



Nonsteroidal Antiinflatuvar İlaçların Kedi ve Köpeklerde Etkili ve Güvenli Kullanımı

Ümit KARADEMİR, Murat BOYACIOĞLU

Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Aydın-TÜRKİYE

Özet: Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçların (NSAİ) ağrı kesici, ateş düşürücü, yangı önleyici etkilerinin yanında antiromatizmal etkilerinin de olması nedeniyle veteriner hekimlikte kullanımı oldukça yaygındır. NSAİ'lerin kimyasal yapıları birbirinden farklı olmasına rağmen, prostoglandinlerin üretimine aracılık eden siklooksijenaz enzimini (COX) inhibe ederek etkinlik gösterirler. COX enzimi COX-1, COX-2 ve COX-3 olmak üzere üçe ayrılmaktadır. NSAİ'lar COX-1 ve COX-2'yi farklı derecelerde inhibe ederek yangıya yol açan prostoglandinlerin üretimini azaltırlar. NSAİ'ların kullanılmasına bağlı olarak şiddetli organ disfonksiyonları ile sonuçlanabilen bozukluklar oluşabilir. NSAİ'ların istenmeyen yan etkilerinden kedi ve köpeklerin diğer hayvan türlerinden daha fazla etkilendiği belirtilmektedir. Bu kapsamda klinik açıdan önemli bazı yangı önleyici ilaçların kedi ve köpeklerde etkili ve güvenli kullanımı değerlendirilecektir.

Anahtar Kelimer: Kedi, köpek, nonsteroidal antiinflatuvar ilaç, siklooksijenaz

The Effective and Safe use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Dogs and Cats

Summary: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID) are commonly used in veterinary medicine because of their analgesic, antipyretic, anti-inflammatory effects in addition to their anti-rheumatic effects. Despite differences in chemical structures of the NSAID, these compounds share the effect of inhibiting the production of prostoglandins by targeting the cyclooxygenase (COX) pathway. Three primary forms of COX have been identified as COX-1, COX-2 and COX-3. The NSAIDs reduce the production of prostoglandins causing inflammation by inhibiting the COX-1 and COX-2 enzymes in different levels. Depending on the use of NSAIDs, severe organ dysfunctions may occur. The clinical adverse effects associated with NSAID administration are observed more often in dogs and cats than other animals. In this review, some clinically important anti-inflammatory drugs will be evaluated in terms of their effective and safe use in cats and dogs.

Key Words: Cat, dog, nonsteroidal antiinflammatory drug, cyclooxygenase

Giriş

Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar (NSAİ) ağrı kesici, ateş düşürücü, yangı önleyici etkilerinden dolayı veteriner hekimlikte en çok kullanılan ilaç grupları arasında yer almaktadır. NSAİ'nin kullanılmasına bağlı olarak oluşabilen gastrointestinal, renal ve hepatik bozukluklar gibi istenmeyen etkilerden kedi ve köpekler daha fazla etkilenmektedir. Bu kapsamda klinik açıdan önemli bazı nonsteroidal antiinflatuvar ilaçların kedi ve köpeklerde etkili ve güvenli kullanımının ele alındığı bu derlemede; 1. yangı ve nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar, 2. NSAİ'nin etki şekilleri, 3. kedi ve köpeklerde kullanılan bazı yangı önleyici ilaçlar, 4. NSAİ'nin kullanılmaması gereken bazı durumlar hakkında bilgi sunulmuştur.

1. Yangı ve Non-Steroid Antiinflatuvar İlaçlar

Yangı lokal zedelenmeye karşı canlı dokunun göstermiş olduğu doğal bir reaksiyonudur. Bakteri, virüs, travma, kimyasal maddeler, aşırı sıcak,

inflamasyon medyatörlerinin salınımını uyarıcı sokması, sinek ısırması vb. nedeniyle zedelenen dokudan salgılanan çeşitli maddeler, lokal ve bazen sistemik sekonder değişiklikler ortaya çıkarırlar ki, meydana gelen doku değişikliklerine yangı (inflamasyon) denir (1, 10).

Bilinç ve duyu kaybına yol açmadan ağrıyı azaltan ya da tamamen ortadan kaldıran ilaçlar ağrı kesici (analjezik) ilaçlar olarak isimlendirilmektedir. Ağrı kesiciler, narkotik ve narkotik olmayan ağrı kesiciler olmak üzere iki grupta toplanmaktadır. Narkotik ağrı kesiciler özellikle merkezi sinir sistemi üzerinde etkilidirler ve kuvvetli ağrı kesme özellikleri olmasına rağmen ateş düşürücü ve yangı önleyici etkileri yoktur. Ayrıca bağımlılık yapmaları, şuur üzerine etkileri ve uyuşukluk gibi istenmeyen etkilere de sahiptirler. Bu yüzden Veteriner Hekimlikte kullanım alanları oldukça sınırlıdır. Narkotik olmayan ağrı kesiciler ise ağrı kesici, ateş düşürücü, yangı önleyici etkilerinin yanında antiromatizmal etkilerinin de olması nedeniyle veteriner hekimlikte kullanımı diğer gruba göre daha yaygındır. Narkotik olmayan ağrı kesici ilaçlarda kendi arasında steroid ve steroid yapıda

olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrılır. Steroid yapıda olmayan ilaçlar Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar olarak isimlendirilmektedir. Bu gruptaki ilaçlar yangının beş temel belirtisini (ağrı, kızarıklık, sıcaklık, şişkinlik ve fonksiyon bozukluğu) önleyebilmektedir. Santral ve periferel ağrı medyatörlerini hedef alan NSAİİ beşeri hekimlikte olduğu kadar veteriner hekimlikte de ağrının kesilmesi için yaygın kullanım alanı bulmaktadır. 1990'lı yıllarda NSAİİ'lerin güvenlik profillerinin düzeltilmesi ile veteriner pratikte kullanımı olağanüstü artmıştır. Bu ilaçlar başlangıçta köpeklerin osteoarthritisinin tedavisinde kullanılmaktaydı. Daha sonra karprofen ve derokoksibin bulunması ve veteriner hekimlikte kullanılması ile endikasyon alanları daha da genişletilmiştir (15, 22).

NSAİİ'lerin yaygın olarak kullanılmasının başlıca nedenleri; birden fazla terapötik etkilerinin olması (ağrı kesici, ateş düşürücü, yangı önleyici), akut perioperatif ve kronik ağrılar için analjezik etkilerinin olması, plazma proteinlere yüksek oranda bağlandıkları için hedef dokulara sürekli ulaşabilmesi, etkinin hızlı başlaması (30-60 dk.) ve devam etmesi (>24 saat), kolay uygulanabilir olması, kortikosteroidler gibi immunsupresif etkilerinin olmaması, uzun süre kullanıma uygun olmasıdır (22).

NSAİİ'lerin kimyasal yapıları birbirinden farklıdır ve hemen hepsi siklooksijenaz enzimini (COX) inhibe ederek etkinlik gösterirler. COX enzimi, COX-1, COX-2 ve COX-3 olmak üzere en az üçe ayrılır;

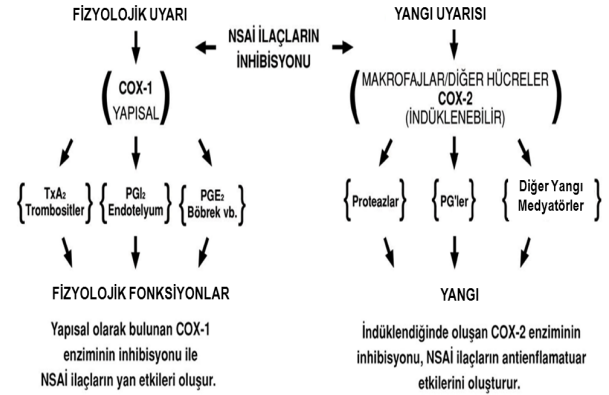
1.COX-1, dokuların çoğunda bulunur ve fizyolojik hücre haberleşmesinde rol oynar. NSAİİ'lerin birçok istenmeyen etkisi bu izoformun inhibisyonuna bağlıdır (34).

2.COX-2, yangılı bölgede indüklenir ve yangısal yanıtın sorumlu prostanooidlerin yapımına neden olur. NSAİİ'lerin ağrı kesici ve yangı giderici etkileri büyük oranda COX-2 inhibisyonuna bağlıdır (34).

3.COX-3, İnsan ve rodentlerde COX aktivitesi göstermeyen ve bunun sonucu olarak PG'in aracılık ettiği ağrı ve ateşte rol almayan bir enzimdir. Köpeklerde ise bu enzimin COX aktivitesi gösterdiği ve bu etkinin asetaminofen tarafından inhibe edildiği bildirilmektedir (16).

NSAİİ'lar COX-1 ve COX-2'yi farklı derecelerde inhibe ederek yangıya yol açan prostaglandinlerin üretimini azaltırlar (Şekil 1). Prostaglandinler vücudun hemen her yerinde bulunurlar ve gerek hastalık gerekse sağlık süresince vücudun normal fizyolojik fonksiyonlarına yardım ederler. NSAİİ'ların kullanılmasına bağlı olarak şiddetli organ disfonksiyonları ile sonuçlanabilen bozukluklar oluşabilir. NSAİİ'ların istenmeyen yan etkilerinden kedi ve köpeklerin diğer hayvan türlerinden daha fazla etkilendiği bildirilmiştir (16, 34). Bu kapsamda klinik açıdan önemli bazı yangı önleyici ilaçların kedi ve köpeklerde etkili ve güvenli kullanımı

üzerinde durulacaktır.



Şekil 1. COX-1 ve COX-2 enziminin etkileri (30)

2. NSAİİ'ların Etki Şekilleri

NSAİİ'lar COX enziminin etkisini engelleyerek ya da ona bağlanarak prostoglandin üretimini bloke etmekte ve bunun sonucu olarak da ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı giderici etkilerini gösterirler (6). Enzim aktivasyonu, yangı medyatörlerinin salınımı, damar dışına sıvı sızması, hücre göçü, doku bozulması ve onarımı gibi kompleks bir süreci içeren yangı, canlı dokuların hasara karşı vermiş olduğu bir tepkidir. Hücre hasarı meydana geldiğinde hasarlı hücre duvarından fosfolipidler salgılanarak araşidonik asit yolağını tetikler ve araşidonik asit üretmek için fosfolipaz A₂'yi aktive ederler. COX enzimi araşidonik asit yolağında ve bu nedenle yangıda rol alan anahtar bir enzimdir. Yangı sürecinde araşidonik asidin birçok farklı ürüne dönüşümünde rol alır (34).

NSAİİ'ların primer etki şekli hücre membranında bulunan COX enzimini inhibe etmesidir. Prostaglandinlerin normal sentezini düzenleyen ve bütün hücrelerde bulunan COX-1 isoformu mide mukozasının hücresel korumasını sağlar. COX-2 isoformu ise yangı durumlarında indüklenir ve hemostatik fonksiyonu olan doku ve organlarda (sinir ve böbrek dokusu gibi) sınırlı oranda bulunmaktadır (22).

Günümüzde kullanılan NSAİİ'ların büyük çoğunluğu seçici olmayıp, hem COX-1 hem de COX-2 enzimini inhibe etmektedirler. Böyle seçici olmayan COX enzim inhibitörü ilaçlar ağrı ve yangılı durumlardakine benzer şekilde prostoglandin sentezini baskırlar. Seçici COX-2 enzim inhibitörü NSAİİ'ların ağrı kesici ve yangı önleyici etkilerinin COX-1 tarafından düzenlenen normal fizyolojik fonksiyonları minimum düzeyde etkilediği bildirilmiştir. Genel bir görüş olarak COX-2 enziminin inhibisyon derecesi ne kadar fazla ve COX-1 inhibisyonu ne kadar az ise NSAİİ'ların toksik etkisi de o oranda azdır (22, 28).

3. Kedi ve Köpeklerde Kullanılan Bazı Yangı Önleyici İlaçlar

3.1. Asetilsalisilik Asit (Aspirin)

Aspirin araşidonik asitten endoperoksitlerin oluşumunu sağlayan COX enzimini dönüştürsüz olarak baskılayarak ve prostoglandin sentezini inhibe ederek etki gösterir. İlacın hem prostoglandin hem de tromboksan-A2 formasyonunu kalıcı olarak azalttığı ancak lökotrienleri etkilemediği bildirilmiştir (2).

Aspirin ağızdan uygulanmasını takiben kısmen mide ve büyük ölçüde ince bağırsaklardan emilir. İlacın sindirim kanalından emilimini tabletlerin dağılıma ve çözünmesi, midenin pH'sı, midenin dolu veya boş olması, tablette tampon madde bulunup bulunmaması gibi birçok faktör etkileyebilir. İlaç sindirim kanalından köpeklerde %65 oranında emilmektedir (3).

İlaç primer olarak karaciğerde bulunan UDP-glukoronil transferaz enzimi ile metabolize edilir. Bu enzim kedilerde eksik olduğu için bu hayvanlar özellikle tekrarlayan uygulamalarda salisilat toksikasyonuna karşı predispozitedir. İlaç ve metabolitleri hem filtrasyon hem de tubuler sekresyon ile böbreklerden hızlı bir şekilde atılır. Yüksek pH'ya bağlı olarak önemli oranda tubuler geri alım oluşabilir. İdrar pH'sının 5-8 olduğu durumlarda ilacın atılım oranı artar (3, 19, 22).

Aspirin kedi ve köpeklerde arthritisi ve eklem problemleri ile ilişkili yangının azaltılması için yaygın kullanım alanı bulmaktadır. Orta derecedeki ağrıları kontrol etmek için kullanılan opioidlerle kombine formülasyonları mevcuttur. Aspirin ağrı kesici, ateş düşürücü, yangı önleyici ve antikoagulan olarak köpeklerde 10 mg/kg dozda 12 saat arayla, kedilerde ise oral yolla 10 mg/kg dozda 24 saat arayla kullanılabilir. Ayrıca cerrahi operasyon ağrıları, diş çekilmesi ve sistitis ile ilişkili oluşan ağrılı durumlarda da kullanım alanı bulmaktadır. İlaç kortikosteroidler ve diğer nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar ile birlikte kullanıldığında gastrointestinal ülser, hipernatremi ve ödem riski artmaktadır, digital glikozitlerle kullanıldığında ise ilaçların serum konsantrasyonlarını artırmaktadır (13, 20).

3.2. Karprofen

İlaç asimetric karbon atomu içerir ve iki izomer formu (R(+), S(-)) bulunmaktadır. Şu anda tüm dünyada ticari olarak satılan formu rasemik karışımdır; yani % 50 S (+) ve % 50 R (-) formu içermektedir (27).

Türler arasındaki farklılıktan dolayı karprofenin etki şekli tam olarak bilinmemekle birlikte ilacın COX enzimini inhibe ederek etkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda ilacın köpeklerde COX-1 enziminden daha çok seçici olarak COX-2 enzimini inhibe ettiği gösterilmiştir (31). Yapılan diğer bir çalışmada ilacın klinik olarak tavsiye edilen dozlarda fosfolipaz A2 ve COX-2 enzimini dönüştürücü olarak

inhibe etmesinin sonucu ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı önleyici etkinlik gösterdiği saptanmıştır (33). Kedilerde yapılan in vitro çalışmalarda karprofenin bu türlerde seçici COX-2 enzim inhibitörü olduğu gözlemlenmiştir (4).

İlacın ağızdan uygulanmasını takiben sindirim sisteminden hemen hepsi hızlı bir şekilde emilir ve biyoyararlanımı %90'dan fazladır (27). İlaç 2 mg/kg dozda derialtı yol ile uygulandığında emilimin oral uygulamadan daha yavaş olduğu gözlemlenmiştir. Ancak tek doz ve tekrarlayan dozlarda uygulamadan 12 saat sonra ilacın total emilimi her iki uygulama yolu için benzerlik göstermektedir (5).

İlaç kedi ve köpeklerde yangılı durumları düzeltmek, iskelet-kas sistemi ve postoperatif ağrıları kontrol altına almak için kullanılmaktadır (oral yolla 4.4 mg/kg dozda 24 saat arayla ya da derialtı yolla 2.2 mg/kg dozda 12 saat arayla). Postoperatif ağrıları kontrol altına almak için preoperatif uygulanması tavsiye edilmektedir (36). İlacın trombositlerin aktivasyonu üzerine etkisi minimumdur, bu nedenle hastalarda kanama ile ilgili problemlere yol açmayacağı düşünülmektedir (14, 24). Karprofenin dejeneratif eklem hastalıkları ile ilgili ağrıları kontrol etmek için son derece etkili bir ilaç olduğu ve çeşitli ortopedik operasyonlardan sonra 18 saate kadar iyi bir analjezi sağladığı rapor edilmiştir (21). Karprofenin ovariohisterektomi operasyonu geçiren kedilere 4 mg/kg dozda derialtı yol ile uygulandığında operasyon sonrası 4-20 saat etkili bir analjezi sağladığı bildirilmiştir (14). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve furosemid gibi ilaçlar böbreklerde prostoglandinlerin damar genişletici etkilerini doğrudan etkiledikleri için, kortikosteroidler ve diğer nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar gastrointestinal ülser oluşturma riskini artırdığı için birlikte kullanılmamalıdır (20).

3.3. Ketoprofen

Ketoprofen benzoilfenilpropionik asit türevi bir ilaçtır, asimetric karbon atomu içerir ve iki izomer formu (R(+), S(-)) bulunmaktadır. Ketoprofenin şu anda tüm dünyada satılan ticari formlarının % 50 S (+) ve % 50 R (-) rasemik karışım içerdiği bildirilmektedir (29).

Ketoprofenin primer etki mekanizması araşidonik asit metabolizmasında COX enzimini inhibe ederek prostoglandin üretimini azaltılmasıdır. İlacın COX enzimini seçici olmadan inhibe ettiği; yani bazı türlerde COX-1'i, COX-2'den daha fazla, diğer bazı türlerde COX-2 enzimini COX-1'den daha fazla inhibe ettiği rapor edilmiştir (23).

Ketoprofenin ağız yolu ile uygulamayı takiben gastrointestinal kanaldan hızlı bir şekilde emildiği bildirilmiştir. Köpeklerde ilacın ağız yolu ile uygulanmasından sonra maksimum plazma yoğunluğu damar içi yol ile karşılaştırıldığında oldukça düşük olmasına rağmen her iki yoldan verilmesini

takiben plazmada ortalama kalış sürelerinin benzer olduğu gözlemlenmiştir (32). Gıdaların ilacın maksimum plazma yoğunluğunu azaltmasına karşın biyoyararlanımını pek etkilemediği, kedi ve köpekler için tablet olarak üretilen ketoprofenin gastrointestinal kanaldan tamamen emildiği ve gıdalar ile uygulanabileceği belirtilmiştir (20).

Diğer NSAİİ'larda olduğu gibi ketoprofen de plazma proteinlerine bağlanarak (yaklaşık %99) taşınmaktadır ve primer olarak albümine bağlanmaktadır. İlaç karaciğerde glukoronik asitle birleşme tepkimesine uğrayarak idrar ile atılmaktadır (15).

İlacın ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı önleyici etkileri vardır ayrıca lizozomal zarların dayanıklılığını artırarak bradikinin etkilerini engeller. Ketoprofen kedi ve köpeklerin topallık, miyosit, eklem, kas, kemik ve yumuşak doku yangıları gibi iskelet-kas sistemi bozuklukları ile ilişkili ağrı ya da yangıyı kontrol etmek için oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. İlaç operasyon öncesi uygulandığında serum üre, kreatin ve ALT seviyelerinin 24-48 saat süreyle değişiklik göstermediği ancak pıhtılaşmayı sağlayan hücre hacmini önemli oranda azalttığı gözlemlenmiştir. Bu sebeple ilacın kanama oluşturabilecek operasyonlardan (omur ve burun ameliyatları ile bazı diş çekimleri) sonra uygulanmaması önerilmektedir. Ancak yumuşak doku ve ortopedik operasyonlardan sonra kullanılabilirliği bildirilmiştir (14).

Kedi ve köpeklerde genellikle postoperatif ağrıları kontrol etmek için kullanılmaktadır. Ketoprofen analjezik olarak kedi ve köpeklere başlangıçta 2 mg/kg dozda tavsiye edilmektedir, daha sonra günde 1 mg/kg dozda 7-14 gün uygulanabilir (26). Kortikosteroidler ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile birlikte kullanıldığında gastrointestinal ülser ve renal kapillar nekroz riskini artırdığı için birlikte kullanılmamalıdır (20).

3.4. Meloksikam

Meloksikam oksikam grubu enolik asit türevi yangı önleyici bir ilaçtır. Analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkilerini seçici olarak COX-2 enzimini inhibe ederek gösterir. Meloksikam seçici COX-2 enzim inhibisyonu yapmasına rağmen COX-2 spesifik değildir. İlacın terapötik dozlarda seçici olarak COX-2 enzimini inhibe ettiği ancak yüksek dozlarda bu spesifitesinin azaldığı bildirilmiştir (6).

İlaç ağız yolu ile uygulamayı takiben sindirim kanalından % 100'e yakın oranlarda emilir ve gıdalar ilacın emilimini pek etkilemez. Meloksikamın 0.2 mg/kg dozda ağız yolu ile uygulamayı takiben yaklaşık 7.5 saatte pik plazma yoğunluğuna ulaştığı rapor edilmiştir. İlacın yarılanma ömrü tür spesifiktir, örneğin 0.2 mg/kg uygulamayı takiben köpeklerde 24 saat atlarda ise yaklaşık 3 saat olarak tespit edilmiştir (6, 20).

İlacın paranteral formülasyonu ve oral sıvı süspansiyonu mevcuttur. Doig ve ark. (7) köpeklerde meloksikamın uzun süreden beri devam eden yürüme bozukluklarının klinik belirtilerini önemli oranda azalttığını, topallık, sertlik, ağrı ve eksersiz toleransında düzelmelere neden olduğunu gözlemlenmişlerdir. Meloksikamın kedi ve köpeklerde osteoarthritis ile ilişkili kronik ağrıları kontrol altına almak için 0.05 mg/kg dozda uygulanması tavsiye edilmektedir (6). İlacın antikoagulanlar, kortikosteroidler, diüretikler ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile birlikte ve meloksikama duyarlılığı olan hayvanlarda kullanılması tavsiye edilmemektedir (20).

3.5. Fluniksın Meglumın

Fluniksın nikotinik asit türevi NSAİİ bir ilaç olup ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı önleyici etkileri vardır. Ağrı kesici etkisini, duyarlı ağrı reseptörlerini mekanik ya da kimyasal yolla uyaran maddeleri inhibe etmesi ve prostoglandin sentezini inhibe ederek ağrı impulslarını bloke etmesi ile sağlar. COX enzimini inhibe ederek prostoglandin sentezini ve lokal yangı mediatörlerini inhibe ederek yangı önleyici etki gösterir. İlacın septik şokta da etkili olduğu vurgulanmaktadır (13).

Fluniksın meglumin çeşitli hayvan türlerinde genel olarak yükselen vücut sıcaklığını düşürmek için, endotoksemi ile ilişkili yangılarda, iskelet-kas sistemi ağrı ve yangılarında, iç organların düz kas spazmlarından ileri gelen ağrılarda ve sepsiste kullanılmaktadır (13, 20).

İlaç endotoksik şokta kan ve dokulardaki laktik asit miktarını azaltarak kan basıncının düşmesini önler, ayrıca kalbe venöz dönüşü iyileştirir ve damar endotel hücrelerindeki hasarı azaltır (14).

İlaç köpeklere 0.5-2.2 mg/kg dozda kas içi yada damar içi yolla günde bir kez en fazla üç gün uygulanır. İlaç sadece köpeklere uygulanmak için tavsiye edilmesine rağmen bazı araştırmacılar 0.25 mg/kg dozda kas içi yolla kedilere de uygulanabileceğini savunmaktadır (13). Kortikosteroidler ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile birlikte kullanıldığında gastrointestinal ülser yada kanamalara neden olduğu için birlikte kullanılmalıdır (20).

3.6. Etodolak

Etodolak, NSAİİ'nin asetik asit grubunda piranokarboksilik asit türevi bir ilaçtır. İlacın iki izomer formu bulunmaktadır, ancak hayvanlarda bu iki izomerin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri bakımından farklılıkları tanımlanmamıştır. COX enzimini inhibe ederek yangı önleyici etkisini gösterir. Köpeklerde yapılan çalışmada ilacın COX-2 enzimine COX-1 enziminden 7 kat daha fazla seçici olduğu rapor edilmiştir (35). Etodolak tarafından oluşturulan yangı önleyici etkinin mekanizması tam olarak açıklanabilmiş değildir, ilacın anılan enzimleri

inhibe ederek etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca etodolak'ın in vivo ve in vitro çalışmalarda makrofaj kemotaksisini inhibe ettiği de bildirilmiştir (20).

İlacın ağız yolu ile uygulanmasını takiben emilimi hızlıdır ve hemen hemen tamamı emilir. Sindirim sisteminde bulunan gıdalar biyoyararlanımı etkilemez ancak ilacın maksimum plazma yoğunluğunda azalmalara neden olabilir. Emilen ilaç yüksek oranda plazma proteinlere bağlanır (>%95) (18). İlaç köpeklerde karaciğerde metabolize edilmektedir, metabolize edilen ilacın 1/3'ü serbest halde, 1/3'ü glukoronik asitle birleşmiş halde kalanı ise polar metabolitleri şeklinde bulunmaktadır. Etodolak büyük oranlarda (%91) bağırsaklardan dışkı ile az miktarda ise (%6-10 kadarı) böbreklerden idrar yolu ile atılmaktadır ve büyük oranda karaciğer-bağırsak dolanımına girmektedir (20).

İlacın ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı önleyici etkileri vardır. İlaç köpeklere iskelet-kas sistemi ağrı ve yangılarını azaltmak amacı ile 10-15 mg/kg dozda günde bir kere ağız yolu ile uygulanmaktadır. Bu doz klinik cevap ve tolerans dikkate alınarak ayarlanabilir. Eğer uzun süre kullanım gerekli ise minimum etkili dozda uygulanmalıdır. İlacın PGE2 sentezini daha az oranlarda engellemesi nedeni ile diğer NSAİİ'lerden daha güvenilir olduğu belirtilmektedir (15). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, furosemid gibi diüretikler ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile birlikte kullanılmamalıdır (20).

3.7. Derakoksib

Derakoksib koksib sınıfında, diaril pirazol grubunda bulunan bir ilaçtır. COX-2 enzim inhibitörüdür ve prostoglandin E1 ile 6-keto prostoglandin üretimini azaltır. Köpeklerde yapılan in vitro çalışmalarda derakoksibin COX-1 enzimini inhibe etmediği gösterilmiştir (11).

Köpeklere ağız yolu ile uygulanan ilacın emilimi tamdır ve biyoyararlanımı %90'dan fazladır, dağılım hacmi ise 1.5 L/kg'dır. Emilen ilacın %90'dan fazlası plazma proteinlerine bağlanmaktadır. Köpeklerde ilaç 2-3 mg/kg dozda damar içi yol ile uygulandığında yarılanma ömrü 3 saat iken 20 mg/kg dozda uygulandığında yarılanma ömrü 19 saat olarak gözlemlenmiştir. İlaç tavsiye edilen dozlardan daha yüksek miktarlarda uygulandığında COX-1 enzimini inhibe etmek için yarıştığı, bu durumda toksisite riskinin artırdığı rapor edilmiştir. İlaç köpeklere 2.35 mg/kg uygulandığında yaklaşık 2 saat sonra maksimum plazma yoğunluğuna ulaşmaktadır. Ana ilaç ve metabolitleri primer olarak dışkı ile vücudu terk etmektedir. İlacın metabolitleri çok küçük oranlarda idrar ile atılabilmektedir (20).

Derakoksib köpeklerde yaygın olarak osteoarthritis ile ilişkili ağrı ve yangılı durumları kontrol altına almak için 1-2 mg/kg dozda 24 saatte bir ağız yolu ile uygulanmaktadır. Bunun dışında ortopedik

operasyonlardan sonra oluşan ağrı ve yangıyı kontrol altına almak için 3-4 mg/kg dozda günde bir kere yedi gün boyunca kullanılmaktadır. Kortikosteroidler ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile birlikte kullanılması tavsiye edilmemektedir (20).

3.8. Firokoksib

Firokoksib koksib sınıfı nonsteroidal antiinflamatuvar bir ilaçtır, özellikle veteriner hekimlikte kullanılmak üzere spesifik olarak üretilmiştir. İlaçla köpek kanında yapılan in vitro çalışmalarda COX-2 enzimini COX-1 enziminden 350-400 kat daha fazla inhibe ettiği gösterilmiştir. Ticari olarak çignenebilir tablet preparatları bulunmaktadır. Ağız yolu ile 5 mg/kg dozda uygulandığında ilaç hızla emilmekte ve 1-1.5 saatte plazma pik konsantrasyonuna ulaşmaktadır. Plazma pik yoğunluğu 0.52 µg/ml, biyoyararlanımı % 36.9, plazma proteinlerine bağlanma oranı ise diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarda olduğu gibi % 90 dan fazladır. İlaç karaciğerde metabolize edildikten sonra gastrointestinal yol ile vücudu terk etmektedir (8).

Firokoksib köpeklerde yumuşak doku ve ortopedik operasyonlar ile osteoarthritis'e bağlı ağrı ve yangılı durumları kontrol altına almak için 5 mg/kg dozda 3 gün süreyle uygulanması tavsiye edilmektedir (9).

3.9. Tepoksalin

Tepoksalin hidroksamik asit türevi bir ilaçtır. Farmakolojik yönden ilaç diğer yangı önleyici ilaçlardan farklı olarak köpeklerde hem COX hem de lipooksijenaz (LOX) enzimini inhibe etme yeteneğine sahiptir. Yapılan çalışmalarda köpeklerde tepoksalinin PGF2α ve lökotrien B4 üretimini inhibe ettiği rapor edilmiştir (12, 17, 20).

Tepoksalinin köpeklere ağız yolu ile uygulanmasını takiben sindirim kanalından hızlı bir şekilde emildiği belirtilmektedir. İlacın suda çözünme özelliği az olduğu için gıdalarla özellikle yağlı gıdalarla birlikte verilmesi emilimini artırır. Homer ve ark. (12), aç, az yağlı ve yağ oranı yüksek gıdalarla ilacı ağız yolu ile uygulamış ve aynı sırayı izleyerek ilacın biyoyararlanımının arttığını gözlemlemişlerdir. Tepoksalin hızlı bir şekilde güçlü COX inhibitörü olan asit metabolite dönüştürüldüğü için yarılanma ömrü oldukça kısadır. Ana ilaç ve metabolitleri %98-99 oranında plazma proteinlerine bağlanarak taşınmaktadır.

İlacın kedilere 10 mg/kg dozda ağız yolu ile verilmesini takiben ana ilacın maksimum plazma yoğunluğu olan 2.3±1.8 µg/ml'ye 8.8±4.3 saatte, metabolitinin ise 1.8±1.2 µg/ml maksimum yoğunluğa 7.8±4.9 saatte ulaştığı gözlemlenmiş ve ana ilacın atılım yarı ömrü 4.7±0.8 saat, asit metabolitinin ise 3.5±0.4 saat olarak tespit edilmiştir (20). İlaç hızlı bir şekilde metabolize edilmesini takiben primer olarak bağırsaklardan dışkı ile vücudu terk eder, %1 oranlarında ise idrar

ile atılır. Tepoksalin veteriner hekimlikte yoğun olarak osteoarthritis ile ilişkili ağrıları tedavi etmek için kullanılmaktadır (25). Kortikosteroidler ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile birlikte kullanılması tavsiye edilmemektedir (20).

4.NSAİİ'lerin Kullanılmaması Gereken Bazı Durumlar

NSAİİ'lara duyarlılığı olan hayvanlarda, kanama bozukluğu olanlarda (Von Willebrand hastalığı, hemofili, karaciğer yetmezliği, rodentisid toksikasyonu), böbrek yetmezliği, gastrointestinal perforasyon ve ülserasyonlar ile astımlı hastalarda kullanılmamalıdır. İlaçlar karaciğerde metabolize edilip böbreklerden atıldığı için bu organlarda fonksiyon bozukluğu olan hayvanlarda dikkatli kullanılmalıdır (20, 28).

Kalp-damar sistemi ile ilgili herhangi bir bozukluğu olan hayvanlarda ya da dehidratasyonu olan hayvanlarda renal toksisite riskini artırdığı için dikkatli kullanılmalıdırlar. Gastrointestinal sistem hastalığı olanlarda NSAİİ'nin uygulanması hastalığın daha da kötüleşmesine neden olabilmektedir. İlaçlar plazma proteinlere bağlanarak dağılım gösterdiği için hipoproteinemisi olan hayvanlarda uygulanacak olan dozun iyi ayarlanması gerekmektedir (20).

NSAİİ'lerle birlikte diğer yangı önleyici ilaçlar veya kortikosteroidlerin kullanımı gastrointestinal sistemde oluşabilecek yaraları daha da kötüleştirdiği için birlikte kullanımı önerilmemektedir.

Gebelerde, laktasyondaki hayvanlarda ve küçük yaşlı hayvanlarda kullanılmaları tavsiye edilmemektedir (6).

NSAİİ'lar ağrı kesici, ateş düşürücü, yangı önleyici etkilerinden dolayı veteriner hekimlikte en çok kullanılan ilaç grupları arasında yer almaktadır. Bu grup ilaçların etki şekilleri ve kullanım dozlarına bağlı olarak gastrointestinal, renal ve hepatik bozukluklar şekillenebilir. Bu sebeple belirtilen yan etkilerin arttığı hastalarda mümkün olduğunca kullanılmamaya, kullanılması zorunlu olan durumlarda dozların yeniden gözden geçirilmesi ve COX-2 enzim seçiciliği yüksek olan ilaçların tercih edilmesine özen gösterilmelidir.

Kaynaklar

1. Abacıoğlu N. Aljezi, yangı, pirezis ve nonsteroidal analjezik antiinflamatuvar ilaçlar. Bökesoy, A., Çakıç, İ., Melli, M. eds. In: Farmakoloji Ders Kitabı. Ankara: Türk Farmakoloji Derneği, 2000; pp. 473-95.
2. Adams HR. Nonnarcotic analgesics. Booth N.H., McDonald L.E. eds. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 8th edition, Iowa State University Press, 2001; pp. 329-63.
3. Aspirin. <http://www.elephantcare.org/Drugs/aspirin.htm>. Erişim tarihi: 05.12.2013.

4. Brideau C, Van Staden C, Chan CC. In vitro effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs and cats. Am J Vet Res 2001; 62(11):1755-60.
5. Clark TP, Chieffo C, Huhn JC, Nimz EL, Wang C, Boy MG. The steady-state pharmacokinetics and bioequivalence of carprofen administered orally and subcutaneously in dogs. J Vet Pharmacol Ther 2003; 26(3): 187-92.
6. Curry SL, Cogar SM, Cook JL. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: A review. J Am An Hos Assoc 2005; 41(5): 298-309.
7. Doig PA, Purbrick KA, Hare JE, McKeown DB. Clinical efficacy and tolerance of meloxicam in dogs with chronic osteoarthritis. Can Vet J 2000; 41: 296-300.
8. EMEA. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500014270.pdf; Erişim tarihi:08.01.2013.
9. FDA. <http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/Products/ApprovedAnimalDrugProducts/DrugLabels/UCM050403.pdf>; Erişim tarihi:08.01.2013.
10. Gannong FW. Tıbbi Fizyoloji, 19.baskıdan çeviri. Ankara: Baris Kitapevi, 1999; p. 550-2.
11. Gierse JK, Staten NR, Casperson GF, Koboldt CM, Trigg JS, Reitz BA, Pierce JL, Seibert K. Cloning, expression and selective inhibition of canine cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. Vet Therapeutics 2002; 3(3): 270-80.
12. Homer LM, Clarke CR, Weingarten AJ. Effect of dietary fat on oral bioavailability of tepoxalin in dogs. J Vet Pharmacol Therap 2005; 28(3): 287-91.
13. Karol AM. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics: a review of current practice. J Vet Emerg and Critic Care 2002; 12(2): 89-97.
14. Karol AM. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics: indications and contraindications for pain management in dogs and cats. Vet Clin North Am Small Anim Prac 2000; 30(4):783-804.
15. Kaya S. Narkotik Olmayan Ağrı Kesiciler. Kaya S. Eds. In: Veteriner Farmakoloji. 4. Baskı. Ankara: Medisan Yayınevi, 2006; p. 295-320.
16. Kis B, Snipes JA, Busija DW. Acetaminophen and the COX-3 puzzle: sorting out facts, fictions and uncertainties. J Pharmacol Exp Ther 2005; 315(1): 1-7.

17. Knight EV, Kimball JP, Keenan CM, Smith IL, Wong FA, Barrett DS, Dempster AM, Lieuallen WG, Panigrahi D, Powers WJ, Szot RJ. Preclinical toxicity evaluation of tepoxalin, a dual inhibitor of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase, in Sprague-Dawley rats and beagle dogs. *Fundam Appl Toxicol* 1996; 33(1): 38-48.
18. Kraml M, Cosyns L, Hick DR. Bioavailability studies with etodolac in dogs and man. *Biopharm Drug Dispos* 1984; 5(1): 63-74.
19. KuKanich B, Bidgood T, Knesl O. Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2012; 39(1): 69-90.
20. Langston C. USP veterinary pharmaceutical information monographs-antiinflammatories. *J Vet Pharm Therap* 2004; 27: 1-112.
21. Lascelles BD, Butterworth SJ, Waterman AE. Postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and pethidin in dogs. *Vet Rec* 1994;134(8): 187-91.
22. Lascelles BD, McFarland MJ. Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs, *Veterinary Therapeutics* 2005; 6(3): 1-15.
23. Lees P, Landoni MF, Graudel J, Toutain PL. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest, *J Vet Pharmacol Therap* 2004; 27(6): 479-90.
24. Lees P, Mckellar QA, Ludwig B. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen in the horse. *Equine Vet J* 1994; 26(3): 203-8.
25. Lomas AL, Lyon SD, Sanderson MW, Grauer GF. Acute and chronic effects of tepoxalin on kidney function in dogs with chronic kidney disease and osteoarthritis. *Am J Vet Res* 2013; 74(6): 939-44.
26. Mathews KA. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics. Indications and contraindications for pain management in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; 30(4): 783-804.
27. Mckellar QA, Delatour P, Lees P. Stereospecific pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen in the dog. *J Vet Pharmacol Therap* 1994; 17(6): 447-54.
28. Monteiro-Steagall BP, Steagall PV, Lascelles BD. Systematic review of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced adverse effects in dogs, *J Vet Intern Med* 2013; 27(5): 1011-9.
29. Montoya L, Ambros L, Kreil V, Bonafine R, Albarellos G, Hallu R, Soraci AA pharmacokinetic comparison of meloxicam and ketoprofen following oral administration to healthy dogs. *Vet Res Commun* 2004; 28(5): 415-28.
30. Pairet M, Engelhardt G. Distinct isoforms of cyclooxygenase: possible physiological and therapeutic implications. *Fund Clin Pharmacol* 1996; 10(1): 1-15.
31. Ricketts AP, Lundy KM, Seibel SB. Evaluation of selective inhibition of canine cyclooxygenase 1 and 2 by carprofen and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Vet Res* 1998; 59(11): 1441-2.
32. Schmitt M, Guentert TW. Biopharmaceutical evaluation of carprofen following single intravenous, oral and rectal doses in dogs. *Biopharm Drug Dispos* 1990; 11(7): 585-94.
33. Streppa HK, Jones CJ, Budsberg SC. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in canine blood. *Am J Vet Res* 2002; 62: 1755-60.
34. Taylor M, Reide P. Mosby's Crach Course Farmakoloji, H.S. Örer (çev.), Ankara: Güneş Kitabevi, 2001; p. 166.
35. Wallace JM. Pharmacokinetic profile of meloxicam. *Compend Contin Educ Pract.*, 2003; 25(1): 64-5.
36. Welsh EM, Nolan AM, Reid J. Beneficial effects of administering carprofen before surgery in dogs. *Vet Rec* 1997; 141(10): 251-53.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Ümit KARADEMİR
Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Işıklı-AYDIN
Tel: 0 256 247 07 00
Fax: 0 256 247 07 20
GSM: 0 505 454 47 98
e-posta: ukarademir@adu.edu.tr

