

37944

T. C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FUROSEMİD'İN DİÜRETİK ETKİ GÜCÜ ÜZERİNE
ASİRİN'İN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

İzzet KARAHAN

F. Ü. VETERİNER FAKÜLTESİ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. İbrahim PİRİNÇİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ELAZIĞ — 1994

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
GİRİŞ.....	1
MATERYAL VE METOT	18
BULGULAR	23
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	55
ÖZET.....	61
SUMMARY.....	62
KAYNAKLAR.....	63
ÖZGEÇMİŞ	72
TEŞEKKÜR.....	73

ÖNSÖZ

İnsan ve hayvan sağlığı yönünden deney hayvanlarında gerçekleştirilen ilaç denemeleri ve çeşitli deneysel çalışmalar büyük önem taşımaktadırlar.

Diüretik ilaçlar günümüzde hem insan, hem de hayvan sağlığında çeşitli tedavi amaçlarına yönelik olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Diüretik ilaçların en önemli kullanım alanları insan ve hayvanlarda kalp, karaciğer ve böbrek yetmezlikleri ve bunlara bağlı ödemlerin tedavisidir. Ayrıca küçük ve büyükbaş hayvanlarda meme ödemlerinin tedavisi ile insan ve hayvanlarda doping olaylarında suistimal amacıyla da kullanılırlar.

Furosemidin diüretik etkisini göstermesinde prostaglandinlerin sentezinin artması önemli rol oynar. Aspirin ve diğer steroid olmayan analjezik-antiinflamatuvar ilaçlar ise prostaglandinleri inhibe ederler. Bu nedenle furosemid ve diğer kıvrım diüretiklerinin aspirin gibi steroid yapıda olmayan analjezik-antiinflamatuvar ilaçlarla etkileşmelerinin incelenmesi gerekmektedir.

Hayvanlar üzerinde diüretik ilaçlar ve diürezisin oluşumu ile ilgili ve bu ilaçların steroid yapıda olmayan analjezik-antiinflamatuvar ilaçlarla etkileşmelerini inceleyen pek çok çalışma yapılmıştır. Böbrekler vücutta homeostazisin sağlanmasında en önemli rolü oynayan organlardan biridir. Bu nedenle böbrekler üzerine etki eden ilaçların farmakolojik özelliklerinin

araştırılması bu çalışmanın önemini daha da arttırmaktadır.

Bugün insan ve hayvan sağlığında en fazla kullanılan diüretik ilaçlardan birisi furosemiddir. Bu çalışmada furosemidin diüretik etki gücü, doz-etki ilişkisi ve zamana bağlı olarak sodyum, klorür, potasyum ve kalsiyum atılımındaki değişliklerin karşılaştırılması olarak ortaya konulması, ayrıca yaygın olarak kullanılan aspirinin furosemidin diüretik etki gücü üzerine olan etkileri belirlendi.

Yapılan bu çalışmanın furosemidin ve aspirinin ayrı ayrı ya da birlikte kullanılmaları halinde idrar atılımı ve idrardaki elektrolit düzeylerinin değişimi hakkında önemli bulguları ortaya koyduğu kanaatindeyiz.

GİRİŞ

İdrar oluşumunu sağlayan böbrekler, vücutta homeostazisin sağlanmasında önemli rol oynarlar. Üriner sistem organları; böbrekler, üreterler, sidik kesesi ve üretradan oluşmaktadır. Böbreklerin yerleşim yeri hayvan türlerine göre değişmekle birlikte, karnın dorsal duvarına yakın ve omurganın her iki tarafında simetrik olarak yer alırlar. Genelde böbreğin şekli fasulye veya kalp şekline benzemekle birlikte, hayvanlar içerisinde sadece sığırlarda loblar şeklinde bir yapıya sahiptir (21, 55).

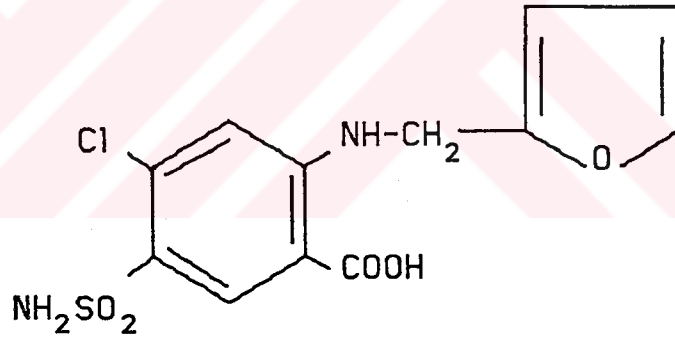
Böbreklerin farmakolojik yönden gözönüne alınması gereken en önemli görevleri metabolizma sonucu oluşan maddelerin atılması ve toksik maddelerin atılımının sağlanmasıdır. Bundan başka; organizmanın su ve plazma hacminin korunması, sıvı-elektrolit dengesinin düzenlenmesi, asit-baz dengesinin sağlanmasına bağlı olarak kan pH'sının sabit tutulmasında rol oynarlar (39).

Böbreklerde esas fonksiyonel ünite nefrondur. Kan plazmasının büyük bir bölümü nefrondan geçişi sırasında glomeruler filtrasyon, tubuler reabsorbsiyon ve tubuler salgılamaya uğrar. Buna bağlı olarak idrar; glomerulus, tubuller ve kısmen toplayıcı kanalların ortak çalışmasıyla oluşturulur. Oluşan idrar daha sonra üreterler yoluyla idrar kesesine gelir ve vücut dışına üretra yoluyla atılır (21, 38, 39, 55).

Diüretik terimi; idrar hacmini arttıran ilaçlar için

kullanılır. Diüretikler suyun ve sodyumun reabsorbsiyonunu azaltırlar. Yapmış oldukları bu etkiye natriüretik etki adı da verilir. Diüretikler genelde nefronun belli bir bölgesini etkileyerek idrar atılımını arttırdıklarından primer olarak etki ettikleri yere göre sınıflandırılırlar (30, 39, 52, 55, 75).

Furosemid kıvrım diüretikleri(yüksek tavanlı diüretikler) içerisinde yer alan ve en yaygın kullanım alanına sahip olan ortoklorosülfonamid türevi bir organik asittir. Kimyasal yapı olarak 4-Chloro-N-Furfuryl-5-Sulfomoyl-Anthranilic asittir (Şekil 1) (3, 30, 38, 40, 51, 52, 55, 58, 62, 65, 73, 74).



Şekil 1 : Furosemid (C₁₂H₁₁Cl N₂O₅S)

(4-Chloro-N-Furfuryl-5-Sulfamoylanthranilic Asit)

Furosemid kimyasal yapısı ve etkisi bakımından torasemid, etakrinik asit, piretanid ve azosemid gibi diğer kıvrım diüretikleri ile büyük benzerlikler gösterir (11, 17, 20, 24, 28, 46, 47, 48, 52, 61, 63, 75, 80). Ayrıca başka grup diüretiklerden tiyazidler ile kimyasal yapı bakımından ve karbonik anhidraz inhibitörleri ile etki yönünden benzerliği

vardır. Furosemid ile tiyazid grubu diüretiklerin içerdikleri sulfamyl grubu ve klorür atomu ortak yanlarıdır. Furosemidin yapısında bulunan karboksil ve sulfamyl grupları karbonik anhidraz enzimi inhibisyonunda önemli rol oynarlar (20, 40, 52, 74, 76, 80).

İnsan, köpek ve ratlarda furosemidin tek metaboliti olarak 2-Amino-5-Chloro-Sulfamylanthranilik Asit belirlenmiştir. İdrar ve kan örneklerinde furosemid ile metabolitlerinin belirlenmesinde ince tabaka, gaz, likit, yüksek performanslı likit kromatografi ve spektrofotometri metodları kullanılır (3, 6, 36, 58, 59, 62, 65, 70, 73).

Furosemidin oral yolla verilmesinden sonra emilmesine etki eden durumlar; suda çözünürlüğü, tuz şekli, farmasotik şekli ve gastrointestinal kanalın pH'sı, motilitesi ve içeriğin az veya çok olması gibi faktörlerdir. Kelly ve ark. (40), peros uygulanan furosemidin % 40-60 oranında emildiğini ve idrarla atılımının % 30-50 olduğunu belirlemişlerdir. Buna karşın i.v. uygulamalardan sonra yaklaşık % 50-95'i idrarla atılmaktadır. Ayrıca aktif kömür peros yolla kullanılan furosemidin emilmesini ve biyoyararlanımını % 99 oranında azaltarak diüretik etkisinin oluşmasını engeller (6, 22, 30, 40, 45, 59, 61, 64, 73).

Furosemidin metabolize edilmesi glukuronik asitle konjugasyon şeklinde olmaktadır. İdrarla atılan furosemidin yaklaşık, % 20'si glukuronid formdadır. Furosemidin idrarla atılımı üzerine probenesidin engelleyici etkisi vardır (3, 6, 11,

59, 61, 64, 73).

Böbrek tubullerinde sodyum ve klorürün reabsorpsiyonu Na-K-ATPaz aracılığıyla ve Na^+ - 2Cl^- - K^+ aktif transport mekanizmasıyla oluşur. Henle kıvrımının medüller bölümünün sodyum ve klorür reabsorpsiyon kapasitesi yüksek, kortikal bölümünün daha düşüktür. Kıvrım diüretiklerinin temel etki yerleri henle kıvrımının medüller ve kısmen kortikal bölümleridir. Furosemid henle kıvrımının çıkan kolunda medüller ve kortikal bölümlerine etki ederek luminal yüzünde yerleşmiş Na^+ - 2Cl^- - K^+ transport mekanizmasını inhibe eder. Bu şekilde aktif olarak sodyum ve klorürün reabsorpsiyonu inhibe edilir (1, 5, 6, 11, 24, 28, 30, 33, 38, 39, 40, 47, 52, 55, 56, 61, 69, 73, 74, 75, 80, 81).

Furosemid plazma proteinlerine % 95 ve daha yüksek bir oranda bağlanır (3, 6,11,75). Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçlar glomerüler filtrasyona uğramazlar ve tubullerden salgılanma şeklinde elimine edilirler. Organik asit yapısında olan ve plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan furosemid proksimal tubul lumenine salgılanır. İndometazin ve probenesid gibi organik asit yapısındaki maddeler kompetitif olarak furosemidin proksimal tubul lumenine salgılanmasını inhibe ederler. Furosemidin diüretik etkisini gösterebilmesi için proksimal tubul lumenine salgılanması şarttır (6, 10, 11, 13, 29, 56, 64, 69, 75, 81).

Kıvrım diüretikleri (Torasemid, Bumetanid, Piretanid, Etakrinik asit ve Furosemid) genelde aynı mekanizmayla etki göstermektedirler. Bunlardan bumetanid, etakrinik asit ve

furosemid diğerklerinden farklı olarak proksimal tubullere de etki ederler. Fakat torasemid ve piretanid proksimal tubullerde bir etki oluşturmazlar. Furosemidin idrarla fosfat ve lityum atılımına sebep olması onun proksimal tubullerde de etki gösterdiğinin bir delilidir (14, 15, 20, 48, 79, 80).

Furosemidin karbonik anhidraz enzimi üzerinde zayıf bir inhibitör etkinliği vardır. Ancak bunun furosemidin diğerk diüretik etki mekanizmaları yanında hem çok zayıf olduğu ve hem de karbonik anhidraz enzimi inhibitörlerinin etkileri yanında önem taşımadığı belirlenmiştir (14, 20, 80).

Prostaglandinler; sentez edildikleri dokularda depo edilmeksizin salıverilen, çok kısa ömürlü ve araşidonik asitten sentezlenen maddelerdir. Prostaglandinler yeterli kan akımı sağlanması için böbreklerde vazodilatasyon oluşturulmasında önemli rol oynarlar. Böbrek prostaglandinlerinden $PGF_{2\alpha}$ 'nın vazodilatör etkisi yoktur. Buna karşılık PGE_1 , PGE_2 ve prostanooidlerden prostasiklin (PGI_2) güçlü vazodilatatör etkiye sahiptirler (2, 6, 8, 9, 10, 12, 19, 34, 37, 39, 41, 42, 43, 50, 56, 60, 81, 82).

Prostaglandinlerin intrarenal uygulaması ve infüzyon şeklinde verilmesi insan, köpek ve diğerk deney hayvanlarında böbrek kan akımını arttırır. Ayrıca prostaglandinler bu etkilerine bağlı olarak sodyum ve klorür reabsorpsiyonunu inhibe ederler. Bu şekilde sodyum, klorür ve idrar atılımını arttırırlar (2, 5, 6, 8, 10, 12, 19, 34, 37, 42, 50, 54, 60, 82).

Johnston ve ark.(34), dişi köpeklerde 1.0 ve 2.0 $\mu\text{g}/\text{dk}$ PGE_1

infüzyonunun böbrek kan akımını arttırarak idrar, sodyum ve klorür atılımında artışa neden olduğunu belirlemişlerdir.

Furosemidin diüretik etkisi böbreklerde yapmış olduğu hemodinamik değişikliklere bağlıdır. Furosemid böbrek damarlarında vazodilatasyon oluşturarak, afferent arteriollerini genişletir. Buna bağlı olarak glomerüler filtrasyon hızı artar. Furosemidin oluşturduğu bu vazodilatatör etkinin bazı medyatörler aracılığıyla düzenlendiği ortaya konmuştur. Bu etkinin gerçekleşmesinde esas etkili medyatör maddeler prostaglandinlerdir. Özellikle PGE'lerin insanlara ve deney hayvanlarına uygulanmasının natriürezis ve diürezis oluşturduğu belirlenmiştir. Bazı araştırmacılar furosemidin invitro olarak özellikle PGE₂ sentezini arttırdığını göstermişlerdir (2, 5, 6, 9, 12, 17, 19, 27, 28, 30, 37, 42, 43, 50, 56, 60, 82).

Furosemidin prostaglandinlerin sentezinde görevli prostaglandin degradatif enzimlerinin inhibisyonunda rol oynadığı ileri sürülmektedir. Furosemid prostaglandin degradatif enzimleri olan 15-hidroksiprostaglandin dehidrogenaz ve PGE₂-9-ketoredüktaz'ın aktivitesini inhibe eder. Bu şekilde vazodilatatör prostaglandinlerin artmasına ve böbreklerdeki etkilerinin ortaya çıkmasına neden olur (5, 6, 10, 17, 19, 29, 49).

Furosemid yukarıda belirtilen mekanizmaların etkisiyle böbreklerden idrar, sodyum ve klorür atılımını arttırmaktadır (1, 6, 9, 17, 20, 23, 25, 26, 27, 32, 36, 49, 50, 53, 54, 55, 56, 59, 61, 63, 66, 69, 72, 77, 78, 80, 81). Potasyum atılımı üzerine

olan etkileri çeşitlilik göstermektedir. Bazı çalışmalarda potasyum atılımını arttırdığı, bazı çalışmalarda ise azalttığı veya etkisiz olduğu bildirilmektedir (1, 9, 27, 32, 36, 47, 48, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 66, 79, 80). Ayrıca furosemid; kalsiyum, magnezyum, lityum ve fosfat atılımlarını da artırır (14, 15, 20, 23, 27, 31, 48, 50, 55, 61, 69, 72, 79, 80).

Alvan ve ark.(1), i.v. yolla 0.5 mg/kg furosemid verilen 5 sağlıklı kişide normalde 1.32 ml/dk olarak belirledikleri idrar atılımının 5 saatlik deney süresi sonunda 10.2 ml/dk'ya yükseldiğini göstermişlerdir. Aynı şekilde sodyum ve klorürün atılımlarında belirgin bir artışın olduğunu buna karşın potasyum atılımının değişmediğini belirlemişlerdir.

Freestone ve ark.(23), i.m. yolla 1 mg/kg dozda furosemid uyguladıkları atlarda idrar, sodyum, klorür ve kalsiyum atılımlarının arttığını ve hayvanların vücut ağırlıklarında kontrol grubuna göre belirgin bir azalma oluştuğunu belirlemişlerdir.

Pirinçi (55), peros yolla farelere 8, 16, 32, 64 ve 128 mg/kg furosemid uygulamasının idrar, sodyum ve klorür atılımında artış oluşturduğunu, buna karşın potasyum atılımına etkisiz olduğunu göstermiştir.

Scholz ve Gries (66), i.v. yolla 0.15 - 0.41 mg/kg dozunda furosemid verilen sağlıklı sığırlarda diürezisin 10-15 dakika içinde başladığını ve furosemidin idrar ve sodyum atılımını arttırdığını, potasyum atılımını ise azalttığını belirlemişlerdir.

Walter ve Shirley (79), ratlarda i.v. olarak düşük dozda

(0.8 mg/kg/saat) ve yüksek dozda (8 mg/kg/saat) furosemid uygulamasının belirgin bir şekilde idrar, sodyum ve lityum atılımına yol açtığını göstermişlerdir.

White ve ark. (80), dişi köpeklerde furosemid ve diğer kıvrım diüretiklerinin etkilerini araştırmışlardır. 0.5 mg/kg/saat ve 1mg/kg/saat furosemid uygulamasının sodyum, klorür, kalsiyum ve magnezyum atılımını belirgin şekilde arttırdığını, fakat potasyum atılımına etkisiz olduğunu belirlemişlerdir.

Steroid yapıda olmayan analjezik-antiinflamatuvar ilaçların yaygın kullanılması bunların böbrekler üzerine olan etkilerinin araştırılmasını gerektirmiştir. Çünkü yapılan çalışmalarla bu ilaçların kullanılmasına bağlı akut ve kronik böbrek hastalıklarının meydana geldiği ortaya konulmuştur. Aspirin ve diğer salisilatlar, asetaminofen, indometazin, sulindak, meklofenamat, tolmetin, fenilbutazon, mofebutazon, ibuprofen, fenoprofen ve naproksen en yaygın kullanılanlarıdır. Bu ilaçların kullanılmasına bağlı olarak nefrotik sendrom, akut interstisyel nefritis, akut tubuler nekrozis, papiller nekrozis, akut glomerulitis gibi doğrudan renal yetmezliklere yol açan hastalıklar görülebilir (10, 12, 19, 28, 29, 35, 41, 50, 53, 56, 67).

Steroid yapıda olmayan analjezik-antiinflamatuvar ilaçlarla prostaglandinler arasındaki etkileşmeler siklo-oksijenaz enzimini inhibe etmelerine bağlıdır. Furosemidin steroid yapıda olmayan analjezik-antiinflamatuvar ilaçlarla

etkileşmelerine ait pekçok çalışma vardır. Indometazin, furosemid tarafından oluşturulan böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon artışlarını inhibe ederek belirgin şekilde diüretik etkilerini azaltır (2, 5, 6, 9, 10, 13, 14, 16, 17, 28, 29, 42, 43, 44, 49, 50, 53, 54, 60, 81). Ayrıca meklofenamat, fenoprofen, ibuprofen, naproksen, dipiron ve probenesid gibi maddeler de furosemidin diüretik etkilerinde azalmaya neden olmaktadır (2, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 19, 28, 29, 41, 42, 53, 54, 60). Mofebutazon, piroxicam ve sulindak hem prostaglandin sentezinin inhibisyonunda ve hem de furosemidin diüretik etkilerinin önlenmesinde etkisizdirler. Ancak bazı araştırmacılar tarafından sulindakın prostaglandinlerin sentezini inhibe ederek furosemidin diüretik etkisini azalttığı bildirilmektedir (10, 12, 16, 19, 50, 67)

Aspirin (A.S.A.) insan ve veteriner hekimliğinde çok fazla kullanılmaktadır. Salisilik asidin asetik anhidrid ile asetilasyonu sonucu elde edilir. Ucuz ve piyasada kolaylıkla bulunan bir maddedir (12, 39, 51, 53).

Aspirin ve diğer steroid olmayan analjezik anti-inflamatuar ilaçlar siklooksijenaz enzimini inhibe ederek bu şekilde siklooksijenaz ürünlerinin oluşumunu engellerler (5, 7, 9, 12, 19, 35, 41, 50, 53, 56, 67, 82). Bu durum furosemidin prostaglandinler aracılığıyla böbreklerde gerçekleştirdiği hemodinamik değişikliklerin ve buna bağlı olarak diüretik etkilerinin inhibe edilmesine sebep olur (7, 12, 18, 19, 41, 50, 53, 56, 82).

Bilgili ve Özkazanç (7), köpeklerde 0.5 mg/kg furosemid verilmesinin idrar atılımında artış oluşturduğunu ve furosemid ile birlikte 25 mg/kg A.S.A. uygulamasının 120 dk.lık idrar atılımını baskılayarak yalnız furosemid verilene göre %15.05'lik bir azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada furosemid ile birlikte dipiron verilmesi halinde ise idrar atılımındaki azalma % 18.63 olarak belirlenmiştir.

Planas ve ark.(56), sirozlu hastalarda i.v. yolla 250 mg A.S.A.'ya eşdeğerde 450 mg lysin asetil salisilat (L.A.S.), 40 mg furosemid ve her ikisinin birlikte verilmesinin etkilerini araştırmışlardır. L.A.S. verilen hastalarda böbrek kan akımı ve glomerüler filitasyon düzeyinde önemli azalma oluşmuştur. Furosemid verilmesini takiben böbrek kan akımı ve glomerüler filitasyon düzeyinde artma oluşmuş ve buna bağlı olarak idrar hacmi ve sodyum atılımında önemli bir artış görülmüştür. Furosemid ile birlikte L.A.S. uygulanan hastalarda böbrek kan akımı ve glomerüler filitasyon düzeyinin normale göre aynı olduğu, yalnız furosemid verilen gruba göre ise diüretik etki ve natriürezisin daha düşük düzeyde olduğu belirlenmiştir.

Oyekan ve ark. (53) sağlıklı kişilerde yaptıkları çalışmalarında furosemid ile birlikte aspirin uygulanmasının sıvı atılımını ve natriürezisi azalttığını belirlemişlerdir. Aynı çalışmada aspirinin oluşturduğu potasyum atılımının furosemid verildiğinde azaldığı gösterilmiştir.

Furosemid prostaglandinler aracılığıyla antidiüretik hormon (ADH) üzerine etkilidir. Prostaglandinler ADH'un toplayıcı

kanallardaki etkisini bloke ederler. Furosemid bu etkisini adenilatsiklaz aktivitesinin inhibisyonuna bağlı olarak siklik adenosinmonofosfat (cAMP) düzeyini azaltarak yapar. Çünkü; cAMP düzeyinin azalması sonucu distal tubullerin ve toplayıcı kanalların suya olan geçirgenlikleri azalır ve suyun reabsorbsiyonu engellenir (2, 8, 12, 31, 44, 60). Kirchner (44), ADH infuze edilmiş ve edilmemiş ratlarda furosemid uygulanmasıyla oluşan idrar, sodyum, klorür atılımı ve idrar osmolalitesi yönünden farklılık olmadığını belirlemiştir. Bunun yanında indometazinin uygulanmasıyla furosemidin etkilerinin bloke edilmesi için ADH'un gerekli bir faktör olduğunu göstermiştir.

Kawakage ve ark. (37), furosemidin diüretik etkisinin böbreklerde tromboksanA₂ (TxA₂)'nin sentezi sonucu düzenlenebileceğini belirlemiştir. Aynı çalışmada KW-3635 ve BM-13505 gibi TxA₂ reseptör antagonistlerinin furosemidin diüretik etkisini potansiyalize ettiklerini göstermişlerdir.

Furosemid tarafından oluşturulan diüretik etki uygulanma zamanına ve yaşa bağlı olarak bazı değişiklikler gösterir. Gündüz saatlerinde furosemid uygulanmasıyla elde edilen diüretik etkinin, gece saatlerinde uygulanmasıyla elde edilen diüretik etkiden daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bununla ilgili yapılan çalışmalarda furosemidin diüretik etkisinin sirkadian ritme bağlı olarak değişebileceği öne sürülmektedir. Bunun yanında yaşlılarda furosemid kullanılmasının oluşturabileceği hipovolemi ve prostaglandinlerin sentezinde yaptığı değişiklikler haricinde, diğer normal bireylerden farklı

ve önemli yan etkilerinin görülmediği ve yaşlılarda diüretik etkisinin yüksek olduğu gösterilmiştir (25, 26, 81).

Çeşitli çalışmalarda furosemidin biyoyaralanımının %11-90 arasında olduğu belirlenmiştir (11, 22, 24, 61, 75). Oral uygulamalarda en yüksek konsantrasyona ulaşma zamanı 0.5-2 saat ve etki süresi ise 4-6 saat arasındadır. İntravenöz uygulamalarda ilk 5-10 dakikadan itibaren etkisi görülür ve etki süresi 2-3 saattir (11, 30, 38, 75).

Pekçok farmakokinetik özellikleri bakımından furosemid, etakrinik asit, bumetanid, piretanid ve torasemid gibi diüretikler birbirlerine benzerlikler göstermektedirler. Bu ilaçlardaki farmakokinetik benzerlikler aynı dağılım hacmine sahip olmalarına, yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanmalarına ve benzer kimyasal yapılarına bağlıdır. Bunun yanında furosemidin biyotransformasyonunun diğerlerinden farklı olması ve biyoyaralanımının çok değişkenlik göstermesi, onu diğer diüretiklerden ayıran en önemli özelliklerdendir (11, 24, 46, 47, 61).

Diüretikler içinde sahip olduğu etkileri ve kullanımı yönünden en çok tercih edilen diüretik furosemiddir. Furosemid hem sağlıklı kişilerde hem de böbrek ve kalp yetmezliği olan hastalarda etkili olduğundan tercih edilen bir diüretiktir. Tercih edilmesinin diğer bir nedeni de hemodializ esnasında oluşan nörolojik lezyonlar, halsizlik, kramplar ve kas ağrısı gibi yan etkileri önlemesidir (61, 63, 77).

Furosemid karaciğer, böbrek, kalp ve akciğer fonksiyonlarının bozulmasına bağlı olarak oluşan ödemlerin

tedavisinde kullanılır. Bunun yanısıra veteriner hekimliğinde meme ödemlerinin tedavisinde de kullanılmaktadır (16, 18, 22, 24, 30, 36, 38, 49, 55, 56, 57, 61, 65, 71, 74, 75, 78).

Bazı araştırmacılar (31,72) hiperkalsemili hastalarda furosemid ve etakrinik asit gibi diüretik maddelerin etkili olduklarını belirlemişlerdir. Ayrıca furosemid; ilaçlar, kimyasal maddeler veya başka sebeplere bağlı olan akut zehirlenmelerin tedavisinde, toksik maddelerin ya da ilaçların idrarla atılmalarında kullanılır (18, 45, 49, 55, 57, 71).

Son yıllarda furosemid, vücut ağırlığını düşürmek amacıyla halter, güreş ve boks gibi sporlarda kullanılmaktadır. Bunun yanında sporcularda ve yarış atlarında suistimal amacıyla kullanımı da artmıştır. Furosemid, ilaç ve doping maddelerinin idrardaki konsantrasyonlarında azalmaya neden olur. Bu nedenle doping amacıyla kullanılan maddelerin idrar konsantrasyonlarını azaltarak, bu doping maddelerini maskeler. Ayrıca doping amacıyla kullanılan anabolik steroidlerin su retensiyonu gibi bazı yan etkilerinin önlenmesinde de kullanılmaktadır (65, 70, 71). Bu suistimallerin ve doping olaylarının önlenmesi için sporcularda ve yarış atlarında furosemidin kullanılması Uluslararası Olimpiyat Komitesitarafından 1988 yılından beri yasaklanmıştır (65).

Furosemid, tedavi amacıyla kullanılan hastalarda oluşturduğu fizyolojik değişikliklere bağlı olarak bazı yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bunlardan en fazla önem taşıyanı elektrolit kaybı ve hipovolemidir. Elektrolit kaybı

hiponatremi, hipokloremik alkaloz, ve hipokalsemi şeklindedir (24, 33, 47, 55, 57, 68, 74, 76). Ayrıca ürik asit birikmesine bağlı hiperürisemi, hiperglisemi ve prerenal azotemiye neden olabilmektedir (24, 47, 55). Normal bireyler ile böbrek ve kalp yetmezliği olan hastalar arasında furosemidin bu yan etkileri bakımından belirgin farklılıkların olmadığı gösterilmiştir (22, 57, 61, 75, 77).

Furosemidin yüksek dozda parenteral yolla kullanılmasıyla ototoksik etkisi ortaya çıkabilir. Bu toksik etki aminoglikozid grubu antibiyotikler ve ototoksik etkiye sahip diğer ilaçlarla birlikte kullanılması halinde ve özellikle böbrek yetmezliklerinde daha çok görülür. Furosemid bumetanidden daha fazla, etakrinik asitten ise daha az bir ototoksisiteye sahiptir. Ayrıca furosemid kimyasal yapı olarak sulfonamid yapısında olduğundan, sulfonamidlerle birlikte ve özellikle sulfonamidlere karşı duyarlı olanlarda kullanıldığında toksik etkilerinde artış oluşabilir (30, 38, 39, 57, 64, 75).

Seligmann ve ark.(68), uzun süreli furosemid tedavisinin tiamin eksikliğine sebep olduğunu belirlemişlerdir. Bunun furosemidin oluşturduğu anoreksi dolayısıyla tiamin alımının azalması veya oluşan hiponatremiden dolayı barsaklardan tiamin emiliminin önlenmesi yada hücrel olarak tiamin kaybının artmasına bağlı olarak oluşabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Furosemidin akut ve kronik uygulamalarında diüretik etkisinde azalma oluşabilir. Akut uygulamalarda bu azalmanın nedeni proksimal ve distal tubüllerde sodyumun geri emiliminin

artmasıdır. Kronik uygulamalarda azalmanın nedeni ise distal tubul epitellerinin hipertrofisi sonucunda bu hücrelerden sodyum reabsorpsiyonunun artması olduğu gösterilmiştir. Kronik olarak görülen bu durumun daha ziyade furosemid gibi diüretiklerin uzun süre kullanıldığı hastalarda olduğu belirlenmiştir (11, 24).

Furosemidin genel olarak kullanım dozu insanlarda 40–80 mg arasında değişmektedir. Bu doz; elde edilmek istenen etkiye göre peros veya parenteral yollarla kullanılabilir. Hayvanlarda ise 0,5–1 mg/kg genel doz olarak kabul edilir. Kedi ve köpeklerde parenteral doz 5 mg/kg'a kadar yükseltilebilir. Peros yolla atlara 1,5–3 mg/kg ve sığırlara ise 0,5–1 mg/kg dozlarında verilir (7, 23, 30, 38, 39, 66, 75).

Furosemidin ilk kullanılmasında istenilen diüretik etki elde edilemezse, ilacın 2 saat sonra tekrar edilmesi gerekir. Ödem halleri gibi bazı uzun süreli tedaviyi gerektiren şartlarda furosemidin peros yolla ve gün aşırı olacak şekilde intermitent uygulanması elde edilecek sonucu daha etkili yapar. Zorlu diürezisi gerektiren durumlarda hem elektrolit kaybını gidermek, hem de diüretik etkide süreklilik sağlamak için bir elektrolit çözeltisi içinde uygulanmalıdır (38, 39, 75).

Furosemid diğer kıvrım diüretikleri ile kullanım dozu yönünden farklılık gösterir. İdrarla eşit sodyum atılımının oluşması için furosemidin 40 mg.lık dozuna karşılık bumetanid 1 mg, piretanid 12 mg ve torasemid 10-20 mg.lık dozlarda kullanılmalıdır (16, 35, 99). İntravenöz uygulamalardan sonra

torasemid ile furosemid arasındaki eşit etki güçlerinin oranı böbrek fonksiyonları normal olanlarda 1:2 olmasına karşılık, akut kalp ve böbrek yetmezliği bulunanlarda bu oran 1:1 olarak belirlenmiştir. Bumetanid ile furosemid arasında sağlıklı kişilerde eşit etki güçlerinin oranı 1:40 iken, böbrek yetmezliklerinde bu oranın 1:11'e düştüğü belirlenmiştir. Bu çalışmalarla furosemidin kalp ve böbrek yetmezliklerinde etki gücünün diğer diüretiklere göre daha belirgin olduğu ortaya konulmuştur (61).

Furosemidin kullanılmasında elde edilen etkiyi arttırmak ve oluşabilecek bazı yan etki risklerinin ortadan kaldırılması için diğer diüretiklerle kombinasyonları yapılır. Tiyazid grubu diüretiklerin proksimal tubullerdeki etkileri ile furosemidin etkilerinin birleşmesiyle hem furosemide karşı oluşabilecek direnç ortadan kaldırılır, hem de henle kıvrımına yüksek oranda sodyum gitmesine bağlı olarak diüretik etki artırılır (15, 30, 38, 39, 55, 74, 75).

Furosemid mannitol gibi osmotik diüretikler ile kombine edilerek kullanılabilir. Furosemidin yalnız başına kullanılmasıyla elde edilen diüretik etkiden bu kombinasyonun diüretik etkisinin farklı olmadığı gösterilmiştir. Ancak oluşabilecek hipovoleminin önüne geçilmesi için bu kombinasyon fayda sağlamaktadır (39, 57, 69).

Furosemid yaygın kullanımı ve diğer diüretiklere göre etkilerindeki üstünlükleri nedeniyle insan ve hayvan sağlığında önemli yer tutan bir diüretiktir. Bundan dolayı furosemidin

kullanılması esnasında özellikle steroid olmayan analjezik-antiinflamatuvar ilaçlarla etkileşmelerinin gözönünde bulundurulması gerekir.



MATERYAL VE METOT

MATERYAL

Hayvan Materyali

Uygulamalarda yaşları göz önünde bulundurulmayan, ağırlıkları 13-32 kg. arasında olan, sağlıklı köpekler kullanıldı. Yapılan çalışmaya uygunluğundan dolayı dişi köpekler tercih edildi. Çalışma süresince köpekler ferdi kafeslerde muhafaza edilerek dış ortam şartlarından etkilenmeleri mümkün olduğunca önlendi. Köpeklerin beslenmesi Elazığ Et ve Balık Kurumu kombinasyonundan temin edilen hijyenik et ile yapıldı. Önlerinde sürekli olarak temiz içme suyu bulunduruldu.

İlaç Materyali

1. **Asetil Salisilik Asit** [A.S.A., (Aspirin, $C_9H_8O_4$), SIGMA].

A.S.A. Solusyonunun Hazırlanışı: 0.5 gr. A.S.A. 100 ml. Laktatlı Ringer Solusyonu (L.R.S.)'nda çözdürülerek hazırlandı.

2. **Furosemid** [Lasix amp.(2 ml.de 20 mg. Furosemide eşdeğer 21.3 mg. 4-Klor-N-Furfuril-5-Sulfamoil-Antranil Asidi Sodyum Tuzu), HOECHST AG.].

3. **Laktatlı Ringer Solusyonu** [L.R.S., (Her 10 ml.sinde

0.31 gr. Sodyum Laktat, 0.60 gr. Sodyum klorür, 0.03 gr. Potasyum klorür ve 0.02 gr. Kalsiyum klorür ihtiva eder.), BAXTER.].

4. **Ketamin Hidroklorür** [Ketalar, (50mg/ml), PARKE-DAVIS.].

5. **Xylazin** [Rompun Enj., (% 2 sol.), BAYER.].

6. **Total Kalsiyum Test Kiti** [Total Calcium, (Methyl-tymolblue Colorimetric method), CROMATEST.].

Araç Materyali

1. Hayvanların bakımı, kontrolü ve muhafazası için gerekli araçlar.

2. Spektrofotometre Cihazı (Spectronic 21D, MİLTON ROY).

3. Flame Fotometri Cihazı. (EPPENDORF).

4. Folley İdrar Katederi (Balloon Catheter,No:12, SILKOLATEX).

5. İntravenöz İnfüzyon Kanülü (17 G, VENFLON 2).

6. İdrar numunelerinin alınması için plastik idrar torbaları, cam mezürler ve cam numune tüpleri.

7. Rutin laboratuvar malzemeleri ve cam malzemeler.

M E T O T

Anestezi

Uygulamaya başlamadan önce 12 saat aç bırakılan hayvanlar, laboratuvara getirildi. Hayvanlar gerekli şekilde

kontrol altına alındıktan sonra Rompun (1-1,5 ml/10 kg. i.m.) uygulanmasıyla premedikasyona alındı. 5-10 dakika sonra Ketalar (10-15 mg/kg. i.m.) uygulanarak hayvanlar anestezi edildi. Deney süresince gerekli olan durumlarda küçük dozlarda Ketalar (5-10 mg/kg. i.m. veya i.v.) uygulanmasıyla anestezinin devamlılığı sağlandı (4).

Anestezi sağlanan hayvan uygulamaya alınmak üzere deney masasına yan olarak yatırıldı. Ön-arka bacaklardan ve boyundan bağlanarak hayvanın kontrolü sağlandı.

Folley Kateterinin Takılması

Deney masasına yatırılan hayvanda önce antiseptikle vaginal bölgenin temizliği yapıldı. Spekulum yardımıyla vagina dudakları açılarak vaginal boşluk bir ışık kaynağı ile aydınlatıldı.

White ve ark.(104) tarafından kullanılan metot modifiye edilerek laboratuvar şartlarımıza uyarlandı.

Foley kateterinin esnekliğini gidermek için ve üretrada gidişini kolaylaştırmak için kateter deliğine ince tel stile yerleştirildi. Kateter, ucu vazelin ile hafifçe yağlandıktan sonra Orificium urethra externa'dan idrar kesesi içerisine kadar itildi. Tel stile kateter deliğinden çıkarıldı. İdrarın gelişi kontrol edildi. İdrar geldiği anlaşılınca kateter balonu 10-15 ml. distile su ile şişirildi. Kateter balonunun Orificium ürethra interna'yı tam kapatması ve bir örneklik sağlanması için kateter

sabitleşinceye kadar geri çekildi. İdrarın gelip, gelmediği tekrar kontrol edildi. Kateterin başlangıç kısmına idrar torbası takıldı.

İlaç Uygulamaları

Aç bırakılan hayvanlara günün aynı saatlerinde ve her hayvana haftada bir defa olacak şekilde ilaç uygulaması yapıldı. İlaç uygulamalarında Brater (15), Chennavasın ve ark.(18), Bilgili ve Özkazanç (10)' ın kullanmış oldukları metotlar esas alındı.

Foley kateterinin takılmasından sonra hayvanlar 10 dakika kendi haline bırakılarak idrar kesesinde birikmiş olan idrarın boşalması ve bir örnekliğin oluşması sağlandı. Daha sonra 30 dakikalık kontrol zamanı (-30 - 0 dk.) başlatıldı.

Kontrol zamanının bitmesiyle derhal ilaç uygulamasına geçildi. Tüm ilaç uygulamaları ön veya arka bacak venasına yerleştirilen i.v. infüzyon kanülü ile yapıldı. İlaç uygulaması yapıldıktan sonra 0-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-80, 80-100 ve 100-120'nci dakikalardaki zaman aralıklarında idrar biriktirildi.

Toplanan idrar numunelerinin hacimleri kaydedildi. Analizler için numune idrar 10 ml.lik cam tüplere alındı ve tüplerin ağızları parafilm ile kapatıldı. Bu numuneler analiz işlemleri yapılıncaya kadar buzdolabında muhafaza edildi.

Uygulama Şekilleri

Köpeklere aşağıda açıklandığı şekilde ilaç uygulamaları yapıldı.

U. No UYGULAMANIN ŞEKLİ*

1. 0.5 mg/kg. Furosemid (n=7)
2. 1 mg/kg. Furosemid (n=7)
3. 0.5 mg/kg. Furosemid + 25 mg/kg. A.S.A. (n=7)
4. 1 mg/kg. Furosemid + 25 mg/kg. A.S.A. (n=7)
5. 0.5 mg/kg. Furosemid + L.R.S. (n=8)
6. 1 mg/kg. Furosemid + L.R.S. (n=8)
7. 0.5 mg/kg Furosemid + L.R.S. + 25 mg/kg A.S.A.(n=7)
8. 1 mg/kg. Furosemid + L.R.S + 25 mg/kg A.S.A.(n=7)
9. 25 mg/kg. A.S.A. + L.R.S. (n=7)

Alınan idrar numunelerinde sodyum ve potasyum flame fotometri cihazı ile, kalsiyum Cromatest Total Calcium kiti kullanılarak spektrofotometri cihazı ile ve klorür tayini ise titrasyon metodu ile yapıldı.

*Tablo ve Şekillerde karışıklığa sebep olmamak amacıyla uygulama şekli yerine sadece uygulama numarası verilerek gerekli bilgiler sunulmuştur.

B U L G U L A R

Materyal ve metot bölümünde anlatıldığı şekilde yapılan uygulamalardan önce L.R.S. verilen ve verilmeyen köpeklerden 30 dk.lık kontrol zamanında alınan idrar numunelerinin analiz edilmesiyle elde edilen bulgular tablo 1 ve şekil 2'de sunulmuştur. Normal idrar atılımı 1.53 ml/dk iken, L.R.S. verilenlerde 2.72 ml/dk. olarak tespit edilmiştir. Normal idrarda Na, Cl, K ve Ca değerleri sırasıyla; 32.28 meq/L., 43.03 meq/L., 19.82 meq/L., ve 1.77 mg/dl. olarak belirlenmiştir. L.R.S. verilen uygulamalarda ise bu değerler sırasıyla; 40.16 meq/L., 53.94 meq/L., 24.62 meq/L. ve 1.91 mg/dl. olarak tespit edilmiştir.

İdrar, Na, Cl, K ve Ca ortalamaları tablo 2, şekil 3, 4, 5, 6 ve 7'de sunulmuştur. Furosemid 0.5 mg/kg dozunda verildiğinde 1 nolu uygulamada idrar, Na, Cl, K ve Ca ortalama değerleri sırasıyla; 3.57 ml/dk., 70.01 meq/L., 103.55 meq/L., 15.59 meq/L. ve 5.02 mg/dl. olmuştur. 1 mg/kg dozunda furosemid verildiğinde 2 nolu uygulamada ise idrar, Na, Cl, K ve Ca ortalama değerlerinin sırasıyla; 5.33 ml/dk., 81.29 meq/L., 127.93 meq/L., 18.10 meq/L. ve 5.56 mg/dl. olduğu görülmektedir. L.R.S. ile birlikte 0.5 mg/kg dozunda furosemid verildiğinde 5 nolu uygulamada idrar, Na, Cl, K ve Ca ortalama değerleri sırasıyla; 4.91 ml/dk., 92.72 meq/L., 119.19 meq/L., 16.94 meq/L. ve 6.19 mg/dl. olmuştur. L.R.S. ile birlikte 1 mg/kg dozunda furosemid verildiğinde 6 nolu uygulamada idrar, Na, Cl, K ve Ca ortalama değerlerinin sırasıyla; 6.33 ml/dk.,

104.22 meq/L., 129.60 meq/L., 16.06 meq/L. ve 6.52 mg/dl. olduğu görülmektedir.

Tablo ve şekiller incelendiğinde furosemid ile birlikte A.S.A.'nın verildiği 3, 4, 7, 8 nolu ve yalnız A.S.A. verilen 9 nolu uygulamalarda idrar, Na, Cl, K ve Ca ortalama değerlerinin kontrol zamanı değerlerine yakın, ancak furosemid verilen 1, 2, 5 ve 6 nolu uygulamalardan düşük olduğu görülmektedir.

Zaman aralıklarına göre idrar atılımına ait elde edilen değerler tablo 3, 4 ve şekil 8, 9, 10 ve 11'de sunulmuştur. Furosemid verilen 1, 2, ve 6 nolu uygulamalarda idrar atılımı 20nci dakikada maksimuma erişmiş ve sırasıyla; 6.47 ml/dk., 9.55 ml/dk. ve 9.25 ml/dk. olmuştur. 5 nolu uygulamada ise 10ncu dakikada maksimum noktaya erişmiş ve 9.01 ml/dk. olmuştur. Daha sonra 1, 2, 5 ve 6 nolu uygulamalarda idrar atılımı devamlı bir azalma göstererek 120nci dakikada sırasıyla; 1.90 ml/dk., 2.81 ml/dk., 3.16 ml/dk. ve 4.48 ml/dk.'ya düşmüştür. Ancak 1 ve 6 nolu uygulamalarda idrar atılımı 50nci dakikada hafif bir yükselme göstererek sırasıyla; 4.67 ml/dk. ve 7.62 ml/dk. olmuştur.

Zaman aralıklarına göre Na atılımına ait elde edilen değerler tablo 5, 6 ve şekil 12, 13, 14 ve 15'te sunulmuştur. Yalnız furosemid verilen 1 ve 2 nolu uygulamalarda Na atılımı 30ncu dakikada maksimuma erişmiş ve sırasıyla; 82.14 meq/L., 93.14 meq/L. olmuştur. Furosemid ile birlikte L.R.S. verilen 5 ve 6 nolu uygulamalarda ise Na atılımı 20nci dakikada sırasıyla; 117.50 meq/L. ve 142.75 meq/L. olarak maksimum noktaya

erişmiştir. Bunun yanısıra Na atılımı 1 ve 2 nolu uygulamalarda 50nci dakikada tekrar yükselme göstererek sırasıyla; 79.71 meq/L. ve 86.85 meq/L. olmuştur. 5 ve 6 nolu uygulamalarda bu yükselme 60nci dakikada görülerek, Na atılımı sırasıyla; 101.62 meq/L., 110.50 meq/L. olmuştur. Daha sonra 1, 2, 5 ve 6 nolu uygulamalarda Na atılımı devamlı bir azalma göstererek 120nci dakikada sırasıyla; 56.85 meq/L., 70.14 meq/L., 62.50 meq/L. ve 89.50 meq/L.'ye düşmüştür.

Zaman aralıklarına göre Cl atılımına ait elde edilen değerler tablo 7, 8 ve şekil 16, 17, 18 ve 19'da sunulmuştur. Yalnız furosemid verilen 1 ve 2 nolu uygulamalarda Cl atılımı 30ncu dakikada maksimuma erişmiş ve sırasıyla; 145.14 meq/L., 154.57 meq/L. olmuştur. Furosemid ile birlikte L.R.S. verilen 5 ve 6 nolu uygulamalarda ise Cl atılımı 20nci dakikada sırasıyla; 169.62 meq/L. ve 155.37 meq/L. olarak maksimum noktaya erişmiştir. Bunun yanısıra Cl atılımı 2, 5 ve 6 nolu uygulamalarda 60nci dakikada hafif bir yükselme göstermiştir. Daha sonra 1, 2, 5 ve 6 nolu uygulamalarda Cl atılımı devamlı bir azalma göstererek 120nci dakikada sırasıyla; 59.42 meq/L., 105.28 meq/L., 93.12 meq/L. ve 101.62 meq/L.'ye düşmüştür.

Zaman aralıklarına göre K atılımına ait elde edilen değerler tablo 9, 10 ve şekil 20, 21, 22 ve 23'te sunulmuştur. Tüm uygulamalarda zaman aralıklarına göre K atılımının kontrol zamanı değerlerinden daha düşük olduğu görülmektedir.

Zaman aralıklarına göre Ca atılımına ait elde edilen değerler tablo 11, 12 ve şekil 24, 25, 26 ve 27'de sunulmuştur.

Yalnız furosemid verilen 1 nolu uygulamada Ca atılımı 80nci dakikada maksimum nokta (6.97 mg/dl.)'ya erişmesine karşın, 2 nolu uygulamada ise 30ncu dakikada maksimum (7.08 mg/dl.) olmuştur. Furosemid ile birlikte L.R.S. verilen 5 ve 6 nolu uygulamalarda ise Ca atılımı 20nci dakikada sırasıyla; 7.80 mg/dl. ve 7.85 mg/dl. olarak maksimum noktaya erişmiştir. Daha sonra 1, 2, 5 ve 6 nolu uygulamalarda Ca atılımı devamlı bir azalma göstererek 120nci dakikada sırasıyla; 6.11 mg/dl., 4.05 mg/dl., 4.05 mg/dl. ve 3.85 mg/dl.'ye düşmüştür.

Uygulamalarda belirlenen idrar atılımı değerleri ile Na, Cl, K ve Ca değerleri arasındaki korelasyon tablo 13 ve uygulamalar arasındaki karşılaştırmalar ise tablo 14'te gösterilmiştir. Furosemid verilen 1 ve 5 nolu uygulamalarda idrar atılımı ile Na değerleri arasında pozitif yönde mükemmel bir ilişki vardır ($P<0,001$). 6 nolu uygulamada ise idrar atılımı ile Na değerleri arasındaki ilişki önemli olmakla beraber daha azdır ($P<0,01$). İdrar atılımı ile Cl değerleri arasında 1 ve 2 nolu uygulamalarda mükemmel yakın ($P<0,001$), 6 nolu uygulamada ise önemli olmakla beraber daha düşük bir korelasyon vardır ($P<0,01$). Tüm uygulamalarda idrar atılımı ile K değerleri arasında önemli bir ilişkinin olmadığı belirlendi. İdrar atılımı ile Ca değerleri arasında ise yalnızca 2 nolu uygulamada önemli ($P<0,01$) bir ilişki tespit edildi.

1 ve 3 nolu uygulamalar arasında idrar atılımı, Cl ve Ca değerleri bakımından çok önemli ($P<0,001$), Na değerleri bakımından ise önemli ($P<0,01$) farklılık belirlendi. 2 nolu

uygulamanın Na, Cl, ve Ca değerlerinin 4 nolu uygulamanın aynı değerlerinden istatıksel açıdan çok önemli ($P<0.001$) ve idrar atılımı değerlerinin ise önemli ($P<0.01$) farklılıklar gösterdiği tespit edildi. 5 ve 7 nolu uygulamalar arasında ise Cl ve Ca değerleri yönünden çok önemli ($P<0,001$), idrar atılımı ve Na değerleri yönünden önemli ($P<0,01$) farklılıklar bulundu. 6 nolu uygulamanın idrar atılımı, Na ve Cl değerlerinin 8 nolu uygulamanın aynı değerlerinden istatıksel açıdan çok önemli ($P<0,001$) ancak Ca değerlerinin ise önemli ($P<0,01$) farklılıklar gösterdiği belirlendi.

KONTROL ZAMANI (-30-0 dk)	İDRAR ATILIMI (ml/dk)	SODYUM (meq/L)	KLORÜR (meq/L)	POTASYUM (meq/L)	KALSİYUM (mg/dl)
NORMAL	1.53±0.16	32.28±1.39	43.03±1.56	19.82±0.82	1.77±0.16
L. R. S.	2.72±0.19	40.16±1.31	53.94±2.77	24.62±1.34	1.91±0.19

Tablo 1 : Kontrol Zamanında Belirlenen İdrar, Na, Cl, K ve Ca Ortalama Değerleri.

UYG NO*:	İDRAR ATILIMI (ml/dk)	SODYUM (meq/L)	KLORÜR (meq/L)	POTASYUM (meq/L)	KALSİYUM (mg/dl)
1 (n=7)	3.57±0.44	70.01±3.19	103.55±9.54	15.59±0.72	5.02±0.35
2 (n=7)	5.33±0.66	81.29±2.63	127.93±6.80	18.10±0.66	5.56±0.31
3 (n=7)	1.76±0.06	54.66±1.73	56.31±2.62	16.75±0.71	2.18±0.12
4 (n=7)	2.51±0.27	58.99±1.78	72.78±5.33	13.09±0.49	3.18±0.29
5 (n=8)	4.91±0.61	92.72±6.52	119.19±8.16	16.94±0.56	6.19±0.41
6 (n=8)	6.33±0.46	104.22±6.94	129.60±6.68	16.06±1.21	6.52±0.38
7 (n=7)	2.55±0.29	61.48±5.21	81.15±4.60	17.14±0.44	4.10±0.26
8 (n=7)	3.09±0.27	67.18±1.57	83.99±2.94	17.36±0.53	5.07±0.28
9 (n=7)	2.99±0.12	49.61±2.02	48.66±2.29	12.23±0.83	1.92±0.98

Tablo 2 : Uygulamalardaki*120 dk.lık İdrar, Na, Cl, K ve Ca Ortalama Değerleri.

(*) Uygulama Şekli için Şif. 22'ye Bakınız.

ZAMAN ARALIKLARI (dk)	UYGULAMA NO*			
	1 (n=7)	2 (n=7)	3 (n=7)	4 (n=7)
0 - 10	5.30±1.13	7.71±0.71	2.08±0.23	4.60±0.38
10 - 20	6.47±1.02	9.55±0.95	1.98±0.32	3.72±0.47
20 - 30	5.07±1.27	7.88±1.24	1.94±0.35	2.85±0.33
30 - 40	3.92±0.69	6.94±0.76	1.78±0.48	2.62±0.38
40 - 50	4.67±1.13	6.15±0.89	1.82±0.46	2.82±0.60
50 - 60	3.72±0.54	5.60±0.81	1.42±0.31	2.87±0.37
60 - 80	3.01±0.39	4.01±0.57	1.44±0.22	2.25±0.27
80 - 100	1.98±0.11	3.25±0.51	1.71±0.20	1.68±0.27
100 - 120	1.90±0.19	2.81±0.42	1.92±0.13	1.41±0.37

Tablo 3 : Zaman Aralıklarına Göre 1, 2, 3 ve 4 Nolu Uygulamalarda* İdrar Atılımı Değerleri (ml/dk).

(* Uygulama Şekli İçin Shf. 22'ye Bakınız.

ZAMAN ARALIKLARI (dk)	UYGULAMA					NO*
	5 (n=8)	6 (n=8)	7 (n=7)	8 (n=7)	9 (n=7)	
0 - 10	9.01±1.60	8.38±0.59	4.71±0.43	4.35±0.60	3.14±0.55	
10 - 20	8.43±1.15	9.25±0.76	4.18±0.47	4.50±0.43	3.31±0.68	
20 - 30	7.00±1.47	8.05±1.35	3.18±0.55	4.40±0.55	3.37±0.64	
30 - 40	5.83±1.04	6.28±0.96	2.88±0.64	3.37±0.73	3.68±0.64	
40 - 50	4.48±0.65	7.62±1.55	2.58±0.65	3.37±0.58	3.60±0.65	
50 - 60	3.95±0.47	6.11±0.51	2.17±0.53	3.11±0.37	2.95±0.28	
60 - 80	3.41±0.43	5.78±0.81	2.00±0.49	2.87±0.44	2.87±0.29	
80 - 100	3.57±0.42	4.91±0.46	1.90±0.42	2.31±0.21	2.71±0.31	
100 -120	3.16±0.58	4.48±0.52	1.57±0.29	1.82±0.13	2.34±0.38	

Tablo 4 : Zaman Aralıklarına Göre L.R.S. Verilen 5, 6, 7, 8 ve 9 Nolu Uygulamalarda* İdrar Atılımı Değerleri (ml/dk).

(* Uygulama Şekli İçin Shf. 22'ye Bakınız.

ZAMAN ARALIKLARI (dk)	UYGULAMA NO *			
	1 (n=7)	2 (n=7)	3 (n=7)	4 (n=7)
0 - 10	75.14±5.16	75.85±1.75	59.42±2.32	65.57±3.69
10 - 20	74.85±7.74	88.57±3.98	62.00±1.81	67.00±2.50
20 - 30	82.14±6.43	93.14±4.36	59.57±2.85	61.14±1.43
30 - 40	69.00±6.49	82.57±3.77	57.14±2.07	61.28±2.10
40 - 50	79.71±5.81	86.85±4.39	49.42±3.41	50.42±3.19
50 - 60	73.57±4.81	70.42±5.08	49.85±2.76	56.57±2.81
60 - 80	63.42±2.52	82.00±6.42	53.00±1.41	55.85±4.28
80 - 100	55.42±3.93	82.14±4.63	54.42±2.97	58.85±4.25
100 - 120	56.85±2.40	70.14±5.99	47.14±3.14	54.28±2.64

Tablo 5 : Zaman Aralıklarına Göre 1, 2, 3, ve 4 Nolu Uygulamalarda* İdrar Örneklerinde Na Değerleri (meq/L).

(* Uygulama Şekli İçin Shf. 22'ye Bakınız.

ZAMAN ARALIKLARI (dk)	UYGULAMA NO*				
	5 (n=8)	6 (n=8)	7 (n=7)	8 (n=7)	9 (n=7)
0 - 10	107.25±4.79	102.62± 3.32	80.57±4.08	68.28±5.26	49.00±2.96
10 - 20	117.50±2.48	142.75±11.16	85.71±4.21	76.42±4.55	46.42±3.71
20 - 30	115.12±5.61	132.75±10.34	70.42±4.62	70.42±7.59	44.85±2.35
30 - 40	94.75±3.61	96.37± 4.28	60.14±3.73	61.42±4.28	44.42±3.79
40 - 50	85.75±4.07	91.87± 4.29	59.57±3.27	63.57±5.45	42.57±2.74
50 - 60	101.62±4.07	110.50± 8.58	60.42±4.68	64.14±5.83	51.00±3.69
60 - 80	80.62±2.33	82.75± 3.12	55.57±8.03	70.57±5.27	51.42±4.11
80 - 100	69.37±3.31	88.87± 5.35	42.42±4.09	66.57±4.33	55.00±4.03
100 - 120	62.50±5.76	89.50± 3.71	38.57±1.99	63.28±8.02	61.85±3.88

Tablo 6 :Zaman Aralıklarına Göre L.R.S. Verilen 5, 6, 7, 8 ve 9 Nolu Uygulamalarda* İdrar Örneklerinde Na Değerleri (meq/L).

(* Uygulama Şekli İçin Shf. 22'ye Bakınız.

ZAMAN ARALIKLARI (dk)	UYGULAMA NO*			
	1 (n=7)	2 (n=7)	3 (n=7)	4 (n=7)
0 - 10	112.57±15.15	145.00±5.00	56.71±4.58	88.28±4.69
10 - 20	131.42± 8.20	152.28±7.05	66.42±3.71	85.71±2.03
20 - 30	145.14± 7.34	154.57±6.91	60.14±3.39	87.14±3.26
30 - 40	129.42± 7.98	132.28±3.58	63.57±2.13	85.71±3.53
40 - 50	104.28± 4.78	125.42±5.44	60.00±4.25	83.42±4.71
50 - 60	90.28± 8.27	129.28±4.73	54.28±3.04	60.57±4.29
60 - 80	84.00±4.93	106.71±3.24	56.00±2.51	58.57±3.17
80 - 100	75.42± 4.75	100.57±3.19	49.57±2.08	55.42±3.29
100 - 120	59.42± 3.74	105.28±6.29	40.14±2.35	50.28±3.66

Tablo 7 : Zaman Aralıklarına Göre 1, 2, 3 ve 4 Nolu Uygulamalarda* İdrar Örneklerinde Cl Değerleri (meq/L).

(*) Uygulama Şekli İçin Shf. 22'ye Bakınız.

ZAMAN ARALIKLARI (dk)	UYGULAMA NO*				
	5 (n=8)	6 (n=8)	7 (n=7)	8 (n=7)	9 (n=7)
0 - 10	107.00±10.47	136.62±15.15	86.42±4.08	84.28±5.69	37.42±1.28
10 - 20	169.62± 7.88	155.37± 9.59	97.00±5.53	91.28±1.94	53.14±6.15
20 - 30	142.25± 9.28	153.87± 7.85	94.00±2.56	94.14±6.31	63.14±7.83
30 - 40	118.50± 7.80	133.37± 2.69	93.00±3.01	85.42±4.77	48.85±1.84
40 - 50	118.00± 5.20	119.12± 2.05	85.14±4.77	88.42±2.86	47.71±2.44
50 - 60	126.37± 6.78	144.87± 7.58	75.14±1.94	82.14±5.78	46.28±2.44
60 - 80	102.50± 2.53	116.50± 3.28	75.57±2.40	87.42±4.35	45.71±1.87
80 - 100	95.37± 2.01	105.12± 3.14	70.14±3.63	79.00±3.43	49.42±2.33
100 - 120	93.12± 3.94	101.62± 5.94	54.00±3.92	63.85±3.10	46.28±3.00

Tablo 8 : Zaman Aralıklarına Göre L.R.S. Verilen 5, 6, 7, 8 ve 9 Nolu Uygulamalarda* İdrar Örneklerinde Cl Değerleri (meq/L).

(*) Uygulama Şekli İçin Shf. 22'ye Bakınız.

ZAMAN ARALIKLARI (dk)	UYGULAMA NO*			
	1 (n=7)	2 (n=7)	3 (n=7)	4 (n=7)
0 - 10	17.42±2.37	19.85±1.66	16.85±1.94	15.85±0.70
10 - 20	18.00±2.72	20.42±2.23	15.57±2.08	14.14±0.50
20 - 30	17.42±1.52	18.42±1.52	16.00±2.39	12.71±1.12
30 - 40	12.14±1.01	15.42±1.30	19.28±2.09	12.57±1.60
40 - 50	13.14±1.05	15.14±1.07	15.28±1.89	11.14±0.76
50 - 60	17.71±1.76	16.28±0.56	14.00±2.49	11.71±1.14
60 - 80	14.00±2.13	19.00±0.43	18.28±2.24	11.85±0.88
80 - 100	14.71±1.79	18.57±1.02	20.42±2.01	13.71±1.49
100 - 120	15.85±2.19	19.85±1.10	15.14±1.63	14.14±1.05

Tablo 9 : Zaman Aralıklarına göre 1, 2, 3 ve 4 Nolu Uygulamalarda* İdrar Örneklerinde K Değerleri (meq/L).

(*) Uygulama Şekli İçin Shf. 22'ye Bakınız.

ZAMAN ARALIKLARI (dk)	UYGULAMA NO *				
	5 (n=8)	6 (n=8)	7 (n=7)	8 (n=7)	9 (n=7)
0 - 10	18.00±3.08	16.12±1.66	17.71±1.14	16.28±2.36	17.85±1.55
10 - 20	19.75±2.75	23.37±2.53	18.00±0.48	17.57±2.68	11.14±1.14
20 - 30	18.00±1.26	18.62±1.59	18.28±0.52	14.71±1.44	11.00±0.92
30 - 40	15.75±1.13	13.87±0.97	18.00±1.30	16.28±1.26	10.71±1.49
40 - 50	13.75±1.44	12.62±1.16	16.57±0.99	17.85±2.44	10.85±1.16
50 - 60	17.25±1.66	15.62±2.02	16.85±1.50	19.00±3.27	9.71±0.60
60 - 80	16.00±2.00	11.12±1.24	18.57±2.34	19.28±2.20	11.85±0.59
80 - 100	16.75±2.70	15.12±2.35	15.71±1.10	16.14±1.22	12.57±0.75
100 - 120	17.25±3.35	18.12±2.86	14.57±1.13	19.14±1.68	14.42±1.52

Tablo 10 : Zaman Aralıklarına Göre L.R.S. Verilen 5, 6, 7, 8, 9 Nolu Uygulamalarda* İdrar Örneklerinde K Değerleri (meq/L).
(*) Uygulama Şekli İçin Shf. 22'ye Bakınız.

ZAMAN ARALIKLARI (dk)	UYGULAMA NO *			
	1 (n=7)	2 (n=7)	3 (n=7)	4 (n=7)
0 - 10	3.71±0.84	6.11±0.75	2.28±0.32	3.54±0.38
10 - 20	3.82±0.75	5.94±0.44	2.00±0.36	3.65±0.30
20 - 30	4.28±1.08	7.08±0.53	2.62±0.46	3.77±0.45
30 - 40	4.91±0.65	6.51±0.38	2.51±0.48	4.00±0.33
40 - 50	5.60±1.13	5.48±0.60	2.40±0.49	3.88±0.35
50 - 60	5.00±0.71	5.02±0.54	2.34±0.56	3.34±0.34
60 - 80	6.97±1.80	5.02±0.52	2.11±0.57	3.08±0.61
80 - 100	4.85±0.95	4.91±0.53	1.94±0.38	1.65±0.22
100 - 120	6.11±1.61	4.05±0.45	1.42±0.22	1.77±0.34

Tablo 11 : Zaman Aralıklarına Göre 1, 2, 3 ve 4 Nolu Uygulamalarda* İdrar Örneklerinde Ca Değerleri (mg/dl).

(*) Uygulama Şekli İçin Sht 22'ye Bakınız.

ZAMAN ARALIKLARI (dk)	UYGULAMA NO*				
	5 (n=8)	6 (n=8)	7 (n=7)	8 (n=7)	9 (n=7)
0 - 10	6.07±1.55	6.72±0.61	3.88±0.57	3.54±0.56	1.82±0.51
10 - 20	7.80±1.67	7.85±0.72	5.71±0.65	5.82±0.69	1.77±0.64
20 - 30	6.85±1.18	7.02±1.15	4.40±0.57	5.71±0.98	1.77±0.77
30 - 40	7.40±0.93	7.42±0.60	4.91±0.82	5.94±0.84	2.28±0.74
40 - 50	6.80±1.18	6.40±0.55	4.11±0.46	5.65±0.62	1.71±0.49
50 - 60	5.65±1.15	6.87±0.64	3.54±0.62	5.65±0.99	2.22±0.53
60 - 80	6.50±1.14	6.65±1.40	3.82±0.79	4.57±0.57	2.22±0.73
80 - 100	4.65±0.52	5.90±1.51	3.48±0.88	4.40±0.55	2.11±0.77
100 - 120	4.05±0.70	3.85±0.38	3.08±0.91	4.40±0.78	1.42±0.59

Tablo 12 : Zaman Aralıklarına Göre L.R.S. Verilen 5, 6, 7, 8 ve 9 Nolu Uygulamalarda* İdrar Örneklerinde Ca Değerleri (mg/dl).
 (*) Uygulama Şekli İçin Shf 22'ye Bakınız.

KARŞILAŞTIRILAN
DEĞERLER

(r)

U Y G U L A M A N O (*)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
İdrar Atılımı - Na	0.85***	0.53	0.49	0.65*	0.83***	0.74**	0.93***	0.58	-0.98**
İdrar Atılımı - Cl	0.84***	0.96***	0.13	0.77**	0.62	0.79**	0.75**	0.81**	0.28
İdrar Atılımı - K	0.41	0.03	-0.10	0.38	0.58	0.46	0.56	-0.53	-0.37
İdrar Atılımı - Ca	-0.68*	0.82**	-0.07	0.69*	0.60	0.71*	0.63*	0.29	0.21

*P<0.05 , **P<0.01 , ***P<0.001 .

Tablo 13 : İstatiksel Olarak Elde Edilen Sonuçlara Göre İdrar Atılımı ile Na, Cl, K ve Ca Değerleri Arasındaki Korelasyonlar ve Önem Dereceleri.

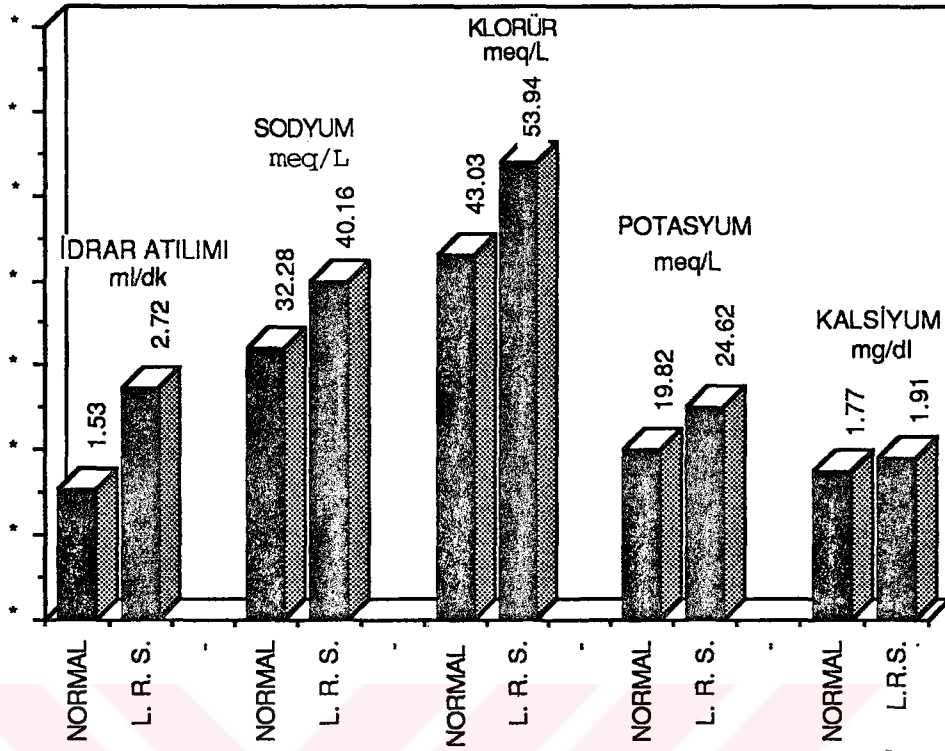
(*) Uygulama Şekli İçin Shf. 22'ye Bakınız.

KARŞILAŞTIRILAN UYGULAMA NO(*)		(t)			
↓ ↓ ↓ ↓ ↓	İDRAR ATILIMI	SODYUM	KLORÜR	KALSİYUM	
1 - 3	4.27***	4.22**	4.77***	7.59***	
2 - 4	3.90**	7.01***	6.38***	5.57***	
5 - 7	3.18**	3.74**	4.06***	4.26***	
6 - 8	5.42***	5.20***	6.25***	3.02**	

*P<0.05 , **P<0.01 , ***P<0.001 .

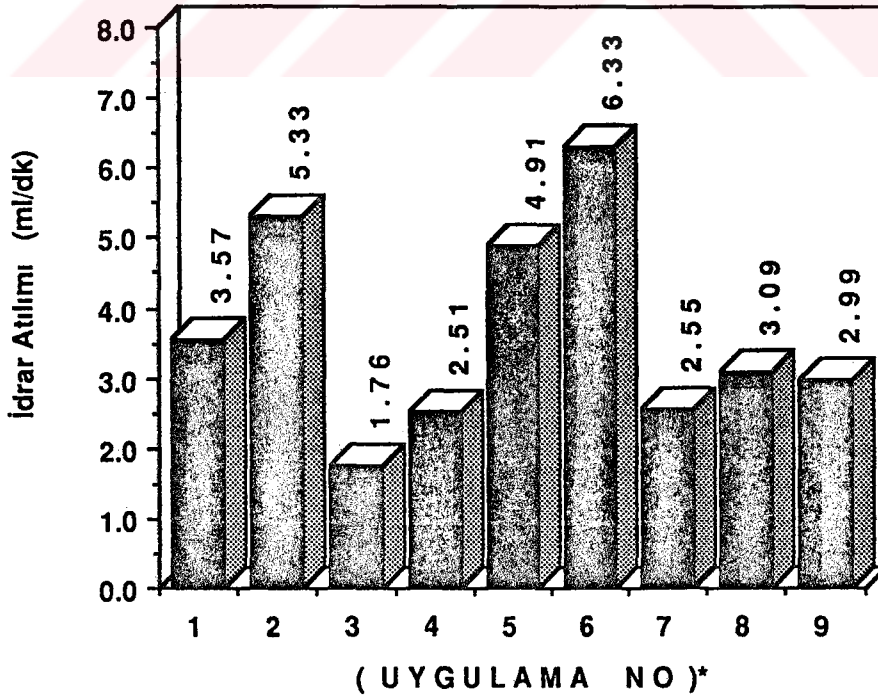
Tablo 14 : İstatiksel Olarak Elde Edilen Sonuçlara Göre Uygulamaların Karşılaştırmaları ve Önem Dereceleeri.

(*) Uygulama Şekli İçin Shf 22'ye Bakınız.



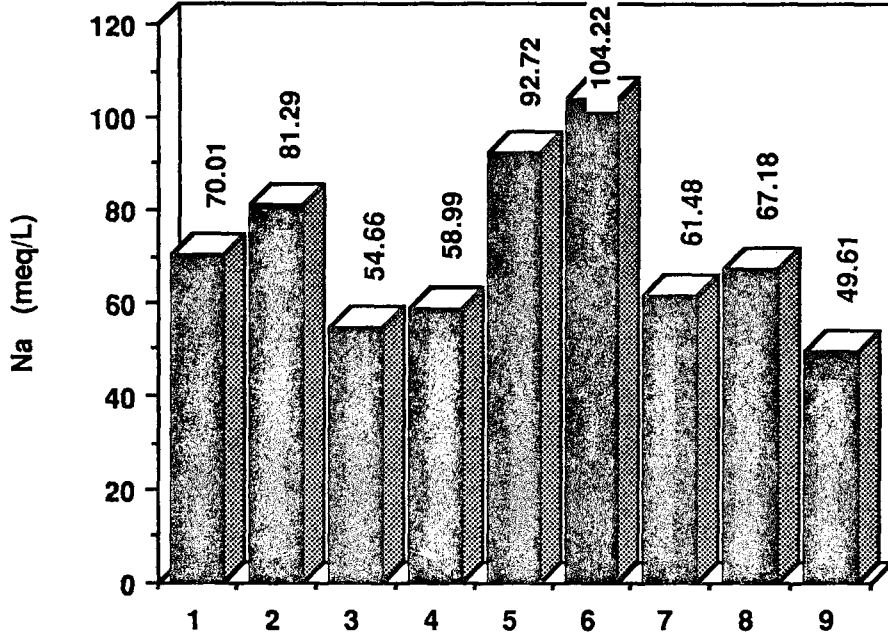
Şekil 2 : Kontrol Zamanında* Belirlenen İdrar, Na, Cl, K ve Ca Ortalama Değerleri.

* Kontrol Zamanı : (-30-0) dk.



Şekil 3 : Uygulamalardaki 120 dk.lık İdrar Atılımı Ortalama Değerleri.

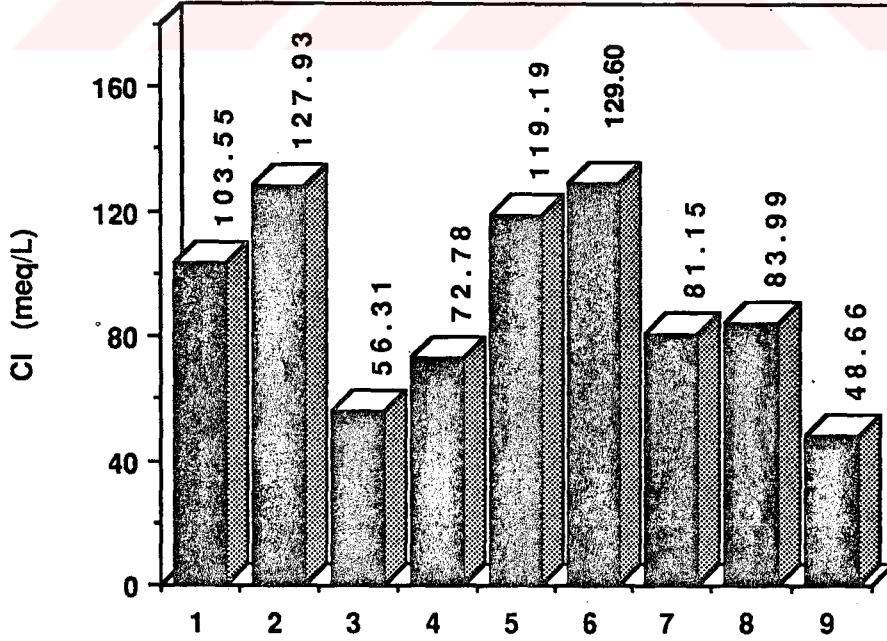
* Uygulama Şekli İçin Şif. 22'ye Bakınız.



(UYGULAMA NO)*

Şekil 4 : Uygulamalardaki 120 dk.lık İdrar Sodyum (Na) Ortalama Değerleri.

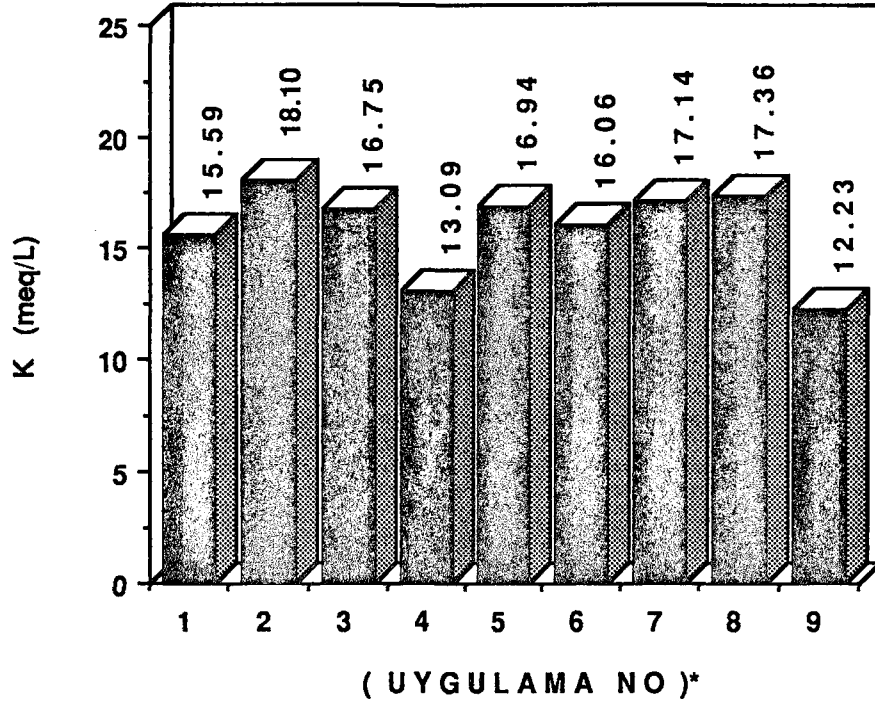
*Uygulama Şekli İçin Shf. 22'ye Bakınız.



(UYGULAMA NO)*

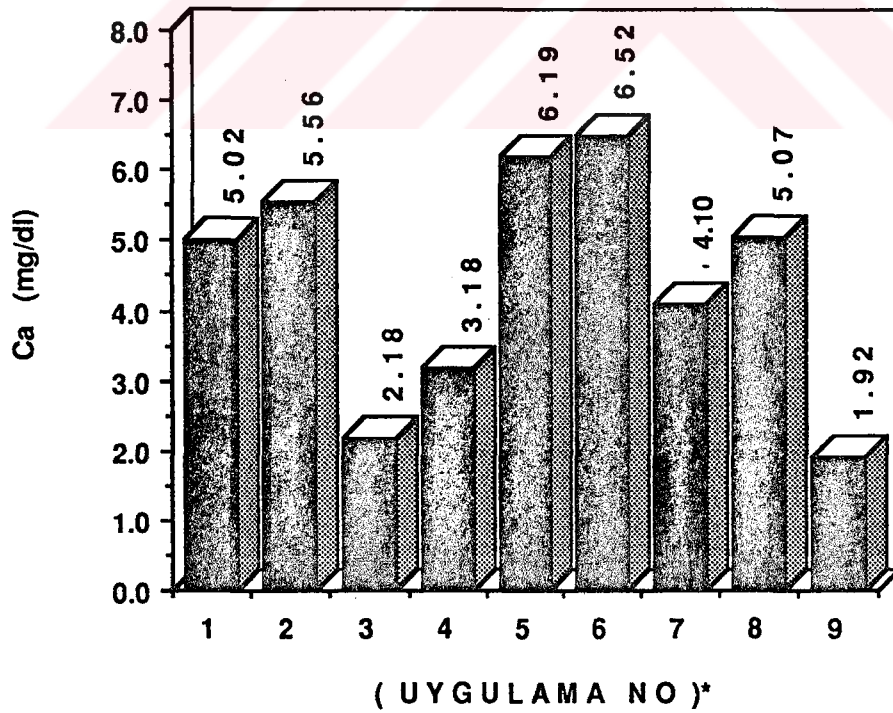
Şekil 5 : Uygulamalardaki 120 dk.lık İdrar Klorür (Cl) Ortalama Değerleri.

*Uygulama Şekli İçin Shf. 22'ye Bakınız.



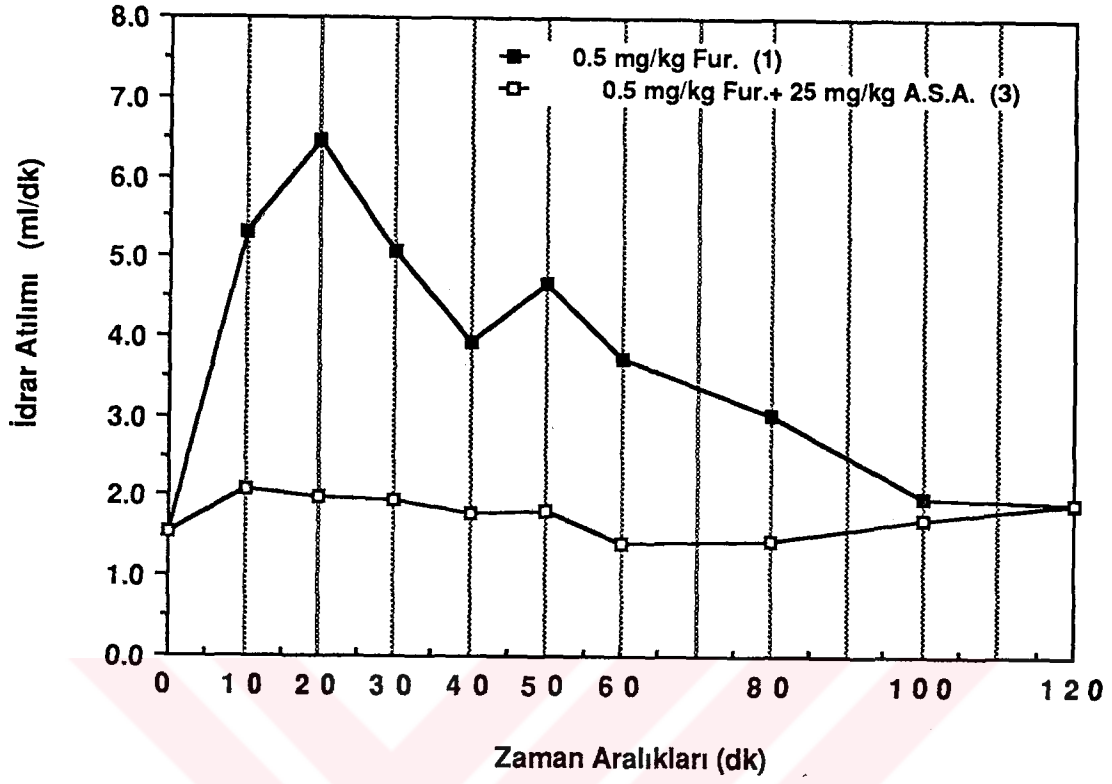
Şekil 6 : Uygulamalardaki 120 dk.lık İdrar Potasyum (K) Ortalama Değerleri.

*Uygulama Şekli İçin Shf. 22'ye Bakınız.

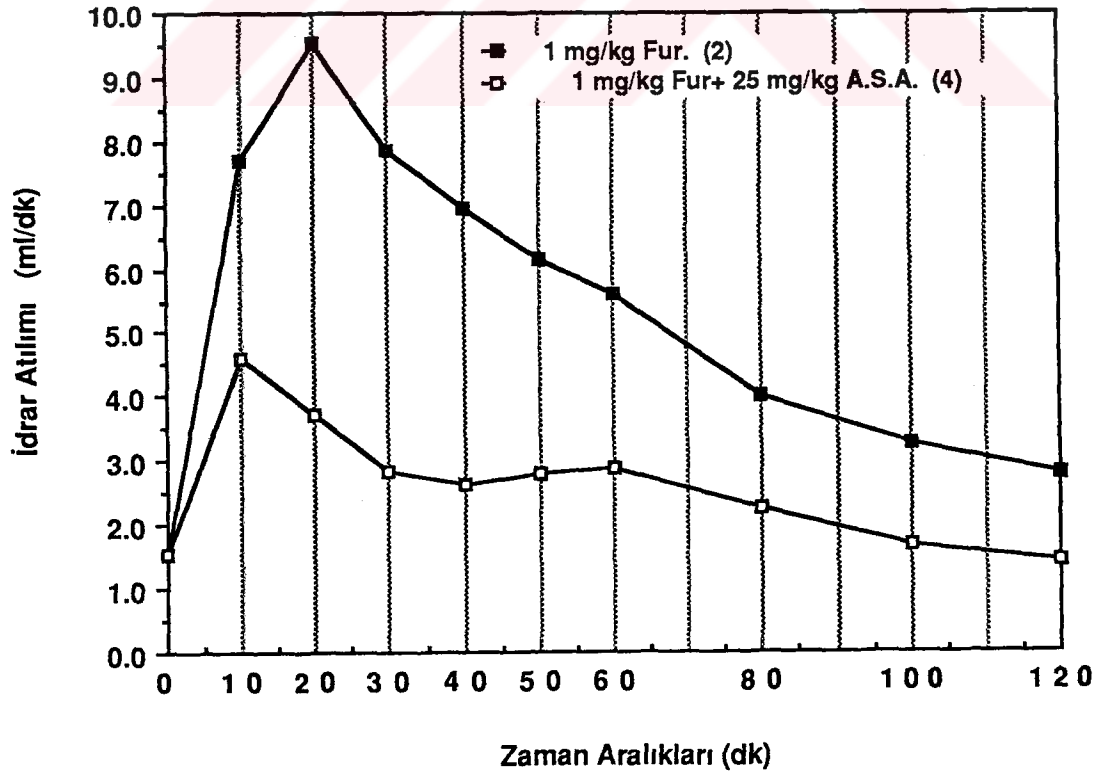


Şekil 7 :Uygulamalardaki 120 dk.lık İdrar Kalsiyum (Ca) Ortalama Değerleri.

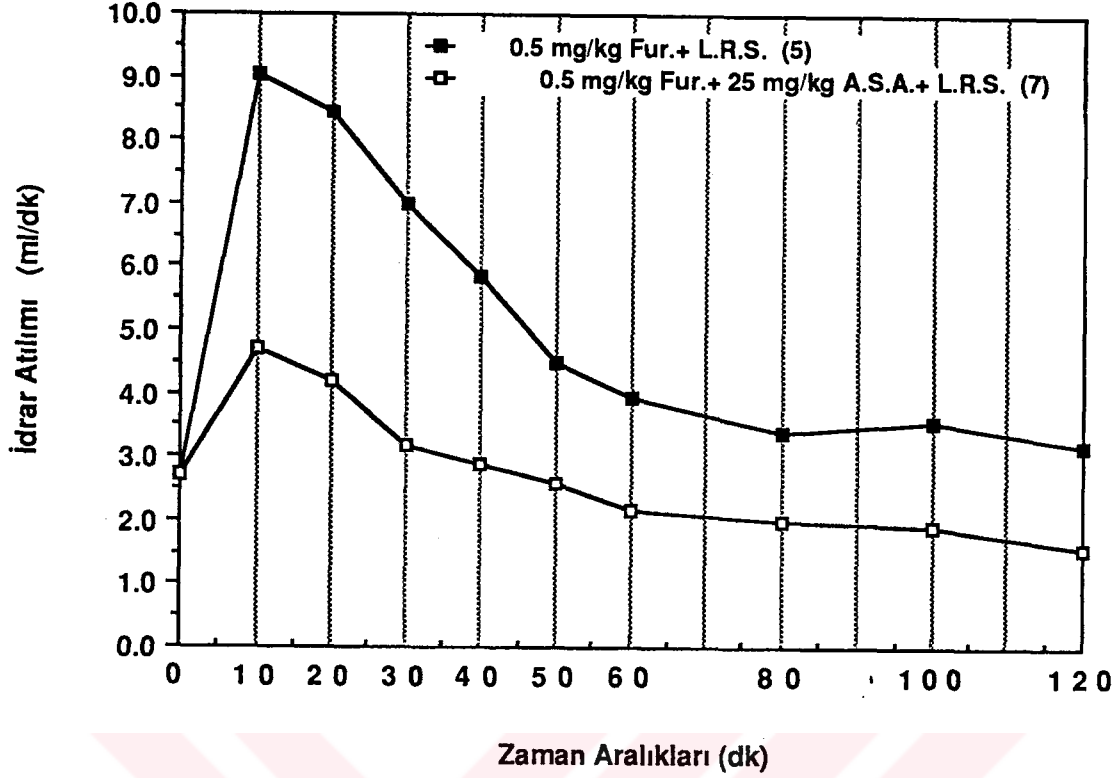
*Uygulama Şekli İçin Shf. 22'ye Bakınız.



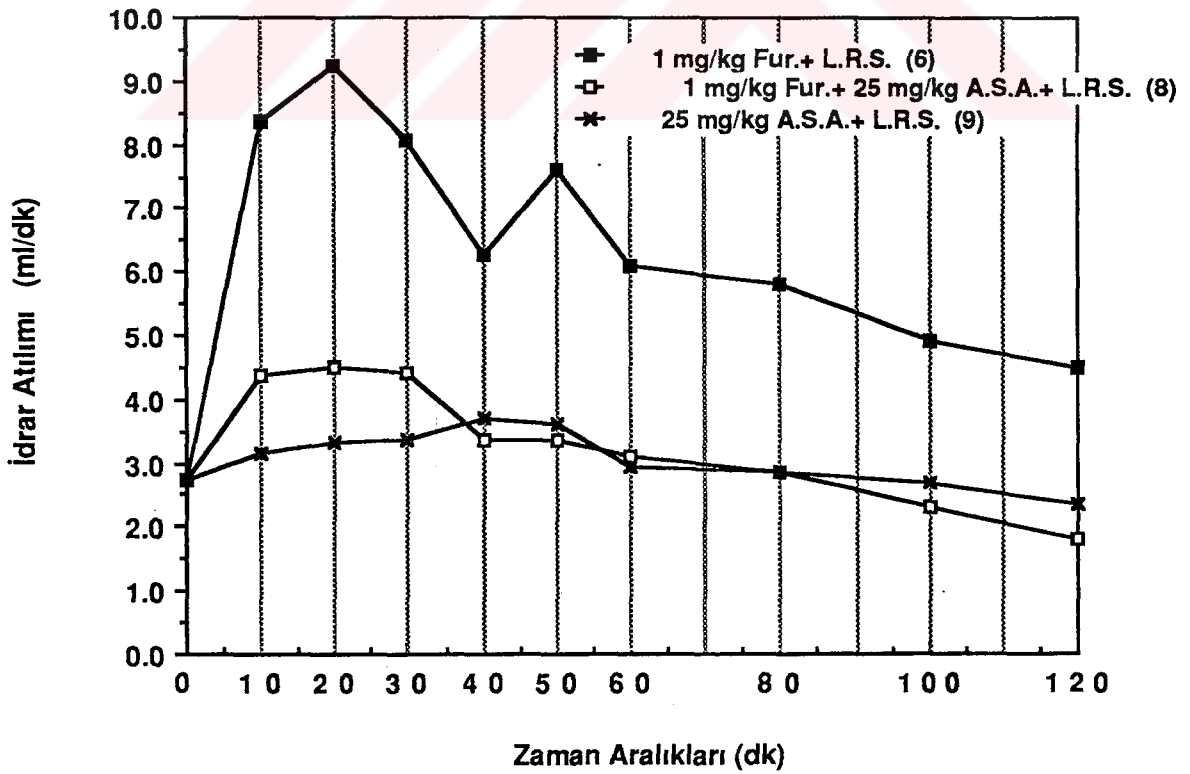
Şekil 8 : Zaman Aralıklarına Göre 1 ve 3 Nolu Uygulamalardaki İdrar Atılımı Değerleri.



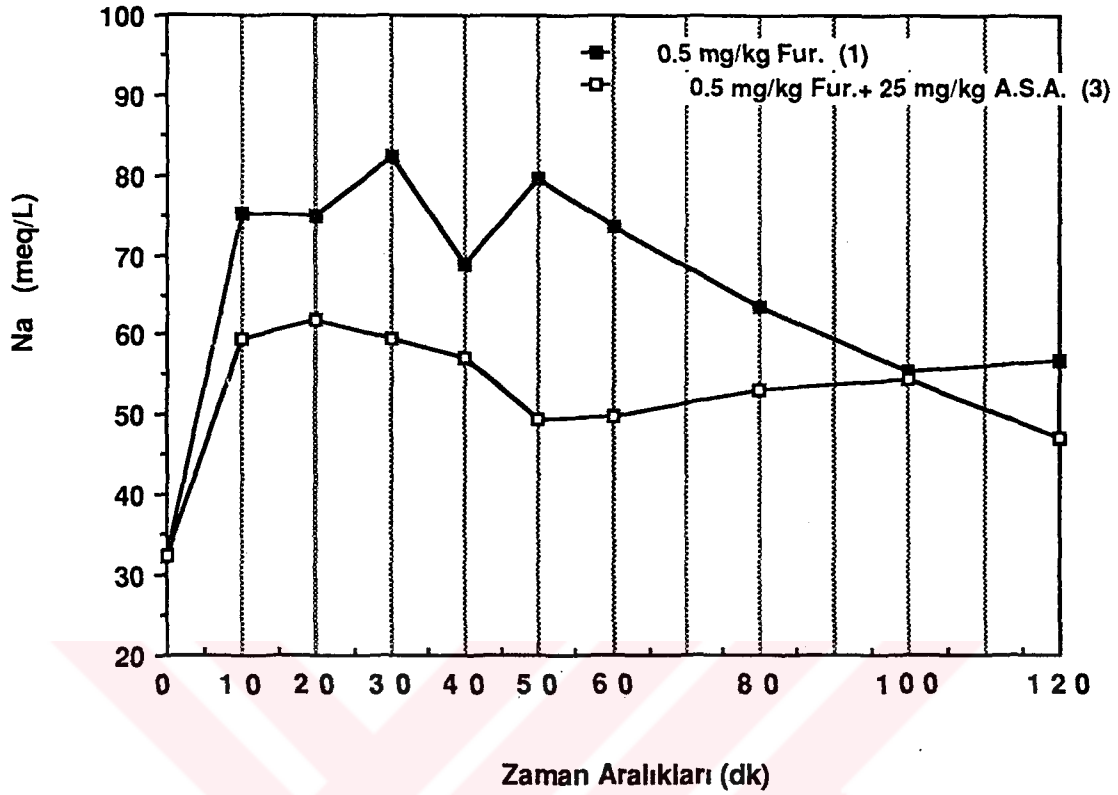
Şekil 9 : Zaman Aralıklarına Göre 2 ve 4 Nolu Uygulamalardaki İdrar Atılımı Değerleri.



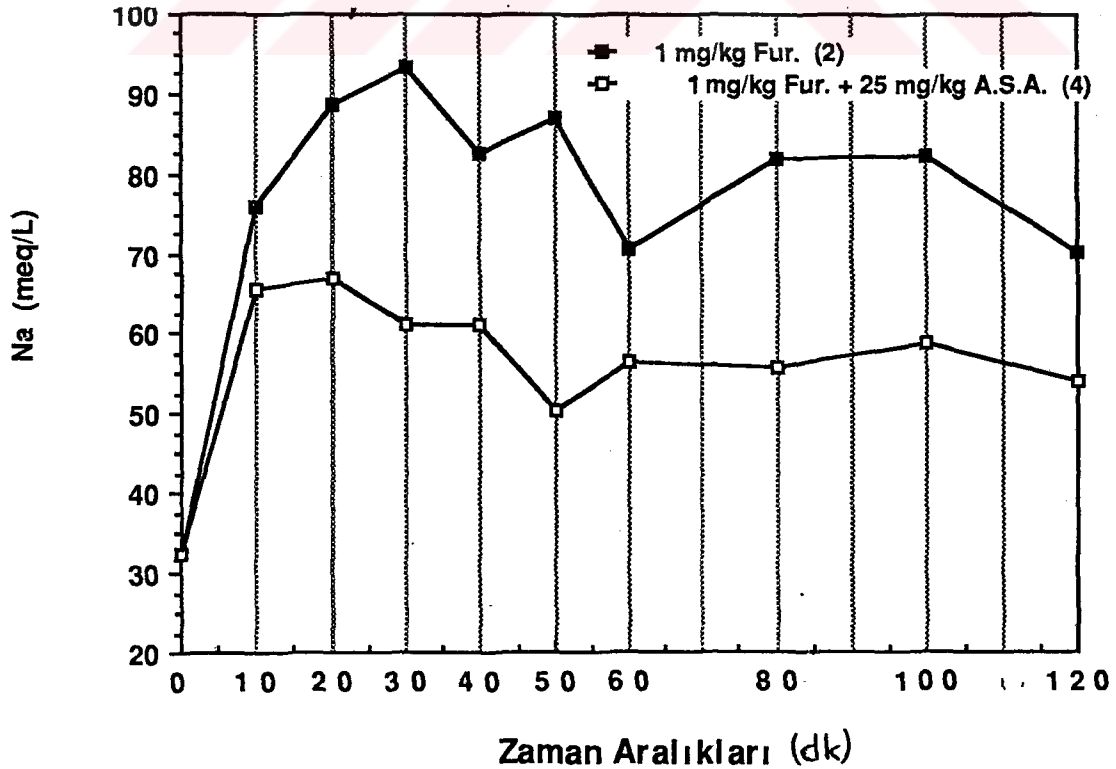
Şekil 10 : Zaman Aralıklarına Göre 5 ve 7 Nolu Uygulamalardaki İdrar Atılımı Değerleri.



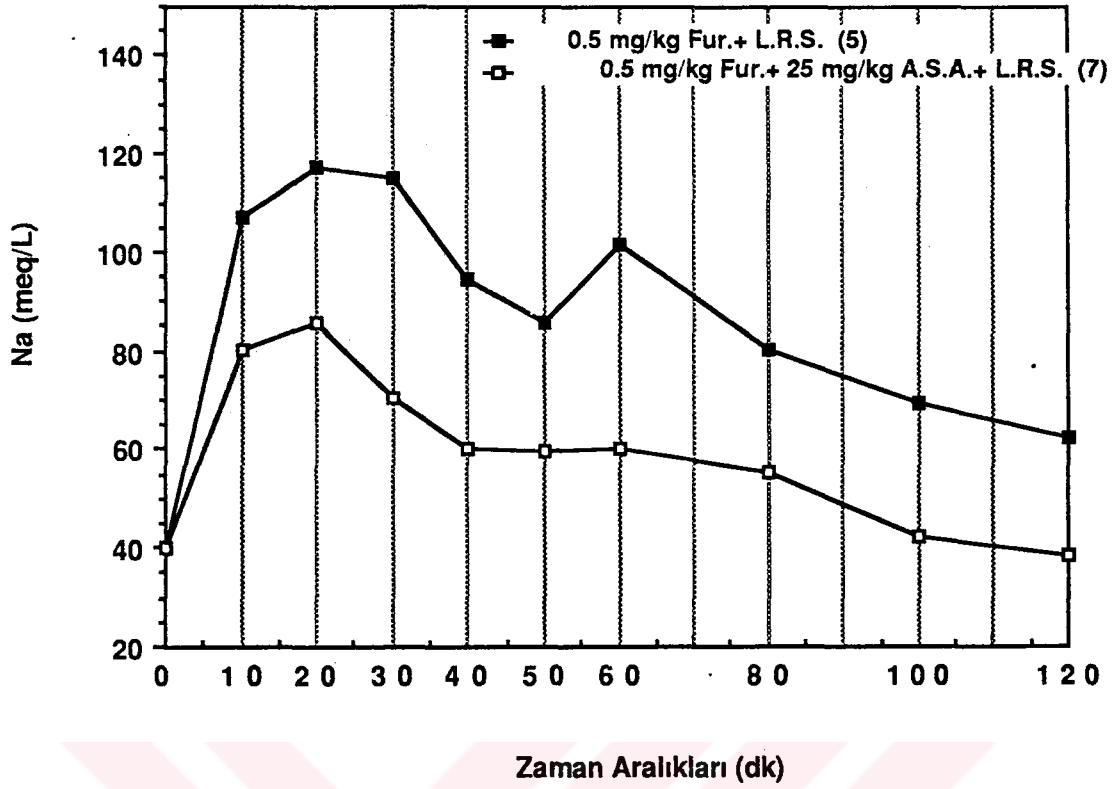
Şekil 11 : Zaman Aralıklarına Göre 6, 8 ve 9 Nolu Uygulamalardaki İdrar Atılımı Değerleri.



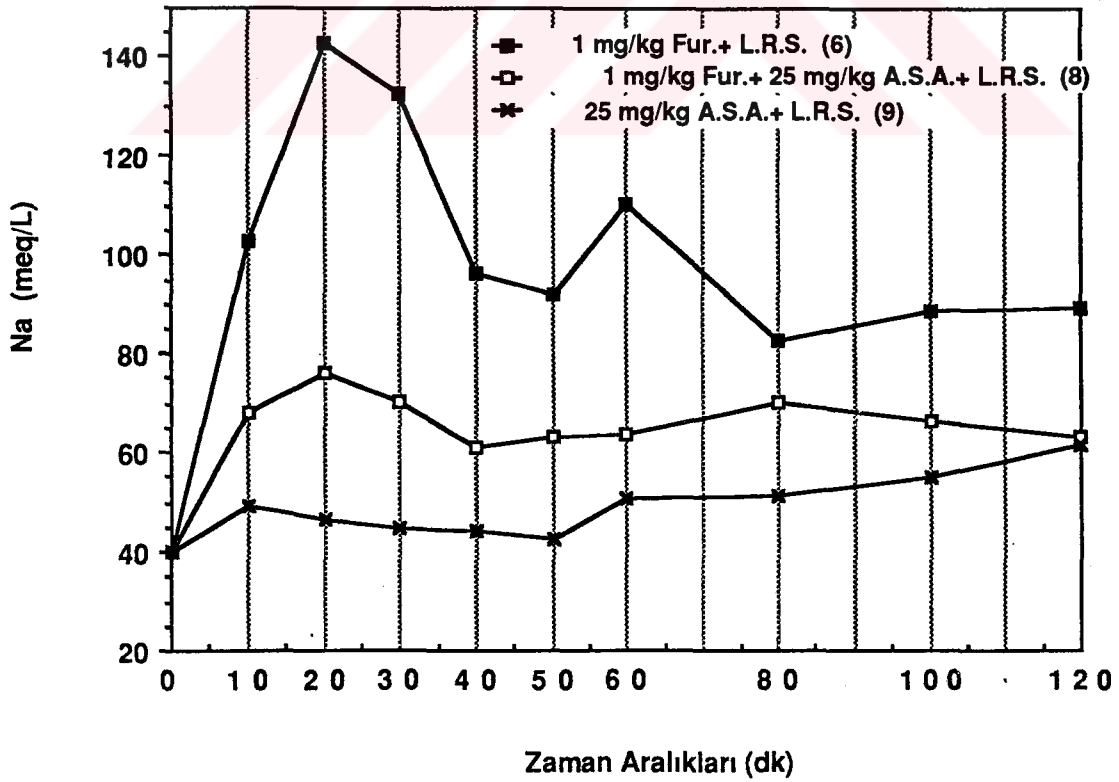
Şekil 12 : Zaman Aralıklarına Göre 1 ve 3 Nolu Uygulamalardaki İdrar Sodyum (Na) Değerleri.



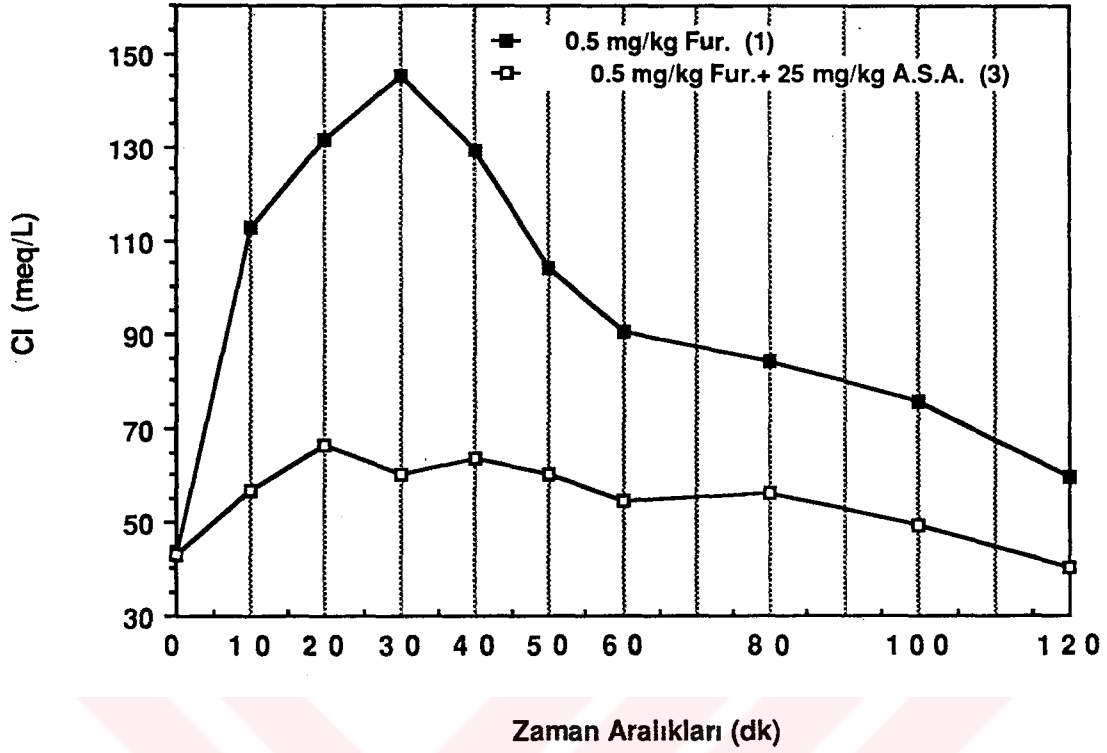
Şekil 13 : Zaman Aralıklarına Göre 2 ve 4 Nolu Uygulamalardaki İdrar Sodyum (Na) Değerleri.



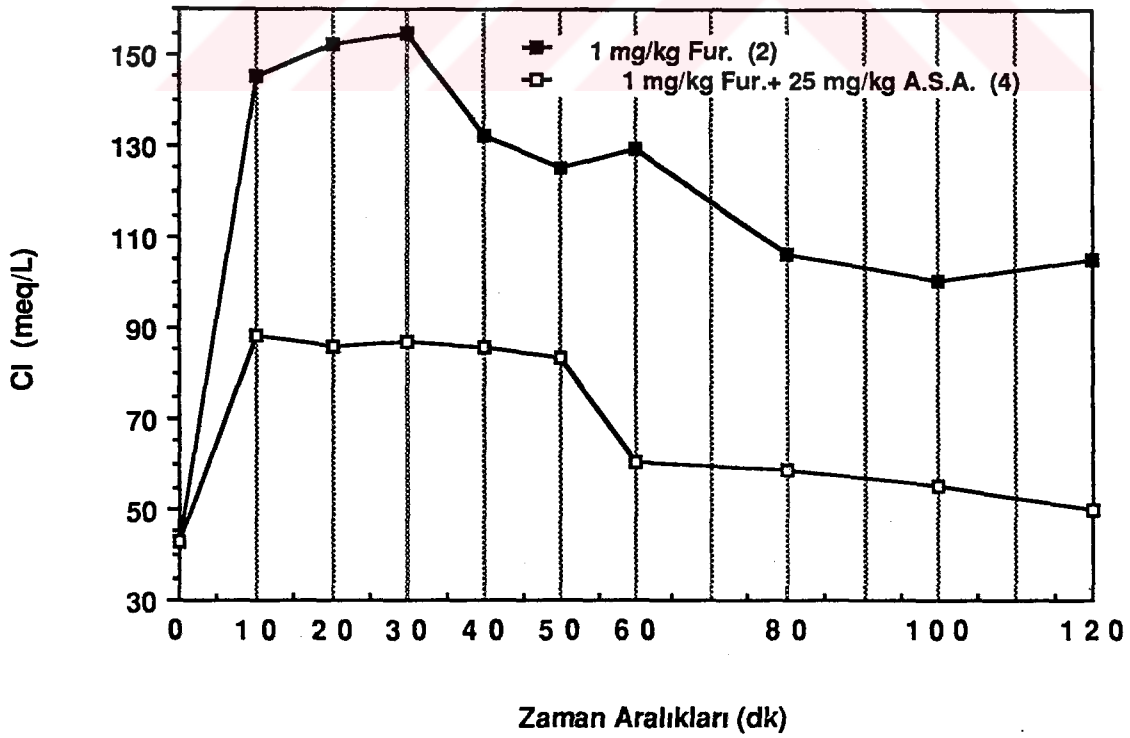
Şekil 14 : Zaman Aralıklarına Göre 5 ve 7 Nolu Uygulamalardaki İdrar Sodyum (Na) Değerleri.



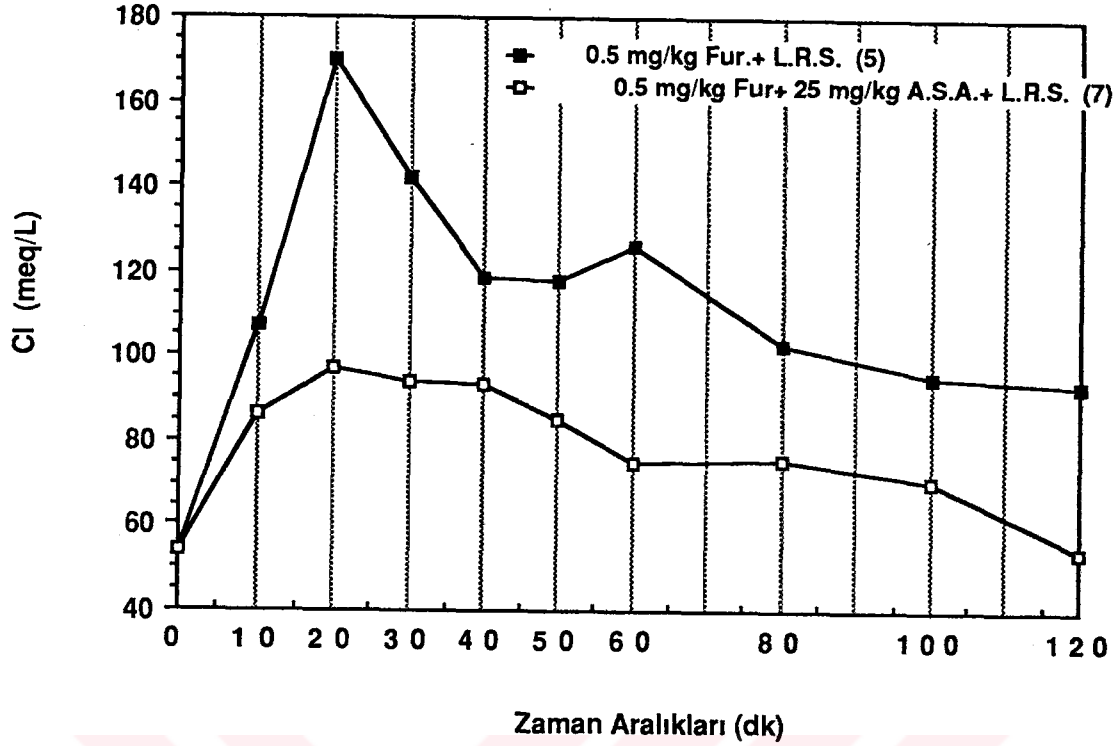
Şekil 15 : Zaman Aralıklarına Göre 6, 8 ve 9 Nolu Uygulamalardaki İdrar Sodyum (Na) Değerleri.



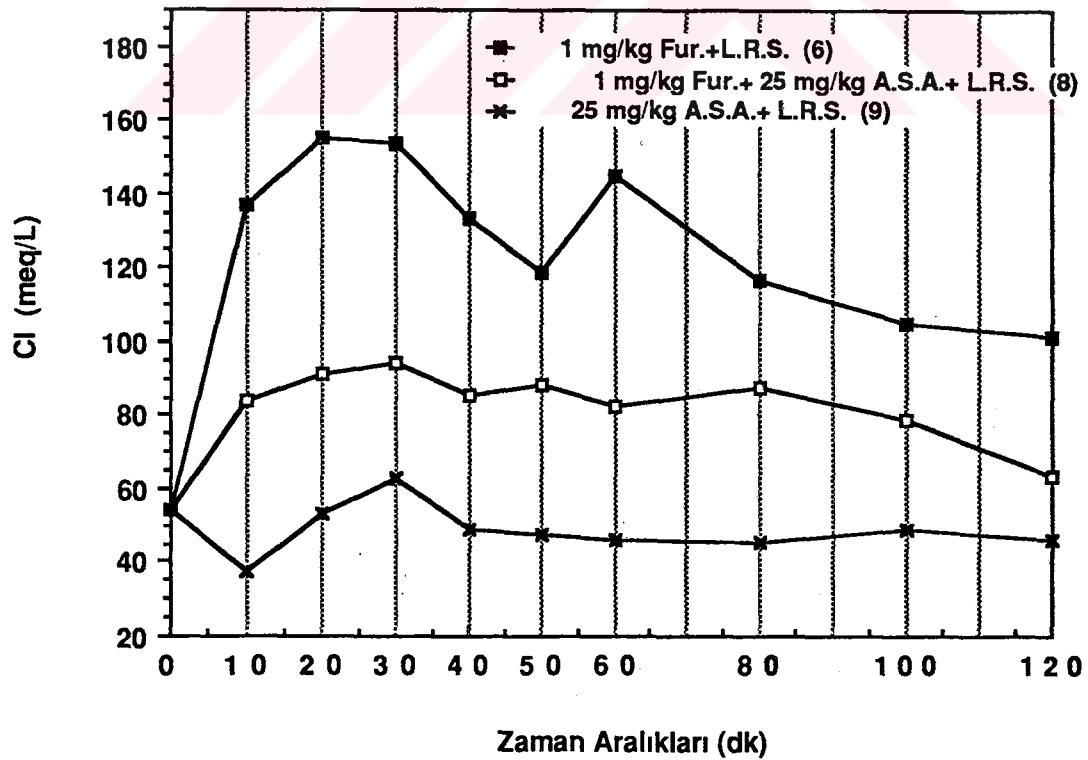
Şekil 16 : Zaman Aralıklarına Göre 1 ve 3 Nolu Uygulamalardaki İdrar Klorür (Cl) Değerleri.



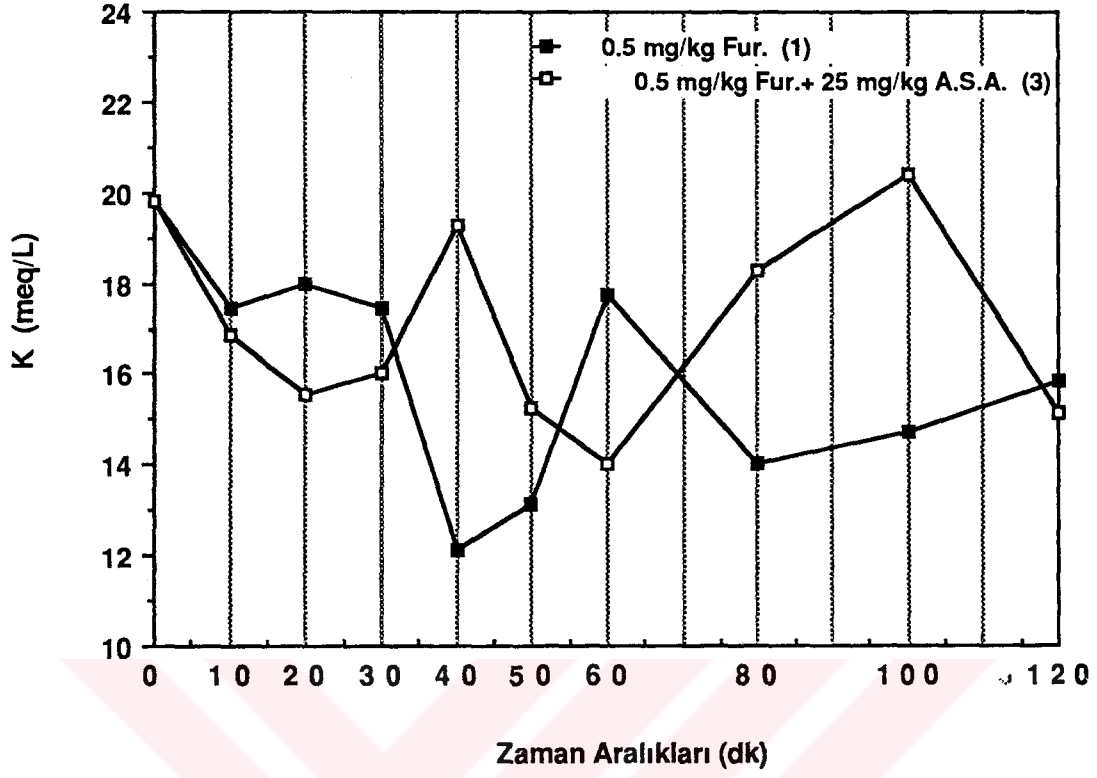
Şekil 17 : Zaman Aralıklarına Göre 2 ve 4 Nolu Uygulamalardaki İdrar Klorür (Cl) Değerleri.



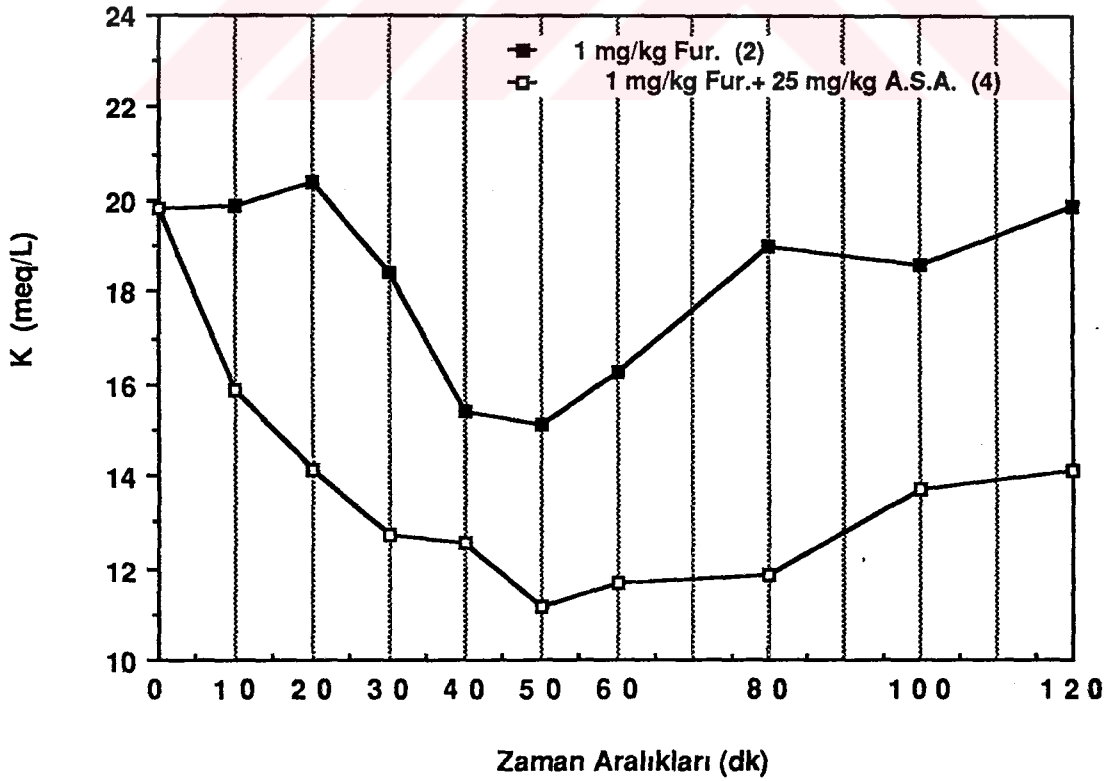
Şekil 18 : Zaman Aralıklarına Göre 5 ve 7 Nolu Uygulamalardaki İdrar Klorür (Cl) Değerleri.



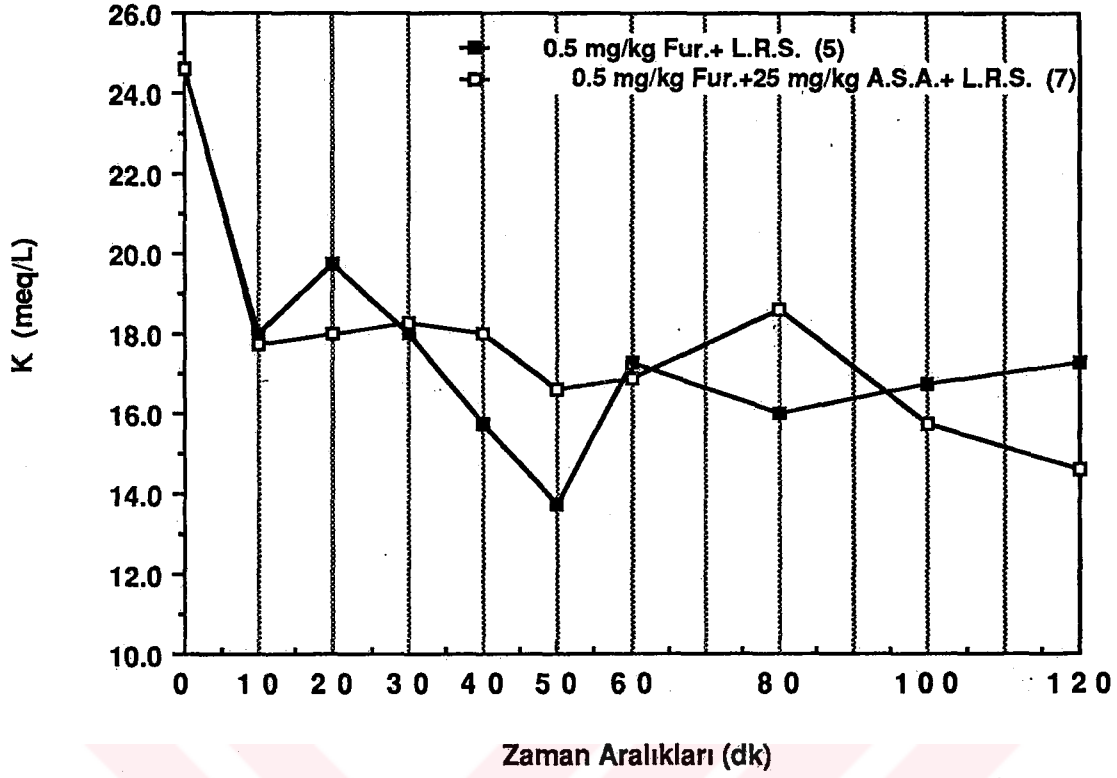
Şekil 19 : Zaman Aralıklarına Göre 6, 8 ve 9 Nolu Uygulamalardaki İdrar Klorür (Cl) Değerleri.



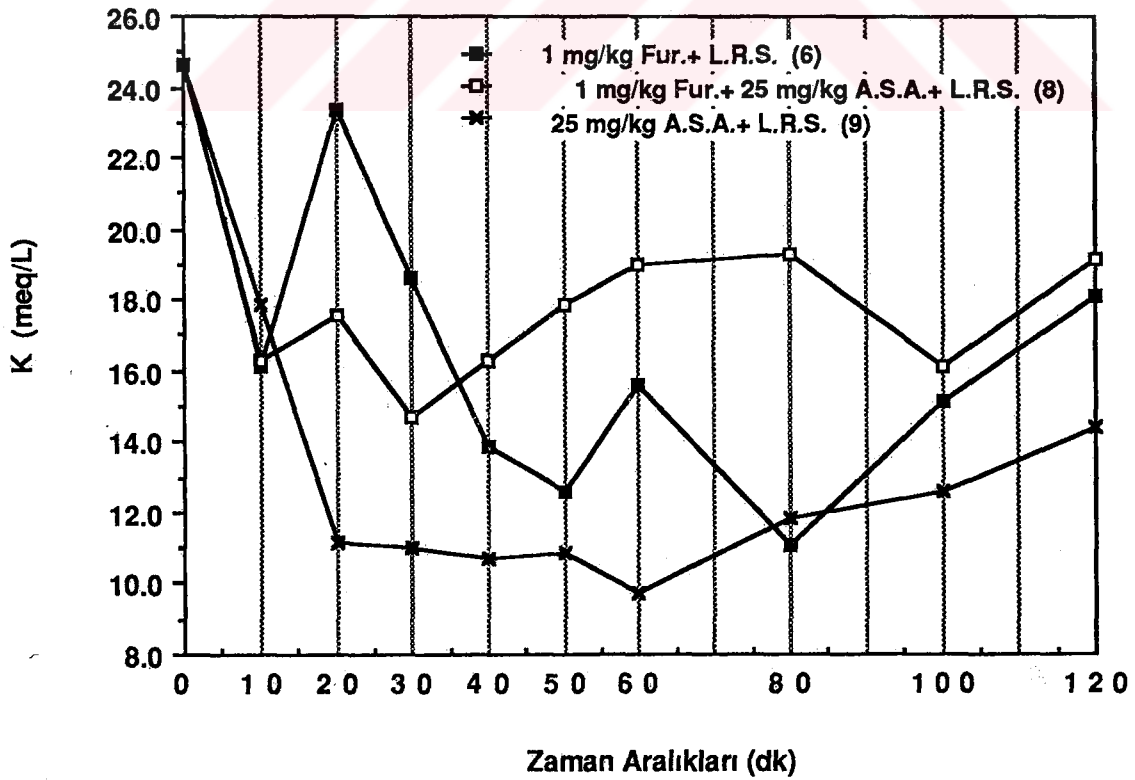
Şekil 20 : Zaman Aralıklarına Göre 1 ve 3 Nolu Uygulamalardaki İdrar Potasyum (K) Değerleri.



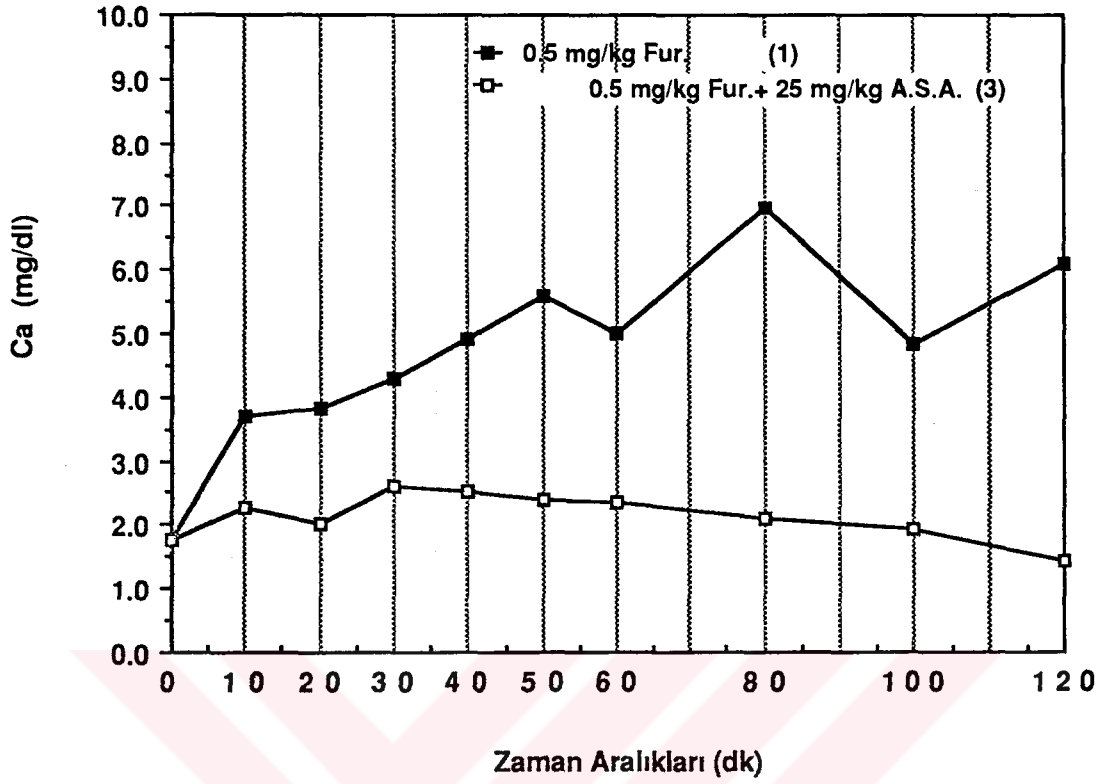
Şekil 21 : Zaman Aralıklarına Göre 2 ve 4 Nolu Uygulamalardaki İdrar Potasyum (K) Değerleri.



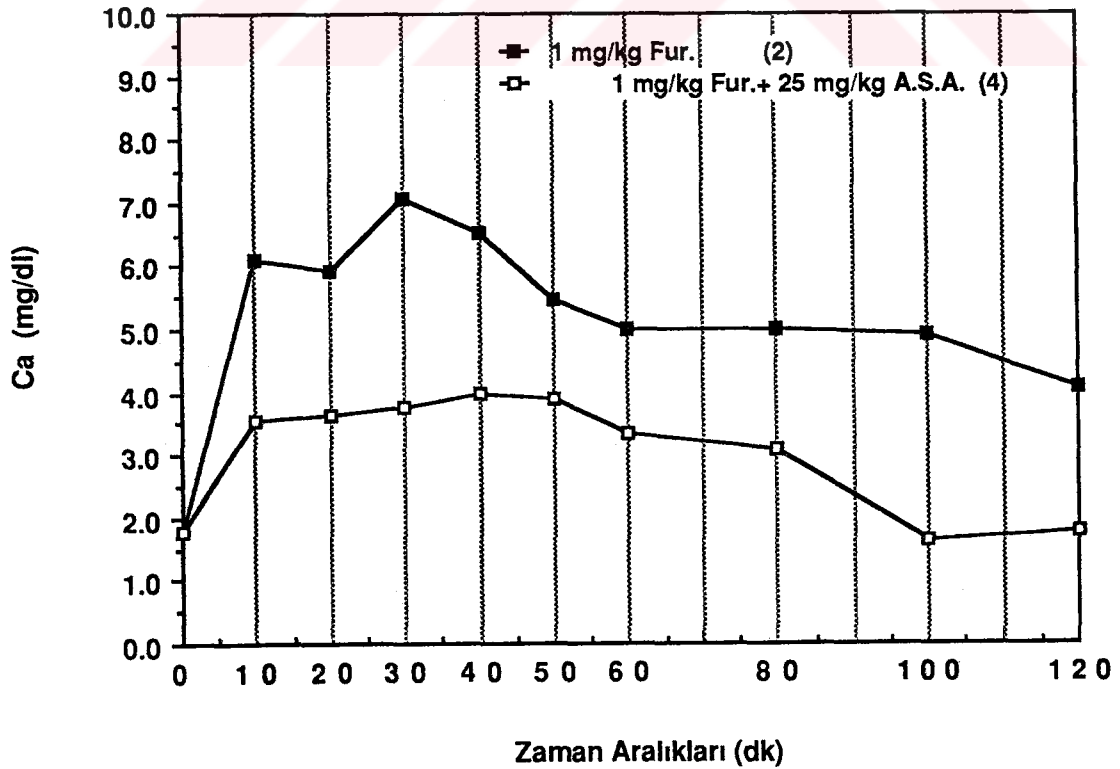
Şekil 22: Zaman Aralıklarına Göre 5 ve 7 Nolu Uygulamalardaki İdrar Potasyum (K) Değerleri.



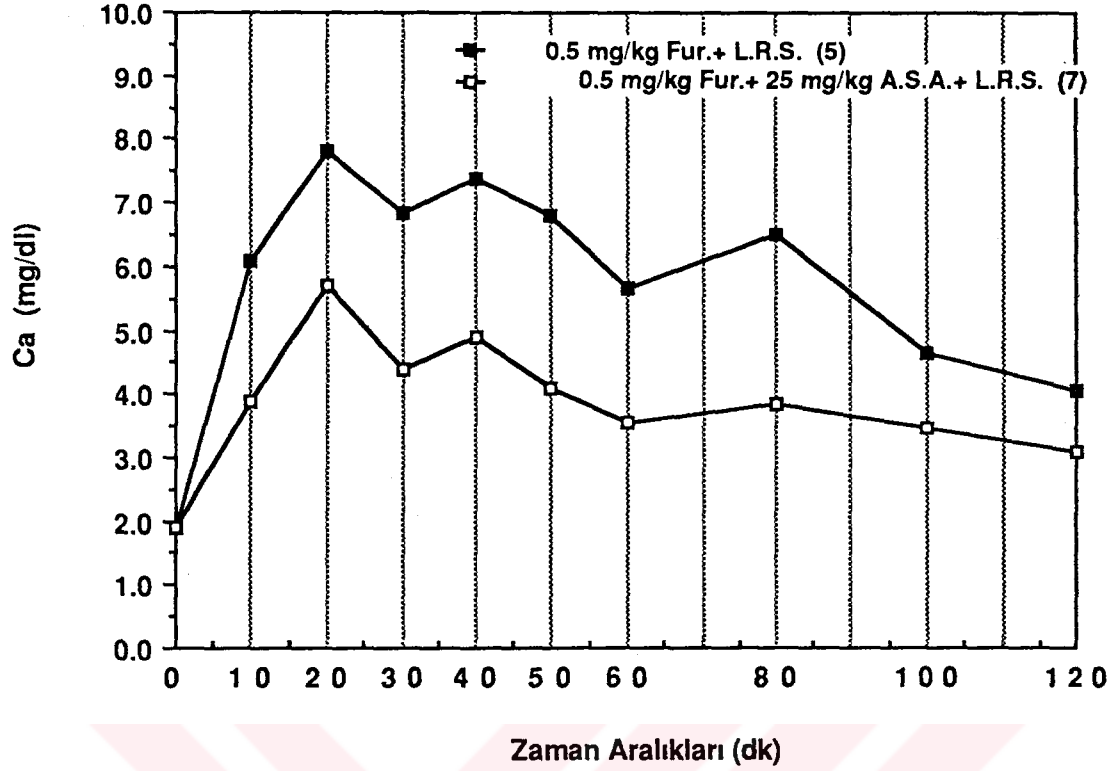
Şekil 23: Zaman Aralıklarına Göre 6, 8 ve 9 Nolu Uygulamalardaki İdrar Potasyum (K) Değerleri.



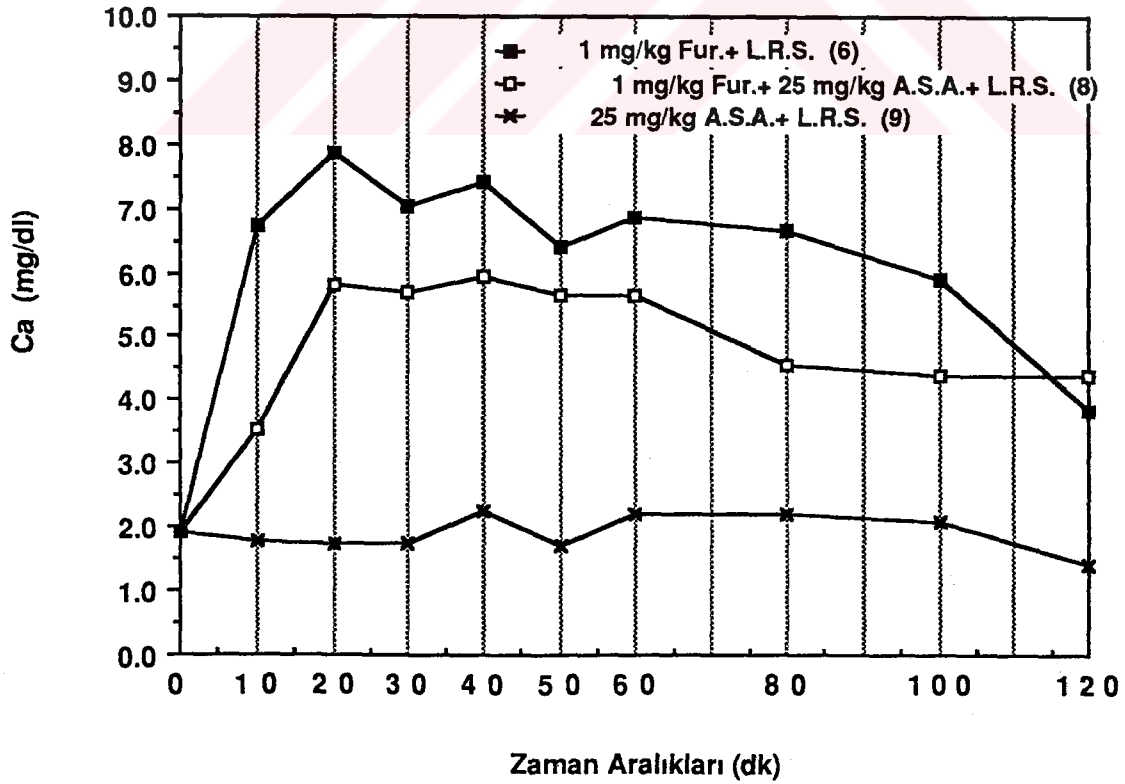
Şekil 24 : Zaman Aralıklarına Göre 1 ve 3 Nolu Uygulamalardaki İdrar Kalsiyum (Ca) Değerleri.



Şekil 25 : Zaman Aralıklarına Göre 2 ve 4 Nolu Uygulamalardaki İdrar Kalsiyum (Ca) Değerleri.



Şekil 26: Zaman Aralıklarına Göre 5 ve 7 Nolu Uygulamalardaki İdrar Kalsiyum(Ca) Değerleri.



Şekil 27: Zaman Aralıklarına Göre 6, 8 ve 9 Nolu Uygulamalardaki İdrar Kalsiyum(Ca) Değerleri.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde diüretik ilaçlardan furosemid hem insan, hem de hayvan sağlığında çeşitli tedavi amaçlarına yönelik olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Diüretiklerin en önemli kullanım alanı çeşitli sebeplere bağlı olarak oluşan ödemlerin tedavisidir. Aynı şekilde steroid olmayan analjezik - anti-inflamatuar ilaçlar insan ve hayvanlarda analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri için kullanılır. Gerek insan ve gerekse veteriner hekimliğinde çok kullanılan diüretik ilaçlardan furosemid ile steroid olmayan analjezik-antiinflamatuvar ilaçlardan aspirinin etkileşmeleri, furosemidin etki gücü, doz-etki ilişkisi ve zamana bağlı olarak etkisindeki değişikliklerin karşılaştırılması olarak araştırılması amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

Furosemidin diüretik etkisi ve steroid olmayan analjezik antiinflamatuvar ilaçlarla etkileşmelerinin belirlenmesi amacıyla değişik metotlar kullanılır. Genel olarak bu metotlar deney hayvanlarında şirurjikal operasyonu takiben, kateterin üretere yerleştirilmesi esasına dayanmaktadır (7, 17, 30, 43, 49, 69, 74, 79). Ancak, bazı araştırmacılar tarafından şirurjikal müdahaleler ile diğer bazı stres faktörlerinin prostaglandinlerin sentezini etkileyebileceği de bildirilmiştir (8,12). Bunun yanı sıra bazı araştırmacılar furosemid tarafından oluşturulan diüretik etkinin sirkadian ritme bağlı olarak değişebileceğini ileri sürmüşlerdir (25, 26, 81). Bu çalışmada, laboratuvar şartlarımıza

ve çalışma amacına uygunluğundan dolayı White ve ark. (80) tarafından önerilen metot tercih edildi. Kullanılan metodun gereği olarak uygulamalar dişi hayvanlarda yapıldı. Hayvanlara anestezi haricinde, hiçbir stres faktörünün etki etmemesine azami dikkat gösterildi. Ayrıca tüm uygulamalar günün aynı saatlerinde yapılarak sirkadian ritme bağlı oluşabilecek değişiklikler önlendi.

Furosemid henle kıvrımının çıkan kolunda $\text{Na}^+-2\text{Cl}^--\text{K}^+$ transport mekanizmasını inhibe ederek sodyum ve klorürün reabsorpsiyonuna engel olur (1, 5, 9, 11, 19, 24, 30, 38, 40, 47, 60, 69, 74, 81). Furosemid bu etkisini prostaglandinlerin sentezini arttırarak böbrek damarlarında vazodilatasyon ve glomerüler filtrasyon artışına yol açarak gösterir. Buna bağlı olarak idrar, Na, Cl ve Ca atılımlarını arttırır (7, 14, 15, 20, 23, 27, 31, 39, 48, 50, 52, 53, 54, 55, 66, 79, 80). Tablo 1-2 ile şekil 2-3 birlikte incelendiğinde sadece furosemid uygulanan 1 ve 2 nolu uygulamalarda kontrol zamanında elde edilen değere göre ortalama idrar atılımındaki artış sırasıyla; 2.33 ve 3.48 kat olarak belirlenmiştir. L.R.S. ile birlikte furosemid uygulanan 5 ve 6 nolu uygulamalarda bu artış kendi kontrol zamanı değerine göre sırasıyla; 1.80 ve 2.32 kat olarak tespit edilmiştir. Ancak bu uygulamalarda idrar atılımı, normal kontrol zamanı değerine göre değerlendirildiğinde ise bu artışın sırasıyla 3.20 ve 4.13 kat olduğu görülmektedir. Tablo 2, şekil 3, 4, 5 ve 7 değerlendirildiğinde furosemid verilen 1, 2, 5 ve 6 nolu uygulamalarda Na, Cl ve Ca ortalama değerlerinin de kontrol

zamanı değerlerine göre yüksek olduğu görülmektedir. Bunun yanısıra tablo 13 incelendiğinde furosemid verilen 1, 2, 5 ve 6 nolu uygulamalarda idrar atılımı ile Na ve Cl değerleri arasındaki korelasyonun yüksek olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde diğer araştırıcıların (2, 6, 7, 12, 17, 28, 33, 42, 43, 55, 56, 61, 75, 82) görüşleri ile benzerlik gösterdiği görülmektedir.

Aspirin ile prostaglandinler arasındaki etkileşmeler siklo-oksijenaz enziminin inhibisyonuna bağlıdır (5, 7, 9, 12, 19, 35, 41, 50, 53, 56, 67, 82). Bu konuda pekçok araştırma yapılmıştır. Aspirin, furosemid tarafından oluşturulan böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon artışlarını prostaglandinlerin sentezini inhibe ederek belirgin şekilde azaltır (5, 9, 19, 41, 53, 67). Bunun sonucunda idrar, Na, Cl ve Ca atılımları azalır (7, 12, 18, 35, 50, 56, 82). Tablo 2, şekil 3, 4, 5 ve 7'de grldği gibi furosemid ile birlikte A.S.A. verilen 3, 4, 7 ve 8 nolu uygulamalarda sırasıyla; furosemid verilen 1, 2, 5 ve 6 nolu uygulamalara göre idrar atılımı, Na, Cl ve Ca ortalama değerlerinin oldukça düşük olduğu belirlenmiştir. Bunun yanısıra tablo 14 incelendiğinde 1-3, 2-4, 5-7 ve 6-8 nolu uygulamalar arasında idrar atılımı, Na, Cl ve Ca değerleri bakımından önemli farklılıklar olduğu görülmektedir. Bu durum aspirinin siklo-oksijenaz enzimini inhibe ederek prostaglandin sentezini engellemesine ve furosemidin prostaglandinler aracılığıyla böbreklerde gerçekleştirdiği hemodinamik değişikliklerin ve buna bağlı olarak diüretik etkisinin inhibe edilmesine bağlıdır.

Bu nedenle uygulamalarda elde edilen bulgular yukarıdaki araştışıcıların bulgularıyla paralellik göstermektedir.

Furosemidin K atılımı üzerine olan etkileri ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. Bazı araştışıcılar tarafından furosemidin K atılımını arttırdığı gösterilmiştir (9, 27, 47, 48, 50, 52, 54). Buna karşın diğer bazı araştışıcılar ise furosemidin K atılımına etkisiz olduğunu veya azalttığını bildirmişlerdir (1, 32, 53, 55, 66). Tablo 2, 9, 10 ve şekil 6, 20, 21, 22 ve 23'te görüldüğü gibi tüm uygulamalarda hem K ortalama değerleri, hem de zaman aralıklarına göre K atılımı kontrol zamanı değerlerinden düşüktür. Ayrıca K atılımının zamana bağlı olarak bir düzenlilik göstermediği de belirlenmiştir. Bunun yanısıra tablo 13'te görüldüğü gibi tüm uygulamalarda idrar atılımı ile K değerleri arasında önemli bir ilişkinin olmadığı saptanmıştır. Bu durum furosemidin K atılımını azalttığı veya K atılımına etkisiz olduğunu ileri süren araştışıcıların görüşleri ile uyum sağlayan bir sonuçtur.

Tüm zaman aralıklarında A.S.A. verilen 3, 4, 7 ve 8 nolu uygulamalarda sırasıyla; furosemid verilen 1, 2, 5 ve 6 nolu uygulamalara göre idrar, Na, Cl ve Ca atımları oldukça düşüktür. Buna karşın A.S.A. verilen uygulamalarda idrar atılımının kontrol zamanı değerlerine yakın, ancak Na, Cl ve Ca atılım değerlerinin ise kontrol zamanı değerlerinden yüksek olduğu görülmektedir. Uygulamalarda elde edilen bu sonuçlar bir çok araştışıcının (5, 7, 9, 12, 19, 41, 50, 53, 56, 67, 82) görüşleriyle benzerlik göstermektedir.

İdrar atılımı, furosemid verilen 1, 2 ve 6 nolu uygulamalarda 20nci dakikada, 5 nolu uygulamada ise 10ncu dakikada maksimum noktaya erişmiştir. Sodyum ve klorür atılımı ise yalnız furosemid verilen 1 ve 2 nolu uygulamalarda 30ncu dakikada, furosemid ile birlikte L.R.S. verilen 5 ve 6 nolu uygulamalarda ise 20nci dakikada maksimum olmuştur. Buna karşın Ca atılımı ise yalnız furosemid verilen 1 nolu uygulamada 80nci dakikada, 2 nolu uygulamada 30ncu dakikada, furosemid ile birlikte L.R.S. verilen 5 ve 6 nolu uygulamalarda ise 20nci dakikada maksimum noktaya erişmiştir. Daha sonra furosemid verilen 1, 2, 5 ve 6 nolu uygulamalarda idrar, Na, Cl ve Ca atılımları devamlı bir azalma göstererek 120nci dakikada kontrol zamanı değerlerine göre biraz yüksek olarak belirlenmiştir. Bu durum furosemidin i.v. uygulamalarda ilk 5-10 dakikadan itibaren etkisinin görüldüğünü ve etki süresinin 2-3 saat olduğunu ileri süren araştırmacıların görüşleri ile paralellik gösteren bir sonuçtur (11, 30, 38, 39, 75).

Araştırma bulgularının ışığı altında aşağıdaki sonuçlara varılmıştır.

1. Furosemidin köpeklere i.v. yolla 0.5-1 mg/kg dozlarında verilmesi belirgin şekilde idrar, Na, Cl ve Ca atılımına yol açmaktadır.

2. Furosemidin diüretik etkisi ilk 5-10 dakika içinde görülmeye başlayıp, 30 dakika içinde maksimuma erişmektedir.

3. Bu özelliklerinden dolayı furosemid insan ve hayvan hekimliğinde diüretik amaçla kullanıma uygun bir ilaçtır.

4. Aspirin, köpeklerde furosemidin oluşturduğu idrar, Na, Cl ve Ca atılımlarını azaltır.

5. Furosemid verilen uygulamalar ile aspirin verilen uygulamalar arasında istatistiksel yönden önemli farklılıklar vardır.

Bundan dolayı çeşitli nedenlere bağlı olarak oluşan ve sık görülen ödemlerin en iyi şekilde tedavi edilebilmesi için furosemid ve benzeri diüretiklerin aspirin gibi analjezik-antiinflamatuvar ilaçlarla birlikte kullanılmasının uygun olmayacağı kanaatine varılmıştır.

ÖZET

Bu çalışmada yalnız başına furosemidin ve furosemid ile birlikte asetilsalisilik asit (A.S.A.)'in idrar miktarı ile sodyum, klorür, potasyum ve kalsiyum atılımı üzerine olan etkileri araştırıldı.

Çalışmada, vücut ağırlıkları 13-32 kg arasında olan 8 dişi köpek kullanıldı. Genel anesteziye alınmış köpeklerde üretra yoluyla sidik kesesine folley kateteri yerleştirildi. Hayvanlara 1, 2, 3 ve 4 nolu uygulamalarda yalnız başına furosemid (0.5-1 mg/kg) ve furosemid ile birlikte A.S.A. (25mg/kg) verildi. 5, 6, 7 ve 8 nolu uygulamalarda ise laktatlı ringer solusyonu (L.R.S.) verilerek aynı ilaç denemeleri tekrarlandı. Bunun yanısıra 9 nolu uygulamada L.R.S. ile birlikte A.S.A. verildi. İdrar miktarı ve sodyum, klorür, potasyum, kalsiyum düzeyleri kontrol zamanı ve belirlenen zaman aralıklarında tespit edildi.

Furosemid köpeklerde idrar, sodyum, klorür, kalsiyum atılımlarını arttırdı. Furosemidin bu etkileri 10 dakika içinde oluştu ve 30 dakika içinde maksimuma erişti. Daha sonra bu etkiler 120nci dakikaya kadar azalma gösterdi. Buna karşın furosemid potasyum atılımına etkisiz oldu. Furosemid ile birlikte A.S.A. verilen uygulamalarda ise idrar, sodyum, klorür ve kalsiyum atılımlarının kontrol zamanı düzeylerine göre daha yüksek, fakat furosemid verilen uygulamalara göre daha düşüktür.

SUMMARY

In this study, the effects of furosemide alone and acetylsalicylic acid (A.S.A.) together with furosemide on urinary volume and excretions of sodium, chlorid, potassium and calcium were investigated.

In the study eight female dogs their body weights from 13 to 32 kg were used. Folley catheter was passed through the urethra and into the bladder in general anaesthetized dogs. Furosemide alone (0.5 mg/kg) and A.S.A. (25 mg/kg) together with furosemide were administered in applications 1, 2, 3 and 4 to animals. The same drug administrations were repeated with Ringer's lactate (L.R.S.) in applications 5, 6, 7 and 8. In addition, A.S.A. together with L.R.S. in number of 9 application was given. Urine volume and the levels of sodium, chlorid, potassium, calcium were determined during control period and established time periods.

Furosemide increased excretions of urine, sodium, chlorid and calcium in the dogs. These effects of furosemide produced in 10 minutes and arrived at maximum in 30 minutes. Then these effects decreased as far as 120th minute. On the other hand furosemide did not affect potassium excretion. In applications given A.S.A. together with furosemide, excretions of urine, sodium, chlorid and calcium were higher than control period levels but were lower than in applications given furosemide.

KAYNAKLAR

1. Alvan, G., Helleday, L., Lindholm, A., etal. (1990) . Diüretic Effect and Diüretic Efficiency After Intravenous Dosage of Furosemide. Br. J. Clin. Pharmacol., 29, 215-219.
2. Anderson, R.J., Berl, T., McDonald, K.M. and Schrier, R.W. (1976) . Prostaglandins : Effects on Blood Pressure, Renal Blood Flow, Sodium and Water Excretion. Kidney Int., 10, 205-210.
3. Andreasen,F., Christensen,C.K., Jakobsen, K. and Mogensen, C.E. (1981) . The Use of HPLC to Elucidate the Metabolism and Urinary Excretion of Furosemid and Its Metabolic Products. Acta Pharmacol. et Toxicol., 49, 223-229.
4. Aslanbey, D.(1978) . Evcil Karnivorlarda Rompun Premedikasyonu ve Ketalar ile Sağlanan Genel Anestezi Üzerine Klinik Çalışmalar. Gündüz Matbaası., Ankara.
5. Attallah, A.A. (1979) . Interaction of Prostaglandins with Diüretics. Prostaglandins., 18 ,(13), 369-375.
6. Benet, L.Z. (1979) . Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Furosemide in Man : A Review. J. Pharm. Biopharm., 7, (1), 1-27.
7. Bilgili, A. ve Özkazanç, A.N. (1992) . Dipiron ve Asetilsalisilik Asit ile Furosemidin İnvivo Etkileşimleri. Doğa-Tr., J. Vet. Anim. Sci.,16, 245-248.
8. Bonvalet, J.P., Pradellas, P. and Farman, N. (1987). Segmental Synthesis and Actions of Prostaglandins Along the Nephron. Am. J. Physiol., 253, (22), F377-F387.
9. Brater, D.C. (1979) . Analysis of the Effect of Indometacin on the Response to Furosemide in Man: Effect of Dose of Furosemide. J. Pharm. Exp. Ther., 210, (3), 386-390.

10. Brater, D.C. (1986) . Drug-Drug and Drug-Disease Interactions with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Am. J. Med.*, 80 (Suppl1A), 62-77.

11. Brater, D.C. (1992) . Clinical Pharmacology of Loop Diuretics in Health and Disease. *Drugs*, 41 (Suppl.3), 14-22.

12. Carmichael, J. and Shankel, W.S. (1985) . Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Prostaglandins and Renal Function. *Am. J. Med.*, 78, 992-1000.

13. Chennavasin, P., Seiwell, R. and Brater, D.C. (1980). Pharmacokinetic Dynamic Analysis of the Indomethacine Furosemide Interaction in Man. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*,215,(1), 77-81.

14. Colussi, G., Rambola, G., Surian, M., etal. (1990) . Lithium Clearance in Humans. Effects of Acute Administration of Acetazolamide and Furosemide. *Kidney Int.*,37,(Suppl28), 63-66.

15. Crabtree, B.L., Mack, J.E., Johnson, C.D. and Amyx, B.C. (1991) . Comparison of the Effects of Hydrochlorothiazide and Furosemide on Lithium Disposition. *Am. J. Pyschiatry.*, 148, 1060-1063.

16. Daskalopoulos, G., Kronborg, I., Katkov, M., etal. (1985). Sulindac and Indomethacin Suppress the Diuretic Action of Furosemide in Patients with Cirrhosis and Ascites : Evidence that Sulindac Affects Renal Prostaglandins. *Am.J. Kidney Dis.*, 6, (4), 217-221.

17. Data, J.L., Rane, A., Gerkens, G.R., etal. (1978) . The Influence of Indomethacin on the Pharmacokinetics, Diuretic Response and Hemodynamics of Furosemide in the Dogs. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 206, 2, 431-43.

18. D'Souza, G.A., Caldwell, J., Smith, R.L., et al. (1988) . The Effects of Frusemide on the Disposition of Salicylic Acid in the Horse. *Br. J. Pharmacol.*, 95, 581.

19. Dunn, M.J. (1984) . Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Renal Function. *Ann. Rev. Med.*, 35, 411-428.

20. Eknayan, G., Suki, N.W. and Maldonado, M.M. (1970). Effect of Diuretics on Urinary Excretion of Phosphate, Calcium and Magnesium in Thyroparathyroidectomized Dogs. *J. Lab.Clin. Med.*, 76, (2), 257-266.
21. Ellenport, C.R.(1975) . *General Urogenital System*. p145-148. Ed. R. Getty. "The Anatomy of Domestic Animals." Vol.1., WB Saunders Company U.S.A.
22. Fredrick, M.J., Pound, D.C., Hall, S.D. and Brater, D.C. (1991) . Furosemide Absorption in Patients with Chirrhosis. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 49, (3), 241-247.
23. Freestone, J.F., Carlson, G.P., Harrold, D.R. and Church,G. (1988) . Influence of Furosemide Treatment on Fluid and Electrolyte Balance in Horses. *Am.J.Vet.Res.*, 49,11, 1899-1902.
24. Friedel, H.A. and Buckley, M.M.T.(1991) . Torasemide. A Review of Its Pharmacological Properties and Therapeutic Potential. *Drugs.*, 41, (1), 81-103.
25. Fujimara, A., Shiga, T., Sudoh, T., etal. (1992) . Daily Variation in the Effects of Furosemide in Rats. *Jpn. J. Pharmacol.*, 60, (4), 323-326.
26. Fujimura, A., Ohira, E., Shiga,T., etal. (1992) . Chrono-pharmacology of Furosemide in the Elderly. *J. Clin. Pharmacol.*, 32, (9), 838-842.
27. Girchev, R., Tzatchev, K., Kabakchieva, E. and Natcheff, N. (1989) . Excretory Function of Denerve Kidney After Inhibition of Prostaglandin Synthesis and Furosemide Administration in Conscious Dogs. *Physiol. Bohemoslav.*, 38, (5), 465-471.
28. Greven, J. (1991) . Attenuation of Azosemide's in the Loop of Henle of Rat Kidney by Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Drug Res.*, 41, (8), 805-808.
29. Greven, J. and Farjam, A. (1988) . Effect of Inhibitors of Prostaglandin Synthesis on the Furosemide Action in the Loop Henle of Rat Kidney. *Pflügers Arch.*, 411, 579-583.

30. Gross, R.D. and McCrady, J.D. (1977) . Drugs Affecting Fluid and Electrolyte Balance. p573-581. Ed. L.M. Jones, N.H. Booth and L.E. McDonald. "Veterinary Pharmacology and Therapeutics", 4th ed., The Iowa State Univ. Press/Ames. U.S.A.
31. Hikes, E.B. and Morrison, W.B. (1985). Hypercalcemic Nephropathy in the Dog. The Iowa State Univ.Vet., 47,(2),122-28.
32. Hirai, J., Miyazaki, H. and Taneike, T. (1992). The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Furosemide in the Anaesthetized Dogs. J. Vet. Pharmacol. Ther., 15, (3), 231-239.
33. Houpt, K.A., Northrup, N., Wheatley, T. and Houpt, T.R. (1991) . Thirst and Salt Appetite in Horses Treated with Furosemide. J. Appl. Physiol., 71, (6), 2380-2386.
34. Johnston, H.H., Herzog, J.P. and Lauler, D.P. (1967). Effect of Prostaglandin E₁ on Renal Hemodynamics, Sodium and Water Excretion. Am. J. Physiol., 213, (4), 939-946.
35. Jones, R.D., Boynes, R.E. and Nimitz, C.T. (1992). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Toxicosis in Dogs and Cats: 240 Cases (1989-1990). J. Am. Vet. Med. Ass., 201, (3), 475-477.
36. Kaojajern, S., Utisvannakul, A., Podarasert, A. and Kositchaiwat, U. (1990) . Bioavailability and Pharmacokinetics of Furosemide Marketed in Thailand. J. Med. Assoc. Thai., 73, (4), 191-196.
37. Kawakage, M., Ishihara, N., Karasawa, A. and Kase, H. (1993) . Effects of KW-3635 on the Diuretic Action of Furosemide in Rats. Nippon Yakurigaku Zasshi., 101 (1), 33-38.
38. Kaya, S. (1991) . İdrar Miktarını Arttıran İlaçlar. 458-465. Y. Şanlı ve S. Kaya."Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağlık Seçenekleri." 1nci Baskı., Feryal Matbaacılık. Ankara.
39. Kayaalp,O.(1990). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. C.2, Feryal Matbaacılık, Ankara.

40. Kelly, M.R., Cutler, R.E., Forrey, A.W., et al. (1973). Pharmacokinetics of Orally Administered Furosemide. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 15, (2), 178-186.

41. Kimberly, R., Bowden, R.E., Keiser, H.R. and Plotz, P.H. (1978) . Reduction of Renal Function by Newer Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *The Am. J. Med.*, 64, 804-807.

42. Kinoshita, Y. and Knox, F.G. (1989) . Role of Prostaglandins in Proximal Tubule Sodium Reabsorption: Response to Elevated Renal Interstitial Hydrostatic Pressure. *Circ. Res.*, 64, 1013-1018.

43. Kirchner, K.A. (1987) . Indomethacin Antagonizes Furosemide's Intratubular Effects During Loop Segment Microperfusion. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 243, (3), 881-886.

44. Kirchner, K.A. (1988) . Role of Antidiuretic Hormone in the Attenuated Furosemide Response Observed During Indomethacin Administration. *J. Lab. Clin. Med.*, 11, 2, 237-243.

45. Kivistö, K.T. and Neuvonen, P.J. (1990) . Effect of Activated Charcoal on Furosemide Induced Diuresis. A Human Class Experiment for Medical Students. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 30, 496-498.

46. Knauf, H. and Mutschler, E. (1990) . Saluretic Effect of Loop Diuretic Torasemide in Chronic Renal Failure. Interdependence of Electrolyte Excretion. *Eur.J.Clin.Pharmacol.*, 39, 337-43.

47. Laffi, G., Marra, F., Buzzelli, G., et al. (1991) . Comparison of the Effects of Torasemide and Furosemide in Nonazotemic Cirrhotic Patients with Ascites : A Randomized Double Blind Study. *Hepatology.*, 13, 6, 1101-1105.

48. Lawrence, J.R., Ansari, A.F., Elliott, H.L., et al. (1977). Kinetic and Dynamic Comparison of Piretanide and Furosemide. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 23, (5), 558-565.

49. Lundergan, C.F., Fitzpatrick, T.M., et al. (1988) . Effect of Cyclooxygenase Inhibition on the Pulmonary Vasodilator Response to Furosemide. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 246, 102-106.

50. Matthei, U., Grabense, B. and Loew, D. (1987) . The Interaction of Mofebutazone with Furosemide. *Curr. Med. Res. Opin.*, 10, (9), 638-44.

51. Merck Index. (1968) . An Encyclopedia of Chemicals and Drugs. 8th ed., p13.,p477., Rahway, N.J., U.S.A.

52. O'Grady, S.M., Musch, M.W. and Field, M. (1990). Diüretic Compounds Structurally Related to Furosemide. *Methods in Enzym.*, 191, 781-792.

53. Oyekan, A., Laniyonu, A. and Ashorobi, R. (1984). Interaction Between Furosemide and Aspirin. *Gen.Pharmacol.*,2,163-6.

54. Passmore, A.P., Copeland, S. and Johnston, G.D. (1990). The Effects of Ibuprofen and Indomethacin on Renal Function in the Presence and Absence of Frusemide in Healthy Volunteers on a Restricted Sodium Diet. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 29, 311-319.

55. Piringci,İ.(1985). Benzotiyadiazin Grubundan Hidroklorotiyazid (Esidrex) ile Modern Diüretik İlaçlardan Furosemid (Lasix)'in Beyaz Farelerde Diüretik Etki Güçleri ve Yan Etkilerinin Karşılaştırılması Üzerine Araştırmalar. *A.Ü. Vet. Fak. Derg.*, 32, (1), 131-146.

56. Planas, R., Arroyo, V., Rimola, A., etal. (1983) . Acetylsalicylic Acid Supresses the Renal Hemodynamic Effect and Reduces the Diüretic Action of Furosemide in Cirrhosis with Ascites. *Gastroenterology.*, 84, 247-252.

57. Prandota, J. (1991) . High Doses of Furosemide in Children with Acute Renal Failure. A Preliminary Retrospective Study. *Int.Ur. Neph.*, 23, (4), 383-392.

58. Radeck, W. and Heller, M. (1989) . Improved Method for Determination of Furosemide in Plasma by High-Performance Liquid Chromatography. *J. Chrom.*, 497, 367-370.

59. Ray, A.C., Tanksley, T.D. and LaRue, D.C. (1984). Analytical Evaluation of Urinary Excretion of Furosemide in Barrows. *Am. J. Vet. Res.*, 45, (7), 1460-1463.

60. Raymond, K. and Lifschitz, M. (1983) . Effect of Prostaglandins on Renal Salt and Water Excretion. *Am.J.Med.*, 80,22-33.

61. Risler, T., Kramer, B. and Müller, G.A. (1991) . The Efficacy of Diuretics in Acute and Chronic Renal Failure. Focus on Torasemide. *Drugs.*, 41, (Suppl.3), 69-79.

62. Roth, J., Rapaka, R.S. and Prosad, V.K. (1981) . An HPLC Procedure for the Analysis of Furosemide in Pharmaceuticals-Analysis of Furosemide Tablets and Furosemide Injection. *Anal. Letters.*, 14, (B13), 1013-1030.

63. Russo, D., Memoli, B. and Andreucci, V.E. (1992) . The Place of Loop Diuretics in the Treatment of Acute and Chronic Renal Failure. *Clin. Nephrol.*, 38, (Supply1), S69-S73.

64. Rybak, L.P., Whitworth, C., Scott, V. and Weberg, A. (1991) . Ototoxicity of Furosemide During Development. *Laryngoscope.*, 101, 1167-1174.

65. Saugy, M. and Meuwly, P. (1991) . Rapid High Performance Liquid Chromatographic Determination with Fluorescence Detection of Furosemide in Human Body Fluids and Its Confirmation by Gas Chromatography Mass Spectrometry. *J. Chrom.*, 564, 567-568.

66. Scholz, H. and Gries, J.(1989). Urine Collection in Calves with the Use of Furosemide. *Praktische Tierarzt.*, 70, 28-29.

67. Sedor, J.R., Davidson, E.W. and Dunn, M.J. (1986) . Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Healthy Subjects. *Am. J. Med.*, 81, (2B), 58-70.

68. Seligmann, H., Halkin, H., Rauchfleisch, S., etal. (1991). Thiamine Deficiency in Patients with Congestive Heart Failure Receiving Long-Term Furosemide Therapy: A Pilot Study. *Am. J. Med.*, 91, 151-155.

69. Shimizu, T., Itoh, T. and Nakamura, M. (1989) . Additive Diuretic Effect of S-8666 During Furosemide Induced Diuresis in Rats. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 250, (2), 659-666.

70. Singh, A.K., McArdle, C., Ashraf, M., et al. (1990). Evaluation of HPLC, ELISA and PCFIA Methods for the Screening, Quantitation and Pharmacokinetic Study of Furosemide in Horses. *Forensic Sci. Int.*, 47, 1-15.

71. Stevenson, A.J., Weber, M.P., Todi, F., et al. (1990) . The Influence of Furosemide on Plasma Elimination and Urinary Excretion of Drugs in Standardbred Horses. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 13, 93-104.

72. Suki, W.N., Yium, J.J., Minden, M.V., Hebert, C.S., et al. (1970) . Acute Treatment of Hypercalcemia with Furosemide. *New Eng. J. Med.*, 283, (16), 836-840.

73. Szantho, V.P. and Kurcz, M. (1986) . HPLC Determination of Furosemide in Blood. *Chromatography.*, 85, 401-411.

74. Uchida, T., Ohtaki, Y., Kido, H. and Watanabe, M. (1991). Diuretic Profile of Novel Loop Diuretic Torasemide in Rats and Dogs. *Drugs. Exptl. Clin. Res.*, XVII, (6), 293-298.

75. Ujhely, M. (1991) . Loop Diuretics: A Practical Guide to Their Use and Selection. *Connec. Med.*, 55, (3), 162-165.

76. vanMeyel, J.J.M., Tan, Y., Smits, P., et al. (1990). Comparison of the Diuretic Effect and Absorption of a Single Dose of Furosemide and Free and the Fixed Combinations of Furosemide and Triamterene in Healthy Male Adults. *Eur. J.Clin.Pharmacol.*, 39, 595-597.

77. vanOlden, R.W., Meyel, J.J. and Gerlag, P.G. (1992) . Acute and Long-Term Effects of Therapy with High-Dose Furosemide in Chronic Hemodialysis Patients. *Am. J. Nephrol.*, 12, (5), 351-356.

78. Vestweber, J.G.E., Al-Ani, F.K. and Johnson, D.E. (1989). Udder Edema in Cattle : Effects of Diuretics (Furosemide, Hydrochlorothiazide, Acetazolamide and 50 % Dextrose) on Serum and Urine Electrolytes. *Am. J. Vet. Res.*, 50, (8), 1323-1328.

79. Walter, S.J. and Shirley, D.G. (1991) . Effect of Furosemide on Lithium Clearance and Proximal Tubular Reabsorbtion in Anaestheized Rats. *J. Physiol.*, 437, 85-93.

80. White, M.Y., Gelder, J. and Eastes, G. (1981) . The Effects of Loop Diüretics on the Excretion of Na, Ca, Mg, and Cl. *J.Clin. Pharmacol.*, 21, 610-614.

81. Wilson, T.W., McCaulay, F.A. and Waslen, T.A. (1989). Effects of Aging on Response to Furosemide. *Prostaglandins.*, 38, (6), 675-687.

82. Wilson, T.W., McCaulay, F.A. and Wells, H.D. (1986). Effects of Low Dose Aspirin on Responses to Furosemide. *J.Clin. Pharmacol.*, 25,100-105.



ÖZGEÇMİŞ

1961 yılında Manisa'nın Soma ilçesinde doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Soma'da yaptıktan sonra, lise öğrenimimi Gökçeada Atatürk Öğretmen Lisesi'nde bitirdim. Daha sonra 1980 yılında F.Ü. Veteriner Fakültesine girdim ve bu fakülteyi 1986 yılında bitirdim.

Temmuz 1986'da F.Ü. Veteriner Fakültesine Araştırma Görevlisi olarak girdim. 1988-1989'da askerlik görevimi yaptım ve tekrar eski görevime döndüm.

Şubat 1990'da F.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Bilim Dalı'nda doktora başladım. Halen F.Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve bir çocuk babasıyım.

TEŞEKKÜR

Doktora konumu bana veren ve doktora çalıŐmalarım sũresince bilimsel yardımlarını esirgemeyen hocam Doç. Dr. İbrahim PİRİNCI'ye, ayrıca anabilim dalımız öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Kadir SERVİ ve emektar memurumuz Abdurrahman ÖZDEMİR ile Farmakoloji Anabilim Dalının diğeri elemanlarına içtenlikle teşekkür ederim.

Y.Ö. YURSDERETİM KIBULU
DEKRENTASYON KIBULU