



Ördeklere Farklı Dozlarda Tolfenamik Asit Uygulamasının Biyokimyasal Parametrelere Etkisi

Orhan ÇORUM^{1,a}, Devran COŞKUN^{2,b*}, Murat KARAHAN^{3,c}, Duygu DURNA ÇORUM^{1,d}

¹Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Hatay.

²Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Siirt.

³Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Hatay.

^aORCID: 0000-0003-3168-2510;

^bORCID: 0000-0003-1151-1861;

^cORCID: 0000-0002-7024-1649;

^dORCID: 0000-0003-1567-991X;

Geliş Tarihi: 26.08.2023

Kabul Tarihi: 25.12.2023

Bu makale Nasıl kaynak gösterilir: Çorum O, Coşkun D, Karahan M, Durna Çorum D. (2024). Ördeklere Farklı Dozlarda Tolfenamik Asit Uygulamasının Biyokimyasal Parametrelere Etkisi. Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 13(1): 8-13.
DOI:10.31196/huvfd.1350424.

***Yazışma adresi: Devran COŞKUN**

Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Siirt.

e-mail: devrancoskun@gmail.com

Online erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/huvfd>

Özet: Bu çalışmanın amacı ördeklere tolfenamik asitin farklı dozlarda damar içi yolla uygulaması sonrası biyokimyasal parametrelerdeki değişimi ortaya koymaktır. Toplam 18 adet sağlıklı ördek 3 doz grubuna ayrıldı. Tolfenamik asit ördeklere 2 mg/kg, 4 mg/kg ve 8 mg/kg dozda damar içi yolla uygulandı. Kan örnekleri 0., 12., 24. ve 48. saatlerde brachial venden alındı. Kan örneklerinden elde edilen serumlardan kreatinin, üre, total protein, albümin, kolesterol, trigliserid, gamma glutamiltransferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) seviyeleri otoanalizör cihazında belirlendi. Tolfenamik asitin artan dozlarda damar içi uygulaması ördeklar tarafından iyi tolere edildi. Tolfenamik asitin farklı dozlardan uygulaması AST, ALP, GGT, albümin, total protein, kolesterol, üre ve kreatinin değerlerinde herhangi bir farklılığa neden olmadı ($p>0.05$). Tolfenamik asitin tüm dozları ALT ve trigliserid düzeylerinde önemli değişikliklere neden oldu ($p<0.05$). Sonuç olarak tolfenamik asit ördeklere genel olarak iyi tolere edildi. Ancak, tolfenamik asitin farklı dozlarda uygulamalarının ardından güvenilirliğinin hematolojik, moleküler ve histopatolojik sonuçlarla ortaya konulmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Artan doz, Biyokimyasal parametreler, Ördek, Tolfenamik asit.

Effect of Different Doses of Tolfenamik Acid Administration to Ducks on Biochemical Parameters

Abstract: The objective of this study is to reveal the changes in biochemical parameters after intravenous administration of different doses of tolfenamik acid to ducks. A total of 18 healthy ducks were divided into 3 dose groups. Tolfenamik acid was administered intravenously to ducks at doses of 2 mg/kg, 4 mg/kg and 8 mg/kg. Blood samples were taken from the brachial vein at 0, 12, 24 and 48 hours. Creatinine, urea, total protein, albumin, cholesterol, triglyceride, gamma glutamyltransferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels were determined in the autoanalyzer from the serum obtained from blood samples. Intravenous administration of increasing doses of tolfenamik acid was well tolerated by the ducks. Administration of tolfenamik acid at different doses did not cause any difference in AST, ALP, GGT, albumin, total protein, cholesterol, urea and creatinine values ($p>0.05$). All doses of tolfenamik acid caused significant changes in ALT and triglyceride levels ($p<0.05$). As a result, tolfenamik acid was generally well tolerated in ducks. However, the safety of tolfenamik acid after application at different doses needs to be demonstrated with hematological, molecular and histopathological results.

Keywords: Ascending dose, Biochemical parameters, Duck, Tolfenamik acid

Giriş

Ördek dünyanın birçok yerinde yetiştiriciliği yapılan önemli kanatlı türüdür. Ördek et ve yumurtasının önemli bir protein ve demir kaynağı olması, bakımının, idaresinin ve çevre koşullarına adaptasyonunun kolaylığı, ayrıca suda yaşayan alg, solucan, kurtçuk ve salyangoz gibi çeşitli böcek türleri ile beslenebilmesi ve tarım arazilerinin verimliliğini artırması gibi avantajlar sunar (Adzitey ve Adzitey, 2011; Coşkun ve ark., 2023; Tai ve Tai, 2001). Dejeneratif eklem hastalıkları, pre- ve postoperatif ağrılar, kas iskelet sistemi ağrıları, gaga kesimi ve bakteriyel enfeksiyonlar kanatlılarda ağırlı ve yangılı durumlara neden olabilir (Arda ve ark., 2002; Dinev, 2007; Machin, 2005). Ancak, ördek minör bir kanatlı türüdür ve düşük ekonomik kazançtan dolayı onaylı ilaç sayısı sınırlıdır. Bu durumda ihtiyaç duyulan ilaçlar diğer türlerden etiket dışı olarak kullanılır (Needham ve ark., 2007). Ancak kanatlı türlerinin anatomi ve fizyolojileri memeli türlerine göre farklıdır. Hatta kanatlı türlerinin arasında bile farklılık görülmesinden dolayı başka türlerden uyarlanan dozaj rejimi uygun olmayabilir. Bu nedenle hedef; kanatlı türlerinde ilaçların etkinliği ve güvenilirliğinin ortaya konulması gerekir.

Non-steroidal antiinflatuvar ilaç (NSAİİ)'lar sahip oldukları analjezik, antipiretik ve antiinflatuvar özelliklerinden dolayı kanatlılarda yaygın olarak kullanılır. NSAİİ'lar etkilerini arazidonik asitten prostaglandin sentezinden sorumlu siklooksijenaz enzimlerini (COX-1 ve COX-2) inhibe ederek gösterir (Hawkins, 2006). COX-1 enzimi vücutta yapısal olarak eksprese edilir ve normal fizyolojik süreçlerin sürdürülmesinde kritik öneme sahiptir. COX-2 enziminin ekspresyonu ise sitokinler, büyüme faktörleri ve diğer inflamatuvar uyaranlar tarafından uyarılabilir (Hawkey, 2001). Yapılan çalışmalarda kanatlılarda ağrı ve yangı mekanizmasında da COX-1 ve COX-2 enziminin rol aldığı rapor edilmiştir (Machin, 2005). Tolfenamik asit fenamat grubu bir NSAİİ'tır. Tolfenamik asitin COX enzimleri üzerine inhibitör etkisi türler arasında farklılık gösterir ve buzağılarda non-selektif etki gösterirken keçilerde özellikle COX-2 enzimi üzerine etki gösterir (Landoni ve ark., 1996; Sidhu ve ark., 2005; Sidhu ve ark., 2006). Tolfenamik asitin analjezik, antipiretik ve antiinflatuvar etkilerinin yanında antiendotoksik, antikanser, antibakteriyel ve Alzheimer hastalığının ilerlemesini yavaşlatıcı etkisi vardır (Ahmed ve ark., 2018; Lees ve ark., 1998). Tolfenamik asitin sığırlarda pnömoni ve mastitis, domuzlarda mastitis–metritis–agalactia sendromu ve kedi ve köpekte perioperatif ve postoperatif ağrılarda 2 ve 4 mg/kg dozlarında kullanımı onaylanmıştır (Anonim, 2023). Kanatlılarda tolfenamik asitin etkinliği ile ilgili çalışma olmamasına karşın kaz (Türk ve ark., 2021a), bildircin (Türk ve ark., 2021b) ve keklilerde (Çetin ve ark., 2022) farmakokinetiği ortaya konulmuştur. Tolfenamik asit hayvanlarda genelde 2 ve 4 mg/kg dozlarında kullanılır. Buzağı ve köpekte tolfenamik asitin etkinliğinin doza bağlı olarak arttığı bildirilmiştir (Lees ve ark., 1998; Mckellar ve ark., 1994).

NSAİİ'lar prostaglandin sentezini inhibe ettiği için uzun süre veya yüksek dozlarda kullanımları böbrek, gastrointestinal sistem ve kalp olmak üzere organ ve dokular üzerinde istenmeyen etkilere neden olabilir. Kanatlılar,

NSAİİ'ların özellikle renal hasarına duyarlıdır ve son yıllarda akbaba popülasyonundaki azalmada bu durumun etkili olduğu bildirilmiştir (Galligan ve ark., 2020; Toutain ve ark., 2010). Tolfenamik asit akbabalarda güvenli bulunan NSAİİ'lardan birisidir. Tolfenamik asit yan etki profilinin düşük olması ve etkinliğinin güçlü olmasından dolayı ördeklerde kullanılabilir. Ancak yapılan kaynak taramasında ördeklerde tolfenamik asitin biyokimyasal parametreler üzerine etkinliği hakkında herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Bu çalışmada ördeklere tolfenamik asitin 2, 4 ve 8 mg/kg dozda damar içi uygulaması sonrası biyokimyasal parametrelere etkisini ortaya koymak amaçlandı.

Materyal ve Metot

Hayvanlar: Araştırma, son 1 aylık dönemde herhangi bir ilaç uygulanmamış, sağlıklı 18 adet Pekin ırkı ördek (1-2 yaş, 2-3 kg) üzerinde gerçekleştirildi. Ördeklerin sağlıklı olduğuna genel klinik muayene ve davranışları gözlemlenerek karar verildi. Çalışma süresince ördekler ticari yem ile beslendi ve su *ad-libitum* olarak verildi. Ördekler 2, 4 ve 8 mg/kg dozlarını alacak şekilde rastgele 3 gruba ayrıldı. Ördekler ayaklarına halka takılarak numaralandırıldı. Gruplar 1-18'e kadar rakamların yazılı olduğu kapalı kağıtlar rastgele çekilerek oluşturuldu. Ördekler çalışma ortamına alışmaları için deneysel prosedürden 1 hafta önce çalışmanın yapılacağı kafeslere alındı. Araştırmanın deneysel süreci Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (2022/03-16).

Deneysel prosedür: İlaç uygulaması için tolfenamik asitin enjeksiyonluk (Tolfine, 40 mg/mL) preparatı kullanıldı. Ördekler farklı dozları alacak şekilde rastgele 3 eşit gruba ayrıldı. Tolfenamik asit gruplara sırası ile 2 mg/kg, 4 mg/kg ve 8 mg/kg dozda damar içi (sağ brachial ven) yolla uygulandı. Kan örnekleri (2 mL) tolfenamik asit uygulaması öncesi (0.dk, kontrol) ve uygulama sonrası 12., 24. ve 48. saatlerde sol brachial venden vena punktur yöntemi ile antikoagülsüz tüplere alındı. Alınan kan örnekleri santrifüj edilerek (4000 x g'de 10 dakika) serum örnekleri elde edildi ve örnekler analiz zamanına kadar -80 °C'de saklandı. Araştırma süresince hayvanlar klinik olarak gözlemlendi.

Biyokimyasal Analizler: Serum örneklerinden kreatinin, üre, total protein, albumin, kolesterol, trigliserid, gamma glutamilttransferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) değerlerinin ölçümü ticari kitler kullanılarak otoanalizatör cihazında (Abbott architect c8000, Abbott Core 20 Laboratory, USA) gerçekleştirildi.

İstatistiksel Analiz: Elde edilen sonuçlar ortalama±SD olarak sunuldu. Veri dağılımının normalliği ve varyansın homojenliği Shapiro-Wilk ve Levene testiyle değerlendirildi. Biyokimyasal parametrelerinin istatistiksel karşılaştırılması tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve post-hoc Tukey testi ile gerçekleştirildi. İstatistiksel önemlilik sınırı P<0.05 olarak kabul edildi. Analizler SPSS programı (22.0 software; IBM) kullanılarak gerçekleştirildi.

Tablo 1. Ördeklere tolfenamik asitin damar içi yolla 2 mg/kg, 4 mg/kg ve 8 mg/kg tek doz uygulaması sonrası 0., 12., 24. ve 48. saatlerde biyokimyasal parametreleri (Ortalama±SD, min-max).

Parametre	Grup	0.saat	12.saat	24.saat	48.saat
AST (U/L)	2 mg/kg	17.00±7.64 (12.00-32.00)	31.33±11.83 (20.00-46.00)	18.33±6.99 (9.00-27.00)	20.83±8.18 (7.00-30.00)
	4 mg/kg	17.00±7.95 (10.00-32.00)	25.33±6.12 (16.00-35.00)	20.00±6.24 (12.00-30.00)	16.17±3.92 (12.00-23.00)
	8 mg/kg	17.67±7.00 (12.00-31.00)	28.50±9.99 (17.00-45.00)	19.83±4.26 (15.00-27.00)	29.67±17.85 (21.00-66.00)
ALT (U/L)	2 mg/kg	33.33±9.89 ^b (21.00-46.00)	55.50±17.72 ^a (39.00-78.00)	39.17±3.18 ^{aby} (35.00-43.00)	35.67±4.03 ^{by} (28.00-39.00)
	4 mg/kg	34.00±9.40 ^c (22.00-45.00)	75.50±8.36 ^a (64.00-85.00)	68.50±17.97 ^{abx} (54.00-107.00)	51.00±15.39 ^{bctx} (37.00-80.00)
	8 mg/kg	32.50±9.65 ^b (21.00-45.00)	59.00±25.68 ^{ab} (37.00-107.00)	54.83±21.11 ^{abxy} (35.00-97.00)	64.17±10.07 ^{ax} (52.00-77.00)
ALP (U/L)	2 mg/kg	31.50±5.61 (24.00-41.00)	28.33±8.19 (14.00-35.00)	26.83±6.91 (15.00-37.00)	36.83±7.36 (38.00-45.00)
	4 mg/kg	33.17±5.64 (25.00-42.00)	33.50±8.55 (25.00-44.00)	35.00±9.66 (28.00-56.00)	36.33±21.71 (12.00-75.00)
	8 mg/kg	30.83±5.78 (23.00-40.00)	37.17±12.64 (22.00-54.00)	39.83±17.35 (19.00-59.00)	42.17±16.79 (23.00-62.00)
GGT (U/L)	2 mg/kg	1.83±0.98 (1.00-3.00)	1.67±0.82 (1.00-3.00)	2.00±1.41 (1.00-5.00)	2.17±0.41 (2.00-3.00)
	4 mg/kg	1.83±0.75 (1.00-3.00)	1.67±0.52 (1.00-2.00)	1.83±1.07 (1.00-4.00)	2.00±0.63 (1.00-3.00)
	8 mg/kg	1.83±0.41 (1.00-2.00)	1.67±0.52 (1.00-2.00)	1.67±0.47 (1.00-2.00)	2.00±0.63 (1.00-3.00)
Albumin (g/dL)	2 mg/kg	16.17±1.16 (14.50-17.70)	15.60±1.01 (14.40-16.70)	15.60±1.05 (13.60-16.50)	15.90±1.69 (13.70-18.90)
	4 mg/kg	16.45±1.92 (14.50-19.70)	15.02±1.96 (12.50-18.40)	14.47±0.75 (13.40-15.40)	15.92±0.74 (14.80-17.10)
	8 mg/kg	16.13±0.85 (15.30-17.50)	15.23±2.32 (11.90-17.90)	15.10±1.40 (13.40-17.10)	16.72±0.77 (15.50-17.30)
Total protein (g/dL)	2 mg/kg	45.45±2.15 (42.40-48.90)	44.18±3.11 (39.30-48.10)	45.12±2.63 (41.70-50.40)	46.40±2.22 (43.70-49.80)
	4 mg/kg	45.62±2.30 (42.50-49.20)	42.45±6.71 (34.80-53.80)	43.05±2.75 (39.70-48.60)	45.82±5.02 (42.60-55.90)
	8 mg/kg	45.77±1.70 (44.20-49.10)	42.18±4.57 (34.90-47.70)	44.03±3.84 (38.70-49.40)	45.37±1.67 (42.80-46.60)
Kolesterol (mg/dL)	2 mg/kg	136.83±22.85 (117.00-172.00)	136.00±5.66 (129.00-143.00)	145.33±15.08 (115.00-164.00)	144.17±17.43 (117.00-171.00)
	4 mg/kg	137.33±24.82 (116.00-176.00)	130.17±38.16 (103.00-206.00)	148.83±29.39 (121.00-211.00)	162.67±61.57 (121.00-285.00)
	8 mg/kg	138.00±21.51 (114.00-174.00)	138.83±21.52 (112.00-170.00)	146.00±20.42 (124.00-176.00)	140.33±12.94 (118.00-153.00)
Trigliserid (mg/dL)	2 mg/kg	174.00±59.12 ^a (116.00-284.00)	116.50±33.97 ^{ab} (71.00-149.00)	103.00±25.77 ^b (75.00-148.00)	135.67±28.79 ^{ab} (101.00-185.00)
	4 mg/kg	175.50±40.03 ^a (135.00-240.00)	87.67±28.03 ^b (61.00-139.00)	81.83±11.19 ^b (69.00-145.00)	123.17±36.20 ^b (88.00-192.00)
	8 mg/kg	174.33±37.32 ^a (130.00-233.00)	101.50±19.81 ^b (77.00-121.00)	106.83±53.21 ^b (46.00-206.00)	99.67±24.78 ^b (73.00-139.00)
Üre (mg/dL)	2 mg/kg	4.00±0.89 (3.00-5.00)	4.83±1.33 (3.00-7.00)	3.83±1.07 (3.00-6.00)	4.33±1.97 (3.00-8.00)
	4 mg/kg	3.83±0.75 (3.00-5.00)	5.17±2.04 (4.00-9.00)	3.33±1.49 (1.00-6.00)	2.83±1.17 (1.00-4.00)
	8 mg/kg	4.00±1.10 (2.00-5.00)	4.33±0.52 (4.00-5.00)	4.00±0.58 (3.00-5.00)	4.17±1.33 (3.00-6.00)
Kreatinin (mg/dL)	2 mg/kg	0.10±0.06 (0.05-0.16)	0.14±0.04 (0.09-0.22)	0.09±0.05 (0.01-0.16)	0.14±0.04 (0.12-0.22)
	4 mg/kg	0.11±0.06 (0.06-0.20)	0.09±0.05 (0.05-0.16)	0.07±0.04 (0.03-0.13)	0.14±0.07 (0.09-0.26)
	8 mg/kg	0.10±0.06 (0.05-0.19)	0.09±0.03 (0.05-0.12)	0.12±0.06 (0.02-0.19)	0.09±0.04 (0.02-0.16)

^{x,y}; Aynı sütundaki (gruplar arası) ve ^{a,b,c}; aynı satırdaki (grup içi) istatistiksel farklılığı gösterir. (p <0.05).

AST; aspartat aminotransferaz, ALT; alanin aminotransferaz, ALP; alkalin fosfataz, GGT; gamma glutamiltransferaz

Bulgular

Ördeklere tolfenamik asitin damar içi yolla 2 mg/kg, 4 mg/kg ve 8 mg/kg dozda uygulaması sonrası ördeklerin iştah, davranış ve aktivitelerinde herhangi bir farklılık görülmedi. Ördeklere artan dozlarda tolfenamik asit uygulaması sonrası elde edilen biyokimyasal parametreler Tablo 1'de sunuldu. Tolfenamik asitin farklı dozlarda uygulaması sonrası AST, ALP, GGT, albümin, total protein, kolesterol, üre ve kreatinin değerlerinin grup içi ve gruplar arası değerlendirmesinde herhangi bir farklılık görülmedi ($p > 0.05$). Tolfenamik asitin 2, 4 ve 8 mg/kg dozlarda uygulaması ALT ve trigliserid düzeylerinde önemli değişikliklere neden oldu ($p < 0.05$). ALT düzeyi; 2 mg/kg'da 12. saatte, 4 mg/kg'da 12 ve 24. saatlerde ve 8 mg/kg'da 48. saatte yükseldi ($p < 0.05$). Trigliserid düzeyi 2 mg/kg doz grubunda geçici olarak azalırken, 4 ve 8 mg/kg doz gruplarında tüm örnekleme zamanlarında azaldığı belirlendi ($p < 0.05$). Farklı doz grupları karşılaştırıldığında trigliserid düzeyinde herhangi bir farklılık görülmedi.

Tartışma ve Sonuç

Ördek yetiştiriciliği endüstriyel ve kırsal kanatlı yetiştiriciliğinin önemli bir ayağını oluşturmaktadır ve son yıllarda yetiştiriciliğinde dünya çapında önemli bir artış görülmüştür. Ördek yetiştiriciliğindeki artışa bağlı olarak ortaya çıkan olumsuz çevre şartları ve kötü yönetim, ölüm ve ekonomik kayıplara neden olan önemli hastalıkların görülmesine yol açmaktadır. Ölüm ve hastalık sonucunda gelişebilecek verim kayıplarının önüne geçilmesi için etkili tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır (Adzitey ve Adzitey, 2011). Ancak ördeklere onaylı ilaçların sınırlı olmasından dolayı tedavide kullanılan ilaçlar farklı türlerden uyarlanır. Bu durum tedavide başarısızlığa veya istenmeyen etkilere yol açabileceği için hedef türde etkinlik ve güvenilirlik çalışmalarının yapılması gerekir. İlaçların istenmeyen etkilerinin değerlendirilmesinde ise biyokimyasal parametreler kullanılabilir (Coşkun ve ark., 2022). Tolfenamik asit sığır, domuz, kedi ve köpekte yaygın olarak kullanılan NSAİİ'tir. Yapılan çalışmalarında tolfenamik asitin antiinflamatuvar etkinliğinin doza bağlı olarak arttığı belirtilmiştir (Lees ve ark., 1998; Mckellar ve ark., 1994). Ancak NSAİİ'lerin yüksek dozlarda kullanımı istenmeyen etkilere yol açabilir. Tolfenamik asitin yan etki profili genel olarak düşüktür. Ratlarda yapılan araştırmalarda tolfenamik asitin gastrik ülser riskinin asetil salisilik asit, naproksen, ibuprofen, ketoprofen ve indometazin gibi NSAİİ'lardan düşük olduğu bulunmuştur (Eskerod, 1994; Hendel, 1994). Tolfenamik asit ağrılı ve yangılı durumlarda ördeklere kullanıma potansiyeli olmasına karşın güvenilirliği hakkında herhangi bir bilgi bulunamamıştır. Bu araştırma sonucunda tolfenamik asitin artan dozlarda uygulamasının ördeklere biyokimyasal parametrelere önemli etkisinin olmadığı görülmüştür.

Bu çalışmada ördeklere tolfenamik asitin 2, 4 ve 8 mg/kg tek doz uygulaması hayvanlarda klinik olarak herhangi bir istenmeyen etkiye neden olmadı. Benzer şekilde kazlarda (Türk ve ark., 2021a) ve keklilerde (Çetin ve ark., 2022) damar içi yolla ve bıldırcınlarda kas içi (Türk ve ark., 2021b)

yolla 2 mg/kg tolfenamik asit uygulamasında herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. Ayrıca damar içi yolla keçi ve kaplumbağalara 2 ve 4 mg/kg dozlarda (Çorum ve ark., 2019; Tekeli ve ark., 2020; Türk ve ark., 2021) ve keçi ile koyunlara 2, 4 ve 8 mg/kg dozlarda (Çetin ve Türk, 2020; Çorum ve ark., 2018) uygulaması iyi tolere edilmiştir. Ancak damar içi yolla koyunlara 16 mg/kg dozda ve sığırlara 18-20 mg/kg dozda uygulaması geçici nörolojik sıkıntılara neden olmuştur (Anonim, 2023; Çorum ve ark., 2018).

Pekin ördeklerine tolfenamik asitin artan dozlarda uygulaması AST, ALP, GGT, albümin, total protein, kolesterol, üre ve kreatinin değerlerinde herhangi bir farklılık belirlenmedi ($p > 0.05$). Ancak doza bağlı olarak ALT değerlerinde artış ve trigliserid değerlerinde ise azalma belirlendi ($p < 0.05$). Yapılan diğer çalışmalarda tolfenamik asitin aynı dozlarda damar içi yolla keçilere uygulaması sonucu AST, ALP, GGT, ALP, albümin, total protein, kolesterol, trigliserid, üre ve kreatinin değerlerinde ve koyunlara uygulaması sonucu üre ve kreatinin değerlerinde önemli bir değişiklik olmamıştır (Çetin ve Türk, 2020; Yıldız ve ark., 2019). Ratlara tolfenamik asitin kas içi yolla 14 gün boyunca uygulaması sonrası ALT, ALP, AST, total protein, total bilirubin, glikoz, albümin, globülin, üre, kreatinin ve ürik asit değerlerinde herhangi bir farklılık bulunmamıştır (Patel ve ark., 2011). Koyunlarda tolfenamik asitin 8 ve 16 mg/kg dozda nötrofiljelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) ve böbrek hasar molekülü (KIM)-1 gibi böbrek hasar ve trefoil faktör (TFF)-2 gibi gastrik hasar belirteçlerinde artışa neden olmuştur (Yıldız ve ark., 2019). ALT ve trigliserid parametrelerindeki değişim karaciğer hasarı ile ilişkili olabilir (Coşkun ve ark., 2019). Kanatlılarda yapılan çalışmalarda yüksek doz veya tekrarlı ilaç uygulaması sonrasında diklofenak sodyum, meloksikam ve ibuprofen'in karaciğer hasarına neden olduğu rapor edilmiştir (Hedau ve Bhadarkar, 2016; Osičková ve ark., 2014; Shafi ve ark., 2015). Tolfenamik asitin metabolizması ördeklere bilinmemesine karşın insanlarda önemli bir kısmı karaciğerde metabolize olur ve %10'u değişmeden idrar ile atılır (Pentikäinen ve ark., 1982). Bu durumda karaciğere yoğun tolfenamik asit maruziyetini göstermektedir. Bu çalışmada ALT ve trigliserid parametrelerdeki değişimin nedeni bu durum olabilir.

Sonuç olarak klinik gözlemler ve biyokimyasal değerler incelendiğinde, ördeklere tolfenamik asitin IV yolla artan dozda uygulaması iyi tolere edildi. Ancak tolfenamik asitin tüm doz grupları ALT ve trigliserid değerlerinde farklılığa neden oldu. Bu nedenle ördeklere tolfenamik asitin farklı dozlarda tek veya tekrarlayan uygulamalarının güvenilirliği için hematolojik, biyokimyasal, moleküler ve histopatolojik sonuçların ortaya konulmasına ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması

Yazarlar, bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Etik izin

DeneySEL prosedür Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu tarafından Etik onay

alındı (2022/03-16). Ayrıca yazarlar Araştırma ve Yayın Etiğine uyulduğunu beyan etmişlerdir.

Finansal destek

Bu çalışma herhangi bir kurum/kuruluş tarafından desteklenmemiştir.

Benzerlik Oranı

Makalenin benzerlik oranının sisteme yüklenen raporda belirtildiği gibi %11 olduğunu beyan ederiz.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: OÇ, DC, DDÇ
Tasarım: OÇ, DC, MK, DDÇ
Denetleme/Danışmanlık: OÇ, DC, DDÇ
Veri Toplama ve/veya İşleme: OÇ, DC, MK, DDÇ
Analiz ve/veya Yorum: OÇ, DC, DDÇ
Kaynak Taraması: OÇ, DC, DDÇ
Makalenin Yazımı: OÇ, DC, MK, DDÇ
Eleştirel İnceleme OÇ, DC, DDÇ

Kaynaklar

Adzitey F, Adzitey S, 2011: Duck production: has a potential to reduce poverty among rural households in Asian communities—a review. *J World Poult Res*, 1, 7–10.

Ahmed S, Sheraz MA, Ahmad I, 2018: Tolfenamic acid. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*, 43, 255–319.

Anonim (1): https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/tolfenamic-acid-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf. Erişim Tarihi; 24.08.2023.

Arda M, Minbay A, Aydın N, Akay Ö, İzgür M, Yardımcı H, Esendal ÖM, Erdeğer J, Akan M, 2002: Kanatlı hayvan hastalıkları. Medisan Yayınları, Ankara, Türkiye.

Coşkun D, Canbar R, Korkmaz Y, Dik B, Er A, 2019: Danofloksasinin 8-hidroksi-2-deoksiguanozin düzeyine etkisinin belirlenmesi. *Eurasian J Vet Sci*, 35 (4), 224–229

Coşkun D, Çetin G, Çorum O, 2022: Effect of ascending doses of pentoxifylline administration on biochemical and hematological parameters in goats. *Kocatepe Vet J*, 15 (1), 63–68.

Coşkun D, Çorum O, Durna Çorum D, Üney K, 2023: Pharmacokinetics and bioavailability of meloxicam in Pekin ducks following intravenous, intramuscular and oral administration. *Vet Anaesth Analg*, 1-7.

Çetin G, Çorum O, Durna Çorum D, Atik O, Altan F, Türk E, Tekeli İO, Eser Fakı H, Üney K, 2022: Pharmacokinetics of intravenous meloxicam, ketoprofen and tolfenamic acid in chukar partridge (*Alectoris chukar*). *Brit Poultry Sci*, 63 (1), 14–20.

Çetin G, Türk E, 2020: Keçilerde tolfenamik asitin artan dozlarda uygulanmasının biyokimyasal parametrelere etkisi. *Dicle Üniv Vet Fak Derg*, 13 (2), 162–165.

Çorum O, Atik O, Durna Çorum D, Er A, Üney K, 2019: Pharmacokinetics of tolfenamic acid in red-eared slider turtles (*Trachemys scripta elegans*). *Vet Anaesth Analg*, 46 (5), 699–706.

Çorum O, Durna Çorum D, Er A, Yıldız R, Üney K, 2018: Pharmacokinetics and bioavailability of tolfenamic acid in sheep. *J Vet Pharmacol Ther*, 41 (6), 871–877.

Dinev I, 2007: Diseases of poultry, a colour atlas, 1st ed., 2M Print House Ltd., St. Zagora, Bulgaristan.

Eskerod O, 1994: Gastrointestinal tolerance studies on tolfenamic acid in humans and animals. *Pharmacol Toxicol*, 75, 44–48.

Galligan TH, Bhusal KP, Paudel K, Chapagain D, Joshi AB, Chaudhary IP, Chaudhary A, Baral HS, Cuthbert RJ, Green RE, 2020: Partial recovery of critically endangered gyps vulture populations in nepal. *Bird Conserv Int*, 30 (1), 87–102.

Hawkey CJ, 2001: COX-1 and COX-2 inhibitors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 15, 801–820.

Hawkins MG, 2006: The use of analgesics in birds, reptiles, and small exotic mammals. *J Exot Pet Med*, 15, 177–192.

Hedau M, Bhadarkar AG, 2016: Pathology of meloxicam toxicity in cockerel birds. *Ind J Vet Sci and Biotech*, 11 (3), 63–68.

Hendel J, 1994: The overall safety of tolfenamic acid. *Pharmacol Toxicol*, 75, 53–55.

Landoni MF, Cunningham FM, Lees P, 1996: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolfenamic acid in calves. *Res Vet Sci*, 61 (1), 26–32.

Lees P, McKellar QA, Foot R, Gettinby G, 1998: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of tolfenamic acid in ruminating calves: Evaluation in models of acute inflammation. *Vet J*, 155 (3), 275–288.

Machin KL, 2005: Controlling avian pain. *Comp Cont Educ Pract Vet*, 27, 299–307.

McKellar QA, Lees P, Gettinby G, 1994: Pharmacodynamics of tolfenamic acid in dogs. evaluation of dose response relationships. *Eur J Pharmacol*, 253 (3), 191–200.

Needham ML, Webb AI, Baynes RE, Riviere JE, Craigmill AL, Tell LA, 2007: Current update on drugs for game bird species. *JAVMA*, 231 (10), 1506–1508.

Osičková J, Bandouchová H, Kováčová V, Král J, Novotný L, Ondráček K, Pohanka M, Sedláčková J, Škochová H, Vitula F, Pikula J, 2014: Oxidative stress and liver damage in birds exposed to diclofenac and lead. *Acta Vet Brno*, 83 (4), 299–304.

Patel SD, Sadariya KA, Gothi AK, Patel UD, Jain MR, Bhavsar SK, Thaker AM, 2011: Safety of tolfenamic acid following repeated intramuscular administration in wistar rats. *Pharma Sci Monitor Int J Pharm Sci*, 2 (2), 79–85.

Pentikäinen PJ, Penttilä A, Neuvonen PJ, Khalifah RG, Hignite CE, 1982: Human metabolism of tolfenamic acid. I. Isolation, preliminary characterization and pharmacokinetics of tolfenamic acid and its metabolites. *Eur J Drug Pharmacokin*, 7, 259–267.

Shafi M, Hussain K, Garg UK, Baba OK, 2015: Haemato-biochemical and immunological study on NSAIDs induced acute toxicity in broiler chicken. *J Animal Res*, 5 (2), 297–302.

Sidhu PK, Landoni MF, Lees P, 2005: Influence of marbofloxacin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolfenamic acid in calves. *J Vet Pharmacol Ther*, 28 (1), 109–119.

Sidhu PK, Landoni MF, Lees P, 2006: Pharmacokinetic and pharmacodynamics interactions of tolfenamic acid and marbofloxacin in goats. *Res Vet Sci*, 80 (1), 79–90.

Tai C, Tai JLL, 2001: Future prospects of duck production in asia. *J Poult Sci*, 38, 99–112

Tekeli İO, Türk E, Durna Çorum D, Çorum O, Kırgız FC, Üney K, 2020: Effect of dose on the intravenous pharmacokinetics of tolfenamic acid in goats. *J Vet Pharmacol Ther*, 43 (5), 435–439.

- Toutain PL, Ferran A, Bousquet-Melou A, 2010: Species differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics In: Comparative and Veterinary Pharmacology, Cunningham F, Elliott J, Lees P (Eds.), 19–48, Springer, Berlin.
- Türk E, Tekeli İO, Çorum O, Durna Çorum D, Kırgız FC, Cetin G, Arslan Ateşşahin D, Üney K, 2021b: Pharmacokinetics of meloxicam, carprofen, and tolfenamic acid after intramuscular and oral administration in Japanese quails (*Coturnix coturnix japonica*). *J Vet Pharmacol Ther*, 44 (3), 388–396.
- Türk E, Tekeli İO, Durna Çorum D, Çorum O, Altınok Yipel F, İlhan A, Emiroğlu SB, Uğuz H, Üney K, 2021; Pharmacokinetics of tolfenamic acid in goats after different administration routes. *J Vet Pharmacol Ther*, 44 (3), 367–373.
- Türk E, Tekeli İO, Durna Çorum D, Çorum O, Sakin F, Üney K, 2021a: Pharmacokinetics of tolfenamic acid after different administration routes in geese (*Anser cygnoides*). *J Vet Pharmacol Ther*, 44 (3), 381–387.
- Yıldız R, Çorum O, Atik O, Durna Çorum D, Altan F, Ok M, Üney K, 2019: Changes in novel gastrointestinal and renal injury markers in the blood plasma of sheep following increasing intravenous doses of tolfenamic acid. *Acta Vet Hung*, 67 (1), 87–97.