

Tavşanlarda Farklı Nonsteroidal Antiinflamatorik İlaçların Serbest Triiyodotronin (fT₃), Serbest Troksin (fT₄) ve Troid Stimulan Hormon (TSH) Konsantrasyonlarına Etkileri

Erdoğan UZLU* Mehmet ÇİTİL* Onur ATAĞIŞI** Kürşad YAPAR*** Hidayet Metin ERDOĞAN*

* Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars - TÜRKİYE

** Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Kars - TÜRKİYE

*** Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Kars - TÜRKİYE

Yayın Kodu: 2007/42-A

Özet

Bu çalışmada hekimliğimizde sıklıkla kullanım alanı bulan Flunixin meglumine, Carprofen ve Meloxicam gibi nonsteroidal antiinflamatorik ilaçların (NSAİD) beş günlük kullanım süresince serbest triiyodotronin (fT₃), serbest troksin (fT₄) ve troid stimulan hormon (TSH) konsantrasyonları üzerine olan etkilerinin belirlenmesi amaçlandı. Bu amaçla Yeni Zelanda ırkı, farklı cinsiyet ile benzer yaş ve ağırlıkta toplam 32 tavşan kullanıldı. Tavşanlar uygulama çeşitliğine göre 8'erli 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki tavşanlara serum fizyolojik, ikinci grup (FLU) tavşanlara 1.1 mg/kg dozda flunixin meglumine, üçüncü grup (CAR) tavşanlara 2.2 mg/kg dozda carprofen ve dördüncü grup (MEL) tavşanlara 0.2 mg/kg dozda meloxicam 5 gün süreyle günde bir kez İM uygulandı. Hormon konsantrasyonlarının tespiti amacı ile ilaç uygulamasından 4 saat sonra vena auricularis'ten usulüne uygun olarak antikoagülsüz ependorf tüplere alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi. Serbest T₃, T₄ ve TSH ölçümleri ticari ELISA kitler kullanılarak spektrofotometrik olarak yapıldı. Çalışma sonucunda NSAİD uygulanan her üç grupta ve beş günlük deneme süresince fT₃ ve fT₄ konsantrasyonlarının arttığı (p<0.001) ve bu artışların kontrol grubuna göre istatistiksel olarak değişik seviyelerde (p<0.05, p<0.01 ve p<0.001) önemli olduğu belirlendi. TSH konsantrasyonlarının her üç grupta benzer şekilde azaldığı (p<0.001) ve bu düşüşün de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önem arz ettiği (p<0.001) görüldü. Sonuç olarak, hayvanlarda NSAİD kullanımı esnasında troid hormon seviyelerinde farklı yönde değişimler meydana gelebileceği ve bu değişimlerin teşhis ve tedavilerde olası hatalara yol açmamak amacıyla mutlaka göz önünde bulundurulması gerektiği kanaatine varıldı.

Anahtar sözcükler: Troid hormon konsantrasyonları, NSAİD, Tavşan

Effects of Different Nonsteroid Antiinflammatory Drugs on Free Triiodothyronin (fT₃), Free Thyroxin (fT₄) and Thyroid Stimulating Hormone Concentration in Rabbits

Summary

This study was aimed to investigate the effects of commonly prescribed NSAIDs, flunixin meglumine, carprofen and meloxicam, on the concentrations of free triiodothyronin (fT₃), free thyroxin (fT₄) and thyroid stimulating hormone in healthy rabbits. For this purpose, 32 New Zealand rabbits of similar age and weight and different sex were divided into four equal groups of eight. Rabbits in control group (n=8) received serum physiologic, animals in group FLU (n=8) were given flunixin meglumine at dose of 1.1 mg/kg, group CAR (n=8) received 2.2 mg/kg carprofen and group MEL (n=8) was given 0.2 mg/kg meloxicam intramuscularly (IM) for 5 days. Blood samples were collected 4 hours after each injection from vena auricularis into plain vials to determine hormone concentrations. Following separation of serum by centrifugation at 3000 rpm for 10 minutes, commercially available ELISA kits for free T₃, freeT₃ and TSH were used for determination. Results shown that fT₃, and fT₄ concentrations increased throughout the study period of 5 days within 3 treatment groups (p<0.001) and these increases were also significant when compared to control group (p<0.05, p<0.01 and p<0.001) while TSH concentrations decreased in treatment groups (p<0.001) during the study period and it was also lower than the control group (p<0.001). In conclusion, use of NSAIDs can alter thyroid hormone concentrations and thus these alterations should be considered in diagnosis and therapy in order to avoid misleading.

Keywords: Thyroid hormone concentrations, NSAID, Rabbits

İletişim (Correspondence)

Phone: +90 474 242 68 01 / 1243

e-mail: euzlu@hotmail.com

GİRİŞ

Troid fonksiyonlarının belirlenmesi insan hekimliğinde olduğu gibi günümüz veteriner hekimliğinde de yaygın olarak değerlendirilen bir parametre olup, bu değerlendirme "troid fonksiyon" testleri olarak adlandırılan triiyodotroinin (T_3), troksin (T_4) ve troid stimulan hormon (TSH) konsantrasyonlarının belirlenmesi ile yapılmaktadır ^{1,2}.

Normal fizyolojik dolaşımında T_3 ve T_4 hormonları %99.5 ile %99.95 oranında serum taşıyıcı proteinlerine bağlı olarak taşınırken geri kalan kısmının serbest olarak dolaşımında bulunduğu bilinmektedir ^{1,3,4}. Taşıyıcı proteinlere bağlı olarak taşınan troid hormonlarının dağılımındaki değişimler metabolizmada da değişimlere yol açmaktadır ⁵. Dolayısıyla T_3 ve T_4 'ün serum proteinlerine bağlı olarak taşınmasını arttıran veya azaltan ilaçların kullanılması bu metabolizmayı direkt olarak etkiler ¹ ve bu tür ilaçların kullanımı, troid fonksiyon test sonuçlarının klinisyenler tarafından hatalı yorumlanmasına ve yanlış teşhis ile tedaviye yönlenmesine yol açabilir ⁶.

Veteriner hekimlikte son yıllarda yangı ve ağrının giderilmesinde oldukça sık kullanım alanı bulan nonsteroidal antiinflamatorik ilaçların (NSAİD) (Aminonikotinik asit deriveleri, Salisilatlar, Propiyonik asit türevleri, Oksikamlar ve Piazolonlar gibi) analjezik, antipiretik, antiinflamatuvar, antitrombotik ve antiendotoksemik gibi olumlu etkilerinin ⁷⁻⁹ yanı sıra farklı organ ve sistemler (gastrointestinal sistem, böbrekler, karaciğer, kan ve kardiyovasküler sistem, deri ve fütüs) üzerinde istenmeyen yan etkilerinin ortaya çıkabileceği de bir çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir ^{8,10-12}. Son yıllarda yaygın NSAİD kullanımının troid hormonlarının metabolizasyonuna olumsuz etkilerinin bulunduğu rapor edilmiştir ^{6,13}.

İlaçların triod metabolizması üzerindeki yan etkileri; troid bezinin sekresyonunu inhibe etmek, troid hormon metabolizmasını bozmak, troid bezine hormonun geri emilimini engelleyerek fonksiyonlarını değiştirmek gibi birçok farklı yolla meydana gelmektedir ^{1,13-16}. Bazı NSAİD'ler kanda serum proteinlerine bağlı troid hormonlarının bu bağlarından ayrılmalarına sebep olarak serbest troid hormonlarında geçici bir yükselmeye ve dolayısı ile TSH konsantrasyonlarında düşüşe yol

açabilirler ^{14,17,18}. Flunixin meglumine, carprofen, meloxicam, salisilatlar ve fenilbutazon gibi NSAİD'lerin total ve serbest T_3 - T_4 seviyeleri üzerine etkileri ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda bu grup ilaçların bağlayıcı proteinlere bağlanmada triod hormonları ile bir rekabet içinde oldukları ^{14,19} veya troid hormonlarının taşıyıcı proteinlere bağlanmasını inhibe ettiklerini ¹⁸, dolayısıyla troid hormon düzeylerini etkiledikleri ortaya konulmuştur. Taşıyıcı proteinlere bağlanamayan veya serbest kalan T_3 ve T_4 hormon konsantrasyonlarındaki bu artışlar, hipotalamustan tyotropin salan hormonun salınımını (TRH) azaltır ve bunun sonucunda anterior hipofizden TSH salınım miktarı da düşer ²⁰. Bununla beraber farklı hayvan türlerinde asetilsalisilik asit, ketoprofen ¹³, carprofen, meloxicam ¹⁴ ve flunixin meglumine ⁶ gibi bazı NSAİD'lerin troid fonksiyonları üzerine etkilerinin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmada veteriner hekimlikte sıklıkla kullanım alanı bulan flunixin meglumine, meloxicam ve carprofen'in fT_3 , fT_4 ve TSH hormonları üzerine olan etkilerinin belirlenmesi amaçlandı.

MATERYAL ve METOT

Bu çalışmada aynı yaş, cinsiyet ve yaklaşık ağırlıkta toplam 32 Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Çalışma öncesi tüm hayvanlar klinik ve paraziter yönden muayene edildi ve sağlıklı oldukları belirlendi. Hayvanlar deneme süresince pelet yem ve kuru ot ile beslendi ve ad libitum temiz su verildi.

Çalışma Prosedürü

Tavşanlar 8'erli dört gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki tavşanlara placebo olarak serum fizyolojik, FLU grubundaki tavşanlara 1.1 mg/kg dozda flunixin meglumine (Finadyne, CevaDİF, İstanbul), CAR grubundaki tavşanlara 2.2 mg/kg dozda carprofen (Rimadyl, Pfizer, İstanbul) ve MEL grubundaki tavşanlara 0.2 mg/kg dozda meloxicam (Maxicam, Sanovel, İstanbul) sabah saatlerinde ve günde bir kez, İM yolla ve 5 gün süreyle uygulandı.

Serbest T_3 , serbest T_4 ve TSH düzeylerinin belirlenmesi amacıyla kan örnekleri ilaç uygulamasından 4 saat sonra ve 5 gün boyunca

vena auricularis'ten usulüne uygun olarak antikoagulantsız ependorf tüplere alındı. Alınan numuneler 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi ve elde edilen serumlar analizlere kadar -20°C'de saklandı. Serbest T₃, T₄ ve TSH ölçümleri ticari ELISA kitler (DBC-Diagnostics Biochem Canada Inc, Kanada) kullanılarak spektrofotometrik olarak yapıldı.

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS 10.0 for Windows paket programı ile ANOVA ve Duncan testi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel farklılıklar P<0.05 düzeyine göre değerlendirildi ve değerler mean±SE olarak verildi.

BULGULAR

Farklı NSAİD uygulamaları yapılan gruplar ile kontrol grubu tavşanlardan elde edilen serum serbest T₃ ve T₄ ile TSH analiz sonuçları *Tablo 1*'de gösterildi.

Çalışma süresince kontrol grubu tavşanlara ait değerlerde günler arası herhangi bir istatistiksel farklılığa rastlanmadı (*Tablo 1*).

Flunixin meglumine uygulanan grup (FLU) ile meloxicam uygulanan gruptaki (MEL) tavşanlardan elde edilen serum ft₃ ve ft₄ değerlerinin 5 günlük ilaç uygulaması süresince uygulama öncesi ve kontrol grubuna göre P<0.001 düzeyinde önemli bir artış, yine aynı gruplarda TSH değerinin çalışma süresince istatistiksel olarak anlamlı düşüşler gösterdiği (P<0.001) belirlendi (*Tablo 1*).

Carprofen uygulanan grupta (CAR) ft₃ ve ft₄ değerlerinin ilaç uygulaması boyunca, uygulama öncesi ve kontrol grubuna göre P<0.001 düzeyinde önemli bir artış gösterdiği ancak ft₄ seviyesinin çalışmanın 3 ve 5. günlerinde bir önceki gün verilerine göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşüşler gösterdiği tespit edildi. Bu grupta TSH değerinin çalışmanın 3. gününde başlangıç

Tablo 1. Tavşanlarda flunixin meglumine, carprofen ve meloxicam uygulamalarının troid hormon seviyeleri üzerine etkisi (mean±SE)

Table 1. Effects of flunixin meglumine, carprofen and meloxicam on thyroid hormones levels in rabbits (mean±SE)

| Parametre | Günler (n=32) | | | | | | | P |
|-----------------------------------|---------------|-------------|--------------|---------------|---------------|--------------|---------------|---------|
| | Grup | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| Serbest T ₃ pmol/L | KONTROL | 11.41±0.36 | 11.43±0.33B | 11.72±0.33B | 11.70±0.43C | 11.72±0.29B | 11.75±0.27C | - |
| | FLU | 11.58±0.10d | 11.9±0.09Bd | 12.58±0.19Ac | 13.0±0.48Bbc | 13.93±0.32Aa | 13.63±0.19Bab | P<0.001 |
| | CAR | 11.48±0.31c | 13.13±0.23Ab | 13.38±0.39ab | 13.78±0.28Abb | 13.88±0.55Ab | 14.98±0.23Aa | P<0.001 |
| | MEL | 11.78±0.38c | 11.95±0.39Bc | 12.97±0.15Ab | 14.45±0.27Aa | 14.78±0.31Aa | 14.95±0.47Aa | P<0.001 |
| | P | - | P<0.01 | P<0.01 | P<0.001 | P<0.001 | P<0.001 | |
| Serbest T ₄ pmol/dL | KONTROL | 1.71±0.02 | 1.75±0.05B | 1.70±0.01B | 1.73±0.02C | 1.73±0.03C | 1.72±0.01C | - |
| | FLU | 1.72±0.13c | 1.94±0.14Bc | 2.19±0.05Ab | 2.29±0.05ABb | 2.35±0.1Bab | 2.58±0.06Ba | P<0.001 |
| | CAR | 1.73±0.07cd | 2.07±0.13ABc | 2.26±0.08Abc | 2.23±0.07Bb | 2.58±0.09ABa | 2.35±0.04Bab | P<0.001 |
| | MEL | 1.83±0.16c | 2.08±0.15Ac | 2.20±0.03Abc | 2.46±0.09Abc | 2.73±0.11Aa | 2.98±0.09Aa | P<0.001 |
| | P | - | P<0.05 | P<0.001 | P<0.001 | P<0.001 | P<0.001 | |
| TSH (µIU/ml) | KONTROL | 11.43±0.20 | 11.28±0.27A | 11.53±0.08A | 11.63±0.11A | 11.73±0.13A | 11.63±0.1A | - |
| | FLU | 11.23±0.10a | 9.98±0.15Bb | 9.85±0.20Cb | 9.53±0.18Cbc | 9.43±0.35Bbc | 9.20±0.18Bc | P<0.001 |
| | CAR | 11.34±0.23a | 10.58±0.27Bb | 10.25±0.20Cb | 9.30±0.23Cc | 9.47±0.09Bc | 9.50±0.14Bc | P<0.001 |
| | MEL | 11.94±0.33a | 11.30±0.14Ab | 10.90±0.15Bbc | 10.45±0.22Bcd | 9.93±0.16Bde | 9.63±0.16Be | P<0.001 |
| | P | - | P<0.001 | P<0.001 | P<0.001 | P<0.001 | P<0.001 | |

ABC: Sütun bazında gruplar arası; **abcde:** satır bazında grup içi günlere göre istatistiksel önemi göstermektedir.

değerlerine göre en düşük seviyeye ulaştığı ($P<0.001$), 4 ve 5. günlerde ise 3. güne göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan düzeylerde arttığı belirlendi (*Tablo 1*).

Elde edilen serum fT_3 değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında ise, 1. günde CAR grubunda bu değer diğer 3 gruba göre ($P<0.01$) yüksek olduğu, yine 3. ve 5. günlerde FLU ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak yüksek ($P<0.001$) olan bu değer 3. günde MEL grubuna göre düşük ($P<0.001$) diğer günlerde ise bu grup ile benzer olduğu tespit edildi (*Tablo 1*).

Serbest T_4 değerleri gruplar arası incelendiğinde MEL grubunda elde edilen 1 ($P<0.05$), 4 ve 5. gün değerlerinin FLU, CAR ve kontrol gruplarına göre yüksek ($P<0.001$) olduğu, 3. günde ise CAR ve kontrole göre yüksek ($P<0.001$) olan bu değer FLU grubuna benzer olduğu belirlendi (*Tablo 1*).

İlaç uygulanan çalışma gruplarında serum TSH değerinin kontrol grubuna göre tüm günlerde $P<0.001$ düzeyinde düşük olduğu tespit edildi. Uygulama grupları kendi aralarında değerlendirildiğinde çalışmanın 1, 2 ve 3. günlerinde FLU ve CAR grubundaki düşüşün birbirine benzer ancak MEL grubuna göre istatistiksel olarak ($P<0.001$) farklı olduğu, 4 ve 5. günlerde ise bu üç grup arasında istatistiksel olarak bir farkın olmadığı belirlendi (*Tablo 1*).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Hekimliğimizde oldukça yaygın kullanım alanı bulan NSAİD grubu ilaçların değişik organlar ve fonksiyonları üzerindeki etkileri halen araştırma konusu olmakta ve troid bezi fonksiyonları üzerine farklı yönde etkilerinin ortaya konulduğu çalışmalara rastlanılmaktadır. Bu nedenle çalışmada günümüz Veteriner hekimliğinde ve ülkemizde giderek artan bir oranda kullanılan flunixin meglumine, carprofen ve meloxicam gibi etken maddeleri içeren ilaçların troid bezi fonksiyonları üzerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Çalışmada NSAİD uygulanan gruplardan elde edilen fT_3 ve fT_4 hormon seviyelerindeki artış, bu tip ilaçların troid fonksiyonlarını belirgin derecede değiştirdiğini göstermektedir. Elde edilen bu değerler daha önceleri benzer ilaçlar veya aynı

gruptan farklı ilaçlar ile insanlarda ve farklı hayvan türlerinde yapılan, NSAİD'lerin troid bezi fonksiyonlarını önemli derecede etkileyebileceğinin rapor edildiği ^{1,13,15,16} çalışma sonuçlarının bir kısmı ile benzer olup bir kısmı ile uyum göstermemektedir. Sauve ve ark.¹⁴ köpeklerde meloxicam ve carprofen ile yaptıkları bir çalışmada bu ilaçların serum total T_4 seviyesinde bir değişim oluşturmadığını ve serbest T_4 değerlerinde istatistiksel olarak önemli olmayan bir düşüşe neden olduğunu bildirmişken Ferguson ve ark.²¹ yaptıkları bir çalışmada köpeklerde 2 ila 5 hafta boyunca carprofen kullanımının total T_4 konsantrasyonunu önemli derecede düşürebileceğini ancak serbest T_4 konsantrasyonunu etkilemediğini rapor etmişlerdir. Daminet et al.¹³ köpeklerde NSAİD'lerle yaptığı bir çalışmada asetilsalisilik asit'in serbest T_4 seviyesini arttırdığını ketoprofen'in ise önemli derecede bir etkisinin olmadığını, Gluikers ve Panciera²² ile Evinger ve Nelson¹⁹ ise flunixin meglumine ve asetilsalisilik asit ile yaptıkları çalışmalarında flunixin'in serbest T_4 miktarını arttırdığını, asetil salisilik asitin total T_4 konsantrasyonunu düşürdüğünü bildirmişlerdir.

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç uygulanan gruplardan elde edilen serbest T_3 ve T_4 düzeylerinin serum fizyolojik uygulanmış kontrol grubuna göre yüksek olması bu grup ilaçların taşıyıcı proteinlere bağlanmada troid hormonları ile bir rekabet içinde olmaları ^{14,19}, troid hormonlarının taşıyıcı proteinlere bağlanmasını inhibe etmeleri ¹⁸ veya serum proteinlerine bağlı T_3 ve T_4 hormonlarını bu bağlarından ayırarak serbest troid hormonlarında geçici bir artışa yol açmalarından ^{14,17,18} kaynaklanmış olabileceği görüşünü paylaşılmaktadır.

Bazı araştırmacılar, troid fonksiyonlarının belirlenmesinde TSH hormonunun T_3 ve T_4 hormon konsantrasyonlarındaki en küçük değişimlerden dahi etkilenmesi nedeniyle bu hormonun ölçümünün tek başına en iyi test olarak kabul edilebileceğini bildirirlerken ¹ farklı araştırmacılar bu hormonla birlikte T_4 'ün de belirlenmesi gerektiğini bildirmişlerdir ¹³. Bu çalışmada NSAİD uygulanan her üç gruptan elde edilen serum TSH düzeylerindeki düşüş, carprofen ²¹ ve asetil salisilik asit ¹³ gibi NSAİD'lerle daha önce yapılan çalışmalarda elde edilen bulgularla uyum göstermektedir. TSH düzeyindeki bu düşünün

serbest T₃ ve T₄ hormonlarındaki artışa bağlı olarak hipotalamustan TRH salınımının azalması ve buna bağlı olarak TSH sentezinin baskılanması veya troid bezinin TSH'ya duyarlılığı'nın değişmesinden kaynaklanmış olabileceği görüşü paylaşılmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen bulgular doğrultusunda farklı hayvan türlerinde sıklıkla kullanım alanı bulan NSAİD'lerden flunixin meglumine, carprofen ve meloxicam'ın beş günlük kullanımlarının fT₃ ve fT₄ konsantrasyonlarında önemli artış (p<0.001) ve TSH konsantrasyonunda önemli düşüşe (p<0.001) neden olduğu fakat elde edilen sonuçlar klinisyenler tarafından değerlendirilirken bu değerlerin hatalı yorumlanmaması için fizyolojik referans aralığının mutlaka dikkate alınması gerektiği ve bu grup ilaçların farklı hayvan türlerinde uzun süreli kullanımının ne gibi sonuçlara neden olabileceğinin daha kapsamlı araştırmalarla incelenmesi gerektiği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. **Surks MI, Sievert R:** Drugs and thyroid function. *New Eng J Med*, 333 (25): 1688-1694, 1995.
2. **Scott-Monierrieff CR, Guptil-Yaoran L:** Hypothyroidism. **In**, Ettinger SJ, Feldman EC (Eds): Textbook of Veterinary Internal Medicine. pp:1419-1429, WB Saunders, Philadelphia, 2000.
3. **Schussler GC:** The thyroxine-binding proteins. *Thyroid*, 10 (2): 141-149, 2000.
4. **Wang R, Nelson JC, Wilcox RB:** Salsalate administration-A potential pharmacological model of the sick euthyroid syndrome. *J Clin Endocrin Metabol*, 83 (9): 3095-3099, 1998.
5. **Kaptein EM, Moore GE, Ferguson DC, Hoening M:** Effects of prednisone on thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine metabolism in normal dogs. *Endocrinol*, 130 (3): 1669-1679, 1992.
6. **McKeown HM:** Hypothyroidism in a boxer dog. *Can Vet J*, 43, 553-555, 2002.
7. **McKellar QA, Galbraith EA, Simmons RD:** Pharmacokinetics and serum thromboxane inhibition of two NSAIDs when administered to dogs by the intravenous or subcutaneous route. *J Small Anim Pract*, 32, 335-340, 1991.
8. **Lees P, May SA, McKellar QA:** Pharmacology and therapeutics of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the dog and cat: 1 general pharmacology. *J Small Anim Pract*, 32, 183-193, 1991.
9. **Watson ADJ, Nicholson A, Church DB, Pearson MRB:** Use of anti-inflammatory and analgesic drugs in dogs and cats. *Australian Vet J*, 74, 203-210, 1996.
10. **Rubin SI:** Nonsteroidal antiinflammatory drugs, prostoglandins, and kidney. *J Am Vet Med Assoc*, 188 (9): 1065-1068, 1986.
11. **Dow SW, Rosychuk RAW, McChesney AE, Curtis CR:** Effects of flunixin and flunixin plus prednisone on the gastrointestinal tract of dogs. *J Vet Res*, 51 (7): 1131-1138, 1990.
12. **Erdoğan HM, Günes V, Gökce HI, Uzun M, Çitil M, Yüksek N:** Effects of prolonged intravenous administration of flunixin meglumine in healthy dogs. *Acta Vet Brno*, 72, 71-78, 2003.
13. **Daminet S, Croubels S, Duchateau L, Debonne A, van Geffen C, Hoybergs Y, van Bree H, de Rick A:** Influence of acetylsalicylic acid and ketoprofen on canine thyroid function tests. *Vet J*, 166, 224-232, 2003.
14. **Sauvé F, Paradis M, Refsal KR, Moreau M, Beauchamp G, Dupuis J:** Effects of oral administration of meloxicam, carprofen, and a nutraceutical on thyroid function in dogs with osteoarthritis. *Can Vet J*, 44, 474-479, 2003.
15. **Ramirez S, Wolfsheimer KJ, Moore RM, Mora F, Bueno AC, Mirza T:** Duration of effects of phenylbutazone on serum total thyroxine and free thyroxine concentrations in horses. *J Vet Intern Med*, 11 (6): 371-374, 1997.
16. **Sojka JE, Johnson MA, Bottoms GD:** Serum Triiodothyropine, total thyroxine, and free thyroxine concentrations in horses. *Am J Vet Res*, 54, 52-55, 1993.
17. **Samuels MH, Pillote K, Asher D, Nelson JC:** Variable effects of nonsteroidal antiinflammatory agents on thyroid test results. *J Clin Endocrinol Metab*, 88 (12): 5710-5716, 2003.
18. **Mason P:** Blood tests used to investigate liver, thyroid or kidney function and disease. *Pharma J*, 272, 446-448, 2004.
19. **Evinger JV, Nelson RW:** The clinical pharmacology of thyroid hormones in the dog. *J Am Vet Med Assoc*, 185, 314-316, 1984.
20. **Turgut K:** Endokrin, metabolik ve lipid bozuklukları. **In**, Turgut K (Ed): Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis. 2. baskı. s. 439-441. *Bahçivanlar Basım Sanayi A.Ş.*, Konya, 2000.
21. **Ferguson DC, Moore GE, Hoening M:** Carprofen lowers total T4 and TSH, but not free T4 concentrations in dogs. *J Vet Int Med*, 13, 243, 1999.
22. **Gulikers KP, Panciera DL:** Influence of various medications on canine thyroid function. *Compend Contin Educ Pract Vet*, 7, 511-522, 2002.