geçiş oranının belirlenmesi amacıyla yapıldı. Sağlıklı beş köpeğe 1.1 mg/kg dozunda IM yolla fluniksın meglumin (Finandyn^R) verildi. İlaç uygulamasını takiben 4. ve 8. saatlerde kan ve diz eklem sıvısı alınarak, bu zamanlardaki fluniksın meglumin konsantrasyonları HPLC ile ölçüldü. Sonuçta fluniksın megluminin sinovyal sıvıya geçiş oranı 4. saatte % 47, 8. saatte ise % 23 olarak belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Fluniksın meglumin, sinoviyal sıvı, geçiş oranı

Giriş

Fluniksın meglumin (FM, 3 pridin karboksilik asit) non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar (NSAİ) grubunda yer alan analjezik, antiinflatuvar, antipiretik ve anti-prostoglandin etkilere sahip ilaçtır. NSAİ ilaçlar içerisinde en güçlü etkiye sahiptir.

FDA tarafından at, köpek ve kedide kullanımı tavsiye edilirken, ürünleri insan gıdası olarak tüketilen hayvanlarda ise kullanımı tavsiye edilmemektedir (Booth ve McDonald 1988). FM'in hayvanlarda osteoarthritis, intervertebral disk sendromu, spondylosis, musko-skeletal ve viseral ağrılar, endotoksik şok, gastrointestinal kanal kolikleri, intraoküler operasyonlardan sonra, romatoid ateş-romatoid artrit, tendinitis, tendosinovitis, fibromiyozis, bel ağrısı, travmatik sinovitis, laminitis, koliform mikroorganizmaların neden olduğu mastitis, sinovyal sıvının vizkozitesini azaltmak ve katarakt gelişimini önlemek gibi birçok amaç için kullanılabileceği belirtilmektedir (Kelly, 1988; Lees ve Higgins, 1984). FM, araşidonik asitten prostoglandinlerin sentezlenmesinde rol oynayan siklooksijenaz enzimini irreversibl olarak inhibe eder. Prostoglandinler çeşitli fizyolojik ve patolojik olayların (ağrı, yangı, romatoid artrit, çeşitli muskokeletal bozukluklar gibi) oluşumunda rol oynayan, tüm vücut hücrelerinde sentezlenebilen bir otokoiddir.

FM'in analjezik ve antipiretik etki mekanizması kesin belli olmamakla beraber antiprostoglandinik etkisiyle ilişkili olduğu belirtilmektedir (Booth ve McDonald, 1988). FM'in köpeklerdeki eliminasyon yarı ömrü 3.7 saattir. Et-

kisi 24-36 saat devam eder (Booth ve McDonald, 1988, Hardee ve Moore, 1986). Önerilen parenteral dozu ise 1.1 mg/kg'dır. Sonuçları yayınlanmamış bir çalışmamızda (Traş ve Dinç), FM'in hayvanlardaki maksimum plazma pik seviyesine 4. saatte ulaştığı bulunmuştur.

Aspirin gibi NSAİ ilaçların sinovyal sıvının vizkozitesini azalttığı ve eklem dejenerasyonunda rol oynayan serbest radikallerin (O₂, OH⁻, H₂O₂) oluşumunu da azalttığı belirtilmektedir (DeAuer, 1991).

FM'in eklem sıvılarına geçiş oranı hakkında herhangi bir veriye rastlanılmamıştır. Ancak diğer bazı NSAİ ilaçların eklem sıvılarına geçiş oranları aspirin, ketoprofen, tiaprofenik asit, etodolak, fenilbutazon, lanazolak ve tenoksikam için sırasıyla % 80, 75, 31, 67, 65, 25 ve 42 olarak belirtilmektedir (Netter, 1989). İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada Aghabeigi ve ark. (1993). aspirinin plazma ve temporomandibular eklem sıvısındaki konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak fark bulunmadığını ortaya koymuşlardır.

İlaçların eklem sıvılarına geçişini etkileyen bir sinovyal bariyerin bulunduğu ve ilaçların eklem sıvılarına geçişini etkileyen, ilaca ve eklem ait faktörlerin olduğu, ayrıca vücudun değişik bölgelerindeki eklemlere, ilaçların geçiş oranlarının farklı olduğu ifade edilmektedir (Netter, 1989).

İlaçların sinovyal sıvıya geçişini, sinovyal sıvının protein içeriği, hidrostatik ve ozmotik basıncı, eklem bozukluğunun niteliği (yangısel, dejeneratif), ilaçların plaz-

Geliş Tarihi: 20.6.1995

1- S.Ü. Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, KONYA

2. SÜ. Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, KONYA

ma proteinlerine bağlanma oranı ve ilacın moleküler ağırlığı gibi faktörlerin etkileyebileceği ortaya konmuştur (Aghabeigi, 1993). Eklem yangılarında, kapiller permeabilite ve sinovyal sıvının protein oranındaki değişikliğe bağlı olarak ilaçların eklem sıvısına geçiş oranlarının artabileceği belirtilmektedir (Netter, 1989). Ayrıca normal durumda eklem sıvılarının protein içeriğinin plazmaninkinden %40-70 oranında az olduğu ifade edilmiştir (Netter, 1989).

Bir ilacın herhangi bir dokuya geçiş oranı, belirli bir zamanda ilgili dokudaki ilaç konsantrasyonunun aynı zamandaki plazma ilaç konsantrasyonu oranıyla bulunabileceği ve ilacın maksimum plazma konsantrasyonuna ulaştığı zamanda geçiş oranının belirlenmesinin uygun olacağı bildirilmektedir (Netter, 1989).

Materyal ve Metot

Materyal: Çalışmada materyal olarak vücut ağırlıkları 15-20 kg arasında değişen, sağlıklı beş köpek kullanıldı. Köpeklere tedavi dozunda (1.1 mg/kg) İM yolla flunixin meglumin (Finadyne[®]) uygulandı. İlaç uygulamasından sonra köpeklerden 4 ve 8. saatlerde kan ve diz eklem sıvısı alındı.

Kandan ve Diz Eklem Sıvısından FM Ekstraksiyonu:

FM'in kandan ekstraksiyonu ve analizinde Lees ve ark. (1984)'nın bildirdiği metottan faydalanılmıştır. Buna göre kan örnekleri 2800 devirde 15 dakika santrifüje edilerek plazma kısmı ayrıldı. İki ml plazmaya 2 M HCl'ten 0,5 ml ve 5 ml diklormetan ilave edilerek 2800 devirde 15 dakika santrifüje edildi. Üstteki kısım alınarak rotari evaporatörde kuruyuncaya kadar uçuruldu. İlaç residüsü 50 mcl asetonitrilde çözdürülerek, 20 mcl'si HPLC'ye uygulandı. Eklem sıvısından ekstraksiyon için de aynı işlemler yapıldı

HPLC Analiz Şartları:

Dedektör	: UV-VIS Spektrofotometrik
Kolon	: Shim-Pac CLC-ODS 15 cmx 6 mm
Mobil faz	: Asetonitril + 0,1 M Asetik Asit (55+ 45)
Akış Hızı	: 1.2 ml/dk
Dalga Boyu	: 285 nm
Duyarlılık limiti	: 0.5 mcg/ml

Bulgular

Çalışmanın sonucunda elde edilen veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tartışma ve Sonuç

İlaçların etkisi, etki yerindeki konsantrasyonu ile ilgili olduğundan, çeşitli eklem hastalıklarında sinovyal sıvıya geçiş oranı yüksek olan ilaçlar tercih edilmelidir.

Veteriner hekimlikte, artritis ve diğer bir çok hastalıkların tedavisinde yaygın kullanılan FM'in eklem sıvılarına geçiş oranları hakkında bilgi yoktur. Ancak veteriner sahada fazla kullanılmayan diğer NSAİ ilaçların geçiş oranları aspirin, ketoprofen tiaprofenikasit, etodolak, fenilbutazon, lanazolak ve tenoksikam için sırasıyla %80,75,31,67,65,25 ve 42 olarak bildirilmiştir (Netter 1989).

Çalışmanın sonucunda FM'in diz eklem sıvısına geçiş oranı (SK/PK) 4. saatte % 47 ve 8. saatte % 23 olarak bulunmuştur. FM'in hayvanlarda maksimum plazma konsantrasyonuna 4 saatte ulaştığı bildirildiğinden, FM'in sinovyal sıvıya geçiş oranının %47 olduğu belirtilebilir.

Ayrıca eklem yangınlarında ilaçların eklem sıvılarına geçiş oranının artabileceği göz önüne alındığında, FM'in artritis olgularında sinovyal sıvıya geçiş oranının daha da artabileceği düşünülebilir.

Kaynaklar

- Aghabeigi, B., Henderson, B., Hopper, C. and Harris, M. (1993), Temporomandibular joint synovial fluid analysis. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 31, 15-20.
- Booth, N.H. and McDonald, L.E. (1988). *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 6 th ed., Iowa State Univ, Press, Ames.
- DeAuer, N., Reilly, J.S. and Seawright, A.A. (1991), Anti-inflammatory drugs inhibit degradation of equine synovial fluid induced by free radicals, *Australian Veterinary Science*. 68, 12, 403-405
- Hardee, M.M. and Moore, J.N. (1986). Effects of flunixin meglumine phenylbutazone and a selective tromboxane synthetase inhibitor (UK-38, 485) on tromboxane and prostacyclin production in healthy horses. *Res Veterinary Sci*; 40, 152- 156
- Kelly, M.J. (1988), The clinical use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the dog. XII World Conference of the World Small Animals Veterinary Association, Barcelona.
- Lees, P. and Higgins, A., (1984). Flunixin inhibits prostaglandin E2 production in equine inflammation. *Resarch in Veterinary Science*. 37, 347-349.
- Netter, P. Bannwarth, B. and Royer-Morrot, M.J. (1989). Recent finding on the pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs in synovial fluid. *Clin. Pharmacokinetic*. 17, 3, 145-162
- Traş, B. ve Dinç, D.A. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların prostoglandinler üzerindeki inhibisyon süresi ve gücünün araştırılması (yayınlanacak)

Tablo 1: Flunixin meglumin'in plazma ve sinovyal sıvıdaki konsantrasyonları (µg/ml) (n=5)

Zaman(saat)	Plazma	Sinovyal sıvı,	SK/PK*
4.	195645 ± 55.500	91.578 ± 25.694	0.47
8.	174.453 ± 25.134	40.115 ± 2.478	0.23

*Sinovyal sıvı konsantrasyonu / Plazma konsantrasyonu