

TAVŞANLARDA ELEKTRİKSEL STİMÜLASYON YÖNTEMİ (PULP TEST) İLE AĞRI EŞİĞİNİN BELİRLENMESİ VE BAZI ANALJEZİK İLAÇLARIN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Bestimmung die Schmerzschwelle mit Elektrizität Stimulations Verfahren (Pulp Test) in der Hasen und Vergleichen die Wirkungen von manchen Analgetic Arzneimittel

Fikret ÇELEBİ*

Abdullah DOĞAN**

Metehan UZUN*

ÖZET

Bu çalışmada tavşanlarda elektriksel stimülasyon yöntemi ile ağrı eşikinin belirlenmesi ve bazı analjezik ilaçların etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Araştırmada 1-1.5 yaşlı, toplam 30 adet sağlıklı erkek Yeni Zelanda ırkı tavşan kullanıldı. Hayvanlar deney alınmadan önce bir hafta süreyle ortama uyum sağlamları için gözetim altında tutuldu. Tavşanlar deney süresince ad libitum olarak beslendiler ve 10'ar adetlik üç gruba ayrıldılar. Birinci gruba metamizol, ikinci gruba flunixin ve üçüncü gruba diklofenak olmak üzere her gruba 1 mg/kg dozda kas içi yolla verildi. Hayvanların alt kesici dişleri hizasında diş etlerine yerleştirilen elektrotlar vasıtasıyla 1 volttan (V) başlayarak ağrı reaksiyonu elde edilinceye kadar elektrik verildi ve elde edilen V değerleri kaydedildi. Bu değerler istatistiksel yöntemle değerlendirildi ve gruplar arasındaki farklılıklar tesbit edildi.

Sonuç olarak analjezik etki kuvvetinin flunixin, diklofenak ve metamizol sırasını izleyerek azaldığı belirlendi.

Anahtar Sözcükler: Elektriksel stimülasyon, Ağrı, Tavşan.

ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurde die bestimmung von Schmerzschwelle mit Elektrizität Stimulations Verfahren in der Hasen und Vergleichen die Wirkungen von manchen Analgetic Arzneimittel untersucht.

In der Arbeit wurde total 30 New Zeland's Hasen, denen das Geschlecht und die Alte nicht achten, verwendet. Die Tieren wurde ein Woche eingepasst, bevor sie in der Experiment nicht verwenden, weil sie sich die Bedingungen von Labor gewöhnen. Die Tieren wurde die Forschung lange als ad libitum gefüttert. Es wurde die Hasen 3 Gruppen, die 10 Tieren hat, eingeteilt. Zum ersten Gruppe wurde metamizol, zum zweiten Gruppe wurde flunixin und zum dritten Gruppe wurde diklofenakals 1 mg/kg im Wege injiziert. Am ersten Tage einer Versuchsreihe werden die löcher in die oberen Scheidezahne gebohrt, die Aufnahme der Reizelektroden dienen sollen. Nach der Analgetic Aplikaztion wird weiterhin alle fortlaufende Minuten elektrikal strom gereizt. Die elektrikal Werte (als V) wurde als statistische gewertet.

Es wurde bestimmt, dass die Analgetic Wirkung die Reihe flunixin, diklofenak und metamizol abgenommen hat.

Schlüsselwörter: Elektrizität stimulation, Analgesia, der Hase.

GİRİŞ

Ağrı organizmadaki birtakım bozuklukların belirtisi olarak ortaya çıkar. Bu açıdan bakıldığında hastalıkların tanınması için faydalı bir görevi vardır. Ancak ağrı uzun süre ve şiddetli olarak devam ederse, hayvanın beslenmesini, verimini, hareket etmesini ve dinlenmesini olumsuz yönde etkiler. Bu gibi durumlarda ağrının dindirilmesi gereklidir. Bu amaçla kullanılan ilaçlara analjezik ilaçlar adı verilir (1). Analjezi sinir lifleri ile yakinen ilgilidir (2). Ayrıca stresin analjeziyi indüklediği bilinmektedir.

Ağrı, dokularda sentez edilerek salgılanan çeşitli kimyasal maddelerin duyarlı sinirleri uyarması ile hissedilir. Bu kimyasal maddelere aljezik mediatörler adı verilir. Bu mediatörler, bradikinin, histamin, serotonin ve P maddesidir. Bazı mediatörler ise sinir uçlarını aljezik mediatörlere karşı hassaslaştırarak ağrı duyumunu kuvvetlendirirler. Bu maddelere de hiperaljezik mediatörler adı verilir ve en önemlileri prostasiklin ve PGE₂'dir (1,4).

Narkotik olmayan analjezik ilaçlar etkilerini

* Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Bilim Dalı, Kars-TÜRKİYE

** Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji Bilim Dalı, Kars-TÜRKİYE

hiperaljeziklerin sentezini engellemek suretiyle gösterdikleri günümüzde kabul görmüştür. Dokularda fosfolipitlerden sentezlenen araziidonik asit, lipoksijenaz enzimi ile leukotrienlere ve siklooksijenaz enzimi ile prostaglandinlere dönüşür. Nonsteroidal ağrı kesici ilaçlar siklooksijenaz enzimini inhibe ederek analjezik etkinlik doğururlar (5,6). Siklooksijenaz enzimi COX1 ve COX2 diye alt gruplara ayrılır. COX1 böbrek dokusunda bulunur ve idrar oluşmasında, COX2 ise ağrı oluşmasında rol oynar (7). Bu nedenle nonsteroidal analjezik antiinflamatuar ilaçlar, renal fonksiyonu azaltırlar (8,9).

Nonsteroidal analjezik ilaçlar kendi aralarında salisilik asit, pirazolun, anilin, propionik asit türevleri gibi değişik gruplara ayrılmaktadır (1).

Metamizol, dipiron ya da novaljin adı ile tanınmaktadır. Suda kolay çözüldüğü için piyasada % 50'lik solüsyonları bulunur. Ağızdan uygulandığında mide-bağırsak kanalından 4-metilaminoantipirine dönüşerek emilir. Eliminasyon yarı ömrü 4-7 saat arasında değişir. Karaciğerde metilasyon ve asetilasyona uğrayarak metabolize edilir. Başlıca yan etkileri kemik iliği depresyonu, peptik ülser, su ve tuz retensiyonudur (1,10,11).

Son yıllarda indometasin, sulindak, diklofenak, fenklofenak ve zomepirak gibi asetik asit türevi aljezik ilaçlar sentezlenerek piyasaya sürülmüştür. Bu grup ilaçlardan olan diklofenak ağız yoluyla uygulandığında hızlı ve tamamına yakın olarak emilir. 1.5-2 saat içerisinde plazmada maksimum yoğunluğa ulaşır. Karaciğerde hidrosilasyon ve oksidasyon reaksiyonlarına uğradıktan sonra vücudu safra ve idrar yolu ile terk eder (1,11).

Nikotinik asit türevlerinden olan flunixin de son yıllarda geliştirilmiş analjezik ilaçlardan biridir. Ağız yoluyla verildiğinde sindirim kanalından hızlı bir şekilde emilerek 30 dakika içerisinde maksimum kan yoğunluğuna ulaşır. Plazma yarı ömrü 1.6 saat dolayındadır. Sığırlardaki yarı ömrü köpek ve atlara göre çok fazladır. Sindirim sistemi ve kan üzerine yan etkileri vardır (1).

Merkezi sinir sistemi üzerine olumsuz etkiler yapmadan analjezik etkinliğin görülmesi bu grup ilaçlarda istenen önemli bir özelliktir.

Analjezik ilaçlarda özellikle solunum sistemi depresyonu, felci ve iptila gibi etkiler istenmez. Bugün bu etkileri minimum düzeyde olan ilaçların geliştirilebilmesi için yaygın çalışmalar yapılmaktadır (12,13).

Analjezik ilaçların etki sürelerinin ve etki güçlerinin belirlenmesinde şimdiye kadar geçerli bir analjezik ölçüm cihazı geliştirilememiştir. Bu nedenle analjezik ilaçların etki kuvveti rutin olarak deney hayvanlarında aljezi testleri olarak adlandırılan yöntemler ile belirlenmektedir. Bu yöntemler, ısı, yangılı ya da yangısız basınç, elektrik verme, doku zedeleyici maddelerin (asetik asit, sülfürik asit) enjeksiyonu esnasına dayanmaktadır (14,15).

Bu testlerin hepsi nosiseptiv reflekse, daha doğrusu motorik reaksiyonların ağrı ile uyarılması temeline dayanmaktadır. Bu çalışmada nonsteroidal analjezik ilaçlardan olan metamizol, diklofenak ve flunixinin analjezik etkilerinin elektriksel test yöntemi ile belirlenmesi amaçlanmıştır.

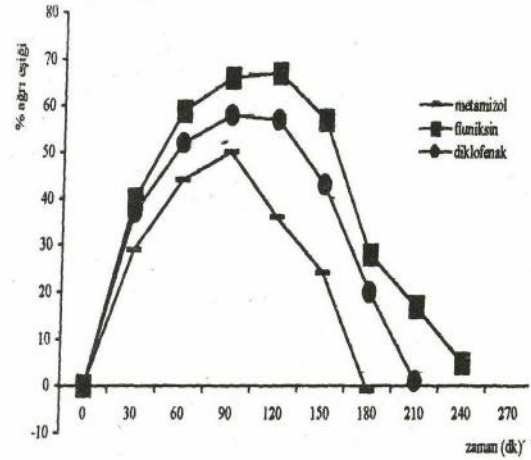
MATERYAL ve METOT

Bu çalışmada hayvan materyali olarak 1-1.5 yaşlı, toplam 30 adet sağlıklı, erkek Yeni Zelanda ırkı tavşan kullanıldı. Tavşanlar her grupta 10 adet olacak şekilde üç gruba ayrıldı. Bütün hayvanlar standart diyetle ad libitum olarak beslendi ve önlerinde sürekli temiz su bulunduruldu. Hayvanlar deneye alınmadan önce laboratuvar ortamına uyum sağlamaları için 7 gün süreyle bekletildi. Tavşanlar yalnız başları dışarıda kalabilecek boyutlarda hazırlanan kutu içerisine alındı. Elektriksel dental pulp stimülasyon yöntemi ile ağrı duyumu araştırıldı (14-16). Alt kesici dişleri hizasına diş etlerine oynamayacak şekilde elektrotların birisi yerleştirildi. Diğer elektrot ise deriyle iyice temas edecek şekilde jel sürülmüş ve kılları temizlenmiş sol kulak ucuna yerleştirildi. Deney süresince diş pulpasına yerleştirilen elektrottan dolayı bölgenin kurumaması için sık aralıklarla serum fizyolojikle ıslatılmış pamuk bölgeye uygulandı. Hayvanların ilk tedirginliklerini atmaları ve elektroda uyum sağlamaları için yaklaşık beş dakika bekledi. Daha sonra stimülatörle hayvanlara 1 msn dalga boyunda

1 V'dan başlayarak manuel olarak elektrik akımı verildi. Ağrı alınan V değeri kaydedildi. Metamizol, diklofenak ve flunüksin gruplara 1 mg/kg dozda verildikten sonra sırasıyla 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240 ve 270. dakikalarda olmak kaydıyla her yarım saatte bir işlem tekrarlandı ve V değerleri kaydedildi. Ağrı duyumu hayvanın göstermiş olduğu deri, kafa kaçırma, ağız ve dudak oynatma refleksleri ile kontrol edildi. Bu reflekslerden en az biri gözlemlendiğinde sonuç pozitif olarak yorumlandı. Daha sonra elde edilen V değerlerinin istatistiksel analizi ve ağrı duyumunu alma değerlerinin % oranları hesap edilerek tablo ve grafik elde edildi.

BULGULAR

Deney sonucunda elde edilen bulgular Tablo 1 ve Şekil 1'de görülmektedir. Ağrı eşik değerleri 0. dakikada, metamizol verilen grupta 5.61 ± 0.56 V, flunüksin verilen grupta 4.93 ± 0.21 V ve diklofenak verilen grupta 4.72 ± 0.58 V olarak elde edildi. İlaç enjeksiyonundan sonra metamizol ve diklofenak 90. dakikada, flunüksin ise 120. dakikada maksimum % etkinliğe ulaştı. Metamizol'ün etkisi 180. dakikada, diklofenakın etkisi 240. dakikada 0. dakikadaki değerine düşdüğü halde, flunüksin verilmiş gruptan elde edilen değerler 270. dakikada bile ağrı alınımını % 3'lük bir oranda geri çevirdiği tesbit edildi.



Şekil 1. Metamizol, flunüksin ve diklofenak analjeziklerinin tavşanların ağrı eşikini yükseltici etkilerinin % olarak ifadesi.

Figure 1. The increasing effect of metamizole, flunixin and diclofenac on pain-threshold in rabbits (%)

Tablo 1. Tavşanlarda elektriksel stimülasyon yöntemiyle belirlenen ağrı eşikleri üzerine metamizol, flunüksin ve diklofenakın zamana karşı etkilerinin % olarak ifadesi.

Table 1. The effect of metamizole, flunixin and diclofenac against time on pain-threshold determined by electrical stimulation technique in rabbits (%)

	0. dk ağrı eşik değerleri X ± Sx (volt)	30. dk	60. dk	90. dk	120. dk	150. dk	180. dk	210. dk	240. dk	270. dk
Metamizol	5.61±0.56	%29 ac	%44 ac	%50 ac	%36 a	%24 a	%0 a	%0 ac	%0 ac	%0 ac
Flunüksin	4.93±0.21	%40 ac	%59 ac	%66 ac	%67 bc	%57 b	%28 b	%17 b	%5 ac	%3 ac
Diklofenak	4.72±0.58	%37 ac	%52 ac	%58 ac	%57 abc	%47 ab	%20 ab	%1 abc	%0 ac	%0 ac

a, b: p<0.01, aynı sütunda farklı harf ile gösterilen değerler arasında fark anlamlı, aynı sütunda aynı harflerle ifade edilen değerler arasındaki fark anlamsız.

c: p<0.05 aynı sütunda farklı harf ile gösterilen değerler arasında fark anlamlı, aynı sütunda aynı harflerle ifade edilen değerler arasındaki fark anlamsız.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Analjezik ilaçların etkilerinin belirlenmesinde şimdiye kadar geçerli kabul görmüş etkili bir cihaz geliştirilememesi özellikle yeni sentez edilerek piyasaya sürülen ilaçların etkinliklerinin değerlendirilmesinde zorluklara neden olmaktadır. Yeni geliştirilen ilaçlardaki etkinlikler önce deney hayvanlarında ağrı duyumunun fiziksel ve kimyasal etkenlerle uyarılması esasına dayanan testlerden yararlanır. Piyasaya sürülmüş ilaçların etkinliklerinin belirlenmesinde ise özellikle baş ağrısı gösteren insanlara test edilecek ilaçlar verilerek plasebo karşısındaki etkinlikleri saptanır. İnsanların ne kadar ağrı duyduklarının bir skalamada gösterilmesi istenir (17).

Günümüzde gerek beşeri hekimlikte gerekse veteriner hekimlikte sıkça kullanılan çok sayıda analjezik ilaç mevcuttur. Bu ilaçların kullanılmasında dikkat edilecek en önemli hususlardan biri kullanılan ilaçların oluşturdukları etkilerin canlının fizyolojisini olumsuz yönde etkilememesidir. Yan etkilerinin minimum düzeyde olması veya hiç yan etkisinin bulunmaması bir ilaçta aranan en önemli özelliktir. Bu durum canlının metabolik aktivitesini yakından ilgilendirir. Buna ilaveten her geçen gün çok sayıda yeni ilaç geliştirilerek hekimliğin hizmetine sunulmaktadır (16). Söz konusu ilaçların canlılarda asıl ve yan etkilerinin belirlenmesi, ilacın uygulanma şeklinin, dozunun ve uygulama süresinin belirlenmesinde de önemli katkılar sağlar. Burada ilaçların etki kuvvetinin ve etki süresinin belirlenmesinde çeşitli testlerden yararlanır. Bu testler ısı, basınç, elektrik ve kimyasal madde uygulama esasına dayanan testlerdir (14,16,18). Etki şiddeti ve etki süresinin belirlenmesi, ilaçların tekrarlanma sürelerinin belirlenmesine ve diğer ilaçlarla etkilerinin karşılaştırılmasına da ışık tutar. Bu amaçla sıkça yeni çalışmalar yapılmaktadır. Yeni ilaçların geliştirilmesinde ve yeni kombinasyonların hazırlanmasında bu testlerden faydalanılır (13). Bu amaçla yapılan bir çalışmada lidokain solüsyonuna katılan klonidin, analjezik etkinliği artırmaktadır (19). Analjezik ilaç kombinasyonlarında geçimsizliğe dikkat edilmelidir (20).

Veteriner hekimlikte analjezik ilaçlar önemli bir kullanım alanına sahiptir. Operasyon sonrası

ağrılarda, sindirim sistemi, deri, ayak hastalıklarında ve hatta doping anacıyla kullanılırlar (21-25).

Deney hayvanlarında analjezik etkinin belirlenmesinde yanlış sonuçları aza indirmek için farklı birkaç testi farklı hayvanlar üzerinde uygulamak gerektiği önerilir. Elektriksel stimülasyon yönteminde yanlış sonuçları aza indirmek için elektrotların iyi yerleştirilmesi hayvanın reflekslerinin gözden kaçırılmaması gerekir. Hayvanların deneye alınmadan önce okşanarak sakinleştirilmesi, korkusunu yemesine yardımcı olunması reflekslerin doğru zamanda ortaya çıkması bakımından özellikle önemlidir. Burada hayvanın mizaç durumunun da göz önüne alınarak bireysel farklılıkların sonuçları etkilememesi için hayvan sayısının fazla olması istenen bir özelliktir.

Çalışmada kullanılan flunixin piyasaya yeni çıkarılmış bir ilaçtır. Analjezik ve anti-inflamatuvar etkinliği ile tanınır. Flunixinin atların abdominal operasyonlarında endotoksemi riskini azalttığı belirlenmiştir. Bu etki de flunixinin tumor nekrozis faktör (TNF), interleukin6 ve plazminojen aktivatör inhibitör faktör (PAI-1) üzerine etkinliği önemli rol oynar (4). Ayrıca atların iskelet sistemi hastalıklarında kullanım yeri vardır (24,26,27). Bu çalışmada etki süresinin uzun olduğu tespit edilmiştir. Flunixin hem etki süresi hem de etki kuvveti bakımından diklofenak ve metamizolden daha iyi bulunmuştur. Yani bu ilacın etki süresi diğerlerine göre daha uzun ve etki şiddeti yine diğerlerine göre daha kuvvetlidir. Tablo 1'de görüldüğü gibi, flunixinin etki süresi 270. dakikaya kadar devam etmekte ancak diğer ilaçlar bu derecede etkili olmamaktadır. Şekil 1'de görüldüğü gibi metamizol analjezik etkisini uygulamadan sonra 150 dakika kadar sürdürmüş, diklofenak ise analjezik etkisini 210. dakikaya kadar devam ettirmiştir. Flunixin etki kuvveti bakımından da diklofenak ve metamizole göre daha etkili görülmektedir. Flunixin 120, 150, 180 ve 210. dakikalarda analjezik etki gücü bakımından metamizole göre daha anlamlı sonuçlar vermiştir ($p<0.01$). Flunixinin analjezik etki kuvveti diklofenak ile karşılaştırıldığında 210. dakikada aralarındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Diklofenak ve metamizol etki kuvveti ve süresi bakımından birbirleriyle paralel sonuçlar gös-

termesine rağmen, bu değerlerin diklofenak lehine biraz daha iyi olduğu söylenebilir. 120. dakikada diklofenak ve metamizolün analjezik etki kuvvetleri arasındaki fark diklofenak lehine anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Flunixin uzun etki süreli olduğundan tekrarlanma sıklığı diğer ilaçlara göre daha az olacağı düşünülebilir.

Bu çalışmada, sonuç olarak elektriksel stimülasyon yöntemi ile analjezik etki kuvvetinin ve analjezik etki süresinin flunixin, diklofenak ve metamizol sırasını izleyerek azaldığı tesbit edildi.

KAYNAKLAR

1. Kaya S, Piriñçi İ, Traş B, Bilgili A, Baydan E, Akar F, Doğan A: Veteriner uygulamalı farmakoloji. Cilt 1, Medisan yayınları, Ankara, 1997.
2. Vladimirov M, Thalhammer JG, Hunt N, Feldman HS and Strichartz G: Neurophysiologic actions and neurological consequences of veratridine on the rat sciatic nerve. *Anesthesiology*, 86: 945-956, 1997.
3. Fuchs PN, Kerr B and Melzack R: Delayed nociceptive response following cold-water swim in the formalin test: possible mechanisms of action. *Experimental neurology*, 139: 291-298, 1996.
4. Baskett A, Barton MH, Norton N, Anders B and Moore JN: Effect of pentoxifylline, flunixin meglumine, and their combination on a model of endotoxemia in horses. *AJVR*, 58(11): 1291-1299, 1997.
5. Atanassoff PG, Brull SJ, Printsev Y and Silverman DG: The effect of intradermal administration of lidocaine and morphine on the response to thermal stimulation. *Anesth Analg*, 84: 1340-1343, 1997.
6. Tavares IA and Benett A: Acemetacin differentially inhibits cyclo-oxygenases in human gastric mucosa and leukocytes. XVI. *Congress on Physical Therapy and Rehabilitation*. May 14-18, 1997, Ankara.
7. Mathews KA: Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics in pain management in dogs and cats. *Can Vet J*, 37: 539-545, 1996.
8. Brater DC, Anderson S, Baird B and Campbell WB: Effects of ibuprofen, naproxen and sulindac on prostaglandins in men. *Kidney International*, 27: 66-73, 1985.
9. Erikson LO, Beerman B and Kallner M: Renal lunction and tubular transport effects of sulindac and naproxen in chronic heart failure. *Clin Pharmacol Ther*, 42(6): 646-654, 1987.
10. Klaus AM, Schlingloff Y, Kleinnits U, Böttcher M und Hapke HJ: Pharmacokinetic study of dipyrone metabolite 4-MAA in the horse and possible implications for doping control. *Parmaol Therap*, 20: 204-208, 1997.
11. Rockermann MG, Seeling W, Bischof C, Börstringhaus D, Steffen P and Georgief M: Prophylactic use of epidural mepivacaine/morphine, systemic diclofenac and metamizole reduces postoperative morphine consumption after major abdominal surgery. *Am Soc Anesth*, 84: 1027-1034, 1996.
12. Cooper SA: Models for clinical assessment of oral analgesics. *Am J Med*, 14: 25-29, 1993.
13. Hosoki R, Noozawa S, Koike K, Sagara T, Kanematsu K and Takayanagi I: Some pharmacological properties of a newly synthesized 3-acetoxy-6b-acetylthia-10-oxo-N-cyclopropylmethylidihydronormorphine (KT-95). *Arch Int Pharmacodyn*, 331: 136-152, 1996.
14. Falcone C, Auguadro C, Sconocchia R and Angoli L: Susceptibility to pain in hypertensive and normotensive patients wjith coronary artery disease. Response to dental pulp stimulation. *Hypertension*. 30(5): 1279-1283, 1997.
15. Virtanen AST, Huopaniemi T, Narhi MVO, Pertovaara A and Wallgren K: The effect of temporal parameters on subjective sensation evoked by electrical tooth stimulation. *Pain* 30: 361-371, 1987.
16. Carft RM, Henley SR, Haaseth RC, Hrubby VJ and Porreca F: Opioid antinociception in a rat model of visceral pain: Systemic versus local drug administration. *J Pharmacol Exper Ther*, 275: 1535-1542, 1995.
17. Lauretti GR and Lima ICPR: The effects of intrathecal neostigmine on somatic and visceral pain: Improvement by association with a peripheral anticholinergic. *Anesth Analg*, 82: 617-620, 1996.
18. Oepen G, Bork A, Jakovlev V, Nickel K, Thiemer K and Engel J: Neue analgeticsch wirksame N-acylierte phenylpiperazine. *Drog Res* 38(2): 1549-1552, 1988.
19. Reinhart DJ, Wang W, Stagg KS, Walker KG, Bailey PL, Walker EB and Zaugg SE: Postoperative analgesia peripheral nerve block for podiatric surgery: Clinical efficacy and chemical stability of lidocaine alone versus lidocaine plus clonidine. *Anesth Analg*, 83: 760-765, 1996.
20. Klotz U: Interaction of analgesics with other drugs. *Am J Med*, 14: 133-137, 1983.
21. Giebler RM, Scherer RU and Peters J: Incidence of neurologic complications related to thoracic epidural catheterization. *Am Soc Anesth*, 86: 55-63, 1997.
22. Smith AJ and Stacey MRW: Topical ibuprofen for skin analgesia prior to venepuncture. *Anesthesia*. 51: 495-497, 1996.
23. Pashpal K, Katz J and Coderre TJ: Effects of pre-emptive or postinjury intrathecal local anesthesia on persistent nociceptive responses in rats. *Am Soc Anesth*, 84: 1119-1128, 1996.
24. Hamm D, Turchi P, Johnson JC, Lockwood PW, Thompson KC and Katz T: Determination of an effective dose of eltenac and its comparison with that of flunixin meglumine in horses after experimentally induced carpalitis. *AJVR*, 58(3): 298-302, 1997.
25. Singelyn F, Aye F and Gouverneur JM: Continuous popliteal sciatic nerve block: An original technique to provide postoperative analgesia after foot surgery. *Anest Analg*, 84: 383-386, 1997.
26. Dyke TM, Sams RA and Cosgrove SB: Disposition of flunixin after intramuscular administration of flunixin meglumine to horses. *J Vet Pharmacol Therap*, 20: 330-332, 1997.
27. Gerdeman R, Deegen E, Kietzmann M und Venner M: Beeinflussung prostanoidekonzentrationen im blutplazma duch flunixin meglumin bei kolikpferden. *Dtsch Tierarztl Wschr*, 104(9): 341-420, 1997.