

## KÖPEKLERDE KAN VE İDRAR SALİSİLAT DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

Ibrahim Pirinççi<sup>1</sup>

Izzet Karahan<sup>2</sup>

Kadir Servi<sup>2</sup>

Determination of salicylate levels in blood and urine in the dogs

**Summary:** In this study, four female dogs their body weights from 13 to 28 kg. were used. Foley catheter was passed through the urethra and into the bladder in general anesthetized dogs. Acetylsalicylic acid 25 mg/kg in Ringer lactate was given to animals. The blood and urine samples in 0, 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180 and 240th minutes were taken. The salicylate levels in the blood and urine were determined 9.80 mg/100 ml. and 52.18 mg/100 ml. in 5th minutes, respectively. During the 240 minutes period of experiment, the salicylate levels in the blood were higher than control period level. But the salicylate levels in the urine were approximately the same control period level after 20 th minute.

**Key words:** Dog, Blood, Urine, Salicylate.

**Özet:** Bu çalışmada vücut ağırlıkları 13-28 kg. arasında olan 4 dişi köpek kullanıldı. Genel anesteziye alınmış köpeklere üretra yoluyla sidik kesesine folley kateteri yerleştirildi. Hayvanlara 25 mg/kg dozunda asetilsalisilik asit laktatlı ringer solusyonu içinde verildi. 0, 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180 ve 240 ncı dakikalarda kan ve idrar numuneleri alındı. Kan ve idrar salisilat düzeyleri 5 ncı dakikada sırasıyla 9.80 mg/100 ml. ve 52.18 mg/100 ml olarak belirlendi. 240 dakikalık deney süresince kan salisilat düzeylerinin kontrol düzeyine göre oldukça yüksek olduğu görüldü. Fakat idrar salisilat düzeyleri 20 ncı dakikadan itibaren kontrol düzeyine yakın olarak belirlendi.

**Anahtar kelimeler:** Köpek, Kan, İdrar, Salisilat.

### Giriş

Aspirin analjezik ve antipiretik olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Salisilatların analjezik ve antipiretik etkileri santral ve perifer sinir sisteminde prostaglandin sentez inhibitörü olmasına bağlıdır. Hem santral hemde perifer sinir sisteminde siklooksijenaz enzimi üzerine irreversibl inhibe edici etkisinin olmasından dolayı antiinflamatuvar ajan olarak kullanılır. Ayrıca asetilsalisilik asit talamus ve hipotalamustaki ağrı uyarılarını da deprese edebilir (2, 5, 6, 15, 16, 19, 20, 24, 32). Parasetamolde olduğu gibi asetilsalisilik asitin analjezik ve antipiretik

etkilerinden başka antiinflamatuvar, ürikozurik ve antiromatoid etkileri de mevcuttur (1, 7, 8, 10, 11, 13, 22, 26).

Aspirin ve asetaminofenin analjezik etki güçleri birbirine yakın düzeydedir. Fakat yan etkileri bakımından aspirinin bazı dezavantajları mevcuttur. Bu dezavantajlar: 1. Astmalı hastalarda allerji oluşturması; 2. Gastrointestinal kanalı irrite etmesi; 3. Kanın koagülasyonunda bozukluk oluşturması; 4. Çocuklarda Reye sendromu oluşturmasıdır (8, 10, 12, 14, 15, 18).

Salisilatların biyolojik yarı ömürleri tür, yaş ve kullanım süresine bağlı olarak değişir. Aspirinin biyolojik yarı ömrü atta 1 saat, köpekte 8 saat ve kedide 38 saattir. Aspirin uzun süre kullanıldığında biyolojik yarı ömründe bir artış görülür. Plazma salisilat konsantrasyonunun yaşa bağlı olarak farklılığı bu ilacın biyolojik yarı ömrü ile eliminasyonunun farklılığına bağlıdır (4, 10, 16, 31). Yaşa bağlı olarak serum albumin konsantrasyon düzeyi düşer. Aspirin plazma proteinlerine % 50-80 oranında bağlanır ve geriye kalanı dokulara dağılır. Siroz, hipalbuminemi ve kompetitif ilaçlar verilmesi gibi durumlarda salisilatların albuminlere bağlanma oranları düşer ve serbest salisilat düzeyi artmak suretiyle zehirlenme görülür (8, 10).

Aspirin gastro-intestinal kanal, karaciğer ve kanda bulunan esterazlar vasıtasıyla salisilik asit ve asetik asite dönüştürülür. Yapılan çalışmalara göre terapötik dozlardaki aspirinin % 80'i karaciğerde glisin ve glukuronik asitle konjugasyon şeklinde metabolize edilir (8, 17, 22). Glisinle konjugasyonda salisilürik asit, glukuronik asitle konjugasyonda ise salisil asil glukuronid ve salisil fenolik glukuronid oluşur. Asetilsalisilik asitin % 10-15'i ise hidrokülasyonla genitrik asite dönüşür. Geriye kalan

1-Doç. Dr. F.Ü. Vet. Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Elazığ.

2-Yrd. Doç. Dr. F.Ü. Vet. Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Elazığ.

% 5 kısmı da değişmemiş olarak böbrekler yoluyla atılır (Şekil 1), (8, 21, 23).

Salisilatların genel olarak eliminasyonları glomerular filtrasyon ve tubular sekresyonla olur. Çok az bir kısmı da safra yoluyla elimine edilir (8, 10). Salisilatların böbrekler yoluyla eliminasyonları birkaç faktöre bağlıdır. Bu faktörler; idrar pH'sı, serum potasyum düzeyi, doz ve karaciğer ile böbrek fonksiyonlarıdır. İdrar pH'sı serum potasyum düzeyi, doz ve karaciğer ile böbrek fonksiyonlarıdır. İdrar pH'sı ve serum potasyum düzeyi yükseldiğinde salisilatların böbrekler yoluyla eliminasyonları artar. Salisilatlar uzun süre yada yüksek dozlarda kullanıldığında biyotransformasyonunu yapan enzimleri doyururlar. Bunun sonucu olarak idrarda metabolize edilmemiş salisilik asit düzeyi yükselir (4, 8, 20, 22).

Salisilatlar, plazma konsantrasyonları 0-10 mg/dl. olduğunda analjezik ve antipiretik etkilerini; 10-50 mg/dl. olduğunda ise antiinflamatuvar etkilerini gösterirler. Plazmadaki konsantrasyonları; 50-100 mg/dl. olduğunda hafif ve orta şiddetli zehirlenmeler, 100-150 mg/dl. olduğunda ise şiddetli zehirlenmeler görülür. Salisilatların plazma konsantrasyonları 150 mg/dl'den yüksek olduğunda ölüm meydana gelir (3, 4, 8, 9, 14, 15, 16, 19).

Salisilatlarla zehirlenmelerde sıvı - elektrolit ve asit - baz ile ilgili bozukluklar çok görülür. Özellikle solunum ve metabolik bozuklukların oluşmasıyla sonuçlanır. Solunum merkezinin uyarılması O<sub>2</sub> tüketimi ve CO<sub>2</sub> konsantrasyonunun artmasına bağlıdır. Bu etki oksidatif fosforilasyonun inhibe edilmesine bağlı olarak salisilatların oluşturduğu kenetsizlenme mekanizması aracılığı ile meydana gelmektedir (5, 7, 8, 12, 25). Aspirin CO<sub>2</sub> düzeyinin artmasına bağlı olarak hiperventilasyonu oluşturur. Yüksek dozda verildiğinde medullar stimülasyona bağlı olarak hiperventilasyon ve respiratorik alkalozise neden olur. Aspirin toksik dozlarda verildiğinde veya çok uzun süre kullanıldığında respiratorik ve metabolik asidozun oluşmasına yol açar (7, 8, 10, 26, 29, 30, 32).

Salisilatların yüksek dozlarında hiperglisemi hipoglisemiden daha çok oluşur. Çünkü salisilatlar glukoz-6-fosfatazı aktive ederek epinefrin sal-

gılanmasını arttırırlar. Buna bağlı olarak kanda glikoz düzeyi artar. Salisilatlar çocuklarda hiperglisemi değil, hipoglisemi oluştururlar. Çocuklarda kan şekeri düzeyinin azalması; muhtemelen periferde şekeri ihtiyacı ile dokulardaki glikolizis oranının artması ve karbonhidrat olmayan maddelerden glikoz sentezinin bozulmasına bağlı olabilir (8, 10, 12).

Bu çalışmada amaç; aspirinin 25 mg/kg. dozunda i.v. yolla verildiğinde kan konsantrasyonunun analjezik-antipiretik etkilerini gösterebilecek düzeylerde olup olmadığının tespit edilmesidir.

### Materyal ve Metot

Çalışmada yaşları gözönünde bulundurulmayan, ağırlıkları 13-28 kg. arasında olan sağlıklı 4 dişi köpek kullanıldı. Uygulamaya başlamadan önce 12 saat aç bırakılan hayvanlar laboratuvara getirildi. Hayvanlar kontrol altına alındıktan sonra anestezi edildiler. Daha sonra hayvanlar uygulamaya alınmak üzere deney masasına yatırıldı. Vajinal bölgenin antiseptikle temizliği yapıldıktan sonra hayvanlara folley idrar kateteri takıldı ve asetilsalisilik asit (A.S.A) uygulamasına geçildi. A.S.A. uygulamasından sonra 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180 ve 240'ncü dakikalarda birer adet kan ve idrar numunesi alındı. Alınan kan örnekleri serumları çıkana kadar bekletildi. Daha sonra kan ve idrar numunelerinde salisilat düzeyleri ile idrar numunelerinin pH'sı belirlendi.

### Aygıt ve Reaktifler:

1. Asetilsalisilik Asit: (A.S.A., (Aspirin, C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>), SİGMA.)

A.S.A. Solusyonunun Hazırlanışı: 0.5 gr. A.S.A ml. Laktatlı Ringer Solusyonu (L.R.S.) içinde çözdürülerek hazırlandı.

2. Laktatlı Ringer Solusyonu: (L.R.S. (10 ml.sinde 0.31 gr. Sodyum Laktat, 0.60 gr. Sodyum Klorür, 0.03 gr. Potasyum Klorür ve 0.02 gr. Kalsiyum Klorür ihtiva eder.), BAXTER).

3. Renk Ayracı: 850 ml. distile suda 40 gr. Civa Klorür (HgCl<sub>2</sub>) ısı yardımıyla eritildi. Solusyon soğuttan sonra 120 ml. 1 N Hidroklorik Asit (HCl) ve 40 gr Demir Nitrat (Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.9H<sub>2</sub>O) ilave edildi. Demir Nitrat tamamen çözününce su ile 1 litreye ta-

mamlandı.

4. Stok Salisilik Asit Solusyonu (200 mg/100 ml): 500 mg. salisilik asit bir miktar distile suda çöz- dürüldü ve 250 ml. ye tamamlandı.

5. Çalışma Solusyonu: Stok salisilik asit so- lusyonundan 0, 5, 10, 15 ve 20 ml. alınarak distile su ile 100 ml. ye tamamlandı. Bu şekilde salisilik asidin sırasıyla 0,10,20,30 ve 40 mg/100 ml. lik so- lusyonları hazırlandı.

6. Spektrofotometre Cihazı: (Spektronic21D, MILTON ROY).

7. pH metre Cihazı: (ORION RESEACH).

8. Folley İdrar Kateteri: (Balloon Catheter, No: 12, SILKOLATEX).

9. İntavenöz İnfüzyon Kanülü: (17G, VENFLON 2).

10. Rutin Laboratuvar Malzemeleri ve Cam Mal- zemeler.

Salisilat düzeylerinin belirlenmesinde Trinder (28)'in metodu laboratuvar şartlarımıza uyarlanarak kullanıldı.

### Bulgular

Materyal ve metot bölümünde anlatıldığı şekilde, köpeklere L.R.S. içinde, i.v. yolla 25 mg/kg. A.S.A uygulanmasından önce alınan kan ve idrar ör- neklerinde kontrol zamanı salisilat düzeyleri sı- rasıyla; 3.12 mg/100 ml. ve 11.95 mg/100 ml. olarak belirlendi (Tablo 1).

Tablo 1: A.S.A. Verilen Köpeklerdeki Kan, İdrar Sa- lisilat Düzeyleri ve İdrar pH'sı.

Zaman (dk)	Kan Salisilat Düzeyi (mg/100 ml)	İdrar Salisilat Düzeyi (mg/100 ml)	İdrar pH'sı
Kontrol	3.12±0.20	11.95±3.78	6.7±0.4
5	9.80±0.97	52.18±19.38	8.8±0.3
15	8.48±0.50	20.25±3.81	8.4±0.4
30	7.68±0.31	8.48±2.00	8.6±0.5
60	7.85±0.94	5.68±1.27	8.7±0.5
90	7.10±1.26	10.93±2.92	7.5±0.5
120	7.08±0.72	18.90±5.34	8.0±0.3
180	7.43±0.83	10.43±2.46	7.4±0.4
240	6.60±0.68	10.18±2.31	7.5±0.3

Kan salisilat düzeyi A.S.A uygulanmasından sonra 5 nci dakikada yükselerek 9.80 mg/100 ml. ile maksimuma erişti. Daha sonra 15, 30 ve 60 nci da- kikalarda sırasıyla; 8.48 mg/100 ml, 7.68 mg/100 ml. ve 7.85 mg/100 ml. olarak belirlendi. Kan salisilat düzeyleri 90, 120 ve 180 nci dakikalarda sırasıyla 7.10 mg/100 ml., 7.08 mg/100 ml. ve 7.43 mg/100 ml. olarak birbirlerine yakın düzeyde ve en son nu- munenin alındığı 240'nci dakikada ise 6.60 mg/100 ml. olarak tespit edildi (Tablo 1, Şekil 2).

İdrar salisilat düzeyi de 5 nci dakikada 52.18 mg/100 ml. ile maksimum olarak belirlendi. 15'nci dakikada ise 20.25 mg/100 ml. ye düştü. Bundan sonra; 30, 60 ve 90'nci dakikalardaki idrar salisilat düzeyleri sırasıyla; 8.48 mg/100 ml., 5.68 mg/100 ml. ve 1.93 mg/100 ml. olarak kontrol zamanı dü- zeyine yakın değerlerde belirlenmiştir. İdrar salisilat düzeyi 120'nci dakikada tekrar yükselme göstererek 18.90 mg/100 ml'ye erişti. 180 ve 240'nci da- kikalarda alınan idrar numunelerinde de salisilat düzeyleri sırasıyla 10.43 mg/100 ml. ve 10.18 mg/ 100 ml olarak, yine kontrol zamanı düzeyine yakın değerlerde tespit edildi (Tablo 1, Şekil 3).

A.S.A. verilmeden önce kontrol olarak alınan idrar numunelerinin pH'sı 6.7 olarak belirlendi. A.S.A verilmesini takiben 5, 15, 30 ve 60 nci da- kikalarda alınan idrar numunelerinin pH'sının sı- rasıyla; 8.8, 8.4, 8.6 ve 8.7 olarak kontrol zamanına göre daha yüksek değerlerde olduğu görüldü. Daha sonra 90, 120, 180 ve 240 nci dakikalarda ise pH sırasıyla 7.5, 8.0, 7.4 ve 7.5 olarak kontrol zamanı düzeyine yakın değerlerde tespit edildi (Tablo 1).

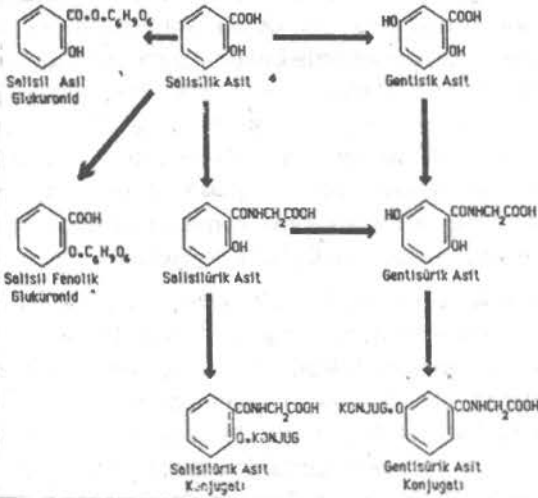
### Tartışma ve Sonuç

İnsan ve hayvanlarda aspirinin kasten ve kazaen yüksek dozlarda yada terapötik dozlarda uzun süre alınmasına bağlı olarak zehirlenmelere sıklıkla rastlanılmaktadır. Uzun süren aspirin tedavisi ve zehirlenme durumlarında aspirinin kandaki kon- santrasyonlarının tespit edilmesi gerekir.

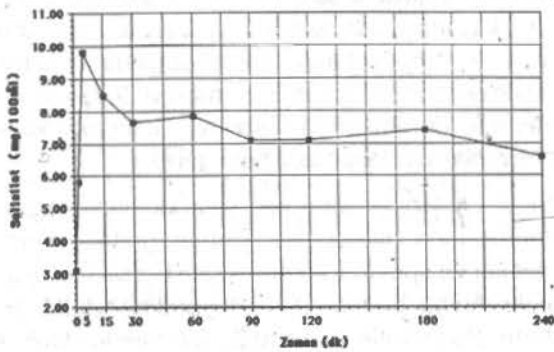
Vücut sıvıları ve idrardaki salisilat düzeylerinin belirlenmesinde titrimetrik, kromatografik, elekt- rokimyasal ve spektrofotometrik gibi birçok metotlar kullanılır. Ancak bu metotların duyarlılıkları farklı ol- maktadır. Bu metotlardan spektrofotometrik olanları duyarlılıklarının hassas olması, hızlı, doğru ve örnek miktarlarının küçük olması bakımından diğer me- totlardan üstündür (3, 4, 11, 15, 17, 25, 26, 27, 28). Bu durum gözönüne alınarak kan ve idrarda salisilat

düzeyleri spektrofotometrik yöntemle belirlendi.

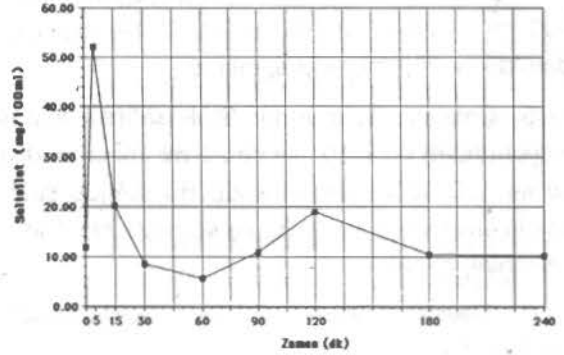
Salisilatlar kandaki konsantrasyonlarına göre ya farmakolojik ya da toksikolojik etkilerini gösterirler. Bu noktadan hareketle aspirinin tedavide kullanılmasında karşılaşılan en büyük problem terapötik dozlardaki plazma konsantrasyonlarının toksik düzeye yakın olması ile plazma konsantrasyonlarının bireysel olarak değişiklik göstermesidir (2, 4, 10, 13, 22, 26). Bundan dolayı aspirinle zehirlenmelerde sağıtımda başarıya ulaşılabilmesi için pratik, hızlı ve doğru bir teşhis metodunun geliştirilmesi gerekir. İdrar ve biyolojik sıvılardaki salisilat düzeylerinin spektrofotometrik olarak belirlenmesi pratik ve duyarlılığı bakımından uygundur (4, 27, 28).



Şekil 1: Salisilat Metabolizması



Şekil 2: A.S.A. Verilen Köpeklerde Kan Salisilat Düzeyleri.



Şekil 3: A.S.A. Verilen Köpeklerde İdrar Salisilat Düzeyleri.

Salisilatlar; plazma konsantrasyonları 0-10 mg/dl olduğunda analjezik ve antipiretik etkilerini, 10-50 mg/dl. olduğunda ise antiinflamatuar etkilerini gösterirler (3, 4, 8, 9, 14, 15, 16, 19). Aspirin terapötik dozlarda verildiğinde genellikle 200 mg/l'den aşağı, yüksek dozlarda verildiğinde ise 300 mg/l'den yukarı düzeylerde bir kan konsantrasyonuna ulaşır (3). Tablo 1 ve şekil 2'de görüldüğü gibi; i.v. olarak L.R.S. içinde 25 mg/kg dozunda verildiğinde, aspirinin kan konsantrasyonu 5 nci dakikada 9.80 mg/100 ml. ile maksimuma erişti. Daha sonra 15, 30, 60, 90, 120, 180 ve 240 ncı dakikalarda tedrici bir azalma gösterdi. Bu değerlerin tamamının kontrol zamanı düzeyine göre yüksek olduğu görüldü. Aspirinin köpeklerde i.v. yolla, L.R.S. içinde 25 mg/kg. dozunda verildiğinde 240 dakikalık deney süresince analjezik ve antipiretik etkilerini gösterebilecek düzeylerde olması, yukarıdaki araştırmacıların görüşleri ile paralellik arz etmektedir.

Salisilatların büyük bir kısmı böbrekler yoluyla elimine edilmektedirler. Salisilatların böbrekler yoluyla elimine edilmektedirler. Salisilatların böbrekler yoluyla eliminasyonları birkaç faktöre bağlıdır. Bu faktörler; idrar pH'sı, serum K<sup>+</sup> düzeyi, doz ve karaciğer ile böbrek fonksionlarıdır (4, 8, 20, 22, 23). Tablo 1 ile şekil 2 ve 3 incelendiğinde kan ve idrar salisilat düzeylerinin 5 nci dakikada maksimuma eriştiği ve daha sonra ise idrar salisilat düzeylerinin azaldığı görülmektedir. Bunun nedeni aspirinin L.R.S. içerisinde verilmesidir. Kullanılan L.R.S.ndan dolayı serum K<sup>+</sup> düzeyi artmış ve idrar pH'sıda alkali olmuştur. Buna bağlı olarak salisilatların noniyonize ortamda iyonize forma geçmesi idrarla eliminasyonlarını artırır ve salisilatlar kanda en

yüksek düzeyde olduklarında idrarda da en yüksek düzeyde olurlar.

Sonuç olarak; aspirin insan ve hayvanlarda analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar gayeler için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Aspirinin 25 mg/kg. dozunda L.R.S. içinde i.v. yolla verilmesi köpeklerde analjezik ve antipiretik etkilerinin oluşması için gerekli kan konsantrasyonunu 240 dakika süreyle sağladığı belirlendi. Ancak; antiinflamatuvar etkisinin elde edilebilmesi için ise 25 mg/kg.'dan daha yüksek dozlarda verilmesi gerekmektedir.

#### Kaynaklar

- 1-Abdel-moetey, E.M. (1990). Simultaneous Derivative Spectrophotometric Quantification of Diethylamine Salicylate and Methyl Nicotinate in Ointments. *Spect. Letters*, 23, 5, 669-677.
- 2-Auer De, N.G. and Reilly A.A. (1991). Anti-inflammatory Drugs inhibit Degradation of Equine Synovial Fluid induced by Free-Radicals. *Aust. Vet. J.*, 68, (12), 403-405.
- 3-Bailey, M.P., Rocks, B.F. and Riley, C. (1987). Rapid Spectrofluorometric Determination of Plasma Salicylate with EDTA and Terbium. *Anal. Chim. Acta*, 201, 335-338.
- 4-Beaumont, P.M., Fenwick, J.D., Stevenson, A.J., Weber, M.P. and Young, L.M. (1987). Presence of Salicylic Acid in Standardbred Horse Urine and Plasma After Various Feed and Drug Administrations. *Equine Vet. J.*, 19, 3, 204-213.
- 5-Carmichael, J.C. and Shankel, S.W. (1985). Effect of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Am. J. Med.*, 98, 992-1000.
- 6-Donald, G., Payan, M.D. (1989). Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs; Nonopioid Analgesics; Drugs Used in Gout. p. 431-450. Ed. Katzung, B.G. "Basic and Clinical Pharmacology". 1st Ed., Prentice-Hall international inc., California-USA.
- 7-Donald, G.P. and Shearn, A.M. (1984). Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Renal Function. *Ann. Rev. Med.*, 35, 411-428.
- 8-Ellenhorn, M.J. and Barceloux, D.G. (1988). Medical Toxicology Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. P. 562-571. Sci. Publish. Comp. Inc. NewYork-USA.
- 9-Harvey, R.A. and Champe, P.C. (1992). Lippincott's Illustrated Reviews, Pharmacology. P. 361-378. 1st Ed., J.B. Lippincott. Comp. Philadelphia-USA.
- 10-Jenkins, W.L. (1987). Pharmacologic Aspects of Analgesic Drugs in Animals: An Overview. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 191, 10, 1231-1240.
- 11-Konstantianos, E.M. and Ioannou, P.C. (1991). Simultaneous Determination of Acetylsalicylic Acid and Its Major Metabolites in Human Serum by Second-Derivative Synchronous Fluorescence Spectrometry. *Analyst*, 117, 5, 877-882.
- 12-Kore, A.M. (1990). Toxicology of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Vet. Clin. Nort. Am. Ani. Prac.*, 20, 2, 419-430.
- 13-Lees, P., Ewins, C.P., Taylor, B.O. and Sedgwick, A.D. (1987). Serum Thromboxane in the Horse Its inhibition by Aspirin, Phenylbutazone and Flunixin. *Br. Vet. J.*, 143, 5, 462-476.
- 14-Lipowitz, A.J., Boulay, J.P. and Klausner, J.S. (1986). Serum Salicylate Concentration and Endoscopic Evaluation of the Gastric mucosa in Dogs After Oral Administration of Aspirin Containing Products. *Am. J. Vet. Res.*, 47, 7, 1586-1589.
- 15-McKellar, O.A., May, S.A. and Lees, P. (1991). Pharmacology and Therapeutics of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in the Dog and Cat: 2. individual Agents. *J. Small An. Prac.* 32, 5, 225-236.
- 16-Morton, D.J. and Knottenbelt, D.C. (1989). Pharmacokinetics of Aspirin and Its Application in Canine Veterinary Medicine. *J. South Afr. Vet. Ass.*, 60, 4, 191-194.
- 17-Munoz, P.A., Salinas, F. and Duran, M.I. (1988). Simultaneous Determination of Salicylic Acid and Salicylic Acid in Urine by First Derivative Synchronous Fluorescence. *Anal. Chem.*, 60, 2493-96.
- 18-Nap, R.C., Breen, D.J. Lam, G.M., De Bruyne, J.J. (1990). Gastric Retention of Enteric-Coated Aspirin Tablets in Beagle Dogs. *J. Vet. Pharm. Ther.*, 13, 2, 148-153.
- 19-Oyekan, A. O., Laniyonu, AA. and Ashrofi, R.B. (1984). Interaction Between Furosemide and Aspirin. *Gen. Pharmac.*, 15, 2, 163-166.
- 20-Puel, J.L., Bobbin, R.P. and Fallon, M. (1990). Salicylate, Mefenamate, Meclofenamate and Quinine on Cochlear Potentials. *Otolaryngology*, 102, 1, 66-73.
- 21-Shen, J.J., Wanwimoluk, S. and Roberts, MS. (1991). Novel Direct High Performance Liquid Chromatographic for Determination of Salicylate Glucuronide Conjugates in Human Urine. *J. Chrom.*, 565, 1-2, 309-320.
- 22-Short, C.R., Hsleh, L.C. Malbrough, M.S., Barker, S.A., Neff-Davis, C.A., Davis, L.E., Koritz, G.D., Beville, R.F. (1990). Elimination of Salicylic Acid in Goats and Cattle. *Am. J. Vet. Res.*, 51, 8, 1267-1270.
- 23-Short, C.R., Neff-Davis, C.A. Hsleh, L.C., Koritz, G.D., Malbrough, M.S., Barker, S.A., Davis, L.E. (1991). Pharmacokinetics and Elimination of Salicylic Acid in Rabbits. *J. Vet. Pharm. and Therap.*, 14, 70-77.
- 24-Stanton, B.J., Coupar, I.M. and Burcher, E. (1986). The Activity of Nonsteroidal Antiinflammator Drugs in the Rat Mesenteric Vasculature. *J. Pharm. Pharmacol.*, 38, 674-678.
- 25-Stevens, H.M. and Gill, R. (1986). High-Performance Liquid Chromatography Systems for the Analysis of Analgesic and nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Forensic Toxicology. *J. Chrom.*, 370, 39-47.
- 26-Tebbett, I.R. Omile, C.I., Danesh, B. (1985). Determination of Paracetamol, Salicylic Acid and Acetylsalicylic Acid in Serum by High-Performance Liquid Chromatography. *J. Chrom.*, 329, 196-198.
- 27-Tobias, D.Y. (1983). First Derivative Spectroscopic Determination of Acetaminophen and Sodium-Salicylate in Tablets. *J. Ass. Anal. Chem.*, 66, 1450-1454.
- 28-Trinder, P. (1954). Rapid Determination of Salicylate in Biological Fluids. *Biochem. J.*, 57, 301-303.
- 29-Utrecht, J.P. (1987). Salicylate Potentiates Valproate-induced Hyperammanemia in the Rat. *Pharmacology*, 34, 279-285.
- 30-Vermeerch, G., Marko, J., Cartigny, B., Leclerc, F., Roussel, P., Hhermitte, M. (1988). Salicylate Poisoning Detected by HNMR Spectroscopy. *Clin. Chem.*, 34, 5, 1003-1004.
- 31-Waters, D.J., Bowers, L.D. Cipolle, R.J., Caywood, D.D., Bill, R.L. (1993). Plasma Salicylate Concentrations in immature Dogs Following Aspirin Administration: Comparison with Adult Dogs. *J. Vet. Pharm. and Ther.*, 16, 3, 275-82.
- 32-Wilson, T.W., McCauley, F.A. and Wells, H.D. (1986). Effect of Low-Dose Aspirin Resonse to Furosemide. *J. Clin. Pharm.*, 26, 100-5.