

Effect of Ascending Doses of Pentoxifylline Administration on Biochemical and Hematological Parameters in Goats

Devran COŞKUN^{1*}, Gül ÇETİN², Orhan ÇORUM³

¹Siirt University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, 56000, Siirt, Turkey,

²Erzincan Binali Yıldırım University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, 24100, Erzincan, Turkey, Turkey,

³Hatay Mustafa Kemal University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, 31000, Hatay, Turkey

ABSTRACT

Pentoxifylline (PTX) is a non-selective phosphodiesterase inhibitor drug used in human and veterinary medicine to promote microcirculation. Although PTX has been used in experimental studies in goats, there is no information about its safety. The aim of this study is to determine the effect of PTX on hematological and biochemical parameters following intravenous (IV) administration of 10, 20 and 40 mg/kg doses to Hair goats. In the study were used clinically healthy 9 goats. PTX was administered IV to goats at doses of 10, 20 and 40 mg/kg. Blood samples were taken before drug administration (control, 0 hour) and 12 hours after administration, and hematological and biochemical parameters were evaluated. No local or systemic adverse effects were observed in goats after the application of PTX at different doses. After administration of PTX at 20 and 40 mg/kg doses, white blood cell (WBC) level increased, while hemoglobin (HGB) level decreased at 10 mg/kg dose ($p<0.05$). When compared with the 10 mg/kg dose group, WBC, red blood cell (except 40 mg/kg), HGB and hematocrit values were found to be increased in the 20 and 40 mg/kg dose groups ($p<0.05$). While the administration of PTX at different doses caused a general decrease in biochemical parameters ($p<0.05$), no change was observed in troponin I level. In conclusion, it can be stated that the administration of PTX in goats at doses of 10, 20 and 40 mg/kg caused significant changes in hematological and biochemical parameters and caution should be exercised as these temporary changes in single-dose administrations may pose a risk in repeated administrations.

Keywords: Ascending dose, Biochemical, Goat, Hematological, Pentoxifylline

Keçilere Artan Dozlarda Pentoksifilin Uygulamasının Biyokimyasal ve Hematolojik Parametrelere Etkisi

ÖZ

Pentoksifilin (PTX) beşerî ve veteriner hekimlikte mikrosirkülasyonun teşvik edilmesi amacıyla kullanılan non-selektif fosfodiesteraz inhibitörü bir ilaçtır. PTX keçilerde deneysel çalışmalarda kullanılmasına rağmen güvenilirliği hakkında herhangi bilgi bulunmamaktadır. Bu araştırmanın amacı Kıl keçilerine PTX'in 10, 20 ve 40 mg/kg dozlarında damar içi (IV) uygulamasını takiben hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisini belirlemektir. Araştırmada klinik olarak sağlıklı 9 adet keçi kullanıldı. PTX keçilere 10, 20 ve 40 mg/kg dozlarında IV yolla uygulandı. Kan örnekleri ilaç uygulaması öncesi (kontrol 0.saat) ve uygulamayı takiben 12.saatte alınarak hematolojik ve biyokimyasal parametreler değerlendirildi. PTX'in farklı dozlarında uygulaması sonrası keçilerde lokal ya da sistemik herhangi bir yan etki görülmedi. PTX'in 20 ve 40 mg/kg dozlarında uygulaması sonrası akyuvar (WBC) seviyesi artarken 10 mg/kg dozda hemoglobin (HGB) düzeyi azaldı ($p<0.05$). 10 mg/kg doz grubu ile karşılaştırıldığında, 20 ve 40 mg/kg doz gruplarında WBC, alyuvar (40 mg/kg hariç), HGB ve hematokrit değerlerinin arttığı belirlendi ($p<0.05$). PTX'in farklı dozlarında uygulaması, biyokimyasal parametrelerde genel olarak azalmaya neden olurken ($p<0.05$), troponin I düzeyinde herhangi bir değişiklik görülmedi. Sonuç olarak, keçilerde PTX'in 10, 20 ve 40 mg/kg dozlarında uygulamasının hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde önemli değişikliklere neden olduğu ve tek doz uygulamalarda geçici şekillenen bu değişimlerin tekrarlı uygulamalarda risk oluşturabileceğinden dikkatli olunması gerektiği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Artan doz, Biyokimyasal, Hematolojik, Keçi, Pentoksifilin

To cite this article: Coşkun D., Çetin G., Çorum O. Effect of Ascending Doses of Pentoxifylline Administration on Biochemical and Hematological Parameters in Goats
Kocatepe Vet J. (2022):15(1):63-68

Submission: 09.01.2022 Accepted: 16.02.2022 Published Online: 23.02.2022

ORCID ID; DC: 0000-0003-1151-1861, GÇ: 0000-0002-9408-0042, OÇ: 0000-0003-3168-2510.

*Corresponding author e-mail: devrancoskun@gmail.com

Pentoksifilin (PTX), 1-(5-oksoheksil)-3,7-dimetilksantin, teobrominden sentezlenen non-selektif bir fosfodiesteraz inhibitörüdür (Uney ve ark. 2019). PTX kanın viskozitesini azaltıp, periferik dokuların oksijenlenmesini sağladığından özellikle dolaşım bozukluklarının tedavisinde kullanılır. Ayrıca, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve interferonlar gibi pro-inflamatuvar sitokinler ile oksidan enzimleri inhibe ettiği için anti-inflamatuvar ve antioksidan etkiye sahiptir (Corum ve ark. 2018, Sezik ve ark. 2020). PTX'in insanlarda topallık, vaskülit, kollajen bozuklukları, endotoksemi, septisemi, diyabetik bozukluklar ve kanser tedavisinde olumlu etkiler gösterdiği belirtilmiştir (Corum ve ark. 2019, Samlaska ve Winfield 1994). Veteriner sahada PTX'in köpeklerde vaskülit, atopik dermatit, kontakt alerji, dermatomyozit ve sistemik lupus eritematozus, atlarda kutanöz vaskülit, laminit, endometrit-plasentit, taylarda septisemi ve sığırlarda vaskülit, laminit, endometrit-plasentit ve septisemi gibi durumlarda yararlı olabileceği ifade edilmiştir (Sykes ve Papich 2014, Uney ve ark. 2019). Keçilerde ise endotoksin kaynaklı akut faz cevabı baskılayabileceği (Van Miert ve ark. 1997) ve erken doğum öncesi intrauterin inflamasyonu azaltarak fetal beyin hasarını önleyebileceği bildirilmiştir (Sezik ve ark. 2020).

Keçilerde bruselloz, artritis-ensefalitis (caprine arthritis-encephalitis), mikoplazmozis, septisemi, endotoksemi, laminitis gibi inflamasyon ile seyreden birçok hastalık bulunur (Radostits ve ark. 2006). İnflamasyona bağlı salgılanan pro-inflamatuvar sitokinler özellikle beyin, böbrek ve karaciğer gibi hayati organlara giden kan akımında ve vasküler permabilitede bozulmalara neden olabilir (Yang ve Lee 2008). Ancak keçilerde mikrosirkülasyon ve periferik vasküler sistem bozukluklarında kullanılacak ruhsatlanmış bir ilaç yoktur. PTX, diğer türlerde olduğu gibi keçilerde de belirtilen amaçlar için etiket dışı olarak kullanılabilir. Etiket dışı kullanımda ilaçların etkili ve güvenli kullanımı için istenmeyen etkilerinin değerlendirilmesi gerekir. Bu değerlendirmede hematolojik ve biyokimyasal parametreler yararlı olabilir. Hematolojik parametreler kemik iliği fonksiyonlarının, biyokimyasal parametreler ise karaciğer, böbrek ve kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılır (Corum ve ark. 2015, Coskun ve ark. 2018, Coskun ve ark. 2019).

PTX keçilerde bazı deneysel çalışmalarda kullanılmasına rağmen güvenilirliği hakkında herhangi bilgi bulunamamıştır. Bu araştırmanın amacı Kıl keçilerinde PTX'in 10, 20 ve 40 mg/kg dozlarda IV bolus şeklinde uygulamasını takiben hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisini belirlemektir.

Hayvanlar

Araştırma, genel klinik muayene ve hematolojik ölçümler sonucunda sağlıklı oldukları belirlenmiş, çalışma öncesi son iki aylık sürede herhangi bir ilaç uygulaması yapılmamış Kıl ırkı, dişi (17 \pm 2 aylık, 25.82 \pm 2.04 kg) 9 baş keçi üzerinde gerçekleştirildi. Hayvanlar, alışma periyodu için çalışma başlamadan 10 gün önce diğer hayvanlardan farklı ağıllara alındı ve çalışma süresince burada tutuldular. Hayvanlar yaş ve kilolarına uygun olarak günde 2 defa (sabah-akşam) konsantre yemle (Abaloğlu Yem Sanayi A.Ş., Tarsus, Mersin) beslendi ve kuru ot ile suya ad-libitum olarak ulaşmaları sağlandı. Keçiler üzerindeki deneysel prosedür Siirt Üniversitesi Deneysel Hayvanları Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (2021/21).

Deneysel Prosedür

Keçilere ilaç uygulaması için PTX'in analitik standardı (>%98, Tokyo Chemical Industry) serum fizyolojikte (50 mg/mL) çözdürüldükten sonra tüm doz gruplarına vena jugularisten IV bolus şeklinde uygulandı. Toplam 9 adet keçi farklı doz gruplarını alacak şekilde rastgele 3 eşit gruba ayrıldı. Araştırma, 15 günlük ilaç arınma süresini takiben 3 aşamalı çapraz dizayna göre gerçekleştirildi. PTX, çalışmanın ilk aşamasında 3 keçiye 10 mg/kg, 3 keçiye 20 mg/kg ve diğer 3 keçiye de 40 mg/kg dozunda uygulandı. Çalışmanın ikinci ve üçüncü aşaması, 15 günlük ilaç arınma süresini takiben keçiler farklı dozları alacak şekilde değiştirilerek gerçekleştirildi. Çalışma sonunda 9 keçinin tüm dozları alması sağlandı. Kan örnekleri 5 mL'lik enjektörler (21G 0.80x38mm, Genject A.Ş., Ankara, Türkiye) yardımıyla vena jugularisten PTX uygulamasından hemen önce (0.saat, kontrol) ve uygulama sonrası 12. saatte 2'şer mL olacak şekilde EDTA'lı ve anti-koagülantsız tüplere alındı. Hematolojik parametrelerin ölçümü kan örnekleri alındıktan kısa bir süre sonra gerçekleştirildi. Biyokimyasal analizler için toplanan kan örnekleri 4.000 g'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örnekleri analiz zamanına kadar -80°C'de saklandı.

Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerin Analizi

Hematolojik parametrelerden akyuvar (WBC), alyuvar (RBC), hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT) ve trombosit düzeylerinin ölçümü kan hücresi sayım cihazında (BC-2800 Auto Hematology Analyzer, Mindray Bio-Medical Electronics, Shenzen, China) ve biyokimyasal parametrelerden aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), albumin (ALB), gama-glutamil transpeptidaz (GGT), total protein (TP), kan üre nitrojen (BUN) ve kreatinin (KRE) düzeylerinin ölçümü ise otoanalizör cihazında (ILab-

300 plus, Instrumentation Laboratory, Milano, Italy) gerçekleştirildi. Troponin I (Tn-I) düzeyi ise kemilüminesans analiz yöntemi ile belirlendi (Abbott architect i2000SR, Abbott Core Laboratory, USA).

İstatistiksel Analiz

Araştırma verileri ortalama±standart sapma (SD) olarak sunuldu. İstatistiksel analiz için SPSS programı (SPSS 22.0 software, IBM) kullanıldı. Grup içi istatistiksel değerlendirme paried-t testi ile yapıldı. Doz grupları arasındaki değerlendirmede ise tek yönlü

varyans analizi (ANOVA) ve postoch Tukey testi kullanıldı (SPSS 22.0). p<0.05 değeri istatistiksel önem derecesi olarak kabul edildi.

BULGULAR

PTX'in 10, 20 ve 40 mg/kg dozlarda IV uygulaması sonrası keçilerin klinik gözlemleri esnasında yeme ve içmelerinde, dışkılamalarında ve davranışlarında herhangi bir anormallik belirlenmedi. Keçilere PTX'in 10, 20 ve 40 mg/kg dozlarda IV uygulaması sonrası hematolojik parametrelere etkisi Tablo 1'de sunuldu.

Tablo 1. Keçilere pentoksifilin 10, 20 ve 40 mg/kg dozlarda damar içi uygulamasının hematolojik parametrelere etkisi (ortalama ± SD).

Table 1. The effects on hematological parameters of intravenous administration of pentoxifylline at doses of 10, 20 and 40 mg/kg to goats (mean ± SD).

Parametre	10 mg/kg		20 mg/kg		40 mg/kg	
	0.saat	12. saat	0.saat	12. saat	0.saat	12. saat
WBC (x10 ⁹ /L)	15.54±4.82	16.46±5.01 ^b	15.58±4.75	21.52±2.97 ^{a*}	15.78±4.43	22.99±2.36 ^{a*}
RBC (x10 ¹² /L)	16.25±2.84	14.59±2.38 ^b	16.73±2.77	18.10±2.00 ^a	16.43±2.50	16.60±1.23 ^{ab}
HGB (g/dL)	7.22±1.47	5.70±1.07 ^{b*}	7.39±1.36	8.02±0.61 ^a	7.36±1.19	7.61±0.78 ^a
HCT (%)	16.49±3.45	13.53±2.75 ^b	16.70±3.55	17.81±0.90 ^a	16.82±2.95	18.34±2.37 ^a

WBC; akyuvar, RBC; alyuvar, HGB; hemoglobin, HCT; hematokrit. *: Grup içinde 0.saate göre istatistiksel farkı gösterir (p<0.05).^{a,b}: Gruplar arasında 12. saatlerdeki istatistiksel farkı gösterir (p<0.05).

WBC; white blood cell, RBC; red blood cell, HGB; hemoglobin, HCT; hematocrit. *: Indicates statistical difference within the group according to the 0th hour (p<0.05). ^{a,b}: Shows the statistical difference between the groups at 12th hours (p<0.05).

Grup içi değerlendirmede RBC ve HCT değerlerinde herhangi farklılık belirlenmedi (p>0.05). Ancak 20 ve 40 mg/kg dozlarda 12. saatte WBC seviyesi artarken 10 mg/kg dozda HGB azaldı (p<0.05). Gruplar arası değerlendirmede ise kontrol (0. saat) gruplarında herhangi bir farklılık tespit edilmedi (p>0.05). Ancak 12. saat verileri karşılaştırıldığında, 20 ve 40 mg/kg doz gruplarında WBC, RBC (40 mg/kg hariç), HGB ve HCT değerlerinin 10 mg/kg doza göre arttığı belirlendi (p<0.05). Tüm örneklerde trombosit düzeyi ise cihaz kaynaklı sıkıntıdan dolayı ölçülemedi.

Keçilere PTX'in 10, 20 ve 40 mg/kg dozlarda IV uygulaması sonrası biyokimyasal parametrelere etkisi Tablo 2'de sunuldu. Grup içi değerlendirmede tüm doz gruplarında 12. saatte AST, TP, BUN ve KRE

değerlerinin azaldığı belirlendi (p<0.05). Ayrıca 12. saatte 40 mg/kg dozda ALT, GGT ve ALB düzeyinde, 10 mg/kg dozda ALT ve ALB düzeyinde ve 20 mg/kg dozda GGT düzeyinde azalma görüldü (p<0.05). Gruplar arası değerlendirmede kontrol (0. saat) grupları arasında biyokimyasal değerlerde farklılık belirlenmedi (p>0.05). 10 ve 20 mg/kg doz grupları ile karşılaştırıldığında, 40 mg/kg doz grubunda ALB değeri 12. saatte azaldı (p<0.05). TP değeri 40 mg/kg dozunda en düşük düzeyde belirlenirken 20 mg/kg dozunda en yüksek düzeydeydi. 40 mg/kg uygulama sonrası, GGT ve KRE değerleri 10 mg/kg'a göre ve ALT değeri 20 mg/kg'a göre azaldı (p<0.05). Tn-I düzeyinde ise grup içi ve gruplar arası değerlendirmede herhangi bir farklılık görülmüdü (p>0.05).

Tablo 2. Keçilere pentoksifilinin 10, 20 ve 40 mg/kg dozlarda damar içi uygulamasının biyokimyasal parametrelere etkisi (ortalama \pm SD).

Table 2. The effects on biochemical parameters of intravenous administration of pentoxifylline at doses of 10, 20 and 40 mg/kg to goats (mean \pm SD).

Parametre	10 mg/kg		20 mg/kg		40 mg/kg	
	0.saat	12. saat	0.saat	12. saat	0.saat	12. saat
AST (U/L)	53.00 \pm 9.68	37.78 \pm 4.21*	54.22 \pm 9.43	35.78 \pm 10.93*	55.44 \pm 11.22	28.44 \pm 7.49*
ALT (U/L)	11.22 \pm 2.72	8.33 \pm 2.35 ^{ab*}	12.00 \pm 2.35	10.56 \pm 3.78 ^a	12.44 \pm 2.19	5.44 \pm 1.59 ^{b*}
GGT (U/L)	29.44 \pm 12.54	22.67 \pm 4.06 ^a	31.89 \pm 13.54	18.00 \pm 6.63 ^{ab*}	30.56 \pm 14.38	16.00 \pm 4.50 ^{b*}
ALB (g/dL)	1.14 \pm 0.19	0.99 \pm 0.20 ^{a*}	1.24 \pm 0.21	1.06 \pm 0.30 ^a	1.21 \pm 0.20	0.66 \pm 0.09 ^{b*}
TP (g/dL)	3.47 \pm 1.01	2.21 \pm 0.37 ^{ab*}	3.64 \pm 1.01	2.39 \pm 0.82 ^{a*}	3.67 \pm 1.07	1.68 \pm 0.45 ^{b*}
BUN (mg/dL)	7.00 \pm 2.92	4.67 \pm 1.22*	8.44 \pm 2.88	4.22 \pm 2.05*	7.89 \pm 3.22	3.56 \pm 0.88*
KRE (mg/dL)	0.34 \pm 0.03	0.24 \pm 0.03 ^{a*}	0.34 \pm 0.04	0.22 \pm 0.02 ^{ab*}	0.34 \pm 0.03	0.20 \pm 0.00 ^{b*}
Tn-I (ng/mL)	0.01 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00

AST; aspartat transaminaz, ALT; alanin transaminaz, GGT; gama-glutamyl transpeptidaz, ALB; albumin, TP; total protein, BUN; kan üre nitrojen, KRE; kreatinin, Tn-I; troponin I.*: Grup içinde 0.saate göre istatistiksel farkı gösterir ($p < 0.05$).^{a, b}: Gruplar arasında 12. saatlerdeki istatistiksel farkı gösterir ($p < 0.05$).

AST; aspartate transaminase, ALT; alanine transaminase, GGT; gamma-glutamyl transpeptidase, ALB; albumin, TP; total protein, BUN; blood urea nitrogen, CRE; creatinine, Tn-I; troponin I.*: Indicates statistical difference within the group according to the 0th hour ($p < 0.05$). ^{a, b}: Shows the statistical difference between the groups at 12th hours ($p < 0.05$).

TARTIŞMA

PTX, beşerî ve veteriner hekimlikte mikrosirkülasyonun teşvik edilmesi ve periferik oksijenlenmenin sağlanması amacıyla birçok patolojik bozuklukta kullanılmaktadır (Sezik ve ark. 2020). PTX'in etkisi doza bağlı olarak değiştiği için artan dozlarda uygulanabilir (Uney ve ark. 2019), ancak artan dozlarda kullanımda istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir. Keçilerde yapılan deneysel çalışmalarda PTX 15-60 mg/kg dozda oral yolla ve 0.3-0.5 mg/kg (15-30 dakika) dozda infüzyon şeklinde kullanılmıştır. Bu araştırmada seçilen dozlar (10, 20 ve 40 mg/kg) ve örnek alım saatleri daha önce keçi ve koyunlarda yapılan çalışmalar dikkate alınarak belirlenmiştir (Corum ve ark. 2019, Sezik ve ark. 2020, Van Miert ve ark. 1997). Keçilere PTX'in 10, 20 ve 40 mg/kg dozda IV uygulaması sonrası herhangi bir yan etki görülmedi. Ancak koyunlarda 40 mg/kg (IV) dozda geçici taşikardi, hipersalivasyon ve huzursuzluk (Corum ve ark. 2019), sığırlarda 10 mg/kg (IV) dozda geçici hipersalivasyon ve huzursuzluk (Uney ve ark. 2019), atlarda 8.5 mg/kg dozda (IV) kalp atımında artış, terleme ve kaslarda kasılma (Liska ve ark. 2006) ve tavuklarda 100 mg/kg dozda (IV ve oral) derin solunum ve gözlerde kapanma (De Boever ve ark. 2005) gibi istenmeyen etkiler bildirilmiştir.

Mevcut çalışmada, 20 ve 40 mg/kg dozlarında WBC seviyesi artarken 10 mg/kg dozda HGB seviyesi azaldı. Ayrıca 10 mg/kg doz grubu ile karşılaştırıldığında, 20 ve 40 mg/kg doz gruplarında 12. saatte WBC, RBC (40 mg/kg hariç), HGB ve HCT değerlerinin arttığı belirlendi. Bu değişiklikler daha önce keçilerde belirtilen referans değerler içerisinde (Jackson ve Cockcroft 2002, Mohammed ve ark. 2016, Njidda ve ark. 2013). PTX'in koyunlara 10, 20 ve 40 mg/kg dozda IV uygulamasının WBC, RBC ve HGB değerlerinde ve köpeklerde 8 mg/kg dozda IV ve 30 mg/kg dozda oral uygulamasının hematolojik parametrelerde değişikliğe neden olmadığı rapor edilmiştir (Corum ve ark. 2016, Rees ve ark. 2003). PTX platelet adezyonunu önleyerek ve eritrositlerin flexibilitate/deformabilitesini artırarak kan viskozitesini azaltır ve bu özelliklerinden dolayı mikrosirkülasyona bağlı hastalıklarda dokunun daha fazla kanlanması sağlar (Harris ve ark. 2010, Schroer 1985). PTX nötrofil solunum patlamasını engellemesi ve immün sistem üzerindeki olumlu etkilerinden dolayı WBC sayısını artırabilir (Carletto ve ark. 1997, Mohammadzadeh ve ark. 2008). PTX'in hemodiyalize bağlı gelişen anemide (Shahbazian ve ark. 2017) ve de eritropoietinin etkinliğini engelleyen pro-inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α ve IFN- γ) üretimini baskılayarak HGB seviyesini artırdığı (Cooper ve ark. 2004) belirtilmiştir. Ayrıca insanlarda PTX tedavisinin HCT

değeri artırdığı rapor edilmiştir (Antunes ve ark. 2008, Golbasi ve ark. 2003).

Keçilere PTX'in 10, 20 ve 40 mg/kg dozlarda uygulaması AST, TP, BUN ve KRE değerlerinde azalmaya neden oldu. Ayrıca 40 mg/kg doz uygulaması ALT, GGT ve ALB düzeyinde, 20 mg/kg doz uygulaması GGT düzeyinde ve 10 mg/kg doz uygulaması ALT ve ALB düzeyinde azalmaya neden oldu. Diğer doz grupları ile karşılaştırıldığında, 40 mg/kg doz uygulaması ALB ve TP düzeylerini azalttı. Ayrıca 40 mg/kg uygulama sonrası, GGT ve KRE değerleri 10 mg/kg'a göre ve ALT değeri 20 mg/kg'a göre azaldığı belirlendi. PTX'in sığırlara 10 mg/kg, atlara 8.5 mg/kg ve koyunlara 10-40 mg/kg dozda IV uygulaması sonrası biyokimyasal parametrelerde herhangi bir farklılık görülmediği rapor edilmiştir (Corum ve ark. 2016, Liska ve ark. 2006, Uney ve ark. 2019). Ancak dislipidemik olmayan ve non-alkolik karaciğer yağlanması olan insanlara 800-1200 mg/gün ve 20 mg/kg/gün dozlarında PTX uygulamasının AST, ALT ve GGT düzeylerinde azalmaya neden olduğunu bildirilmiştir (Cioboată ve ark. 2017, El-Haggag ve Mostafa 2015, Tuncer ve ark. 2003). Non-alkolik karaciğer yağlanmasında PTX uygulamasının TNF- α , IL-6 ve IL-8 sentezini azaltarak karaciğer nekrozu ve hepatositlerin apoptozunu önlediği ve buna bağlı olarak karaciğer enzimlerinde azalmaya neden olduğu ifade edilmiştir (Genoves ve ark. 2014, Tuncer ve ark. 2003). Erkek ratlarda artan doz PTX uygulaması BUN ve KRE değerlerini azaltmıştır (Jalili ve ark. 2019). PTX, vazodilatör prostaglandinlerin sentezini indükleyerek ve mikrosirkülasyonu teşvik ederek glomerüllere giden kan akımını artırır (Kim ve ark. 2003, Wadie ve ark. 2021). Böbreğe giden kan akımındaki artış sonucu glomerüler filtrasyon hızının artması plazmadaki BUN ve KRE miktarını azaltmış olabilir (Kim ve ark. 2003). Bu çalışmada, grup içi ve gruplar arası değerlendirmede Tn-I düzeyinde herhangi bir farklılık görülmedi. Koyunlara PTX'in 10, 20 ve 40 mg/kg dozda uygulamasının kalp belirteçlerinden birisi olan CK-MB düzeyinde değişikliğe neden olmadığı belirtilmiştir (Corum ve ark. 2016). Ayrıca doksorubisin ile indüklenen kardiyotoksikite modelinde PTX uygulaması Tn-I düzeyinde değişikliğe neden olmamıştır (Narin ve ark. 2004).

SONUÇ

Sonuç olarak keçilere PTX'in 10, 20 ve 40 mg/kg dozlarda IV yolla uygulamasının hematolojik parametreler ile karaciğer ve böbrek biyokimyasal parametrelerinde değişikliklere neden olduğu belirlendi. Bu nedenle, keçilere PTX'in IV yolla 10 ve 40 mg/kg doz aralığında uygulaması sonrası hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin takip edilmesi gerekir. Ayrıca keçilerde PTX'in tekrarlı uygulaması sonrası güvenilirliğinin hematolojik,

biyokimyasal, moleküler ve patolojik olarak ortaya konulmasına ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu yazı için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Etik İzin: Araştırma Siirt Üniversitesi Deneysel Hayvanları Yerel Etik Kurulu tarafından 29.06.2021 tarihinde ve 2021/01 numaralı oturumda görüşülmüş olup, 21 numaralı kararınca etik kurul izni alınmıştır.

Finansal Destek: Bu araştırma herhangi bir kurum ve kuruluş tarafından desteklenmemektedir.

Açıklama: Mevcut araştırma hiçbir kongrede sunulmamıştır.

KAYNAKLAR

- Antunes SA, Teixeira MdCB, Júnior AG. Pentoxifylline effects on the resistant anemia to erythropoietin in hemodialysis patients. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2008; 30(4): 303-308.
- Carletto A, Biasi D, Bambara LM, Caramaschi P, Bonazzi ML, Lussignoli S, Andrioli G, Bellavite P. Studies of skin-window exudate human neutrophils: Increased resistance to pentoxifylline of the respiratory burst in primed cells. *Inflammation.* 1997; 21(2): 191-203.
- Cioboată R, Găman A, Trașcă D, Ungureanu A, Docea AO, Tomescu P, Gherghina F, Arsene AL, Badiu C, Tsatsakis AM, Spandidos DA, Drakoulis N, Călina D. Pharmacological management of non-alcoholic fatty liver disease: Atorvastatin versus pentoxifylline. *Exp Ther Med.* 2017; 13: 2375-2381.
- Cooper A, Mikhail A, Lethbridge MW, Kemeny DM, Macdougall IC. Pentoxifylline improves hemoglobin levels in patients with erythropoietin-resistant anemia in renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 1877-1882.
- Corum DD, Corum O, Er A, Uney K. Biochemical and hematological changes in response to single-ascending doses of pentoxifylline in sheep. "11th International Congress on Advances in Veterinary Sciences & Technics", August, 25-29. 2016. Sarajevo, Bosnia and Herzegovina (Abstract).
- Corum O, Corum DD, Atik O, Er A, Uney K. Pharmacokinetics of pentoxifylline and its 5-hydroxyhexyl metabolite after intravenous administration of increasing doses to sheep. *Am J Vet Res.* 2019; 80(7): 702-708.
- Corum O, Er A, Dik B, Eser H, Bahcivan E, Yazar E. Determination of the safety of tulathromycin in sheep. *Eurasian J Vet Sci.* 2015; 31(3): 152-157.
- Corum O, Ozdemir O, Hitit M, Corum DD, Coskun D, Er A. Pentoxifylline May Restore Kanamycin-Induced Renal Damage in Rats. *Acta Sci Vet.* 2018; 46(1): 1-7.
- Coskun D, Canbar R, Korkmaz Y, Dik B, Er A, Yazar E. Danofloksasinin 8-hidroksi-2-deoksiguanozin düzeyine etkisinin belirlenmesi. *Eurasian J Vet Sci.* 2019; 35(4), 224-229.
- Coskun D, Parlak K, Dik B, Faki HE, Bahcivan E, Yazar E, Er A. Effect of enrofloxacin on the joint fluid/blood oxidative status and organ damage markers. *Annual Research & Review in Biology.* 2018; 1-7.

- De Boever S, Baert K, De Backer P, Croubels S.** Pharmacokinetics and oral bioavailability of pentoxifylline in broiler chickens. *J Vet Pharmacol Ther.* 2005 Dec; 28(6):575-80.
- El-Haggag SM, Mostafa TM.** Comparative clinical study between the effect of fenofibrate alone and its combination with pentoxifylline on biochemical parameters and liver stiffness in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Int.* 2015; 9: 471–479.
- Genoves P, Garcia D, Cejalvo D, Martin A, Zaragoza C, Toledo AH, Toledo-Pereyra LH, Lloris-Carsi JM.** Pentoxifylline in liver ischemia and reperfusion. *J Investig Surg.* 2014; 27: 114–124.
- Golbasi I, Turkay C, Timuragaoglu A, Ozdem SS, Belgi A, Akbas H, Bayezid O.** The effect of pentoxifylline on haemolysis in patients with double cardiac prosthetic valves. *Acta Cardiol.* 2003; 58(5): 379-383.
- Harris E, Schulzke SM, Patole SK.** Pentoxifylline in preterm neonates. *Pediatr Drugs.* 2010; 12(5): 301-311.
- Jackson PG, Cockcroft PD.** Appendix 2: Laboratory reference values: Haematology, In: *Clinical Examination of Farm Animals*, Ed; Jackson PG, Cockcroft PD, Blackwell Science Ltd.: Oxford, UK. 2002; pp. 302.
- Jalili C, Moradi D, Roshankhah S, Salahshoor MR.** Effect of pentoxifylline on kidney damage induced by nitrosamine in male rats. *Res Pharm Sci.* 2019; 14(1): 64-73.
- Kim YK, Choi TR, Kwon CH, Kim JH, Woo JS, Jung JS.** Beneficial effect of pentoxifylline on cisplatin-induced acute renal failure in rabbits. *Renal Failure.* 2003; 25(6): 909–922.
- Liska DA, Akucewich LH, Marsella R, Maxwell LK, Barbara JE, Cole CA.** Pharmacokinetics of pentoxifylline and its 5-hydroxyhexyl metabolite after oral and intravenous administration of pentoxifylline to healthy adult horses. *Am J Vet Res.* 2006; 67(9): 1621-1627.
- Mohammadzadeh A, Heidari M, Soltanghorae H, Jedd-Tehrani M, Novin MG, Akhondi MMA, Zeraati H, Mohammadzadeh F.** Evaluation of the effect of pentoxifylline on white blood cell count in serum and peritoneal fluid in female rats with endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008; 34(3): 307–313.
- Mohammed SA, Razzaque MA, Omar AE, Albert S, Al-Gallaf WM.** Biochemical and hematological profile of different breeds of goat maintained under intensive production system. *AFR J Biotechnol.* 2016; 15(24), 1253-1257.
- Narin F, Demir F, Akgün H, Baykan A, Üzüm K, Kuzugüden S, Köklü E.** Doksorubisin ile oluşturulmuş deneysel kardiyotoksosite ve kardiyotoksosite üzerine pentoksifilin etkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2004; 32(5): 279–287.
- Njidda AA, Hassan IT, Olatunji EA.** Haematological and biochemical parameters of goats of semi arid environment fed on natural grazing rangeland of northern Nigeria. *IOSR JAVS.* 2013; 3(2), 01-08.
- Radostits OM, Gay C, Hinchcliff KW, Constable PD.** General Systemic States, In: *Veterinary Medicine E-Book: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats*, Ed; Radostits OM, Gay C, Hinchcliff KW, Constable PD, 10th Ed., Edinburgh: Saunders Elsevier Health Sciences, UK. 2006; pp. 39-124.
- Rees CA, Boothe DM, Boeckh A, Wilkie S, Esparza T, Green R.** Dosing regimen and hematologic effects of pentoxifylline and its active metabolites in normal dogs. *Vet Ther.* 2003; 4(2): 188-196.
- Samlaska CP, Winfield EA.** Pentoxifylline. *J Am Aca Dermatol.* 1994; 30(4), 603-621.
- Schröer RH.** Antithrombotic potential of pentoxifylline a hemorheologically active drug. *Angiology.* 1985; 36(6): 387-398.
- Sezik M, Köker A, Özmen Ö, Haligür M, Kaşıkçı D, Aydoğan A, Özatik O.** Antenatal pentoxifylline therapy to prevent endotoxin induced fetal injury in the preterm goat model. *Turk J Obstet Gynecol.* 2020; 17: 259-269.
- Shahbazian H, Ghorbani A, Zafar-Mohtashami A, Balali A, AleAli A, Lashkarara GR.** Administration of pentoxifylline to improve anemia of hemodialysis patients. *J Renal Inj Prev.* 2017; 6(1): 61-64.
- Sykes JE, Papich MG.** Antiviral and immunomodulatory drugs. *Canine and feline infectious diseases.* 2014; 54.
- Tuncer İ, Urgan İ, Dülger H, Türkdöğän K, Şekeroğlu R, Kösem M.** The comparative effects of pentoxifylline and ursodeoxycholic acid on IL-1 β , IL-6, IL-8 and TNF- α levels in nonalcoholic fatty liver. *East J Med.* 2003; 8(2): 27-32.
- Uney K, Tras B, Corum O, Yildiz R, Maden M.** Pharmacokinetics of pentoxifylline and its 5-hydroxyhexyl metabolite following intravenous administration in cattle. *Trop Anim Health Prod.* 2019; 51(2): 435-441.
- Van Miert ASJPAM, Van Duin CTM, Wensing T.** Effects of pentoxifylline and polymyxin B on the acute phase response to *Escherichia coli* endotoxin in dwarf goats. *J Vet Pharmacol Ther.* 1997; 20(1), 61-68.
- Wadie W, Abdel-Razek NS, Salem HA.** Phosphodiesterase (1, 3 & 5) inhibitors attenuate diclofenac-induced acute kidney toxicity in rats. *Life Sci.* 2021; 277, 119506.
- Yang KH, Lee MG.** Effects of endotoxin derived from *Escherichia coli* lipopolysaccharide on the pharmacokinetics of drugs. *Arch Pharm Res.* 2008; 31, 1073-1086.