

20073

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DİPİRON VE ASETİLSALİSİLİK ASİD İLE FUROSEMİD'İN
INVİVO ETKİLEŞİMLERİ ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR

Veteriner Hekim
Ali BİLGİLİ

DOKTORA TEZİ

FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. A. Nazım ÖZKAZANÇ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
1991

1991 - ANKARA

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa</u>
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	1
1.1. Giriş	1
1.2. Genel Bilgiler	3
1.2.1. Prostaglandinler ve Steroidal Olmayan Antiinflamatuvar ilaçların renal hemodinamik üzerine etkileri	3
1.2.2. Prostaglandinlerin biyokimyası	4
1.2.3. Prostaglandinlerin Böbrek Kan Akımı ve Glomeruler Filtrasyon üzerine etkileri	6
1.2.4. Steroidal Olmayan Antiinflamatuvar ilaçların Böbrek Kan Akımı ve Glomeruler Filtrasyon Hızı üzerine etkileri	7
1.2.5. Prostaglandin sentezinin hormonal stimülasyonu	8
1.2.6. Dipiron	9
1.2.7. Asetilsalisilik Asid	13
1.2.8. Furosemid	19
2. MATERYAL VE METOT	24
2.1. Materyal	24
2.1.1. Araç ve gereçler	24
2.1.2. Deneylerde kullanılan ilaç materyali	24
2.1.3. Hayvan materyali	25
2.2. Metot	26
2.2.1. Laparotomi yapılarak üretere kate- ter konulması	26
2.2.2. İlaç uygulamaları için ön hazırlık.	28

2.2.3. İlaç uygulamaları	30
2.2.4. Deney sonuçlarının analizinde kullanılan istatistiksel yöntemler	32
3. BULGULAR	33
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	86
5. ÖZET	94
6. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	96
7. KAYNAKLAR	98
8. TEŞEKKÜR	116
9. ÖZGEÇMİŞ	117



KISALTMALAR

ASA- Asetilsalisilik Asid, Aspirin.

BKA- B6brek Kan Akımı.


CO- Siklooksijenaz.

GFH- Glomeruler Filtrasyon Hızı.

NSAİ- Steroidal Olmayan Antiinflamatuvar.

PG- Prostaglandin.

TX- Tromboksan.



1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Diüretik ilaçlar son yıllarda insan ve hayvanlara güvenilir bir şekilde uygulanmakta ve Furosemid gün geçtikçe veteriner hekimliğinde büyük bir başarı ile kullanılmaktadır. Özellikle büyük ve küçük hayvanlarda oluşan ödemlerin (meme, serebral, pulmoner veya bronşik ve ekstremitelerde ödemleri gibi) semptomatik sağıtımında endike edilmektedir. Bu grup ilaçlar kalp, karaciğer ve böbrek yetmezliğine bağlı olarak oluşan ödemlerin sağıtımında önemli bir yer tutmaktadır (2,3,14,23,26,45,48,49,72,78,80,91,99,105,114,116,127,129,156,157,166,167,181,205,214).

Furosemid ve benzeri güçlü diüretikler Henle kıvrımının böbrekteki kortikal ve medullar bölgede yer alan bölümleri üzerine etkilidirler. Furosemid böbrek damarlarında vazodilatör etki yapar, aferent arteriollerini genişletir ve Glomeruler Filtrasyon Hızı (GFH)'ni artırır. İn vivo çalışmalarda Furosemid'in diüretik etkisini; böbrek damarlarında Prostaglandin E₂ sentezini artırmasına bağlı olarak oluşturduğu bildirilmektedir (30,39,49-51,60,65,79,85,88,111,112,139,140,148,170,187,193,197,202,211,213,215). İV yolla verilen Furosemid'in böbrekte idrarla Prostaglandin (PG) atılmasını artırdığı gösterilmiştir (26,27,30,50,73,76,95,98,105,111,112,122,123,170,202,212,213,217).

Steroidal Olmayan Antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçların Salisilatlar Grubundaki Asetilsalisilik Asid (ASA, Aspirin), analjezik, antipiretik, antiinflamatuvar, antiromatizmal etkilerinden yararlanmak amacıyla yaygın şekilde kullanılmaktadır (9,13,16-19,21,25,31,37,46,47,54,61,64,68,83,87,117,118,121,124,135,136,180,204).

NSAİ ilaçlar'ın, Pirazolon türevi grubundan olan Dipiron (Metamizol, Novalgin), analjezik, spazmolitik, antipiretik, antiromatizmal ve genel sedatif amaçlarla geniş bir uygulama sahasına sahiptir (1,34,59,70,89,118,124,175,177,206,216).

ASA, Dipiron ve PG sentez inhibitörü olan diğer NSAİ ilaçlar'ın PG sentezi inhibisyonuna bağlı olarak Furosemid'in vazodilatör etkisini antagonize ederek Böbrek Kan Akımı (BKA)'nı ve GFH'nı azaltıcı yönde etkilerinin olduğu bildirilmektedir (15,17,19,101,102,140,151,168,203,210,212). Bu durumda diüretik tedavi amacıyla Furosemid'le beraber ASA ve Dipiron kullanılmasının idrarın oluşumunda doğal olarak sekincalar doğurabileceği düşünülebilir.

Furosemid'in aynı anda ASA ve Dipiron'la kullanılmasında diüretik etkide farmakodinamik yönden bir geçimsizliğin olup olmadığının bilinmesinde yararlar olacağı düşünüldü.

Araştırmanın amacı: laboratuvar koşullarında, köpeklerde invivo olarak kullanılan diüretik Furosemid'in farmakodinamik etki gücü üzerine, ASA ve Dipiron'un diürezi azaltıcı etkilerinin olup olmadığının, varsa hangi aşamalarda etkinin oluştuğunun ortaya konulmasının karşılaştırmalı olarak araştırılmasıdır.

1.2. Genel Bilgiler

1.2.1. Prostaglandinler ve Steroidal Olmayan Antiinflamatuar ilaçların renal hemodinamik üzerine etkileri

Renal PG'ler, böbreğin hemodinamik fonksiyonu üzerinde önemli etkiye sahiptir (52,66,74,84,93,100,120,125,144,149,213).

Böbreğin işlevlerine PG'lerin etkisi aşağıda açıklanmıştır:

1. PGE₂ ve PGI₂ vazodilatör olduklarından BKA'nı artırır ya da bunu gerçekleştirirler.
2. PG'lerin ikinci etkisi GFH'nadır. Genelde GFH'nın karşıt güçler karşısında sürmesini sağlarlar.
3. PG'ler natriüretiktir ve Sodyum Klorür'ün ekskresyonunu arttırırlar.
4. Su ekskresyonu hızlanabilir. PGE₂'de bu özellik vardır. Arjinin ve vazopressin'in etkisini antagonize eder.
5. Eikosanoid'ler renin sekresyonunu stimüle ederler. Adenil Siklaz'ı stimüle etmek suretiyle böbrekte juks-taglomerular aparatusta cAMP'yi yükseltirler (55).

Vazodilatör renal PG'ler, özellikle PGE₂ ve PGI₂ bazı koşullar altında BKA'nı ve GFH'nı etkilerler; özellikle katekolaminlerin, anjiotensin ve vazokonstriksiyon ile seyreden klinik ve deneysel koşullarda NSAİ ilaçlarla araşidonat Siklo-oksijenaz (CO) inhibisyonu renal PGE₂ ve PGI₂'yi düşürür ve renal vazokonstriksiyonu artırır ve bu yüzden BKA ve GFH'nı düşürür. Reversibl akut renal yetmezlik, PG

inhibitörü ilaçların kullanımına bağlı olabilir (4,18,20, 27,28,63,73,75,76,93,108,112,115,119,126,144,187,198,199, 202,209).

1.2.2. Prostaglandinlerin biyokimyası

PG'ler lokal doku hormonları veya kısaca otakoid'ler olarak nitelenen ve güçlü biyolojik aktiviteye sahip endojen maddelerdir (67,100,186).

PG'ler araşidonik asidin yağ asidi türevleridir ve hormondan çok otakoid olarak kabul edilirler. Bu yüzden lokal olarak sentezlenirler ve etkilerini sentezin yakınında gerçekleştirirler. Renal fonksiyon diğer organlardan çok böbrekte sentezlenen PG'lerle ayarlanır (5,81,84,90,120, 148,169,217,219).

Araşidonik asid 20-karbonlu bir yağ asididir. Fosfatidil-kolin ve fosfatidil-inositol gibi membran fosfolipidlerinin bünyelerine asil radikallerinin girmesini sağlar. Araşidonik asidin deasetilasyonu veya bırakımı kalsiyuma duyarlı fosfolipaz'larla kontrol edilir (56). Anjiotensin, vazopressin veya katekolamin gibi renal PG sentezinin uyarıcıları, akut olarak fosfolipaz aktivitesini harekete geçirir ve araşidonik asid salınır (56).

ASA ve diğer NSAİ ilaçlar PG sentezini CO'1ı inhibe ederek baskırlarlar (4-8,28,37,40,41,55,63,67,69,75,81,97, 107,113,119,125,126,128,132,144,147,162,164,173,179,180, 183,187-189,198,200,209). Böbrek bölgelerinde PG sentezi ve etkilerinin durumu Tablo 1.2.1.'de verilmiştir.

Tablo 1.2.1. Böbrek bölgelerinde PG sentezi ve etkileri

Yer	Eikosanoid	Etki
Glomerulus	PGI ₂ TXA ₂	Mesangial relaksasyon Mesangial kontraksiyon
Arterioller	PGI ₂ TXA ₂	Vazodilatasyon Vazokonstriksiyon
Jukstaglomeruler aygıt	PGI ₂	Renin salıverilmesi
Medullar interstisyel hücreler	PGE ₂	Vazodilatasyon, natriürezis, diürezis
Toplayıcı tübüller	PGE ₂	Sodyum Klorür ve su ekskresyonunun güçlenmesi

Kaynaklar (36,55,145,146).

PG ve Tromboksan (TX) sentezi böbrek içinde bölümlendirilir. Nefronun değişik bölümleri, değişik yerlerde fizyolojik olayları meydana getirir, çeşitli PG'ler sentezler. Kortikal PG'ler, kortikal işlevleri ayarlar. Medullar PG'ler fizyolojik işlevlerini medullar bölümlerde yaparlar. Medullar interstisyel hücrelerde sentezlenen PGE₂, en önemli medullar PG'dir. Medulladaki bilinen en önemli görevi; vazopressini stimüle ederek, su reabsorpsiyonunun azaltılması ve medullar kan akımının arttırılmasıdır. Medullar PGE₂ sentezi tuz ve su ekskresyonunu artırır. Medullar PG sentezi inhibisyonu pozitif sodyum dengesini bozabilir (56). Önemli kortikal PG'ler PGE₂ ve PGI₂'dir. PGE₂ ve PGI₂'nin önemli kortikal fonksiyonları, renin sekresyonu uyarımı,

renal vasküler direncin redüksiyonu ve GFH'nın kontrolüdür (10,42,81,84,90,145,186).

1.2.3. Prostaglandinlerin Böbrek Kan Akımı ve Glomeruler Filtrasyon üzerine etkileri

PG'lerin, TX'ların ve Lökotrienlerin renal kan akımına eksojen olarak katılmasının köpekler, tavşanlar, ratlar ve insanlardaki etkileri Tablo 1.2.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 1.2.2. PG'lerin, TX'ların ve Lökotrienlerin BKA'na eksojen katılımları

Bileşik	Köpekler	Tavşanlar	Ratlar	İnsanlar
Araşidonik asid	Artma	Artma	Azalma	
Prostaglandin E ₂	Artma	Artma	Azalma	Artma
Prostaglandin F _{2α}	Değişmez			
Prostesiklin	Artma	Artma-Azalma	Artma	
6-Keto-PGF _{1α}	Değişmez			
Prostaglandin H ₂	Azalma		Azalma	
Lökotrien C ₄			Azalma	

Dibona, G.F. (1986)'dan alınmıştır (52).

Johnston ve ark. (94), PGE₁'in köpekte BKA'nı arttırdığına 1967 yılında açıkladıktan sonra, insan, köpek, tavşan ve ratlarda yapılan araştırmalarla, araşidonik asit metabolitlerinin BKA ve GFH üzerine olan etkileri hakkındaki bilgiler artmıştır (22,55,90,147,149,192,213). PGE₂ veya PGI₂'nin intra renal infüzyonları kortikal ve medullar BKA'nı artırır, fakat genel olarak GFH'nı arttırmaz. Araşidonik asidin

renal artere infüzyonu vazodilatasyon, ya da vazodilatasyonla sonuçlanan vazokonstriksiyon gibi bifazik etkilere neden olur. Eğer arasıdonik asid CO inhibitöründen sonra infüze edilirse, renal vasküler direnci etkilemez (56).

Araşidonik asidin vazoaktif etkileri PG'lere ve TX'a bağlanabilir. PGE₂ veya PGI₂'nin neden olduğu renal vazodilatasyon anjiotensin II veya vazopressin ile oluşan ön vazokonstriksiyonla güçlendirilebilir. Artmış anjiotensin, vazopressin veya katekolaminler, NSAİ grubu ilaçların verilmesinde hastaları renal fonksiyon azalmasına predispoze hale getirdiklerinden bu koşullarda PG'lerin böbrek vazodilatör etkilerini arttırdığı bildirilmektedir (56).

1.2.4. Steroidal Olmayan Antiinflamatuvar ilaçların Böbrek Kan Akımı ve Glomerüler Filtrasyon Hızı üzerine etkileri

Genellikle, NSAİ grubu ilaçların normal ve stressiz hayvanların BKA ve GFH'ları üzerine hiç ya da çok küçük bir etkisi vardır. Fakat anestezili veya hasta hayvanlarda NSAİ ilaçlarla CO inhibisyonundan sonra BKA ve GFH'nda değişmeler görülmüştür (10,17,20,101,102,140,147,161,168,203,212). Çalışmaların çoğu, renal artere elektromagnetik akım sondası yerleştirilerek anestezili köpekler üzerinde yapılmıştır. İlaç verilmesinden sonra BKA'nda % 25-50 oranında düşüş saptanmıştır (15,19,101,133,161).

İndometasin değil fakat ASA'in kısa süreli verilmesiyle yapılan çalışmaların GFH'nda ve BKA'nda (15,16,52, 161) bir düşüş meydana getirdiği saptanmasına rağmen uzun

sürelili verilmesiyle normal sodyum alan deneklerde yapılan çalışmalarda GFH'nda ve BKA'nda hiçbir etki görülmemiştir (52,133).

Bilinçli, anestezişiz hayvanlarda PG sentezi inhi-
be edilirse BKA'nda değişik ölçüler elde edilir (56).

Swain ve ark. (182), bilinçli köpek ve maymunlarda İndometasin'den sonra BKA'nda bir değişiklik saptamamışlar-
dır. Fakat, Meklofenamat'ın küçük bir değişikliğe neden
olduğunu göstermişlerdir.

13 Gönüllü insana 20 mg/kg miktarında ASA verilme-
sinde, 11 insanda GFH'nın ortalama % 11 oranında azaldığı
saptanmıştır (56). Robert ve ark. (161), Kimberley ve Plotz
(102), yaptıkları benzer çalışma ile ASA'in sağlıklı normal
gönüllü insanlarda GFH'nı hafifçe düşürdüğünü göstermişler-
dir. Buna karşılık normal gönüllülerde ASA tedavisinden
sonra kreatinin klirensinde değişme saptanmamıştır (16,133).

1.2.5. Prostaglandin sentezinin hormonal stimülasyonu

Vazokonstriktör maddelerin (anjiotensin, vazopres-
sin ve norepinefrin gibi) PGE₂ ve PGI₂'nin salıverilmesine
neden olduğu ve bu vazodilatör PG'lerin renal vazokonstrik-
siyonu ayarladığı bilinmektedir (56).

Vazokonstriktör maddeler, PGE₂'nin ve PGI₂'nin hem
kortikal hem de medullar sentezini stimüle ederler. PGE₂
ve PGI₂ sentezinin önemli kortikal yerleri arterioller ve
glomerüllerdir. Bu vazodilatör otakoidler, pre ve post glo-
meruler arterioller üzerine vazokonstriktörlerin etkilerini

azaltmak üzere negatif feedback meydana getirirler ve mezenşimi rahatlatmak ve böylece glomerüler filtrasyon yüzey alanını genişletmek amacıyla intra glomerüler olarak etki yaparlar. BKA ve GFH konstriktör ve dilatör faktörlerin dengesiyle kontrol edilir (22,56,120,147,149,192,219).

1.2.6. Dipiron

Kimyasal formülü $C_3H_{16}N_3O_4S Na$ 'dır. Molekül ağırlığı 351.4 gram'dır. Bir Pirazolon türevidir. Aminopirin'in yan zincirindeki metil gruplarının birinin yerine $NaSO_3OH_2^-$ grubunun substitüsyonuyla oluşur.

Beyaz veya sarı-beyaz, kokusuz, kristal veya toz halinde bir maddedir. Suda çok iyi çözünür, 1 kısım madde 1.5 kısım suda ve 30 kısım % 96'lık etil alkolde çözünür. Pratik olarak aseton, benzen, eter ve kloroformda çözünmez. Sulu çözeltileri nötr reaksiyonludur. Sudaki % 4.65'lik çözeltileri izotoniktir. İV yoldan yavaş enjekte edilmelidir (24,77,214).

Oral ve im yolla uygulamalarından sonra plazmada Dipiron tesbit edilememiştir. Özellikle yıkımlanma ürünü olan 4-metil amino antipirin, 4-amino antipirin ve 4-asetil amino antipirin tesbit edilmiştir. 10 gram Dipiron'un 1000 ml mide-barsak sıvısına inkube edilmesinden bir saat sonra yalnızca metaboliti olan 4-amino antipirin tesbit edilmiştir (206).

Oral uygulamadan sonra mide barsak kanalından 4-metil amino antipirin'e dönüşerek absorbe edilir. Karaciğerde demetilasyon ve N-asetilasyon'la, 4-amino antipirin ve 4-

asetil amino antipirin'e dönüştürülür (36,59,177,206).

Dipiron'un metabolizmasının şematik gösterimi Tablo 1.2.3.'de özetlenmiştir.

Eliminasyon yarılanma ömrü 4-7 saattir. Metabolitleri özellikle böbreklerden itrah edilir. Bazen böbrekte Rubazon asid'i metabolitlerinin oluşması nedeni ile idrarı kırmızıya boyar (206).

Tablo 1.2.3. Dipiron'un metabolizmasının şematik gösterimi

Mide-barsak kanalı	Karaciğer ve diğer dokular
Dipiron	4-amino antipirin
4-metil amino antipirin	4-asetil amino antipirin

Weiss, V.R. (1974)'den alınmıştır (206).

Yan etkileri dahil farmakolojik etkileri Piramidon'unkine çok benzer. Hem oral ve hem de parenteral yollardan verilebilir. Uygulama yerlerinden kolayca ve hızla emilir. Suda çok fazla çözüldüğünden (% 50) yoğun çözeltiler halinde parenteral yollardan verilmesi olanaklıdır (77).

Dipiron, analjezik, spazmolitik, antipiretik, antiromatizmal ve genel sedatif etkilidir. Analjezik etkisini santral sinir sistemindeki ağrı ile ilgili merkezlerin ağrı algılama eşikini yükseltmek suretiyle gösterir. Analjezik etkisi, Aminopirin'den daha zayıftır ve ondan daha yüksek dozlarda verilir (1,24,34,59,70,118,177,207).

Düz kaslar üzerindeki spazmolitik etkisi, otonom merkezleri uyarılmasından kaynaklanır. Böylece peristaltik

kontraksiyonları azaltmak suretiyle düzenleyici etki yapar. Bu nedenle spazmolitik etkisi hiçbir şekilde barsak peristaltizminin paralize olmasına yol açmaz. Fakat aksine, bu fizyolojik işlevin düzelmesini ve uyarılmasına sağlar (59, 185).

Antipiretik etkisi de yine otonom sinir sistemine ilişkin olarak periferik vazodilatasyonla ısı kaybının artması esasına dayanır. Dolayısıyla bu yöndeki etkisi, ateşli hastalıklarda belirgin bir şekilde görülür (24,32,185).

Antiromatizmal etkisi de yangılı bölgedeki kan dolaşımında yaptığı değişikliklerden kaynaklanır. Keza damar permeabilitesinin azalması, buna bağlı olarak eksudasyonun azalması ve bölgesel sıvı içeriğinin hızla emilmesinin bunda payı vardır (207).

Siklooksijenaz aktivitesini ve PG biyosentezini diğer NSAİ ilaçlar gibi inhibe eder (1,24,34,36,52,55,70,118, 146,172,207).

Santral analjezik, sedatif ve düz kaslar üzerine spazm çözücü olarak etkidiğinden, özellikle atların spazmlı sancıları (spazmozlu barsak sancısı, romatizma ağrıları, meteorismus sancıları, ince barsak ve kolon opstipasponlarından doğan sancılar, timpaniler) akla gelmekle beraber, tüm türlerde karşılaşılan ateşli hastalıklarda, pnömoni, plörezi, bronşitis, gençlik hastalığı, kas ve eklem romatizmaları, ağrılı eklem yangısı ve lumbagoda kullanılır. Köpeklerin romatizmalarında hızla ateş düşürücü ve ağrı dindirici etki göstermektedir (24).

Piyasada bulunan % 50'lik enjeksiyonluk solüsyonları

1, 2 ve 5 ml'lik ampüller halinde bulunur. İV ve im yollarla verilen dozları atlarda 20-60 ml, sığırlarda 20-40 ml, tay ve danalarda 2-15 ml, koyunlarda 2-10 ml, domuzlarda 2-8 ml ve köpeklerde de 1-5 ml arasındadır (185).

Hastalığın şiddeti ve hayvanın vücut ağırlığına göre, yukarıda türlere ilişkin verilen limitlerin arasında uygun bir doz seçilebilir. Şiddetli sancılarda doz miktarı 6-8 ml/100 kg canlı ağırlığa çıkartılabilir (185).

Dipiron ile akut zehirlenmelerde şuuruzluktan koma-ya kadar giden durumla kramplar ortaya çıkar. Solunum felci ölüme götürür. Yan etkilerin en ağırı kan sistemindeki bozukluklara bağılı olarak şekillenen agranülositoz, aplastik anemi'dir (1,32,36,77,89,175,207). Ayrıca allerjik durumlar şekillenir (136). Dipiron'un pıhtılaşma olaylarında direk engelleyici etkisi vardır (191). Trombositlerin kümelenmesine engel olur (163,207). Böbreklerde interstisyel nefritis yapar (160,169).

Pirazolonlar ile zehirlenmelerde kantitatif farklılıklar mevcuttur. Aminofenazon, Profenazon ve Dipiron'da nörolojik ve kardiyal semptomlara; Fenilbutazon ve Oksifenbutazon ise özellikle karaciğer bozukluklarına sebep olur (216).

Spath, insanlarda zehirlenme tablosunda Dipiron'un akut toksisitesinin Aminofenazon'dan daha az olduğunu yazmıştır (216).

1.2.7. Asetilsalisilik Asid (ASA)

18 nci yüzyılda söğüt ağacı kabuklarının ateş düşürücü etkisi olduğunun farkedilmesinden sonra (111), Leroux 1827 yılında bundan "Salicin" adı verilen glikozidi elde etmiş ve 1838'de Piria "Salicin"den Salisilik asid'i üretmiştir (71). Salisilik asid sentetik olarak fenol'den 1860 yılında Kolbe ve Lautemann tarafından elde edilmiştir (33,82). İlk olarak 1875 yılında akut ateşli romatizma tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. 1893 yılında Bayer Firması'nda çalışan bir kimyager olan Felix Hoffmann, sentezinin ticari metodunu geliştirerek ASA'in geniş kullanımını sağlamıştır (135).

Salisilik asid (Orto-hidroksi-benzoik asid) çok irritan olduğundan sadece deri ve benzeri yerlere uygulanmakta, sistemik kullanım için bu asidin çeşitli türevleri sentetize edilmektedir (24). Bunlar Karboksil grubunun değiştirilmesi ile elde edilen Salisilik asid esterleri ve Karboksil grubuna dokunmaksızın, hidroksil grubunun değiştirilmesi ile elde edilen organik asidlerin Salisilat esterleridir. Örneğin ASA kimyasal formülü $C_9H_8O_4$ ve molekül ağırlığı 180.15 gram olan bir asetik asid esteridir (127,141,214).

ASA tipi ilaçların invitro olarak çeşitli reaksiyonları inhibe ettikleri bilinmekle beraber, antiinflamatuvar, antipiretik ve analjezik etkileri ile inandırıcı bir bağlantı kurulamamıştır (82). 1971 yılında düşük dozdaki ASA ve İndometasin'in PG'lerin enzimatik üretimini inhibe ettiği gösterildi (138,195). Daha sonraki yıllarda şu dört nokta tesbit edilmiştir.

1. Bütün memeli hücre tipleri araştırılmış ve hepsinde (eritrosit'ler hariç) PG sentezi için mikrozomal enzimler bulunmuştur (24,118,183).

2. PG'ler daima hücreler tahrip edildiği zaman salgılanırlar ve iltihaplı eksüdalarda yüksek konsantrasyonda bulunurlar. PG'ler hücrelerde depolanmaz, salgılanmaları biyosentezlerine bağlıdır (5,130).

3. ASA tipi ilaçlar, hücrelerin hepsinde PG biyosentezini ve salgılanmalarını inhibe ederler (124,159,163).

4. Antiinflamatuvar glukokortikoidler haricinde diğer ilaç sınıfları PG'lerin biyosentezini etkilemez (71).

ASA genellikle hafif şiddetli baş, adale ve eklem ağrılarına iyi gelir (13,21,25,35,46,47,87,114,121,122,131,172,176,180,195,204,214) ve ağrı dindirici olarak diğer ilaç sınıflarından çok daha fazla kullanılır (54,123).

Yükselmış vücut ısısını hızla ve etkili bir şekilde düşürür. Ancak bu etkiyi meydana getiren dozlar oksijen tüketimi ve metabolik hızı artırır. Toksik dozlarda ise piretik etki sonucu terleme meydana gelir, bu da salisilat entoksikasyonunda görülen dehidratasyonu kuvvetlendirir (121,174,185,191,196).

Solunumu direkt ve indirekt etkiler. Tedavi dozlarında oksijen tüketimini ve karbondioksit üretimini artırır. ASA'in bu etkisi başlıca iskelet kasında ve salisilatla indüklenmiş oksidatif fosforilasyon çözülmesi sonucu oluşur. Karbondioksit üretiminin artması solunumu stimüle eder (83,106,155,163,191).

Tedavi dozlarında salisilatlar asit-baz dengesi ve

elektrolitlerde değişiklik meydana getirir. Başlangıçta olay ekstrasellüler ve intrasellüler solunum alkalozisidir. Bunu hemen kompenzasyon takip eder. Böbreklerden sodyum ve potasyum ile birlikte bikarbonat ifrazı artar, böylece plazma bikarbonatı düşer, kan pH'sı normale döner (12,43, 64).

Salisilat zehirlenmelerinde asit-baz dengesinde önemli bozukluklar meydana gelir (104,111,134,153,155).

Tedavi dozlarında önemli kardiyovasküler etkileri yoktur. Yüksek dozlardan sonra düz kaslara olan direkt etkisi sonucu periferik damarlar dilate olur. Toksik miktarlar direkt olarak ve santral vazomotor paralizi sonucu dolayımı deprese eder (33,61,68,132).

ASA epigastrik rahatsızlık, bulantı, kusma yapabilir. Gastrik ülserasyon ve hatta kanama da meydana gelebilir. ASA'in neden olduğu mide kanaması ağrısızdır ve gaita içinde kan kaybı çoğunlukla önemli değildir (44,58,92,106, 109,117,153,179,200).

ASA'in karaciğer tahribi yapabileceği düşünölmektedir. Genellikle semptom yoktur ve plazmada (SGOT-SGPT) enzim aktivitesinin yükselmesi karaciğer hasarının başlıca göstergesidir. Böbreklerde nefrotoksisite enderdir ancak analjezik kombinasyonlarında papiller nekroz ve interstisyel nefrit görölebilir (62,110,117,146,163).

ASA'in ürikozurik etkisi doza bağlıdır. Düşük dozlar ürat atılımını azaltır. Plazma ürat atılımını etkilemez. 5 gr/gün ve daha fazla dozlar ürikozürük etki gösterir ve plazma ürat seviyesini düşürür (32).

Kanama zamanını uzatır. Bu etki muhtemelen trombosit Siklooksijenazı'nın asetilasyonuna ve bunun sonucu TXA_2 'nin meydana gelişinin azalmasına bağlıdır (31,68,69,113,128,136,137,189).

ASA, PG sentetaz inhibisyonu ile PG yapımını önleyerek etkisini meydana getirir (6,8,18,25,36,75). Aynı zamanda kapiller permeabiliteyi spesifik olmayarak düzeltir. Antiinflamatuvar etkileri, antihistamin, antiserotonin ve antikininin özelliklerine de bağlanmaktadır (9,33).

Salisilatlar'ın oksidatif fosforilizasyonu çözmesi sonucu adenosin trifosfat (ATP)'a bağlı reaksiyonlar inhibe edilir (48,64). Yüksek dozlarda hiperglisemi ve glikozüriye sebep olur ve karaciğer ve adale glikojenini tüketir (71). Toksik dozlarda mekanizması bilinmeyen aminoasidüri ile karakterize edilen negatif azot dengesi yaratır (99). Adale, karaciğer ve diğer dokulara yağ asitlerinin girişini artırır ve oksidasyonu kuvvetlendirerek plazmadaki serbest adrenokortikosteroid konsantrasyonunu artırır (64,71). Kronik olarak ASA kullanan kadınların bebeklerinin doğumdaki ağırlıkları belirgin şekilde düşüktür ve perinatal mortalite, anemi, doğum öncesi ve sonrası kanama, hamileliğin uzaması ve doğumda komplikasyonlarda kesin bir artış vardır (37,135). Salisilik asid deri ve mukozaya oldukça irritandır ve epitel hücrelerini tahrip eder. Serbest asidin keratolitik etkisinden siyil, nasır, fungal enfeksiyonlar ve bazı deri egzamalarında yararlanılır (44,60).

Ağızdan alınan ASA çabucak ve tam olarak emilir. Emilim kısmen mideden, başlıca ince barsağın üst kısmından olur.

Gıdaların ASA'in emilim hızını düşürdükleri bilinmektedir. Ayırt edilebilir plazma düzeyi otuz dakikadan daha az bir zamanda elde edilir. İki saatte en üst düzeye çıkar ve giderek azalır (31,77,135,141).

Emilimden sonra ASA çabucak bütün vücuda dağılır. Çoğu transellüler sıvıya dağılır. Örneğin, sinovya, spinal sıvı, periton sıvısı, tükürük, süt içine dağılır ve plasental engeli kolayca aşar. Plazmadan başka yüksek konsantrasyonda böbrek korteksinde, karaciğer, kalp ve akciğerde bulunur (48,111,141). Plazmadaki Salisilik asid'in % 50-80'i plazma proteinlerine bilhassa albumine bağlanır. Geri kalan (% 20-50) ise iyonize halde serbestçe sirküle eder (134,141).

Başlıca hepatik endoplazmik retikulum ve mitokondriyada biyotransformasyona uğrar. Beş metaboliti bilinmektedir. Salisilürük, salisil fenolik glukuronik, gentisik asit, açıl glukuronik ve gentisurik asit (64,77,111,135). Başlıca atılım yolu böbreklerdir. İnsanlardaki çalışmalar Salisilat'ın idrarda % 10, serbest Salisilik asid, % 75 salisilürük asit, % 10 salisil fenolik, % 5 açıl glukuronit ve % 1 gentisik asit olarak atıldığını göstermiştir. Bununla beraber serbest salisilat atılımı son derece değişkendir. Alkali idrarda alınan ASA'in % 85 kadarı serbest salisilat olarak atılır. Halbuki asit idrarda bu % 5'ten azdır (71,123).

ASA, normal ve efervesan komprime, bol, macun ve toz şeklinde, genellikle küçük hayvan pratiğinde antiromatizmal, analjezik ve antipiretik olarak kullanılır (123,185). Özellikle köpeklerin ateşli hastalıklarında, artrit, neurit ve poli artritlerinin sağtımında iyi sonuçlar verir (106,142). Atların kas romatizmalarında da iyi sonuç verir (24).

ASA, ağız yoluyla büyük hayvanlara 15-50 gram, orta boy hayvanlara 2-5 gram ve küçük hayvanlara da 0.25-2 gram dozlarında verilir (185).

ASA ve benzeri ilaçların başlıca ve en çok görülen yan etkisi mide mukozasının kanamalı irritasyonudur (48, 60,92,124).Düşük ve sık olmayan dozlardaki kan kaybı genelde önemli değildir, ancak hematomesis veya melena ile sonuçlanacak derecede şiddetli olabilir (109). PG sentezinin inhibe edilmesi Gastrik asit yapımında artmaya ve buna bağlı olarakta gastrik irritasyon ve ülserasyonlara sebep olmaktadır (44,58,92,106,109,131,148,154,183). Salisilatlar vitamin K antagonistidir ve yüksek dozlar protrombin zamanını uzatabilir. ASA trombosit kümelenmesini azaltır ve bu kanama zamanının uzaması ile sonuçlanır (33,126,128,132,138,142,150, 158,162,189,196,200,208). Yüksek dozdaki ASA sinir sistemini etkiler. Salisilizm denilen bu sendromda bulantı, kulak çınlaması, kusma, mental konfüzyon ve solunum merkezinin stimülasyonu gibi etkiler görülür. Hiper ventilasyon solunum alkalozisi yapabilir. Fakat ASA metabolik asidoz ve ketozis yapar (35,71,77,103,138,146,155,174). ASA kullanımıyla ürtiker, anjiyoödem, astım görülebilir. ASA'in indüklediği astımda kronik burun akıntısı ve burunda polip, görülür. İleri safhada bronşiyal astım ve ASA'e toleranssızlık gelişir (103, 134,142,146,148,174,184,196). ASA'in kronik kullanımının tek başına nefrotoksisite yapmamasına rağmen, süre ve yüksek dozlarda Asetaminofen veya Salisilamid ile kombine salisilat iktiva eden analjezik karışım kullanımı papiller nekroz ve interstisyel nefrit meydana getirir (33,58,62,104,110,115, 117,125,135,169,220).

1.2.8. Furosemid

4-kloro-N-furfuril-5-sulfamoilantrenilik asid'dir. Kimyasal formülü $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ olup, moleköl ağırlığı 330.75 gramdır. Beyaz, kokusuz, tatsız tozdur. Pratikman suda ve kloroform'da erimez. Alkali ortamda erir. Anthron halkasına bağılı bir sulfonamid diüretiktir. Furosemid insanlara, köpeklere, sıçanlara ve farelere ağız yolu ile uygulanışından sonra kana hızlı olarak karışır. Yarı ömrü çok kısadır (özellikle iv enjeksiyondan sonra) ve böbrekten atılışı çok hızlıdır (14,17,148,191,214).

Furosemid'in moleküler yapısının incelenmesi ile, insan, köpek ve sıçanların idrarında temel boşaltım maddesi için direkt etkisinin olduğı kabul edilen, değışmeyen bir terkip olduğı kabul edilir. Böylece Furosemid için etkisini göstermeden önce aktif bir şekilde çevrilmesine gerek yoktur (14).

Furosemid, mide-barsak kanalından yaklaşık % 65 oranında absorbe edilir. Plazmada % 96-98 oranında proteinlere bağılı olarak bulunur. Absorbe edilen miktarın yaklaşık yarısı, değışmeden böbreklerden tübüler salgılanma suretiyle itrah edilir. Diüretik etkiden bu fraksiyonun sorumlu olduğı sanılmaktadır. Furosemid'in tüböl epitelinin etkileyebilmesi için onun lumene bakan yüzü ile temasa gelmesi gerekir; tübüllerden lumen içine salgılanması Furosemid'e bu olanağı verir. Ürik asit de aynı mekanizma ile salgılandığından, ürik asit birikmesine neden olur. Bu ilacın neden olduğı hiperüriseminin önlenmesinde Probenesit yararlıdır. Bu ilaç diüretiklerin proksimal tübülden salgılanmasını ön-

ler, etki sürelerini uzatır. Fakat diüretik etkilerini önleyemez (48,72).

Ödemli hastalarda, normal insanlarda, köpeklerde ve sıçanlarda yapılan deneyler, Furosemid'in H_2O , Na^+ , Cl^- atılmasına yükseltirken K^+ 'un atılması üzerinde çok daha az etkili olduğunu göstermiştir. İnsan için maksimum etkili oral doz 400 mg iken minimum tedavi dozu sadece 40 mg'dır. Bu fark, diğer bütün diüretikler için çok daha dardır. "İtrah edilen sodyum/Filtrasyona uğrayan sodyum oranını % 40'a çıkartabilir. Belirgin derecede hipovolemi, dehidratasyon yapabilir (14,123,191).

Civalı diüretiklerin aksine alkaloz ve asidozdan etkilenmez, çünkü Furosemid'in Na^+ geri emilmesi üzerine daha fazla engelleyici etkisi vardır. Köpeklerde hidroklorotiyazid'le diürezis elde edildiği zaman, Furosemid verilmesiyle sadece hidroklorotiyazid'le elde edilen etkiden önemli derecede daha yüksek salüretik ve diüretik etki meydana getirilir. Öte yandan Furosemid'le tedavi edilen köpeğe verilen hidroklorotiyazid tamamen etkisizdir. Benzer sonuçlar civalı diüretiklerin kullanılmasından da elde edilmiştir. Etki süresi, civalı diüretikler ve tiyazidlerinkine göre kısadır. Sağlıklı ve ödemli hastalarda iv enjeksiyondan sonra bir kaç dakika içinde (genel olarak 5-10 dakikada) etkileri görülür ve idrar miktarı artar. 20-30 ncu dakikalarda maksimuma erişir, daha sonra azalır ve 2 saat devam eder. Ağız yolu ile verilmeden sonra 60 ncu dakikada kanda en yüksek değerini alır. Etkisi 1 nci saat içinde başlar. Etki süreleri 4-5 saat kadardır. İntra müküler enjekte edilen Furosemid

en yüksek değerine yarım saatte ulaşır. Vücut asit-baz dengesi üzerindeki etkisi zayıftır, idrar pH'sı üzerinde belirgin bir etkisi yoktur (91,105).

Henle kıvrımının çıkan kolunun kalın kısmında etki göstererek Na^+ ve CL^- iyonlarının reabsorbsiyonunu engeller.

İki nedenle diürezise yol açar:

1. Henle kulpunda çok miktarda Na^+ ve CL^- iyonlarının distal tübülüse geçmesini sağladığından, distal ve kollektör tübülslerde suyun reabsorbsiyonuna engel olan büyük bir osmotik basınç artığına neden olur.

2. Na^+ ve CL^- iyonlarının Henle kulpundan medullar interstisyuma geçememesi, medullar interstisyel sıvının konsantrasyonunu azaltır. Buna bağlı olarak, böbreğin konsantrasyon yeteneği de azaldığından, sıvı reabsorbsiyonu daha çok azalır. Bu iki etkinin birleşmesi ile glomeruler filtratın büyük bir miktarı idrara verilir (17,26,29,73,78).

Furosemid ve benzeri güçlü diüretikler, çıkan kolun kalın kısmının hem medullar ve hem de kortikal bölümlerini etkilerler, halbuki Tiazidler sadece kortikal bölümünden geçen sıvı içinde Na^+ konsantrasyonunun yükselmesi ve akışın hızlanması, buradan K^+ salgılanmasını artırır (23,26,79). Diürez oluşmasında Furosemid'in böbrekte hemodinamik değişikliklere neden olmasının da katkısı olabilir. Furosemid böbrek damarlarında vazodilatasyon yapar, aferent arteriolleri genişletir ve GFH'ni artırır. Bu vazodilatör etki, Tiazidlerinden farklı olarak, hemen oluşur ve Furosemid'in böbrekte PGE_2 sentezini artırmasına bağlıdır. İV verilen Furosemid'in idrarla PG itrahını artırdığı gösterilmiştir (30,

39,45,49,65,76,80,85,88,95,96,119,122,178,193,197,217). İndometasin, ASA, Dipiron gibi PG sentez inhibitörleri Furosemid'in vazodilatör etkisini antagonize ederler. Furosemid, ayrıca, böbrekte kan akımının redistribüsyonuna neden olabilir; medulladan geçen kan akımının artması, bu bölgenin, interstisyumundaki tuzları ve üreyi kana çekerek hipertonicliği azaltır. Bunun sonucu toplayıcı kanallardan ve Henle kıvrımının inen kolundan su reabsorpsiyonunu sağlayan osmotik gradiyent düşürülmüş olur. Bu medullar etkide de kısmen PG'lerin katkısı vardır. PG sentez inhibitörü olan İndometasin, ASA ve Dipiron Furosemid'in diüretik ve natriüretik etkinliğini azaltır (7,8,12,15,17,102,151,168,203,212).

Akut böbrek yetmezliğinde, akut akciğer ödemi hallerinde, karaciğer sirozuna bağlı ödemlerde ve diğer ilaçlara cevap vermeyen refrakter ödem durumlarında kullanılır (23,38,78-80,116,127,142,156,157,166,181,205,214,215). Furosemid ilaç ve diğer kimyasal maddelerle olan akut zehirlenmelerin tedavisinde uygulanan zorlu diürez için, enjeksiyon suretiyle ve fizyolojik sıvı infüzyonu ile birlikte kullanılır (71,99).

Dozu:	İnsanlarda per os	40 mg
	" iv	20-40 mg
	Büyük hayvanlarda	0.5-1 mg/kg
	Küçük "	2.5-5 mg/kg
	Domuzlarda	5-10 mg/kg'dır (167).

Akut toksisite testi sonucu ilaç ağız yolu ile verildiği zaman letal doz en azından tavşanlarda 140 mg/kg,

sıçanlarda 920 mg/kg iken, iv yolla verildiğinde letal doz fareler için 300 mg/kg, sıçanlar için 680 mg/kg'dır (14). Bir yıl süreli, günlük olarak kilogram vücut ağırlığına 60 mg kadar Furosemid verildiğinde, köpeklerde hiç bir patolojik değişim bulunmamıştır (14).

Tavşanlar, sıçanlar ve gebe fareler üzerinde yapılan toksikolojik, teratolojik testler, teratojenik olmadığını göstermiştir. Kronik hepatitli hastalara verildiği ve hatta uzun süre uygulandığında da karaciğer fonksiyonuna zarar vermez. Şüphesiz şiddetli karaciğer yetmezliği mevcutsa bu diüretik dikkatli kullanılmalıdır (14,60,99).

Bağlıca yan etkileri hiperürisemi, hiperglisemi ve reversibl sağırliktır. Son etki iç kulak üzerindeki toksik etkisine bağlıdır. Parenteral yoldan çok yüksek dozda verildiğinde (özellikle böbrek yetmezliği mevcutsa) husule gelir. Kısa zamanda geliştirdiği belirgin hipovolemi özellikle yağlılarda dolaşım kollapsına neden olabilir. Sulfonamidlere duyarlı kimselerde kullanılmamalıdır. Gut ve diyabet vakalarında da kontrendikedir. Birden başlayan ileri derecede diürez, prostat hipertrofil hastalarda idrar retansiyonu tehlikesi yaratabilir. Kalsiyum ve magnezyum atılmasını Ti-yazid'lerin aksine artırır (72,91,104,167,178).

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Materyal

2.1.1. Araç ve gereçler

- Poligraf, Model RM-45/85 Nihon Kohden Kogyo CO,LTD.
- Peristaltik Pompa, 1210-A Desega, CO,LTD.
- Hassas terazi, Mettler.
- Enjektörler, (1,2,5 ml'lik).
- Ligatür
- Mezürler, (10,250,500 ml'lik).
- Huni
- Balon joje
- Traheal kanül
- Polietilen damar içi sonda
- Makaslar, (eğri ve düz).
- Pensler, (dişli ve hemostatik).
- Bistüri ve bıçakları
- Serviyet bezleri
- Cerrahi eldiven
- Pamuk
- Gazlı bez

2.1.2. Deneylerde kullanılan ilaç materyali

- Asetilsalisilik asid (Aspirin), Sigma, Art.5376.
Stok solüsyonu hazırlandı, normal ısıda saklandı.
- Furosemid (Lasix ampül), Türk-Hoechst Firması tarafından piyasaya sürülmüş olup, her 2 ml'lik ampülde 20 mg etken madde (Furosemid) mevcuttur.
- Dipiron (Novalgin ampül), Türk-Hoechst Firması tarafından piyasaya sürülmüş olup her 2 ml'lik ampülde 1.0 gr etken madde (Metamizol sodyum) mevcuttur.
- İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, Baxter Firması tarafından piyasaya sürülmüş olup her 100 ml'de 0.9 gr etken madde (Sodyum Klorür) mevcuttur.
- Ksilazin (Rompun enjektabl), Bayer Firması tarafından piyasaya sürülmüş olup her ml'de 23.32 mg etken madde (Ksilazin hidroklorid) mevcuttur.
- Ketamin (Ketalar enjektabl), Parke-Davis Firması tarafından piyasaya sürülmüş olup her ml'de 50 mg etken madde (Ketamin hidroklorür) mevcuttur.
- Atropin Sülfat Solüsyonu (Atropin enjektabl), Vetaş Firması tarafından piyasaya sürülmüş olup, her ml'de 1 mg etken madde (Atropin sülfat) mevcuttur.

2.1.3. Hayvan materyali

Bu çalışmada yaş ve cinsiyet özellikleri göz önünde tutulmayan, ağırlıkları 12-29 kg arasında değişen melez köpekler kullanıldı. Deneylerde kullanılan köpekler iyi bakım ve barınma koşulları altında, serbestçe dolaşacakları yer bulunan kafeslerde diğer köpeklerle aynı bölmede barındırıl-

mış olup, herhangi bir özel diyet uygulanması veya içme suyu kısıtlaması yapılmamıştır.

Hayvanlar deneyde kullanılmadan önce laboratuvar şartlarında uyum sağlaması için 10 gün süreyle bekletildi.

2.2. Metot

2.2.1. Laparotomi yapılarak üretere katater konulması

Denemeler sırasında anestezi Aslanbey (11) ve Tokuriki (190) tarafından bildirilen Rompun 1-1.5 ml/10 kg uygulamasından 5 dakika sonra Ketalar 15 mg/kg kombinasyonunun im enjeksiyonu ile sağlandı. Atropin 0.045 mg/kg im yolla uygulandı (24). Deney boyunca gerekli olduğu sürelerde Ketalar'dan 10 mg/kg im küçük ek dozlar yapıldı (11).

Anestezi sağlanan deneme köpekleri, sırt üstü pozisyonda operasyon masasına yatırılıp, ön ve arka ekstremitelerinden bağlanarak tesbit edildi. Dirks ve ark. (53) tarafından belirtilen şekilde ön ayak venası (vena brachialis)'na serum fizyolojik infüzyonu için polietilen katater yerleştirildi (Şekil 2.2.1.1., 2.2.1.2.). Frölch ve ark. (74), Miyazaki ve ark. (129), Ross ve Cafruny (165), Williamson ve ark. (210) tarafından belirtilen şekilde traheaya kanül konularak deneme süresince rahat solunum yapması temin edildi. Data ve ark. (51), Feigen ve ark. (66), Miyazaki ve ark. (129), Papadopoulou ve ark. (143), Poutsiaka ve ark. (152), Ross ve Cafruny (165), Scriabine ve ark. (171) tarafından belirtilen şekilde karın bölgesine orta hat boyunca ensizyon yapıldı. Karın bölgesi kasları kesilerek sidik kesesine ula-



Şekil 2.2.1.1. Deneme köpeklerinin genel anestezi altında operasyon masasına yatırılması.



Şekil 2.2.1.2. Ön ayak venası (vena brachialis)'na polietilen kateter yerleştirilmesi.

şıldı. Sidik kesesinin ve üreterlerin normal şekilde olup olmadığı incelendi. Dirks ve ark. (53)'nın belirttiği şekilde sağ üreter sidik kesesinin proksimal kesimine yakın yerden supra pubik ensizyonla serbestleştirildi. Olsen (139), Vander (192), Vander ve ark. (194), Williamson ve ark. (210) tarafından belirtilen şekilde her bir köpeğin sağ üreterine böbreğe yakın kısımdan orta hat boyunca ensizyonla polietilen katater yerleştirildi. Tüm deneylerdeki kontroller sağ böbrekten yapıldı. Kataterin ucu böbrekte oluşan idrarın hemen dışarıya alınabilmesi için Feigen ve ark. (66) tarafından belirtilen şekilde böbreğin pelvisine kadar itildi. Kataterin dışarıda olan ve idrarın geleceği ucu poligraf'ın kaydedici tansdüsürüne tesbit edildi. Böbrekte oluşan idrarın her damlası katater yardımıyla poligraf'ın transdüsürüne düşmesi ve yine aletin yazdırıcı uçları ile 25 mm/dk hızında ilerleyen kağıt üzerine iki saat süreyle yazdırılması sağlandı (Şekil 2.2.1.3.).

Ayrıca idrarın damladığı transdüsürün algılayıcı ucunun altına konulan huni ve mezür yardımıyla deneme süresince her 10 dakikalık zaman dilimlerinde oluşan idrar miktarlarının kayıt edilmesi sağlandı (Şekil 2.2.1.4.).

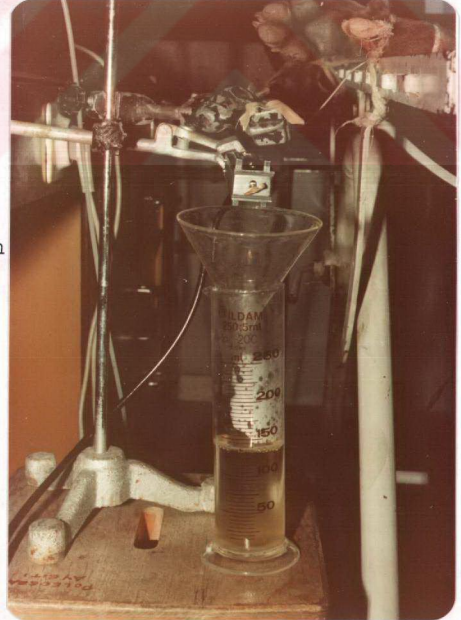
2.2.2. İlaç uygulamaları için ön hazırlık

Köpekler genel anesteziye alınıp solunumu rahatlatmak için traheaya kanül konuldu. Laparotomi yapıldı. Üretere polietilen katater yerleştirildikten sonra; her bir köpek için Ross ve Cafruny (165) tarafından bildirilen şekilde



Şekil 2.2.1.3. Poligraf'ın transdüsrüne düşen idrarın kağıt üzerine yazdırılması.

Şekil 2.2.1.4. Mezür yardımıyla deneme süresince oluşan idrar miktarlarının kayıt edilmesi.



operasyon esnasında meydana gelen kan kayıplarını karşılamak için 25 ml/kg dozunda İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu peristaltik pompa yardımıyla infüzyon tarzında verildi. Hemen bunu takiben ilaç uygulamaları ve farmakodinamik etkileşimlerin kayıt edildiği iki saatlik süre esnasında yine peristaltik pompa yardımıyla her bir köpeğe 0.3 ml/kg/saat dozunda İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu infüzyonu yapıldı.

2.2.3. İlaç uygulamaları

Çalışmada kullanılan 56 adet köpek, her biri 14 köpekten oluşan dört gruba ayrılarak aşağıda belirtildiği şekilde ilaç uygulamaları yapıldı.

Grup I: Bu grubu oluşturan her bir köpekte sadece İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu'na bağlı olarak oluşan idrar zamana bağlı olarak poligraf'a kayıt edildi. Ayrıca idrar zamana bağlantılı olarak bir mezürde toplandı ve her 10 dakikada oluşan idrar miktarı deneme süresini oluşturan 120 dakikalık süre boyunca kayıt edildi.

Grup II: II nci gruptaki her bir köpeğe I nci gruptaki köpeklere uygulanan şartlar sağlandıktan sonra (genel anestezi, traheaya kanül, laparotomi, üretere polietilen katater yerleştirilerek ve peristaltik pompa yardımıyla infüzyon tarzında sürekli İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu enjekte edilerek) modern diüretik ilaç Furosemid, bir defada 0.5 mg/kg dozunda peristaltik pompa yardımı ile verilen İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu içinde yavaş infüzyon tarzında damar içi yolla ön bacak venasından (vena brachialis) verildi.

Diüretik etki iki saat süre ile poligraf'a kayıt edildi. Ayrıca idrar zamana bağlı olarak bir mezürde toplandı ve her 10 dakikada oluşan idrar miktarı kayıt edildi.

Grup III: III ncü gruptaki her bir köpeğe Grup I ve Grup II'deki şartlar sağlandıktan sonra (genel anestezi, traheaya kanül, laparotomi, üretere polietilen katater yerleştirilerek ve infüzyon tarzında İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu enjekte edilerek) 0.5 mg/kg dozunda modern diüretik ilaç Furosemid'le beraber 25 mg/kg dozunda ASA peristaltik pompa yardımı ile verilen İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu içinde bir defada yavaş infüzyon tarzında damar içi yolla ön bacak venasından verildi. İdrarın oluşumu iki saat süre ile poligraf'a kayıt edildi. Ayrıca idrar zamana bağlantılı olarak bir mezürde toplandı ve her 10 dakikada oluşan idrar miktarı kayıt edildi.

Grup IV: IV ncü gruptaki her bir köpeğe başlangıçtaki aynı şartlar sağlandıktan sonra (genel anestezi, traheaya kanül, laparotomi, üretere polietilen katater yerleştirilerek ve infüzyon tarzında İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu enjekte edilerek) 0.5 mg/kg dozunda modern diüretik ilaç Furosemid ile beraber 25 mg/kg dozunda Dipiron peristaltik pompa yardımı ile verilen İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu içinde bir defada yavaş infüzyon tarzında damar içi yolla ön bacak venasından verildi. İdrarın oluşumu iki saat süre ile poligraf'a kayıt edildi. Ayrıca idrar zamana bağlantılı olarak bir mezürde toplandı ve her 10 dakikada oluşan idrar miktarı kayıt edildi.

Grup I'de sadece İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu'nun

deney süresince devamlı şekilde damar içi infüzyonuna bağlı olarak idrarın oluşması üzerine olan farmakodinamik etkisi incelendi.

Grup II'de İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu'nun deney süresince infüzyonu sağlandıktan sonra Furosemid enjeksiyonunun idrarın oluşumu üzerine olan etkisi incelendi.

Grup III ve Grup IV'de İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu'nun deney süresince devamlı infüzyonu sağlandıktan sonra Furosemid'le beraber ASA enjeksiyonunun; Furosemid'le beraber Dipiron enjeksiyonunun idrarın oluşumu üzerine olan etkisi incelendi.

2.2.4. Deney sonuçlarının analizinde kullanılan istatistiksel yöntemler

Araştırmanın uygulanması sırasında ve sonunda deneme gruplarında yer alan her bir bireyde üzerinde durulan özellikle ilgili olarak saptanan bireysel değerlerden hareketle değişik istatistiksel yöntemler aracılığı ile ilaç grupları karşılaştırılmıştır.

Bu sırada, her bir ilaç grubunda yer alan cinsiyet ve yaş alt grupları ikili grup karşılaştırmalarında t-Testi ve ana ilaç gruplarının karşılaştırılmalarında tek yönlü varyans analizi yöntemi kullanılmıştır (57).

Yapılan varyans analizi sonunda gruplar arası farkın önemli olduğu hallerde, hangi gruplar arası farkın önemli olduğunu belirlemek için de Duncan-Testi'nden yararlanılmıştır. Duncan-Testi sonunda aralarındaki farkların önemli olduğu gruplar birbirlerinden harflerle ayrılarak tablolar düzenlenmiştir (57,201).

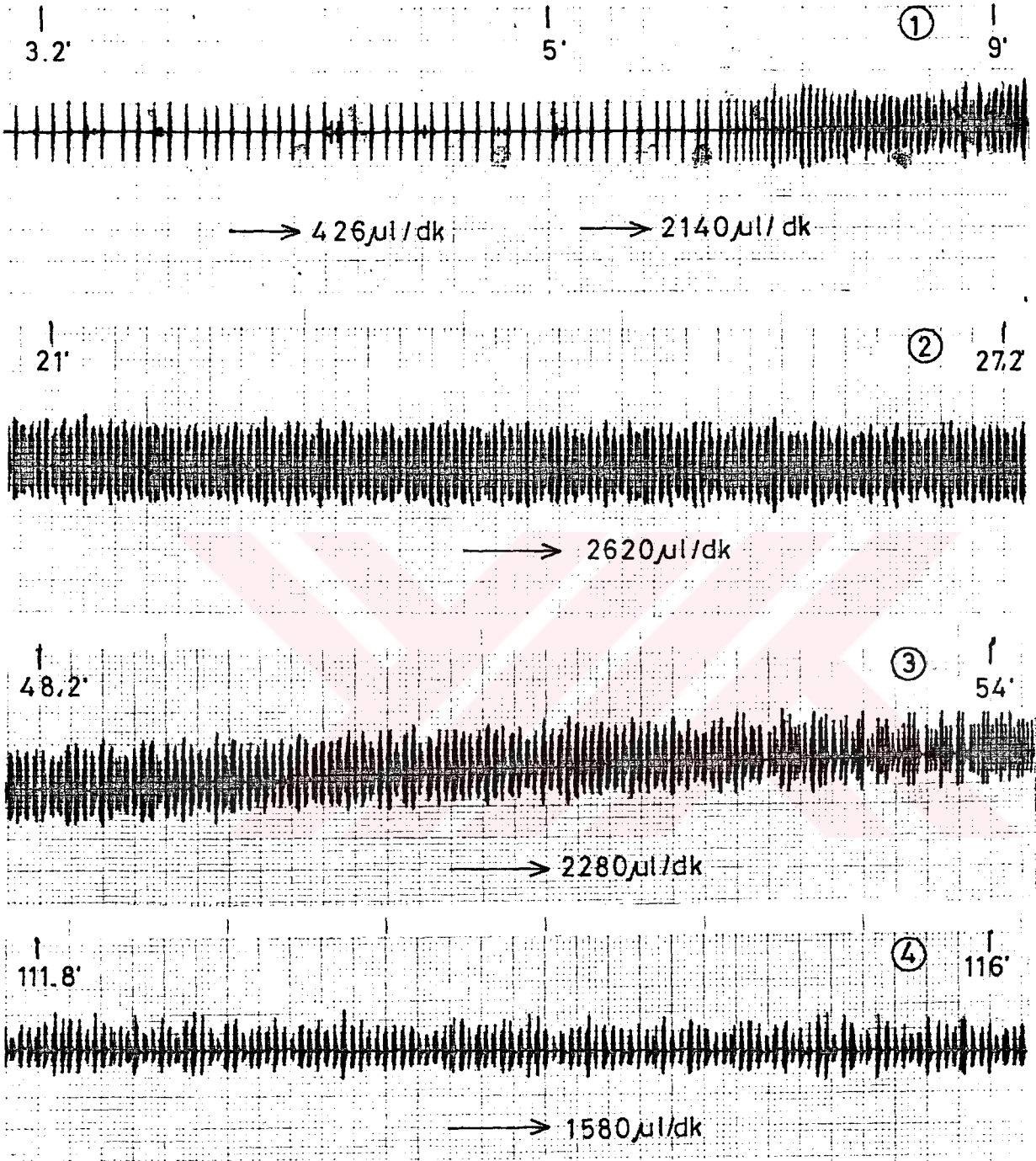
3. BULGULAR

Araştırmada amaca ulaşmak için metot bölümünde açıklandığı gibi bu araştırmanın materyali olan değişik yaş ve cinsiyetten köpekler 14'er başlık deneme grubuna ayrılmış ve araştırmada kullanılması öngörülen ilaçlar tüm gruplara benzer şekilde uygulanarak, gruplardaki köpeklerde oluşan idrar mezürde toplanarak ölçülmüştür.

Damar içi yolla yavaş infüzyon tarzında İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu verilmiş köpeklerde 120 dakikalık süre içinde zamana göre idrar oluşumunu gösteren poligraf kayıtları Şekil 3.1'de sunulmuştur. Oluşan idrarın her damlasının bir çizgi çizdiği dikkate alınarak incelendiğinde idrar oluşum şiddeti ve miktarının 5 nci dakikadan 50 nci dakikaya kadar olan zaman içerisinde çok az artış gösterdiği saptanmıştır. 60 nci dakikadan sonra idrar oluşum hızı yaklaşık 40 nci dakikadan önceki oluşum düzeyine düşerek 120-nci dakikaya kadar bu oluşum düzeyini korumuştur.

120 dakikalık toplam zamanda bu gruptaki (I nci Grup) tüm köpeklerde idrarın oluşum şiddeti ve miktarında anlamlı bir yükselmenin olmadığı ve her 10 dakikalık zaman dilimlerine göre normal sınırlar içinde kaldığı saptanmıştır (Tablo 3.1.).

İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu verilmiş köpeklerde 0-120 dakikalık toplam zamanın 10'ar dakikalık değişik



Şekil 3.1. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu verilmiş köpek-lerde zamana göre idrar oluşumunu gösteren poligraf kayıtları. (Poligraf kağıdının hızı 25 mm/dakika ve her çizgi bir damladır. Her damla ise 40 µl olarak hesaplanmıştır).

Tablo 3.1. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu verilmiş köpeklerde değişik ölçüm periyotları arasında idrar oluşumu.

K ö p e k		Periyotlar arası idrar oluşumu (ml/10 dk).													
No	Yaş	Vücut Ağırlığı	Cinsiyeti	0-10 dk.	10-20 dk.	20-30 dk.	30-40 dk.	40-50 dk.	50-60 dk.	60-70 dk.	70-80 dk.	80-90 dk.	90-100 dk.	100-110 dk.	110-120 dk.
1	3	17	Erkek	14	14	18	20	22	15	18	18	16	19	14	14
2	4	16	Erkek	15	12	18	17	22	16	18	11	20	18	113	14
3	3	18	Erkek	16	13	18	19	22	21	15	11	17	19	24	13
4	5	19	Dişi	16	14	18	19	19	24	13	10	20	20	25	12
5	3	18	Erkek	13	18	14	18	25	11	16	21	14	18	14	14
6	4	20	Erkek	17	17	15	21	23	14	18	13	20	21	21	14
7	6	18	Erkek	14	18	12	18	26	15	13	21	15	18	13	13
8	2	15	Erkek	12	14	16	18	24	11	14	15	12	13	13	14
9	3	16	Dişi	12	16	17	21	24	15	14	14	16	13	13	13
10	2	14	Dişi	12	15	16	18	24	12	14	15	12	14	13	9
11	3	17	Erkek	13	19	15	19	25	16	12	20	20	13	18	12
12	4	24	Dişi	19	19	17	19	25	17	22	14	25	20	22	17
13	4	20	Dişi	18	17	16	21	23	20	16	19	18	15	16	17
14	3	18	Erkek	14	19	15	19	26	12	16	19	18	15	17	12
(n= 14)				\bar{x} :	14.64	16.07	16.07	19.07	23.57	15.64	15.64	17.35	16.85	16.86	13.42
				$S\bar{x}$:	0.60	0.64	0.47	0.33	0.51	1.03	0.71	0.95	0.77	1.18	0.54

dilimlerinde saptanan idrar oluşum değerleri ile değişik ölçüm zamanlarına göre o ana kadar gerçekleşen toplam idrar değerleri Tablo 3.1. ve 3.2'de, bu değerlerden hareketle çizilen grafikler ise Grafik 3.1. ve 3.2'de gösterilmiştir.

İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu ile birlikte iv yavaş infüzyon tarzında Furosemid verilmiş ve bu grup köpeklerdeki idrar oluşumu poligraf kayıtlarından gözlenmiştir. Bu sırada elde edilen poligraf kaydı Şekil 3.2'de verilmiştir.

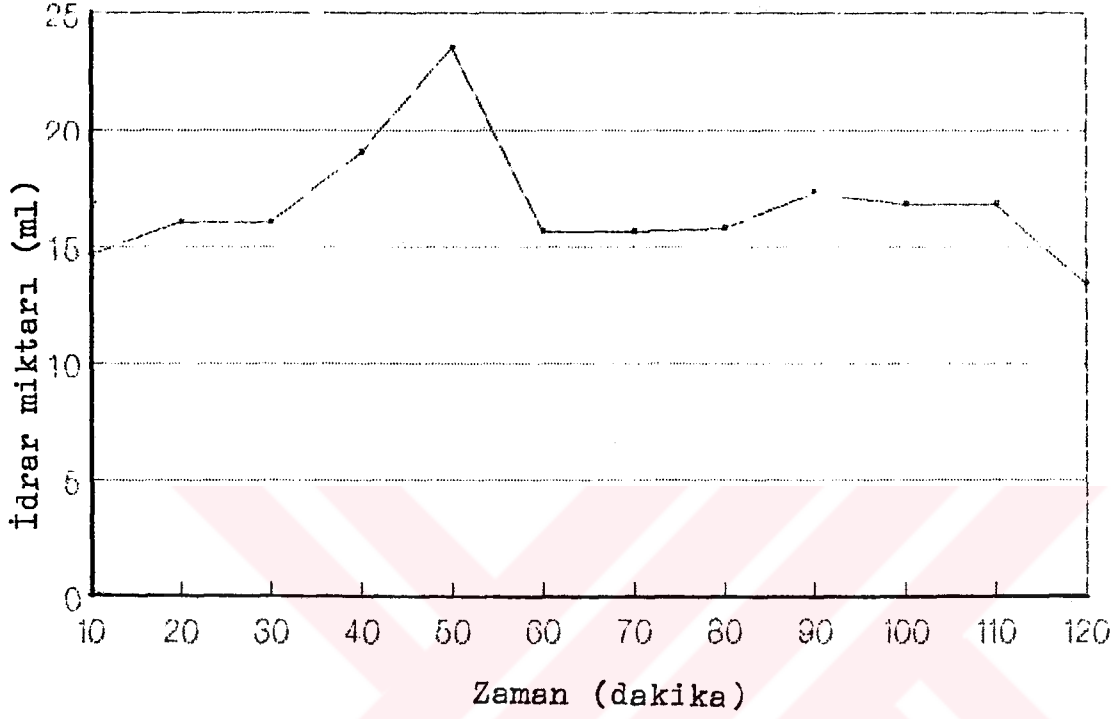
Bu grupla ilgili poligraf kaydı, periyotlar arası ve değişik periyotlardaki idrar oluşum değerlerinden hareketle çizilen Grafik 3.3. ve 3.4. incelendiğinde Furosemid verildikten 5 veya engeç 10 ncu dakikaya kadar idrar oluşumunun şiddetli başladığı, oluşumun 20 nci dakikadan sonra daha da şiddetlendiği ve 30 ncu dakikada maksimum düzeyine ulaştığı görülmektedir. Yine aynı kayıt ve grafiklerde idrar oluşum düzeyinin 40 nci dakikadan 60 nci dakikaya kadar yavaş yavaş azaldığı ve 60 nci dakikadan sonra sabit bir hızda azalarak devam ettiği izlenebilmektedir (Tablo 3.3.ve 3.4.).

Üçüncü grup köpeklere iv yolla İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu ve iv yavaş infüzyon tarzında Furosemid ile ASA enjekte edilmiş ve idrar oluşumu poligraf kayıtlarından (Şekil 3.3.) izlenmiştir.

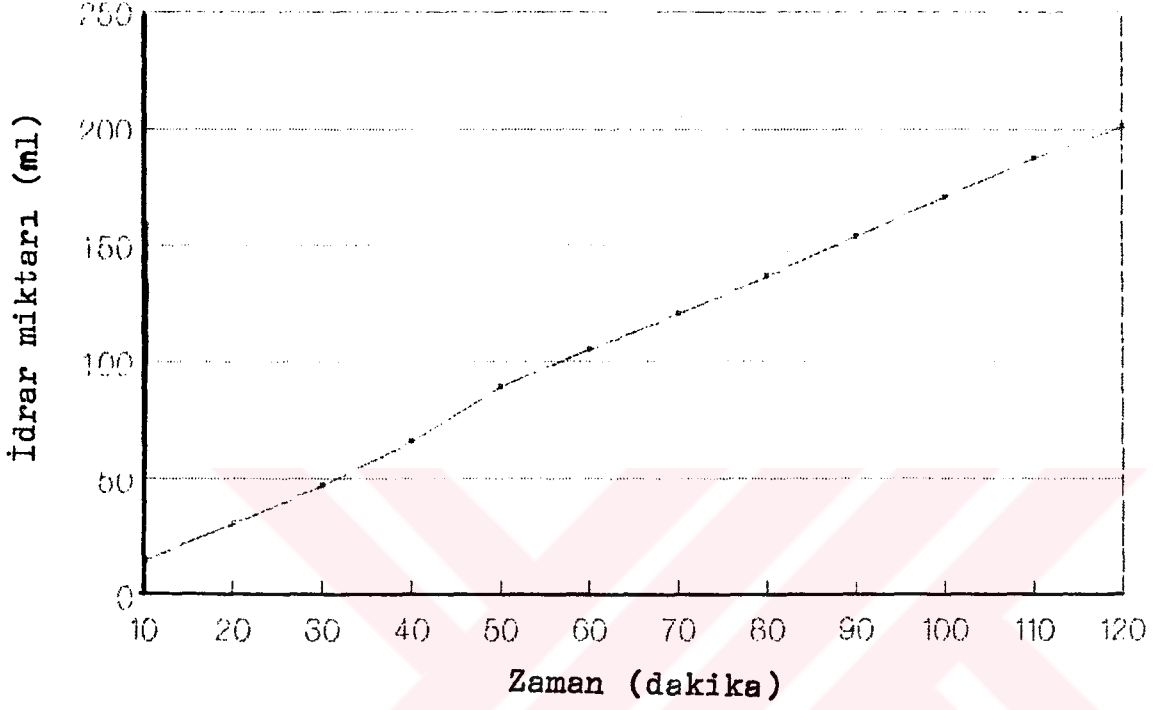
Bu ilaç grubunu alan köpeklerde, ikinci grupta geçen sürede görülen idrar oluşumunun kısa bir süre baskılanarak geç oluştuğu görülmüştür (Şekil 3.3.). 20 nci dakikadan sonra ise idrar oluşum sıklığı ve miktarında yükselmenin başladığı ve 30 ncu dakikada maksimuma ulaştığı, 40 nci

Tablo 3.2. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu verilmiş köpeklerde değişik ölçüm periyotlarında toplamalı idrar oluşumu.

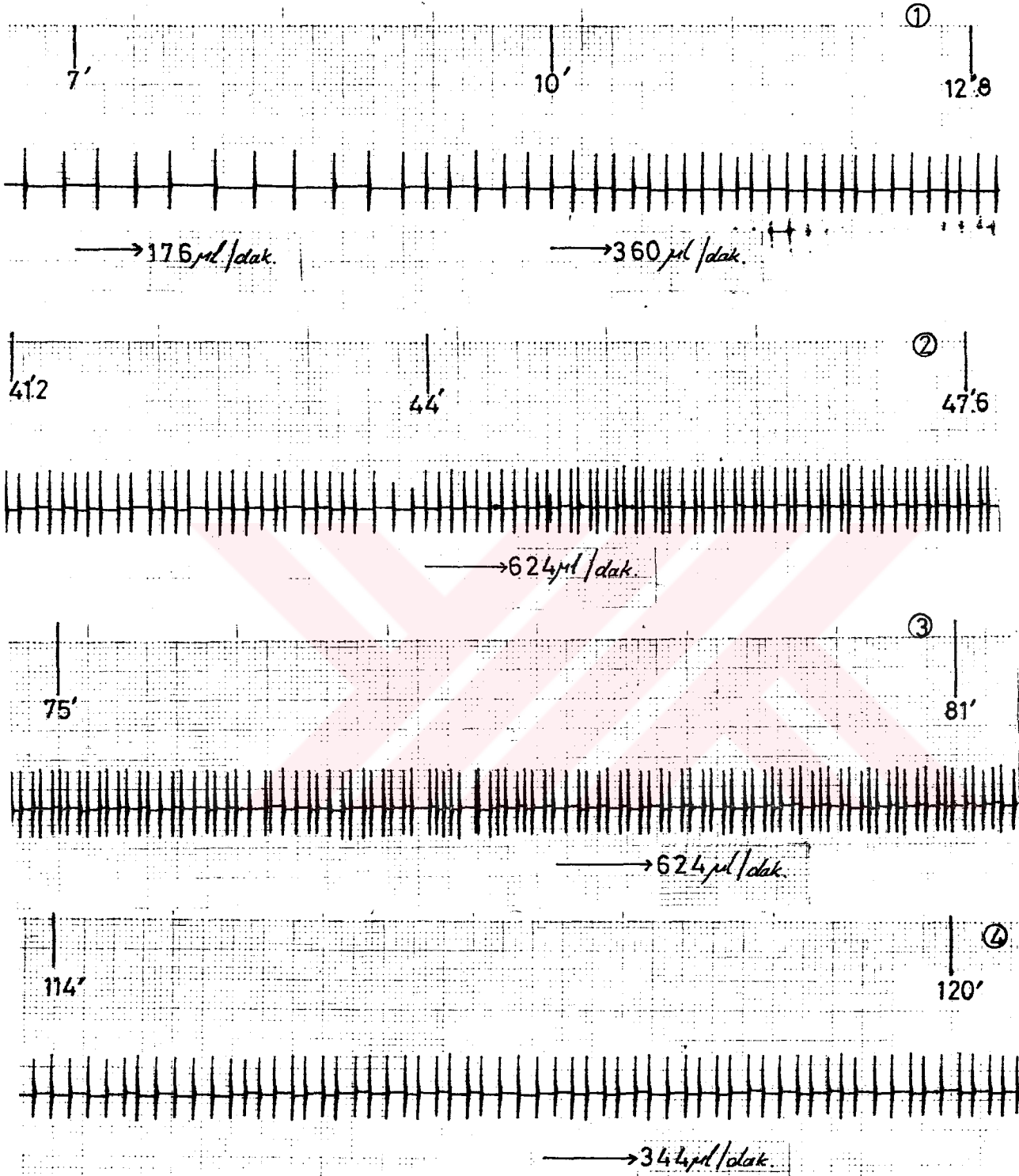
K ö p e k			Periyotlar arası toplamalı idrar oluşumu (ml/-dk).													
No	Yaş	Vücut Ağırlığı	Cinsiyeti	10. dk.	20. dk.	30. dk.	40. dk.	50. dk.	60. dk.	70. dk.	80. dk.	90. dk.	100. dk.	110. dk.	120. dk.	
1	3	17	Erkek	14	28	46	66	88	103	121	139	155	174	188	202	
2	4	16	Erkek	15	27	45	62	84	100	118	129	149	167	180	194	
3	3	18	Erkek	16	29	47	66	83	109	124	135	152	171	195	208	
4	5	19	Dişi	16	30	48	67	86	110	123	133	153	173	198	210	
5	3	18	Erkek	13	31	45	63	88	99	115	136	150	168	182	196	
6	4	20	Erkek	17	34	49	70	93	107	125	138	158	179	200	214	
7	6	18	Erkek	14	32	44	62	88	103	116	137	152	170	183	196	
8	2	15	Erkek	12	26	42	60	84	95	109	124	136	149	162	176	
9	3	16	Dişi	12	28	45	66	90	105	119	133	149	162	175	188	
10	2	14	Dişi	12	27	43	61	85	97	111	126	138	152	165	174	
11	3	17	Erkek	13	32	47	66	91	107	119	139	159	172	190	202	
12	4	24	Dişi	19	38	55	74	99	116	138	152	177	197	219	236	
13	4	20	Dişi	18	35	51	72	95	115	131	150	168	183	199	216	
14	3	18	Erkek	14	33	48	67	93	105	121	140	158	173	190	202	
(n= 14)				\bar{x} :	14.64	30.71	46.78	65.85	89.42	105.07	120.71	136.50	153.8	170.7	187.5	201.0
				$S\bar{x}$:	0.60	0.93	1.09	1.17	1.66	2.01	2.09	2.81	3.1	3.9	4.3	



Grafik 3.1. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu verilmiş köpeklerde değişik ölçüm periyotları arasında idrar oluşumu (ml/10 dakika).



Grafik 3.2. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu verilmiş köpeklerde değişik ölçüm periyotlarında toplamalı idrar oluşumu (ml/-dk).



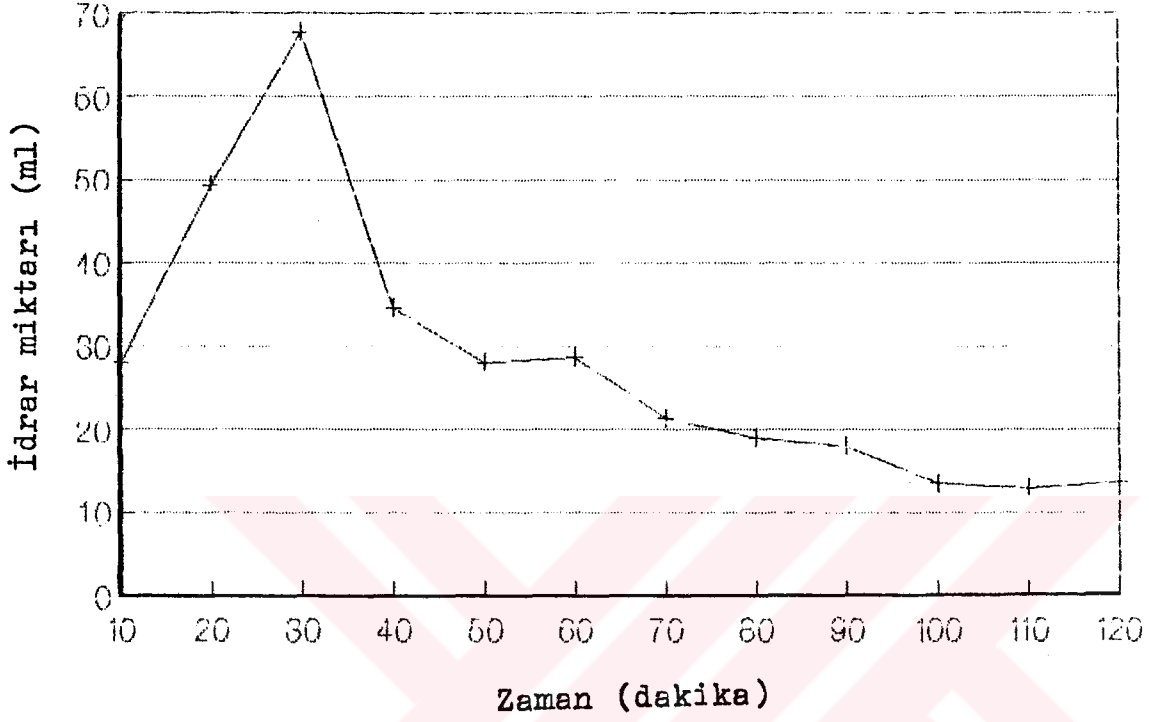
Şekil 3.2. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu ve Lasix (Furosemid) verilmiş köpeklerde zamana göre idrar oluşumunu gösteren poligraf kayıtları. (Poligraf kâğıdının hızı 25 mm/dakika ve her çizgi bir damladır. Her damla ise 40 μl olarak hesaplanmıştır).

Tablo 3.3. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu ve Lasix (Furosemid) verilmiş köpeklerde değişik ölçüm periyotları arasında idrar oluşumu.

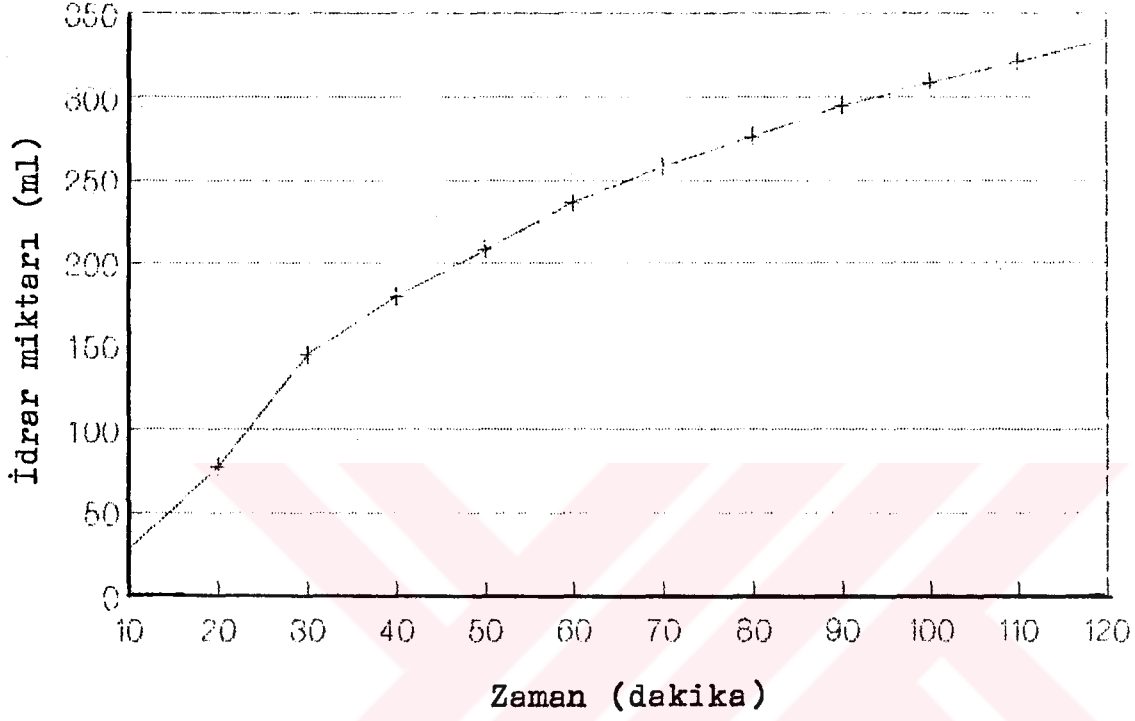
K ö p e k		Periyotlar arası idrar oluşumu (ml/10 dk).														
No	Yaş	Vücut Ağırlığı	Cinsiyeti	0-10 dk.	10-20 dk.	20-30 dk.	30-40 dk.	40-50 dk.	50-60 dk.	60-70 dk.	70-80 dk.	80-90 dk.	90-100 dk.	100-110 dk.	110-120 dk.	
1	3	17	Erkek	25	44	65	33	23	20	26	20	15	13	12	11	
2	4	19	Dişi	26	46	64	29	25	26	22	11	26	13	15	16	
3	2	20	Dişi	26	52	56	49	29	19	26	23	23	16	11	10	
4	3	29	Erkek	38	51	89	41	21	54	17	27	15	11	14	17	
5	3	15	Dişi	23	45	51	24	36	22	19	13	15	12	11	9	
6	3	27	Erkek	32	53	87	36	28	41	14	24	19	17	15	14	
7	4	27	Erkek	36	52	89	39	18	46	24	24	19	13	12	23	
8	2	17	Dişi	24	45	49	26	32	21	22	9	11	17	11	8	
9	3	26	Erkek	33	51	94	35	29	37	21	18	17	5	20	20	
10	3	17	Dişi	24	50	49	24	34	26	23	19	11	13	12	11	
11	2	18	Erkek	25	50	55	33	24	25	21	22	15	15	9	14	
12	2	21	Dişi	27	51	60	41	35	19	25	19	23	15	12	13	
13	3	24	Dişi	29	55	82	39	33	27	15	18	27	15	16	14	
14	1	17	Dişi	25	45	58	34	26	19	24	19	16	15	11	12	
(n= 14)				\bar{x} :	28.07	49.28	67.71	34.50	28.07	28.71	21.36	19.00	18.00	13.57	12.93	13.76
				$S\bar{x}$:	1.28	0.95	4.46	1.91	1.47	3.74	1.03	1.37	1.35	0.81	0.75	1.12

Tablo 3.4. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu ve Lasix (Furosemid) verilmiş köpeklerde değişik ölçüm periyotlarında toplamalı idrar oluşumu.

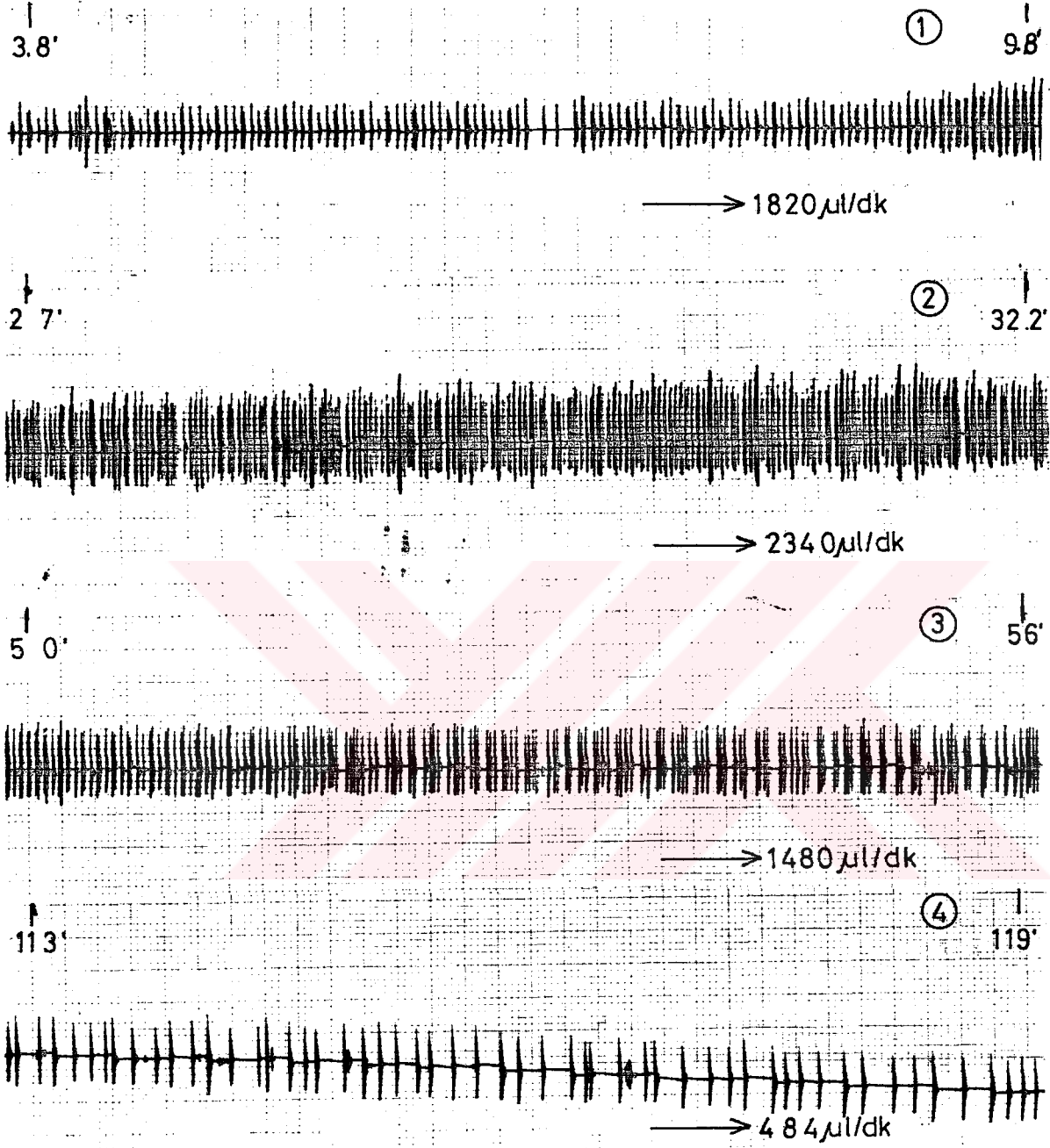
No	Yaş	Vücut Ağırlığı	Cinsiyeti	Periyotlar arası toplamalı idrar oluşumu (ml/-dk).												
				10. dk.	20. dk.	30. dk.	40. dk.	50. dk.	60. dk.	70. dk.	80. dk.	90. dk.	100. dk.	110. dk.	120. dk.	
1	3	17	Erkek	25	69	134	167	190	210	236	256	271	284	296	307	
2	4	19	Dişi	26	72	136	165	190	216	238	249	275	288	303	319	
3	2	20	Dişi	26	78	134	183	212	231	257	280	303	319	330	340	
4	3	29	Erkek	38	89	178	219	240	294	311	338	353	364	378	395	
5	3	15	Dişi	23	68	119	143	179	201	220	233	248	260	271	280	
6	3	27	Erkek	32	85	172	208	236	277	291	315	334	351	366	380	
7	4	27	Erkek	36	88	177	216	234	280	304	328	347	360	372	395	
8	2	17	Dişi	24	69	118	144	176	197	219	228	239	256	267	275	
9	3	26	Erkek	33	84	178	213	242	279	300	318	335	340	360	380	
10	3	17	Dişi	24	74	123	147	181	207	230	249	260	273	285	296	
11	2	18	Erkek	25	75	130	163	187	212	233	255	270	285	294	308	
12	2	21	Dişi	27	78	138	179	214	233	258	277	300	315	327	340	
13	3	24	Dişi	29	84	166	205	238	265	280	298	325	340	356	370	
14	1	17	Dişi	25	70	128	162	188	207	231	250	266	281	292	304	
(n= 14)				\bar{x} :	28.07	77.35	145.0	179.5	207.6	236.3	257.7	276.7	294.7	308.28	321.21	334.93
				$S\bar{x}$:	1.28	1.99	6.2	7.4	6.9	9.3	8.8	9.7	10.2	10.04	10.47	11.34



Grafik 3.3. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu ve Lasix (Furosemid) verilmiş köpeklerde değişik ölçüm periyotları arasında idrar oluşumu (ml/10 dakika).



Grafik 3.4. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu ve Lasix (Furosemid) verilmiş köpeklerde değişik ölçüm periyotlarında toplamalı idrar oluşumu (ml/-dk).



Şekil 3.3. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, Lasix (Furose- mid) ve Aspirin (ASA) verilmiş köpeklerde zamana göre idrar oluşumunu gösteren poligraf kayıtları. (Poligraf kâğıdının hızı 25 mm/dakika ve her çizgi bir damladır. Her damla ise 40 µg olarak hesaplanmıştır).

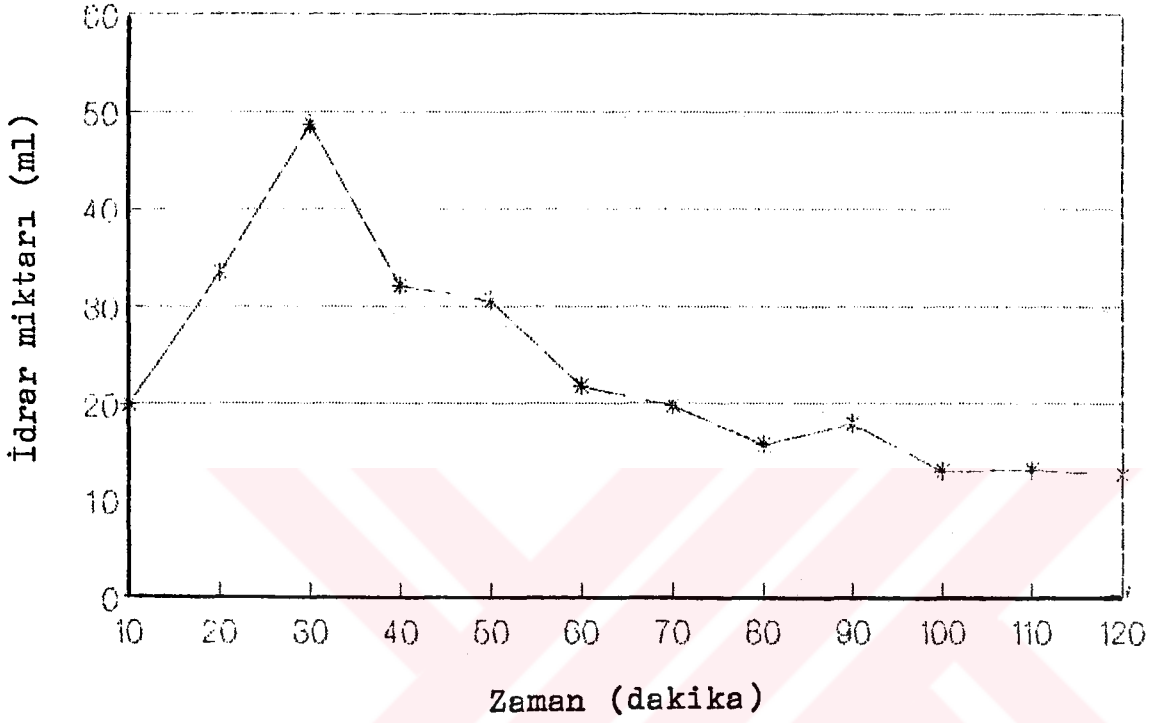
dakikadan 60 ncı dakikaya kadar yavaş yavaş azaldığı ve 60 ncı dakikadan sonra sabit bir hızda azalarak devam ettiği saptanmıştır (Grafik 3.5. ve 3.6.).

Yine bu grupta ölçüm sürecinin başlangıcında (5-10 dakika) görülen idrar oluşumundaki baskılanma, pik noktasına yükselişin yavaşlamasına ve böylece idrar oluşumunun, maksimum düzeyine ulaştığında ölçülen idrar miktarının (Tablo 3.5.) gerek ölçüm aralığındaki değer ve gerekse o ana kadar oluşan toplam idrar miktarı (Tablo 3.6.) bakımlarından ikinci gruba göre düşük düzeyde gerçekleşmesine neden olmuştur.

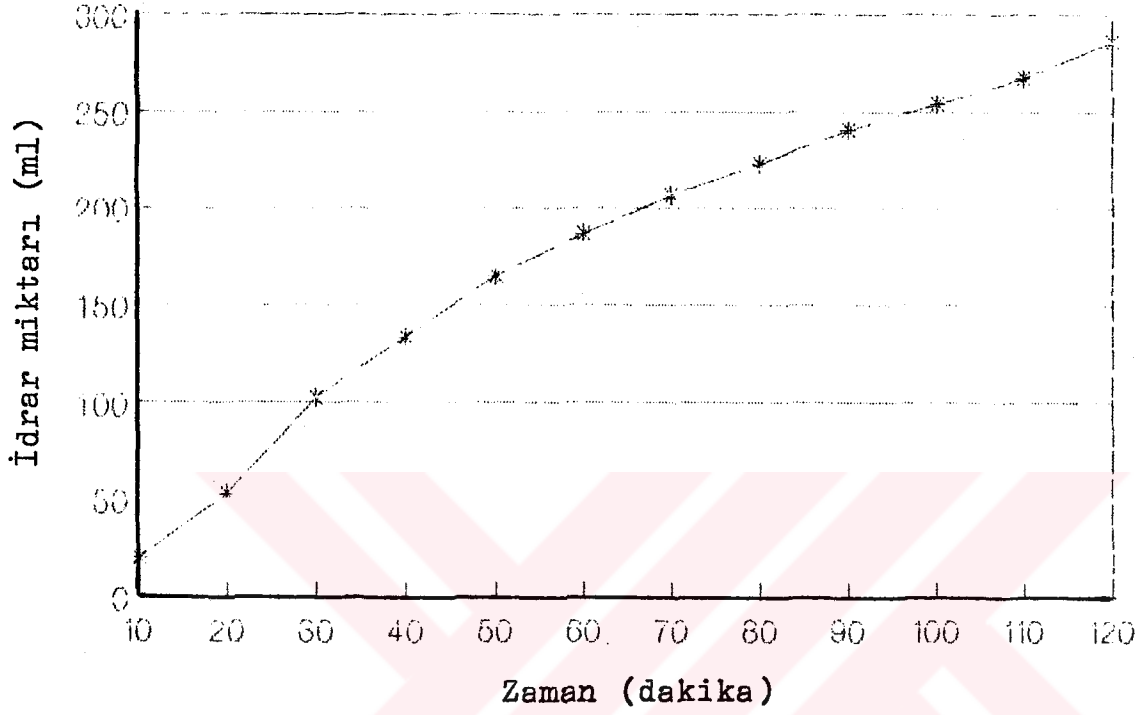
Damar içi İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu ve iv yavaş infüzyon tarzında Furosemid'le beraber Dipiron enjekte edilmiş dördüncü gruptaki köpeklerde idrar oluşumunu gösteren poligraf kayıtları Şekil 3.4'de gösterilmiştir.

Damar içi yavaş infüzyon tarzında Furosemid'le beraber Dipiron enjekte edildiğinde ilk 5 ve en geç 10 ncü dakikaya kadar görülen idrar oluşumu; başlangıçta düşük düzeyde olmuş ve buna bağlı olarak pikin tepe noktasında ölçülen gerek 10 dakikalık ve gerekse 30 dakikalık toplam idrar miktarları düşük düzeyde kalmıştır (Tablo 3.7. ve 3.8.). Bu sonuç Grafik 3.7. ve 3.8.'de kolayca izlenebilmektedir. Öte yandan Dipiron kullanılan dördüncü grupta idrar oluşum hızındaki düşüş daha kısa sürede (10 dakika) gerçekleşmiş ve daha sonra önemsiz bir farklılıkla seyretmiştir.

Her bir grubun ortalama değerlerinden hareketle 10'ar dakikalık periyotlardan oluşan toplam 120 dakika içerisinde periyotlar üzerinden grupların birbiriyle kolayca



Grafik 3.5. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, Lasix (Furosemid) ve Aspirin (ASA) verilmiş köpeklerde değişik ölçüm periyotları arasında idrar oluşumu (ml/10 dakika).



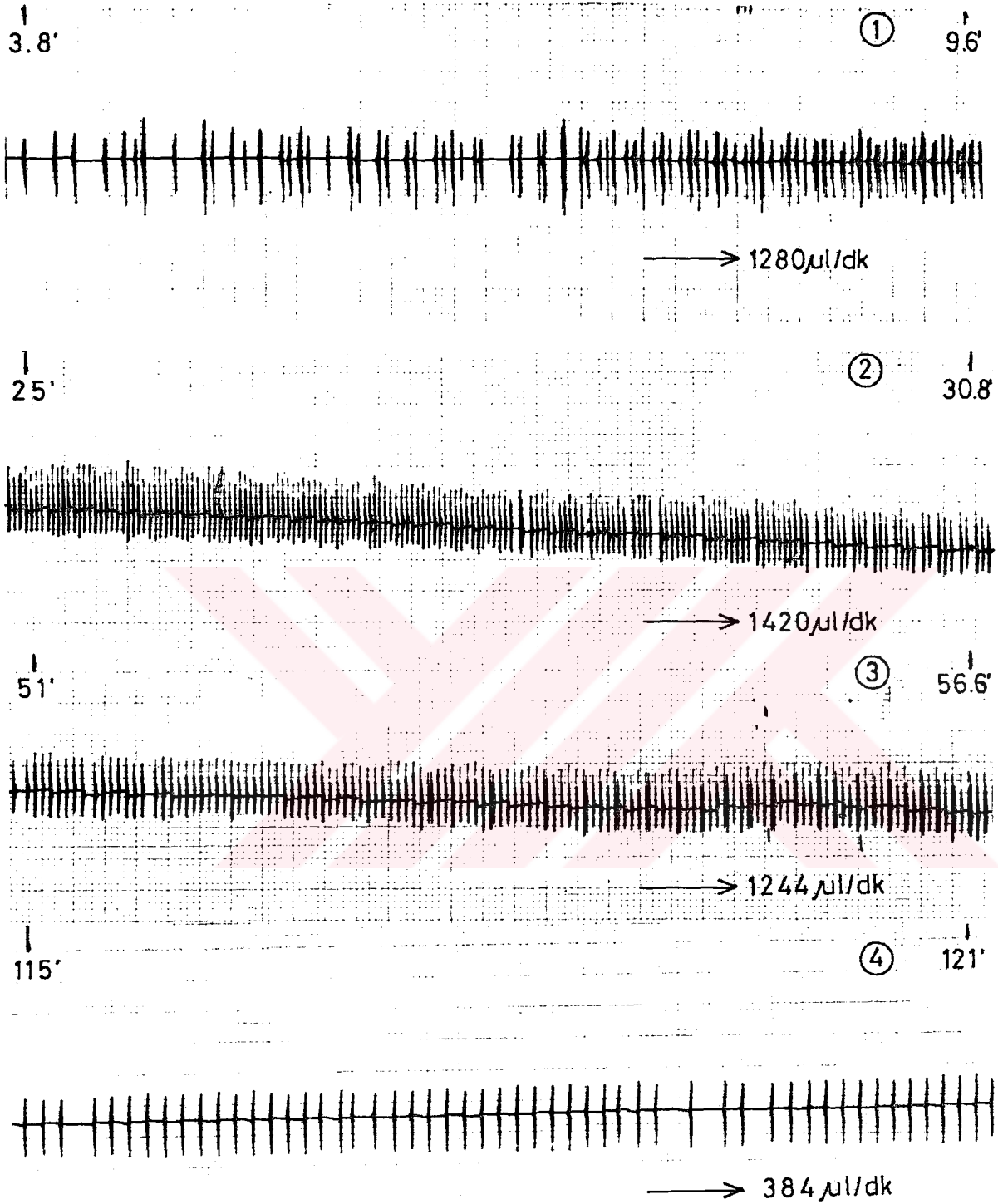
Grafik 3.6. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, Lasix (Furosemid)vve Aspirin (ASA) verilmiş köpeklerde değişik ölçüm periyotlarında toplamalı idrar oluşumu (ml/-dk).

Tablo 3.5. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, Lasix (Furosemid) ve Aspirin (ASA) verilmiş köpeklerde değişik ölçüm periyotları arasında idrar oluşumu.

No	Yaş	Vücut Ağırlığı	Cinsiyeti	Periyotlar arası idrar oluşumu (ml/10 dk).											
				0-10 dk.	10-20 dk.	20-30 dk.	30-40 dk.	40-50 dk.	50-60 dk.	60-70 dk.	70-80 dk.	80-90 dk.	90-100 dk.	100-110 dk.	110-120 dk.
1	5	29	Erkek	29	47	71	53	31	29	22	21	24	12	16	19
2	5	24	Dişi	22	38	60	47	47	29	28	22	24	11	10	8
3	4	13	Dişi	17	28	37	36	22	17	12	13	8	17	11	11
4	1	13	Dişi	16	27	37	35	19	17	13	15	9	11	15	13
5	6	22	Erkek	20	39	58	42	49	30	25	24	19	12	9	9
6	3	15	Dişi	18	29	51	23	26	17	15	11	21	16	12	17
7	2	13	Dişi	15	25	36	32	26	16	16	9	11	11	11	10
8	4	22	Dişi	21	37	52	41	41	37	29	27	19	9	9	8
9	3	23	Dişi	27	38	58	41	45	34	27	25	27	11	11	8
10	1	16	Dişi	19	32	48	17	25	14	19	13	14	14	16	15
11	2	17	Dişi	19	31	47	23	25	16	21	13	24	13	16	16
12	3	15	Erkek	18	30	45	22	25	18	12	12	20	11	14	13
13	3	17	Dişi	19	34	45	16	21	16	20	12	14	22	17	19
14	1	16	Dişi	19	33	37	21	27	15	18	13	17	13	17	12
(n= 14)				\bar{x} : 19.93	33.43	48.71	32.07	30.64	21.79	19.79	16.43	17.93	13.07	13.14	12.71
				$S\bar{x}$: 1.04	1.57	2.79	3.15	2.74	2.15	1.56	1.54	1.60	0.89	0.80	1.06

Tablo 3.6. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, Lasix (Furosemid) ve Aspirin (ASA) verilmiş köpeklerde değişik ölçüm periyotlarında toplamalı idrar oluşumu.

K ö p e k		Periyotlar arası toplamalı idrar oluşumu (ml/-dk).														
No	Yaş	Vücut Ağırlığı	Cinsiyeti	10. dk.	20. dk.	30. dk.	40. dk.	50. dk.	60. dk.	70. dk.	80. dk.	90. dk.	100. dk.	110. dk.	120. dk.	
1	5	29	Erkek	29	76	147	200	231	260	282	303	327	339	355	374	
2	5	24	Dişi	22	60	120	167	214	243	271	293	317	328	338	346	
3	4	13	Dişi	17	45	82	118	140	157	169	182	190	207	218	229	
4	1	13	Dişi	16	43	80	115	134	151	164	179	188	199	214	227	
5	6	22	Erkek	20	59	117	159	203	238	263	287	306	318	327	336	
6	3	15	Dişi	18	47	98	121	147	164	179	190	211	227	239	256	
7	2	13	Dişi	15	40	76	108	134	150	166	175	186	197	208	218	
8	4	22	Dişi	21	58	110	151	192	229	256	285	304	313	322	330	
9	3	23	Dişi	27	65	123	164	209	243	270	295	322	333	344	352	
10	1	16	Dişi	19	51	99	116	141	155	174	187	201	215	231	246	
11	2	17	Dişi	19	50	97	120	145	161	182	195	219	232	248	264	
12	3	15	Erkek	18	48	93	115	140	158	170	182	202	213	227	240	
13	3	17	Dişi	19	53	98	114	135	151	171	183	197	219	236	255	
14	1	16	Dişi	19	52	89	110	137	152	170	183	200	213	230	242	
(n= 14)				\bar{x} :	19.93	53.35	102.01	134.1	164.7	186.5	206.3	222.7	240.7	253.78	266.93	286.78
				$S\bar{x}$:	1.04	2.55	5.2	7.6	9.7	11.7	13.0	14.5	15.6	15.24	14.89	15.42



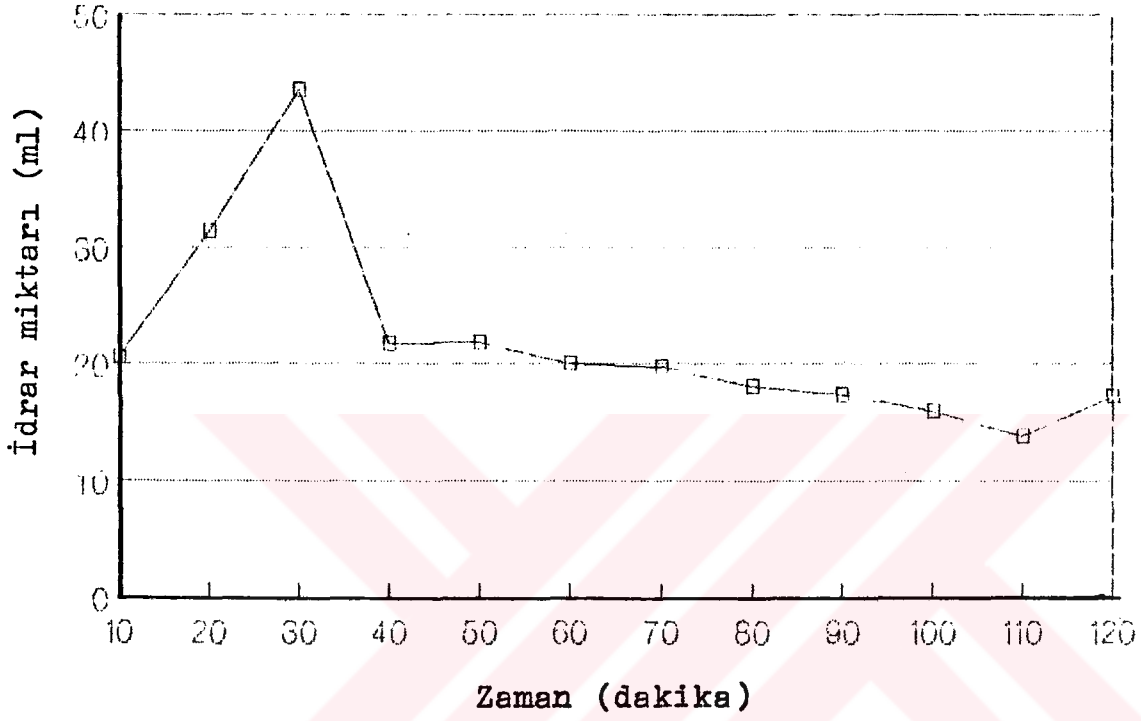
Şekil 3.4. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, Lasix (Furosemid) ve Novalgin (Dipiron) verilmiş köpeklerde zamana göre idrar oluşumunu gösteren poligraf kayıtları. (Poligraf kağıdının hızı 25 mm/dakika ve her çizgi bir damladır. Her damla ise 40 µg olarak hesaplanmıştır).

Tablo 3.7. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, Lasix (Furosemid) ve Novalgin (Dipiron) verilmiş köpeklerde değişik ölçüm periyotları arasında idrar oluşumu.

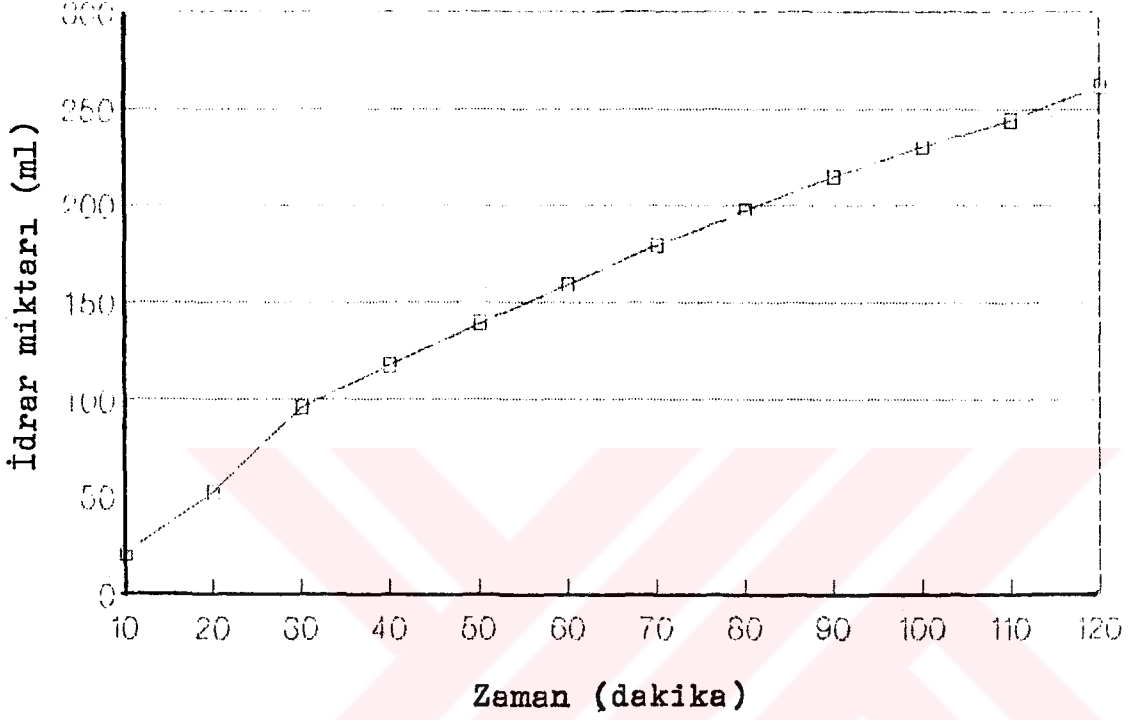
K ö p e k		Periyotlar arası idrar oluşumu (ml/10 dk).														
No	Yaş	Vücut Ağırlığı	Cinsiyeti	0-10 dk.	10-20 dk.	20-30 dk.	30-40 dk.	40-50 dk.	50-60 dk.	60-70 dk.	70-80 dk.	80-90 dk.	90-100 dk.	100-110 dk.	110-120 dk.	
1	2	19	Erkek	21	34	50	23	30	21	21	20	13	28	14	12	
2	3	22	Erkek	23	36	49	25	32	23	22	28	21	31	20	18	
3	3	22	Erkek	24	37	50	24	27	24	20	26	24	21	18	25	
4	4	12	Dişi	18	27	35	13	24	21	20	11	14	11	12	13	
5	4	17	Dişi	22	23	42	26	17	21	22	21	19	21	16	13	
6	3	14	Dişi	19	29	44	23	18	19	19	16	15	12	12	20	
7	5	14	Erkek	20	30	46	23	19	20	21	21	19	13	18	18	
8	1	12	Erkek	17	25	36	15	23	21	13	13	14	11	10	18	
9	3	15	Dişi	20	31	39	23	15	12	19	12	19	10	10	18	
10	3	14	Dişi	20	32	42	19	18	18	18	12	21	11	12	21	
11	4	17	Dişi	21	33	44	22	20	21	19	19	19	12	13	12	
12	2	19	Erkek	22	38	43	22	23	20	20	23	19	14	9	13	
13	5	15	Erkek	20	31	44	23	18	20	19	14	17	15	17	14	
14	2	16	Dişi	21	34	46	24	22	19	24	18	9	13	13	26	
(n= 14)				\bar{x} :	20.57	31.43	43.57	21.78	21.86	20.00	19.78	18.14	17.36	15.93	13.85	17.21
				$S\bar{x}$:	0.49	1.17	1.24	0.98	1.34	0.74	0.67	1.44	1.05	3.74	0.91	1.24

Tablo 3.8. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, Lasix (Furosemid) ve Novalgin (Dipiron) verilmiş köpeklerde değişik ölçüm periyotlarında toplamalı idrar oluşumu.

K ö p e k		Periyotlar arası toplamalı idrar oluşumu (ml/-dk).														
No	Yaş	Vücut Ağırlığı	Cinsiyeti	10. dk.	20. dk.	30. dk.	40. dk.	50. dk.	60. dk.	70. dk.	80. dk.	90. dk.	100. dk.	110. dk.	120. dk.	
1	2	19	Erkek	21	55	105	128	158	179	200	220	233	261	275	287	
2	3	22	Erkek	23	59	108	133	165	188	210	238	259	290	310	328	
3	3	22	Erkek	24	61	111	135	162	186	206	232	256	277	295	320	
4	4	12	Dişi	18	45	80	93	117	138	158	169	183	194	206	219	
5	4	17	Dişi	22	45	87	113	130	151	173	194	213	234	250	263	
6	3	14	Dişi	19	48	92	115	133	152	171	187	202	214	226	246	
7	5	14	Erkek	20	50	96	119	138	158	179	200	219	232	250	268	
8	1	12	Erkek	17	42	78	93	116	137	150	163	177	188	198	216	
9	3	15	Dişi	20	51	90	113	128	140	159	171	190	200	210	228	
10	3	14	Dişi	20	52	94	113	131	149	167	179	200	211	223	244	
11	4	17	Dişi	21	54	98	120	140	161	180	199	218	230	243	255	
12	2	19	Erkek	22	60	103	125	148	168	188	211	230	244	253	266	
13	5	15	Erkek	20	51	95	118	136	156	175	189	206	221	238	252	
14	2	16	Dişi	21	55	101	125	147	166	190	208	217	230	243	269	
(n= 14)				\bar{x} :	20.57	52.00	95.57	117.3	139.2	159.2	179.0	197.1	214.5	230.4	244.2	261.5
				$S\bar{x}$:	0.49	1.54	2.61	3.3	4.0	4.4	4.8	6.1	6.5	7.9	8.6	8.8



Grafik 3.7. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, Lasix (Furosemid) ve Novalgine (Dipiron) verilmiş köpeklerde değişik ölçüm periyotları arasında idrar oluşumu (ml/10 dakika).



Grafik 3.8. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, Lasix (Furosemid) ve Novalgin (Dipiron) verilmiş köpeklerde değişik ölçüm periyotlarında toplamalı idrar oluşumu (ml/-dk).

karşılaştırılabilmesi amacıyla grup ortalama değerleri Tablo 3.9'da toplu olarak sunulmuştur. Tablo 3.9'un incelenmesinden 120 dakikalık toplam inceleme süresi boyunca son üç periyot hariç tüm periyotlarda İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu ile birlikte Furosemid alan grupta idrar oluşumunun öteki ilaç gruplarına göre en yüksek düzeyde gerçekleştiği görülmektedir. Bu grubu 70 nci dakika sonuna kadar geçen sürenin tüm periyotlarında İzotonik Sodyum Klorür+Furosemid+ASA alan grubun izlediği, üçüncü sırada İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu ile birlikte Furosemid ve Dipiron alan grubun ve dördüncü sırada ise sadece İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu alan grubun geldiği yine Tablo 3.9'dan anlaşılmaktadır. Ancak yukarıdaki sıralama özellikle son üç periyotta ilk sırada I nci, ikinci sırada IV ncü, üçüncü sırada II nci ve dördüncü sırada IIIncü grup yer alacak şekilde değiştiği görülmektedir.

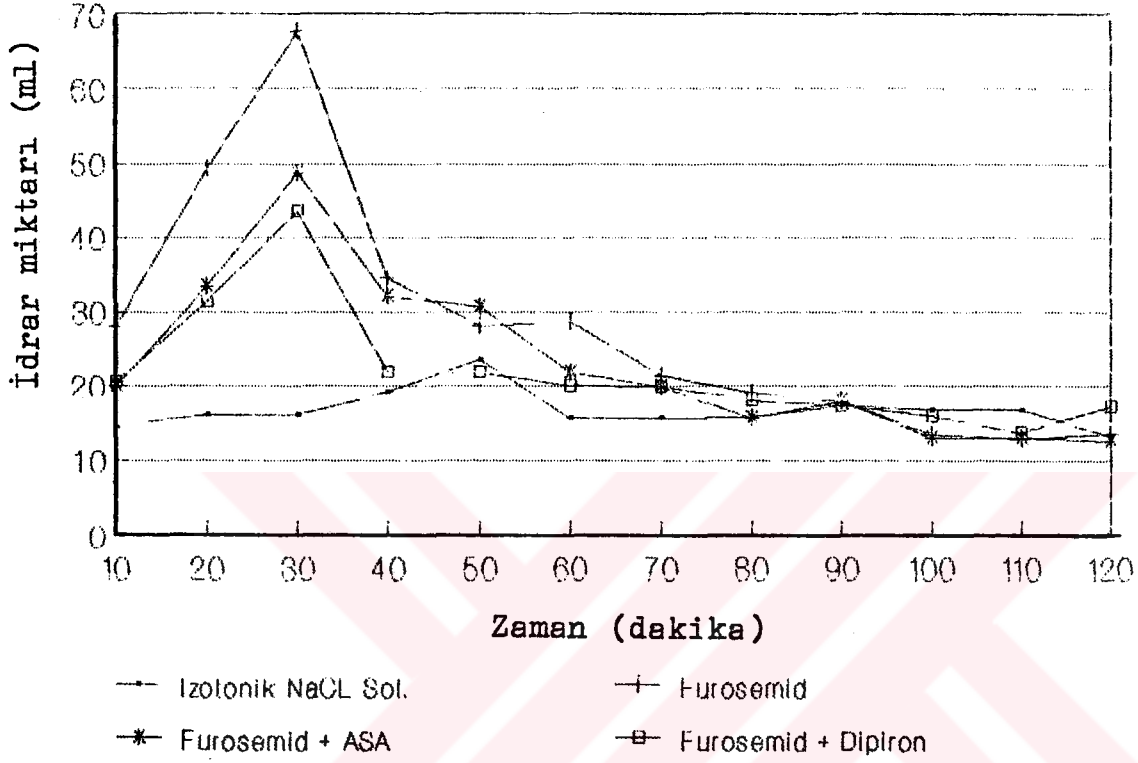
İlaç verilmesinin başlangıcından, köpeklerin öldürülmesine kadar geçen süre zarfında (120 dakika) idrar oluşum düzeyindeki oynamalar açısından Tablo 3.9. incelendiğinde değişik periyotlarda idrar oluşum düzeyinin İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu alan grupta büyük oynamalar gözlenmemesine karşılık ilaç alan gruplarda idrar oluşumu özellikle ilk 30 dakika, gittikçe artan ve takip eden 10 dakika içerisinde şiddetle azalan eğilim gösterdiği saptanmıştır. Bu durumun Tablo 3.9'dan daha açık olarak izlenebildiği; Grafik 3.9.a. ve b incelendiğinde gerek idrar oluşumunun arttığı dönemlerde ve gerekse oluşum düzeyinin düşük düzeyde seyrettiği periyotlarda yükselme ve düşmelerin bir ilaç grubundan diğerine göre değiştiği belirlenebilmektedir.

Tablo 3.9. Farklı ilaçlar verilen köpeklerde değişiklik ölçüm periyotları arasında oluşan ortalama idrar miktarları (ml).

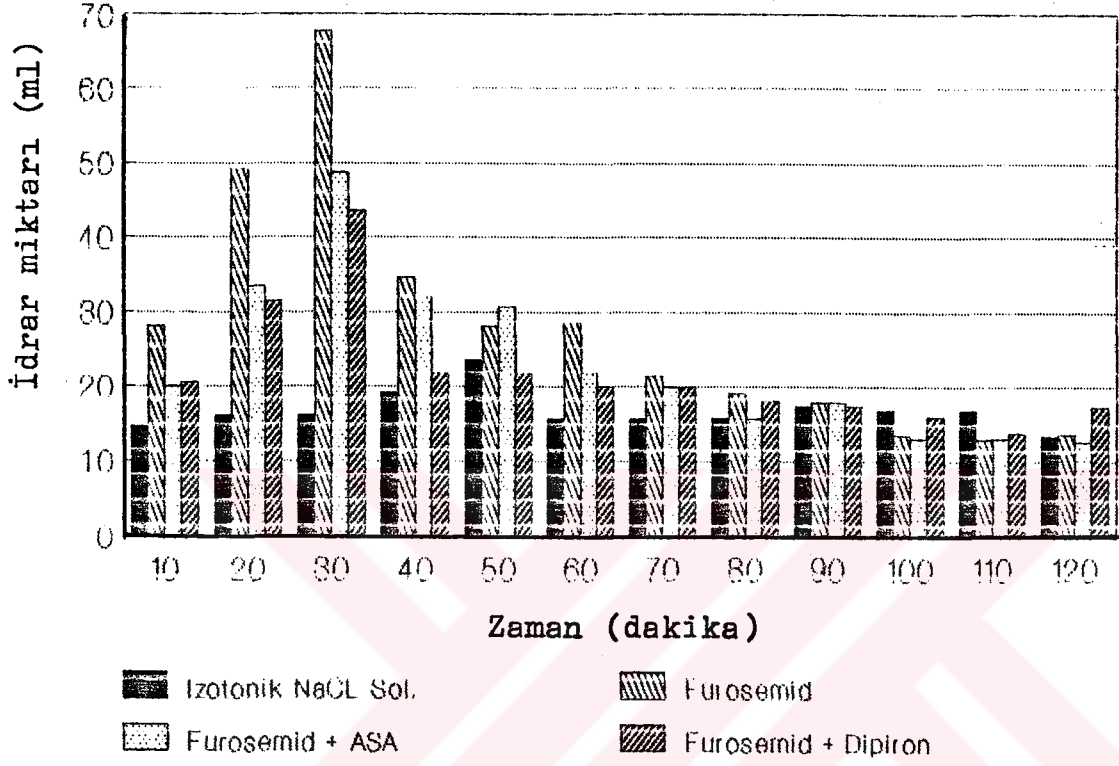
Periyotlar (dk)	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60
Gruplar (n=14)	\bar{x} \pm S \bar{x}	\bar{x} \pm S \bar{x}	\bar{x} \pm S \bar{x}	\bar{x} \pm S \bar{x}	\bar{x} \pm S \bar{x}	\bar{x} \pm S \bar{x}
Grup I	14.6 0.60 a	16.1 0.64 a	16.1 0.47 a	19.1 0.33 a	23.6 0.51ad	15.6 1.03 ad
Grup II	28.0 1.28 b	49.3 0.95 b	67.7 4.46 b	34.5 1.91 b	28.1 1.47ab	28.7 3.74 b
Grup III	19.9 1.05 c	33.4 1.57 c	48.7 2.79 c	22.1 3.15 a	30.6 2.74bc	21.8 2.15 c
Grup IV	20.6 0.49 c	31.4 1.17 c	43.6 1.24 c	21.8 0.98 a	21.9 1.34a	20.0 0.74 cd
F- Testi	xxx	xxx	xxx	xxx	xx	xxx
Periyotlar (dk)	60-70	70-80	80-90	90-100	100-110	110-120
Gruplar (n=14)	\bar{x} \pm S \bar{x}	\bar{x} \pm S \bar{x}	\bar{x} \pm S \bar{x}	\bar{x} \pm S \bar{x}	\bar{x} \pm S \bar{x}	\bar{x} \pm S \bar{x}
Grup I	15.6 0.71 a	15.8 1.02	17.3 0.95	16.9 0.77	16.9 1.18 a	13.4 0.54 a
Grup II	21.3 1.03 b	19.0 1.37	18.0 1.35	13.5 0.81	12.9 0.75 b	13.7 1.12 b
Grup III	19.8 1.56bc	16.4 1.54	17.9 1.60	13.1 0.89	13.1 0.80 b	12.7 1.06 a
Grup IV	19.8 0.67bd	15.1 1.44	17.4 1.05	15.9 3.74	13.8 0.91 b	17.2 1.24 a
F- Testi	xx	ö.D.	ö.D.	ö.D.	x	x

x= P 0.05 ; xx= P 0.01 ; xxx= P 0.001.

a, b, c, d, e=, Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan ortalama değerler arası farklar önemlidir (P 0.05).



Grafik 3.9 a. Farklı ilaçlar verilen köpeklerde değişik ölçüm periyotları arasında oluşan ortalama idrar miktarları (ml/10 dakika).



Grafik 3.9 b. Farklı ilaçlar verilen köpeklerde değişik ölçüm periyotları arasında oluşan ortalama idrar miktarları (ml/10 dakika).

Söz konusu değişim ve farklılıkları, birbirini izleyen periyotlarda oluşan idrar miktarlarının peşpeşe toplanmasıyla elde edilen toplamalı bireysel değerlerden hareketle hesaplanan ve Tablo 3.10'da özetlenen değerlerde de saptamak mümkündür. Farklı ilaç kombinasyonlarının idrar oluşumuna olan etkilerindeki farklar Grafik 3.10.a. ve b'de açıkça izlenebilmektedir. Buna göre birbirini takip eden 10'ar dakikalık sürelerde mezürde toplanan idrar miktarı bakımından grupların sıralanışı tüm inceleme dönemlerinde en yüksek idrar miktarından en düşük idrar miktarına doğru Grup II, Grup III, Grup IV ve Grup I şeklinde olmuştur (Grafik 3.10.a.ve b.).

Değişik ölçüm periyotlarında her bir ilaç grubunda oluşan idrar miktarının belirli ölçülerde değişiklikler gösterdiği gerek tablo (Tablo 3.9. , 3.10.) ve gerekse tablo değerlerinden hareketle çizilen grafiklerde (Grafik 3.9.a. ve b., 3.10.a. ve b.) izlenebilmekle beraber her bir periyotta şekillenen gruplar arası farkların önemli olup olmadığını anlamak amacıyla gruplar basit varyans analizi ile karşılaştırılmışlar ve gruplar arası farkın önemli olup olmadığı her bir periyodun altında F-Testi sonucu olarak gösterilmiştir. Daha sonra gruplar arası farkın önemli olduğu periyotlarda ilaç grupları grup ortalama değerleri kullanılarak Duncan-Testi ile özel olarak karşılaştırılmış ve farklılıklar hem Tablo 3.9.'da, hem de 3.10'da farklı harfler kullanılarak işaretlenmiştir.

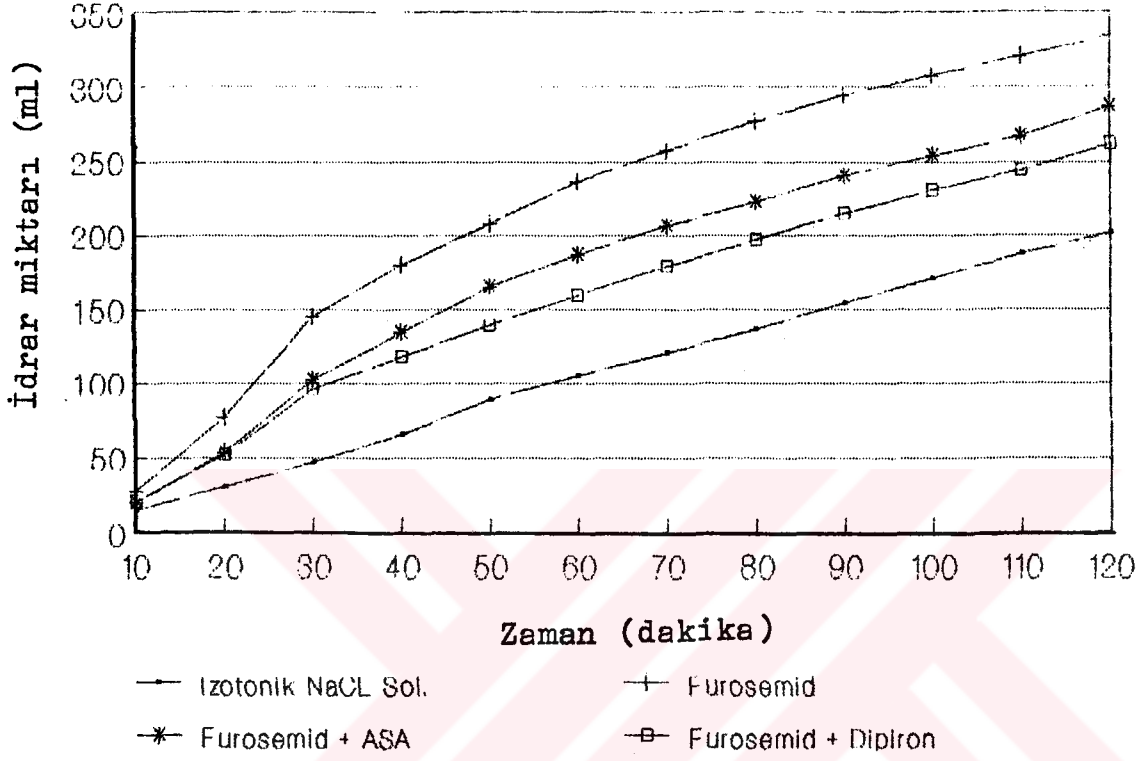
Yapılan istatistik analiz sonuçlarına göre; değişik ölçüm periyotlarında farklı ilaçları alan köpek gruplarında

Tablo 3.10. Farklı ilaçlar verilen köpeklerde değişik ölçüm periyotlarında toplamalı olarak oluşan idrar miktarları (ml).

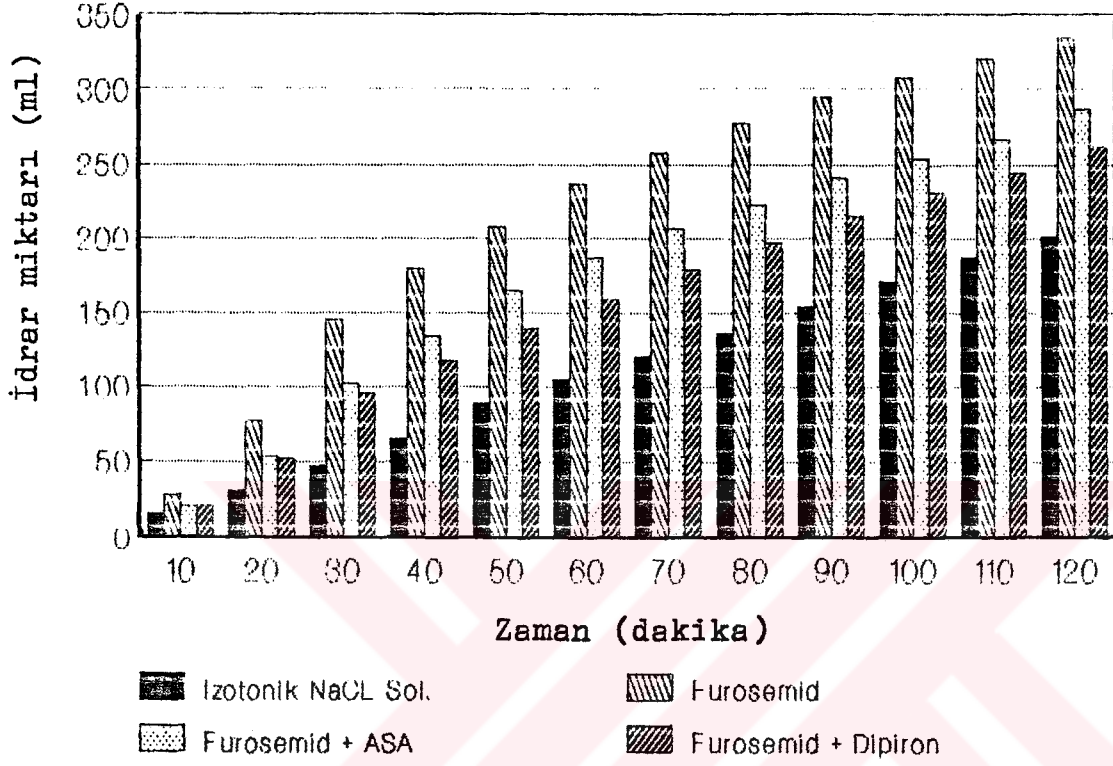
Periyotlar (dk)	10	20	30	40	50	60
Gruplar (n=14)	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	$\bar{x} \pm S\bar{x}$
Grup I	14.6 0.60 a	30.7 0.93 a	46.8 0.90 a	65.8 1.09 a	89.4 1.17 a	105.1 1.66 a
Grup II	28.1 1.28 b	77.3 1.99 b	145.1 6.26 b	179.6 7.44 b	207.6 6.90 b	236.3 9.31 b
Grup III	19.9 1.04 c	53.3 2.55 c	102.1 5.22 c	134.1 7.62 c	164.8 9.78 c	186.6 11.75 c
Grup IV	20.6 0.49 cd	52.0 1.55 cd	95.6 2.61 cd	117.3 3.35 d	139.2 4.08 d	159.2 4.46 d
F- Testi	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
Periyotlar (dk)	70	80	90	100	110	120
Gruplar (n=14)	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	$\bar{x} \pm S\bar{x}$
Grup I	120.7 2.01 a	136.5 2.09 a	153.8 2.81 a	170.7 3.19 a	187.5 3.97 a	201.0 4.30 a
Grup II	257.7 8.85 b	276.7 9.79 b	294.7 10.26 b	308.3 10.05 b	321.2 10.47 b	334.9 11.34 b
Grup III	206.3 13.03 c	222.8 14.52 c	240.7 15.63 c	253.8 15.25 c	266.9 14.90 c	286.7 15.42 c
Grup IV	179.0 4.85 d	197.1 6.15 cd	214.5 6.53 cd	230.4 7.99 cd	244.3 8.64 cd	261.5 8.86 cd
F- Testi	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx

xxx= P<0.001.

a, b, c, d= Aynı sütünde farklı harfleri taşıyan ortalama değerler arası farklar önemlidir (p 0.05).



Grafik 3.10 a. Farklı ilaçlar verilen köpeklerde değişik ölçüm periyotlarında toplamalı olarak oluşan idrar miktarları (ml/-dk).



Grafik 3.10 b. Farklı ilaçlar verilen köpeklerde değişik ölçüm periyotlarında toplamalı olarak oluşan idrar miktarları (ml/-dk).

oluşan idrar miktarlarına ait grup ortalamaları arasında 8 nci, 9 ncu ve 10 ncu ölçüm periyotları dışında kalan öteki on periyot için istatistikman önemli farklılıklar saptanmıştır ($P < 0.001$). Ancak bu sonuç her bir grubun ortalama değeri ile öteki grupların ortalamaları arasında istatistik anlamda önemli farkın bulunduğunu göstermez. Hangi grupta hangi grup/ veya grupların arasındaki farkların önemli olduğunu ortaya koyan Duncan-Testi sonunda; ilk yedi ölçüm periyodunda İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu'nun tek başına verildiği köpek grubunda oluşan ortalama idrar miktarının öteki gruplardan önemli düzeyde düşük ($P < 0.05$) ve İzotonik Sodyum Klorür ile birlikte Furosemid verilen grupta oluşan ortalama idrar miktarının öteki gruplara göre önemli düzeyde yüksek ($P < 0.05$), buna karşılık üçüncü ve dördüncü köpek gruplarında oluşan ortalama idrar miktarının ilk iki gruptan önemli düzeyde farklı fakat genel olarak birbirine benzer düzeylerde olduğu hesaplanmıştır (Tablo 3.9.).

Tablo 3.9'un grup karşılaştırmaları bakımından Gruplar arası farkın önemsiz olduğu 8 nci, 9 ncu ve 10 ncu ölçüm periyotlarından sonra İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonunun yalnız başına kullanıldığı köpek grubunda idrar oluşumu başlangıçtaki düzeyini hemen hemen korurken, İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu ile birlikte bu araştırmada kullanılan öteki ilaçları alan köpek gruplarında idrar oluşumunun azalmasına bağlı olarak yeniden gruplar arası farklılıklar gittikçe azalan bir önem kazanmıştır ($P < 0.001$).

Birbirini takip eden ölçüm periyotlarında oluşan

İdrar miktarlarının ölçüm periyodu sırasına göre ard arda toplanmasıyla elde edilen toplamalı idrar miktarı bakımından grupların karşılaştırılmasına yönelik olarak yapılan varyans analizi ve Duncan-Testi sonunda elde edilen sonuçlar bir istisnası ile Tablo 3.9'da bildirilen sonuçlara benzerlik göstermektedir. Söz konusu istisnai durum 8 nci, 9 ncu ve 10 ncu ölçüm periyodu ile ilgili olup; Tablo 3.9'da bu periyotlardaki gruplar arası farkların önemsiz çıkmasına karşılık Tablo 3.10'da (toplamalı değerler tablosu) gruplar arası fark önemli hesaplanmıştır ($P < 0.001$). Bu sonuç 1-7 nci periyotlarda her bir grupta farklı düzeylerde oluşan idrar miktarlarının 8 nci, 9 ncu ve 10 ncu periyotlarda oluşan idrar miktarlarına toplanarak katılmasından ileri gelmiştir.

Bu araştırmada deney materyali olarak kullanılan köpekler dört farklı ilaç grubuna tesadüfi örnekleme yöntemiyle dağıtılmıştır. Her bir ilaç grubunda yer alan köpeklerden 1-3 yaşlılar genç, 4-6 yaşlılar ise yaşlı olarak tanımlanmışlardır. Ancak tesadüfi örnekleme kullanılması nedeniyle her bir ilaç grubunda yer alan 14 köpeğin iki farklı yaş grubuna dağılımında mutlak eşitlik gerçekleştirilememiştir. Aynı durum her bir ilaç grubunda yer alan köpeklerin iki farklı cinsiyet alt grubunda incelenmesinde de söz konusudur.

Araştırmanın uygulanması sırasında her ilaç grubunda elde edilen bireysel değerler köpeklerin genç ve yaşlı oluşlarına göre iki grupta toplanmış ve her ilaç grubu içinde yer alan yaş alt gruplarına ait ortalama değerler hesaplanarak Tablo 3.11., 3.12., 3.13.ve 3.14'de verilmişlerdir.

Tablo 3.11. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu verilen genç ve yaşlı köpeklerde 10'ar dakikalık periyotlarda idrar oluşumu (ml).

Yaş (yıl) Ölçüm Dönemleri (dk)	1-3 (n=8)		4-6 (n=6)		t-Testi
	\bar{x}	\bar{s}	\bar{x}	\bar{s}	
0-10	13.2	0.49	16.5	0.76	xx
10-20	16.0	0.84	16.1	1.07	Ö.D.
20-30	16.1	0.51	16.0	0.93	Ö.D.
30-40	19.0	0.37	19.2	0.65	Ö.D.
50-60	14.1	1.20	17.7	1.52	Ö.D.
60-70	14.9	0.64	16.7	1.41	Ö.D.
70-80	16.6	1.21	16.7	1.80	Ö.D.
80-90	16.6	0.99	16.7	1.33	Ö.D.
90-100	15.5	0.96	18.7	0.88	x
100-110	15.7	1.36	18.3	2.06	Ö.D.
110-120	12.6	0.59	14.5	0.85	Ö.D.

x= P<0.05 ; xx= P<0.01 ; Ö.D.= Önemli Değil.

Tablo 3.12. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu ve Lasix (Furosemid) verilen genç ve yaşlı köpeklerde 10'ar dakikalık periyotlarda idrar oluşumu (ml).

Yaş (yıl) Ölçüm Dönemleri (dk)	1-3 (n=12)			4-6 (n=2)			t-Testi
	\bar{x}	\bar{r}	$S\bar{x}$	\bar{x}	\bar{r}	$S\bar{x}$	
0-10	27.6	1.32		31.0	4.99		Ö.D.
10-20	49.3	1.05		49.0	3.00		Ö.D.
20-30	66.2	4.87		76.5	12.5		Ö.D.
30-40	34.6	2.16		34.0	4.99		Ö.D.
40-50	29.2	1.43		21.5	3.50		Ö.D.
50-60	27.5	3.17		36.0	9.99		Ö.D.
60-70	21.1	1.18		23.0	0.99		Ö.D.
70-80	19.2	1.38		17.5	6.49		Ö.D.
80-90	17.2	1.41		22.5	3.50		Ö.D.
90-100	13.7	0.96		13.0	0.00		Ö.D.
100-110	12.8	0.84		13.5	1.49		Ö.D.
110-120	12.7	0.98		19.5	3.50		x

x= P<0.05 ; Ö.D.= Önemli Değil.

Tablo 3.13. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, Lasix (Furosemid) ve Aspirin (ASA) verilen genç ve yaşlı köpeklerde 10'ar dakikalık periyotlarda idrar oluşumu (ml).

Yaş (yıl) Ölçüm Dönemleri (dk)	1-3 (n=9)		4-6 (n=5)		t-Testi
	\bar{x}	\bar{s}	\bar{x}	\bar{s}	
0-10	18.9	1.12	21.8	1.98	Ö.D.
10-20	31.0	1.29	37.8	3.02	x
20-30	41.9	2.43	55.6	5.57	Ö.D.
30-40	25.5	2.84	43.8	2.89	xx
40-50	26.5	2.46	38.0	5.08	x
50-60	18.1	2.02	28.4	3.22	x
60-70	17.9	1.53	23.2	3.05	Ö.D.
70-80	13.7	1.52	21.4	2.34	x
80-90	17.4	2.00	18.8	2.92	Ö.D.
90-100	13.5	1.20	12.2	1.38	Ö.D.
100-110	14.3	0.82	11.0	1.30	x
110-120	13.7	1.15	11.0	2.07	Ö.D.

x= $P < 0.05$; xx= $P < 0.01$; Ö.D.= Önemli Değil.

Tablo 3.14. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, Lasix (Furosemid) ve Novalgin (Dipiron) verilen genç ve yaşlı köpeklerde 10'ar dakikalık periyotlarda idrar oluşumu (ml).

Yaş (yıl) Ölçüm Dönemleri (dk)	1-3 (n=9)		4-6 (n=5)		t-Testi
	\bar{x}	\bar{s}	\bar{x}	\bar{s}	
0-10	28.8	0.70	20.2	0.66	Ö.D.
10-20	32.9	1.38	28.8	1.74	Ö.D.
20-30	44.3	1.64	42.2	1.91	Ö.D.
30-40	21.8	1.06	21.4	2.20	Ö.D.
40-50	23.1	1.90	19.6	1.21	Ö.D.
50-60	19.7	1.15	20.6	0.24	Ö.D.
60-70	19.5	1.01	20.2	0.58	Ö.D.
70-80	18.7	2.00	17.2	2.01	Ö.D.
80-90	17.2	1.59	17.6	0.98	Ö.D.
90-100	16.8	2.64	14.4	1.78	Ö.D.
100-110	13.1	1.24	15.2	1.16	Ö.D.
110-120	19.0	1.57	14.0	1.05	x

x= $P < 0.05$; Ö.D.= Önemli Değil.

Yine aynı tablolarda her bir inceleme periyodunda oluşan ortalama idrar miktarları bakımından yaş grupları arası farkların önem kontrolü (t-Testi) sonuçları da gösterilmiştir.

İdrar oluşumunun yaş gruplarına göre değişip değişmediğini belirlemek amacıyla yukarıda bildirilen dört tablo incelendiğinde aşağıda açıklanan sonuçlar belirlenebilir.

İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu verilen genç ve yaşlı köpeklerde idrar oluşumu genel olarak 0-10 ve 110-120 nci dakikalar arasında en düşük, 30-40 nci dakikalarda en yüksek düzeylerde gerçekleşmiştir. 1 nci, 8 nci ve 9 ncu ölçüm periyotları hariç öteki tüm periyotlarda idrar oluşum düzeyi bakımından yaşa bağımlı olarak önemli düzeyde nitelendirilebilecek bir farklılığın olmadığı, buna karşılık 9 ncu ölçüm periyodunda oluşan idrar miktarının gençlere göre yaşlılarda istatistikî anlamda daha fazla olduğu ($P < 0.05$) saptanmıştır (Tablo 3.11.).

İzotonik Sodyum Klorür ile birlikte Furosemid alan genç ve yaşlı köpeklerde daha önceki bölümlerde de belirtildiği gibi idrar miktarı İzotonik Sodyum Klorür grubundan daha fazla oluşmuştur. Buna karşılık yaşlı köpeklerde genel olarak gençlere göre bir miktar üstünlük gözlenmekteyse de aradaki farkların (son ölçüm periyodu hariç) istatistikî önemde olmadığı saptanmıştır (Tablo 3.12).

Oysa İzotonik Sodyum Klorür, Furosemid ve ASA verilen III ncu gruptaki genç ve yaşlı köpeklerde idrar , I nci gruba göre fazla ancak II nci gruba göre az düzeyde olmuş

ve idrar miktarları bakımından yaş grupları karşılaştırıldığında, ölçüm periyotlarının çoğunda yaşlıların gençlerden fazla idrar verdiği saptanmıştır. Yaş gruplarının değişik periyotlarda oluşturduğu idrar miktarı bakımından istatistik açıdan karşılaştırılması sırasında periyotların beşinde yaşlıların gençlerden önemli düzeyde fazla idrar verdiği saptanmıştır ($P<0.05$), (Tablo 3.13.).

İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, Furosemid ve Dipiron verilen genç ve yaşlı köpeklerde idrar oluşumunun değişip değişmediğini anlamak üzere düzenlenen 3.14. nolu Tablo'nun incelenmesinde bu ilaç grubuna bağlı olarak gerçekleşen idrar oluşumunun yaşa bağlı olarak önemli ölçüde değişim göstermediği saptanmıştır.

Deneme gruplarında ilaç etkisinin toplamalı değerler bakımından yaşa bağımlı olarak değişip değişmediğini incelemek amacıyla düzenlenen 3.15., 3.16., 3.17. ve 3.18. numaralı Tablo'lar incelendiğinde İzotonik Sodyum Klorür'ün tek başına verildiği grupta 1 nci ölçüm periyodu, İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu ile Furosemid verilen ve İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu+Furosemid+Dipiron verilen gruplarda 12 nci ölçüm periyotları hariç genel olarak yaşlı köpeklerde gençlere göre görülen bir miktar idrar oluşum fazlalığı istatistikman önemli bulunmazken 5 nci, 6 nci, 8 nci ve 11 nci ölçüm periyotlarında toplanan idrar miktarı genç köpeklerde toplanan idrar miktarına göre önemli düzeyde yüksek hesaplanmıştır ($P<0.05$).

Bu araştırmada kullanılan dört köpek grubunun her biri içinde farklı cinsiyetten köpekler kullanılmıştır.

Tablo 3.15. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu verilen genç ve yaşlı köpeklerde değişik ölçüm periyotlarında toplamalı idrar oluşum düzeyleri (ml).

Yaş (yıl) Ölçüm Dönemleri (dk)	1-3 (n=8)		4-6 (n=6)		t-Testi
	\bar{x}	\bar{s}	\bar{x}	\bar{s}	
10	13.2	0.49	16.5	0.76	Ö.D.
20	29.2	0.88	32.7	1.58	Ö.D.
30	45.4	0.73	48.7	1.65	Ö.D.
40	64.4	0.94	67.8	2.07	Ö.D.
50	88.4	1.05	90.8	2.36	Ö.D.
60	102.5	1.76	108.5	2.62	Ö.D.
70	117.4	1.85	125.2	3.36	Ö.D.
80	134.0	2.14	139.8	3.77	Ö.D.
90	149.6	3.03	149.6	3.50	Ö.D.
100	165.1	3.47	178.2	4.46	x
110	180.9	4.35	196.5	5.72	x
120	193.5	4.53	211.0	6.26	x

x= $P < 0.05$; Ö.D.= Önemli Değil.

Tablo 3.16. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu ve Lasix (Furosemid) verilen genç ve yaşlı köpeklerde değişik ölçüm periyotlarında toplamalı idrar oluşum düzeyleri (ml).

Yaş (yıl) Ölçüm Dönemleri (dk)	1-3 (n=12)		4-6 (n=2)		t-Testi	
	\bar{x}	\bar{s}	$S\bar{x}$	\bar{x}		\bar{s}
10	27.6	1.32		31.0	4.99	Ö.D.
20	76.9	2.09		80.0	8.00	Ö.D.
30	143.2	6.74		156.5	20.50	Ö.D.
40	177.7	8.03		190.5	25.50	Ö.D.
50	206.9	7.62		212.0	22.00	Ö.D.
60	234.4	10.08		248.0	32.00	Ö.D.
70	255.5	9.40		271.0	32.99	Ö.D.
80	274.7	10.30		288.5	39.50	Ö.D.
90	292.0	11.00		311.0	36.00	Ö.D.
100	305.7	10.73		324.0	36.00	Ö.D.
110	318.5	11.34		337.5	34.50	Ö.D.
120	331.2	12.11		357.0	37.99	Ö.D.

Ö.D.= Önemli Değil.

Tablo 3.17. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, Lasix (Furosemid) ve Aspirin (ASA) verilen genç ve yaşlı köpeklerde değişik ölçüm periyotlarında toplamalı idrar oluşum düzeyleri (ml).

Yaş (yıl) Ölçüm Dönemleri (dk)	1-3 (n=9)			4-6 (n=5)			t-Testi
	\bar{x}	$\bar{+}$	$S\bar{x}$	\bar{x}	$\bar{+}$	$S\bar{x}$	
10	18.9	1.12		21.8	1.98		Ö.D.
20	49.9	2.36		59.6	4.92		Ö.D.
30	94.8	4.48		115.2	10.41		Ö.D.
40	120.3	5.63		159.0	13.21		xx
50	146.9	0.13		197.0	15.55		xx
60	165.0	9.88		225.4	17.83		xx
70	182.9	11.05		248.6	20.31		xx
80	196.5	12.46		270.0	22.22		xx
90	214.0	13.92		288.8	25.04		x
100	227.5	13.71		301.0	23.92		x
110	241.9	13.39		312.0	24.17		x
120	266.7	17.03		323.0	24.68		Ö.D.

x= P<0.05 ; xx= P<0.01 ; Ö.D.= Önemli Değil.

Tablo 3.18. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, Lasix (Furosemid) ve Novalgin (Dipiron) verilen genç ve yaşlı köpeklerde değişik ölçüm periyotlarında toplamalı idrar oluşum düzeyleri (ml).

Yaş (yıl) Ölçüm Dönemleri (dk)	1-3 (n=9)			4-6 (n=5)			t-Testi
	\bar{x}	$\bar{+}$	$S\bar{x}$	\bar{x}	$\bar{+}$	$S\bar{x}$	
10	20.8	0.70		20.2	0.66		Ö.D.
20	53.7	2.05		49.0	1.76		Ö.D.
30	98.0	3.47		91.2	3.37		Ö.D.
40	120.0	4.35		112.6	5.04		Ö.D.
50	143.1	5.66		132.2	4.15		Ö.D.
60	162.8	6.42		152.8	4.04		Ö.D.
70	182.3	7.15		173.0	3.96		Ö.D.
80	201.0	9.02		190.2	5.65		Ö.D.
90	218.2	9.53		207.8	6.61		Ö.D.
100	235.0	11.79		222.2	7.39		Ö.D.
110	248.1	12.85		237.4	8.17		Ö.D.
120	267.1	12.92		251.4	8.58		Ö.D.

Ö.D.= Önemli Değil.

Denemede kullanılan değişik ilaç kombinasyonlarının idrar oluşumuna etkilerinin farklı cinsiyetlerde farklı olup olmadığını belirlemek amacıyla her bir grupta yer alan 14 köpek ve bu köpeklere ait bireysel değerler erkek ve dişi olmak üzere iki cinsiyet grubuna ayrılmış, cinsiyet gruplarında ortalama değerler ve ortalamanın standart hataları hesaplanmış, bulunan değerler t-Testi sonuçları ile birlikte her bir ilaç grubu için Tablo 3.19., 3.20., 3.21. ve 3.22'de verilmiştir. Bu tabloların incelenmesinden İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu ve İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu+Furosemid+ASA verilen I nci ve III ncü gruplarda idrar oluşumu cinsiyete bağlı olarak önemli düzeyde değişmezken İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu ve Furosemid verilen grupta (II nci Grup) 1 nci, 3 ncü, 5 nci, 6 ncı ve 8 nci ölçüm periyotlarında verilen ilacın diüretik etkisinin genel olarak erkeklerde dişilerden daha belirgin olduğu saptanmıştır (Tablo 3.20.). Benzer bir etki İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu+Furosemid+Dipiron grubunda da gözlenmiş, erkeklerle dişiler arasındaki farkın istatistikî önemde olup olmadığı bakımından yapılan değerlendirmede 5 nci ölçüm periyodunda istatistikî farkın önemli olduğu buna karşılık diğer ölçüm periyotları arasındaki farkların istatistikî önemde olmadığı saptanmıştır.

Değişik ölçüm periyotlarında oluşan idrar miktarlarının ard arda toplanmasıyla elde edilen değişik cinsiyetteki köpeklere ait toplamalı idrar miktarıyla ilgili değerler 3.23., 3.24., 3.25. ve 3.26 numaralı Tablo'lardan incelendiğinde; değişik ilaç gruplarından sadece İzotonik Sodyum

Tablo 3.19. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu verilen dişi ve erkek köpeklerde 10'ar dakikalık periyotlarda idrar oluşumu (ml).

Ölçüm Dönemleri (dk)	Cinsiyet		Dişi (n=5)		Erkek (n=9)		t-Testi
	\bar{x}	\bar{s}	\bar{x}	\bar{s}	\bar{x}	\bar{s}	
0-10	15.4	1.47	14.2	0.52	Ö.D.		
10-20	16.2	1.16	16.0	1.09	Ö.D.		
20-30	16.8	0.37	15.7	0.69	Ö.D.		
30-40	19.6	0.60	18.8	0.40	Ö.D.		
40-50	23.0	1.05	23.9	0.56	Ö.D.		
50-60	17.6	0.48	14.5	1.04	Ö.D.		
60-70	15.8	1.62	15.5	0.75	Ö.D.		
70-80	14.4	1.43	16.5	1.37	Ö.D.		
80-90	18.2	2.15	16.9	0.96	Ö.D.		
90-100	16.4	1.50	17.1	1.07	Ö.D.		
100-110	17.8	2.44	16.3	1.33	Ö.D.		
110-120	13.6	1.54	13.3	0.29	Ö.D.		

Ö.D.= Önemli Değil.

Tablo 3.20. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu ve Lasix (Furosemid) verilen dişi ve erkek köpeklerde 10'ar dakikalık periyotlarda idrar oluşumu (ml).

Cinsiyet Ölçüm Dönemleri (dk)	Dişi (n=8)		Erkek (n=6)		t-Testi
	\bar{x}	\bar{s}	\bar{x}	\bar{s}	
0-10	25.5	0.68	31.5	2.23	x
10-20	48.6	1.37	50.2	1.30	Ö.D.
20-30	58.6	3.84	79.8	6.47	x
30-40	33.2	3.23	36.2	1.33	Ö.D.
40-50	31.2	1.46	23.8	1.70	xx
50-60	22.4	1.22	37.2	5.22	xx
60-70	22.0	0.80	20.5	1.80	Ö.D.
70-80	16.4	1.70	22.5	1.31	x
80-90	19.0	2.31	16.7	0.80	Ö.D.
90-100	14.5	0.60	12.3	1.69	Ö.D.
100-110	12.4	0.70	13.7	1.52	Ö.D.
110-120	11.6	0.94	16.5	1.80	Ö.D.

x= $P < 0.05$; xx= $P < 0.01$; Ö.D.= Önemli Değil.

Tablo 3.21. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, Lasix (Furosemid) ve Aspirin (ASA) verilen dişi ve erkek köpeklerde 10'ar dakikalık periyotlarda idrar oluşumu (ml).

Cinsiyet Ölçüm Dönemleri (dk)	Dişi (n=11)		Erkek (n=3)		t-Testi
	\bar{x}	\bar{s}	\bar{x}	\bar{s}	
0-10	19.3	0.98	22.3	3.38	Ö.D.
10-20	32.0	1.35	38.7	4.91	Ö.D.
20-30	46.2	2.61	58.0	7.50	Ö.D.
30-40	30.2	3.22	39.0	9.07	Ö.D.
40-50	29.4	2.99	35.0	7.21	Ö.D.
50-60	20.7	2.52	25.7	3.84	Ö.D.
60-70	19.8	1.79	19.7	3.93	Ö.D.
70-80	15.7	1.82	19.0	3.60	Ö.D.
80-90	17.1	1.95	21.0	1.53	Ö.D.
90-100	13.4	1.11	11.7	0.33	Ö.D.
100-110	13.2	0.91	13.0	2.08	Ö.D.
110-120	12.4	1.17	13.7	2.90	Ö.D.

Ö.D.= Önemli Değil.

Tablo 3.22. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, Lasix (Furosemid) ve Novalgin (Dipiron) verilen dişi ve erkek köpeklerde 10'ar dakikalık periyotlarda idrar oluşumu (ml).

Cinsiyet Ölçüm Dönemleri (dk)	Dişi (n=7)			Erkek (n=7)			t-Testi
	\bar{x}	$\bar{+}$	$S\bar{x}$	\bar{x}	$\bar{+}$	$S\bar{x}$	
0-10	20.1	0.51		21.0	0.87		Ö.D.
10-20	29.8	1.45		33.0	1.74		Ö.D.
20-30	41.7	1.39		45.4	1.90		Ö.D.
30-40	21.4	1.62		21.8	1.47		Ö.D.
40-50	19.1	1.16		24.6	2.01		x
50-60	18.7	1.14		21.3	0.61		Ö.D.
60-70	20.1	0.80		19.4	1.13		Ö.D.
70-80	15.6	1.49		20.7	2.13		Ö.D.
80-90	16.6	1.57		18.1	1.45		Ö.D.
90-100	12.8	1.40		19.0	2.97		Ö.D.
100-110	12.6	0.68		15.1	1.61		Ö.D.
110-120	17.6	1.96		16.8	1.67		Ö.D.

x= $P < 0.05$; Ö.D.= Önemli Değil.

Tablo 3.23. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu verilen dişi ve erkek köpeklerde değişik ölçüm periyotlarında toplamalı idrar oluşum düzeyleri (ml).

Cinsiyet Ölçüm Dönemleri (dk)	Dişi (n=5)			Erkek (n=9)			t-Testi
	\bar{x}	\bar{r}	$S\bar{x}$	\bar{x}	\bar{r}	$S\bar{x}$	
10	15.4	2.24		14.2	0.52		Ö.D.
20	31.6	2.11		30.2	0.94		Ö.D.
30	48.4	2.13		45.9	0.71		Ö.D.
40	68.0	2.30		64.7	1.04		Ö.D.
50	91.0	2.66		88.5	1.11		Ö.D.
60	108.6	3.50		103.1	1.49		Ö.D.
70	124.4	4.69		118.6	1.64		Ö.D.
80	138.8	5.15		135.2	1.78		Ö.D.
90	157.0	6.93		152.1	2.35		Ö.D.
100	173.4	7.86		169.2	2.79		Ö.D.
110	191.2	9.56		185.5	3.63		Ö.D.
120	204.8	10.85		198.9	10.63		Ö.D.

Ö.D.= Önemli Değil.

Tablo 3.24. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu ve Lasix (Furosemid) verilen dişi ve erkek köpeklerde değişik ölçüm periyotlarında toplamalı idrar oluşum düzeyleri (ml).

Cinsiyet Ölçüm Dönemleri (dk)	Dişi (n=8)			Erkek (n=6)			t-Testi
	\bar{x}	\bar{r}	$S\bar{x}$	\bar{x}	\bar{r}	$S\bar{x}$	
10	25.5	0.68		31.5	2.23		x
20	74.1	1.95		81.7	3.24		Ö.D.
30	132.7	5.46		161.5	9.39		x
40	166.0	7.76		197.7	10.45		x
50	197.2	7.73		221.5	10.51		Ö.D.
60	219.6	7.97		258.7	15.27		x
70	241.6	7.58		279.2	14.38		x
80	258.0	8.66		301.7	14.97		x
90	277.0	10.53		318.3	15.41		x
100	291.5	10.67		330.7	14.98		x
110	303.9	11.08		344.3	15.79		Ö.D.
120	315.5	11.65		360.8	17.09		x

x= P<0.05 ; Ö.D.= Önemli Değil.

Tablo 3.25. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, Lasix (Furosemid) ve Aspirin (ASA) verilen dişi ve erkek köpeklerde değişik ölçüm periyotlarında toplamalı idrar oluşum düzeyleri (ml).

Cinsiyet Ölçüm Değerleri (dk)	Dişi (n=11)			Erkek (n=3)			t-Testi
	\bar{x}	\bar{s}	$S\bar{x}$	\bar{x}	\bar{s}	$S\bar{x}$	
10	19.3	0.98		22.3	3.38		Ö.D.
20	51.3	2.27		61.0	8.14		Ö.D.
30	97.5	4.67		119.0	15.62		Ö.D.
40	127.6	6.60		158.0	24.54		Ö.D.
50	157.1	9.50		193.0	27.32		Ö.D.
60	177.8	11.84		218.7	30.99		Ö.D.
70	197.6	13.43		238.3	34.60		Ö.D.
80	213.4	15.13		257.3	37.95		Ö.D.
90	230.5	16.55		278.3	38.64		Ö.D.
100	243.9	16.01		290.0	38.97		Ö.D.
110	257.1	15.48		303.0	38.85		Ö.D.
120	278.6	16.60		316.7	39.87		Ö.D.

Ö.D.= Önemli Değil.

Tablo 3.26. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, Lasix (Furosemid) ve Novalgin (Dipiron) verilen dişi ve erkek köpeklerde değişik ölçüm periyotlarında toplamalı idrar oluşum düzeyleri (ml).

Cinsiyet Ölçüm Dönemleri (dk)	Dişi (n=7)		Erkek (n=7)		t-Testi
	\bar{x}	\bar{s}	\bar{x}	\bar{s}	
10	20.1	0.51	21.0	0.87	Ö.D.
20	50.0	1.54	54.0	2.58	Ö.D.
30	91.7	2.64	99.4	4.20	Ö.D.
40	113.1	3.77	121.6	5.34	Ö.D.
50	132.3	3.57	146.1	6.59	Ö.D.
60	151.0	3.84	167.4	6.96	Ö.D.
70	171.1	4.29	186.8	7.92	Ö.D.
80	186.7	5.51	207.6	9.85	Ö.D.
90	203.3	5.11	225.7	10.80	Ö.D.
100	216.1	5.94	244.7	13.18	Ö.D.
110	228.7	6.49	259.8	14.16	Ö.D.
120	246.3	6.91	276.7	14.72	Ö.D.

Ö.D.= Önemli Değil.

Klorür Solüsyonu+Furosemid grubunun cinsiyete bağlı idrar oluşmasında önemli düzeyde farklı etkide olduğu saptanmıştır. Söz konusu ilaçlar; kullanıldığı gruptaki (Grup II) erkeklerde dişilerden daha fazla idrar oluşumuna neden olmuştur. Buna karşılık I nci, III ncü ve IV ncü ilaç gruplarında toplamalı idrar miktarı cinsiyete bağlı olarak önemli düzeyde değişmemiştir.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışma ; Furosemid'in ASA ve Dipiron'la birlikte kullanılmasında diüretik etkisinde meydana gelebilecek değişikliğin araştırılması amacıyla yapılmıştır.

Çalışma sonunda elde edilen ortalama değerler dikkate alınarak hazırlanan şekil, tablo ve grafikler bulgular kısmında ayrıntılı olarak verilmiştir.

İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu alan köpeklerde (Grup I), sadece 8-9 ncü ölçüm periyotlarında oluşan idrar miktarı, gençlere (1-3 yaşlı) göre yaşlılarda (4-6 yaşlı) istatistiki anlamda daha fazla ($P<0.05$ ve $P<0.01$) saptanmıştır. (Tablo 3.11.).

İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu+Furosemid alan köpeklerde (Grup II), idrar oluşumunda genel olarak yaşlı köpeklerde gençlere göre bir üstünlük gözlenmekteyse de aradaki farklar (son ölçüm periyodu hariç) istatistiki önemde değildir (Tablo 3.12).

İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu+Furosemid+ASA verilen grupta (Grup III), yaşlılarda gençlerden daha fazla idrar oluştuğu saptanmıştır (Tablo 3.13.). Periyotların altısında farklılık önemli düzeyde bulunmuştur ($P<0.05$).

İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu+Furosemid+Dipiron verilen grupta (Grup IV), idrar oluşumu yaşa bağlı olarak önemli ölçüde değişim göstermemiştir (Tablo 3.14).

Bu bulgulardan hareketle Furosemid'in diüretik etkisinin ASA ile baskılanması yaşlılarda gençlere oranla daha yavaş olabileceği veya Dipiron'un diüretik etkiyi ASA'dan daha etkili olarak baskılayabileceğini düşünmekteyiz.

İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu ve İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu+Furosemid+ASA verilen I nci ve III ncü gruplarda idrar oluşumu cinsiyete bağlı olarak önemli düzeyde değişmemiştir (Tablo 3.19., 3.21.).

İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu+Furosemid verilen II nci grupta; 1 nci, 3 ncü, 6 ncı ve 8 nci ölçüm periyotlarında ilacın idrar oluşturma etkisi genel olarak erkeklerde dişilerden daha belirgin olarak kendisini göstermiştir (Tablo 3.20.).

Benzer bir etki İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu+Furosemid+Dipiron verilen III ncü grupta da erkeklerle dişiler arası farkın istatistikî önemde olduğu sadece bir tek periyotta (5 nci ölçüm periyodu) saptanmıştır (Tablo 3.22.).

Sonuçların bu şekilde tesbit edilmesine rağmen yapılan literatür temini ve taramaları sonucunda uyguladığımız metot ve ilaç gruplarına bağlı olarak köpeklerde yaşa ve cinsiyete bağlı çalışmalarını kapsayan literatürlere rastlanılamamıştır.

Diürez üzerine İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu'nun etkisini incelemek amacıyla I nci grubu oluşturan köpeklere tek başına İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu infüzyonu gerçekleştirilmiştir. İnfüzyonu takiben 30 ncü dakikadan itibaren diürezin arttığı ve 40-50 ncü dakikalar arasında maksimum düzeye ulaştığı, 60 ncü dakikadan sonra başlangıç hızında seyrettiği gözlenmiştir (Grafik 3.1., Tablo 3.9.).

Bu bulgu; literatür veriyile tamamen uyum içerisindedir (53). İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu'nun bu etkisi su ve Na'un böbrek tubuluslarından geri emiliminde bir düşmeye neden olmasından kaynaklanmaktadır.

Tablo 3.9. ve Grafik 3.3. birlikte incelendiğinde İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu+Furosemid verilmiş (Grup II) köpeklerde 5-10 ncu dakika içinde diürezin hızlı bir şekilde başladığı ve 30 ncu dakikada da en yüksek düzeye (67.7 ± 4.46 ml) ulaştığı görülmektedir. İdrar oluşumunun 30 ncu dakikadan sonra hızla düşüşe geçtiği, bu düşüşün 60 ncu dakikadan sonra daha yavaş seyrettiği dikkati çekmektedir.

Bu sonuç literatür verileriyle uyumlu olarak (14,26, 51,91,116,123,129,166,181) Furosemid'in Na^+ geri emilimini inhibe etmesinden kaynaklandığı kanaatini uyandırmaktadır.

Sağlıklı insan ve hayvanlarda NSAİ ilaçlar'ın PG sentezi inhibisyonuna bağlı olarak % 10-35'e varan oranlarda BKA ve GFH'nı azaltıcı yönde etkili olduğu (15,16,29,42, 43,50,90,102,161,169,172,211,218,220) çalışmalarla gösterilmiştir.

Dipiron, ASA ve PG sentez inhibitörü olan NSAİ ilaçlar'ın PG sentezi inhibisyonuna bağlı olarak Furosemid'in vazodilatör etkisini antagonize ederek BKA ve GFH'nı azaltıcı yönde etkilerinin olduğu da çeşitli çalışmalarla bildirilmektedir (7,10,12,19,101,140,151,168,203,210,212).

İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu+Furosemid+ASA verilmiş köpeklerde Furosemid'in hızlı diüretik etkisinin ASA tarafından yavaşlatıldığı Tablo 3.9. ve Grafik 3.5.'den anlaşılmaktadır. Grafik 3.5. incelendiğinde Furosemid'in diü-

retik etkisinin ilk 10-20 nci dakikalar arasında arttığı ve ilk 30 dakika içinde maksimum düzeye ulaştığı (48,7±2,79 ml), daha sonra 60 nci dakikaya kadar hızla düşerek başlangıç düzeylere yakın bir hızla seyrettiği gözlenmiştir. Bu grupta diürczin artışı II nci gruptaki artışa oranla daha düşük kaldığı (baskılandığı) dikkati çekmektedir. Benzer sonuçlar İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu+Furosemid+Dipiron verilmiş köpeklerde (Grup IV)'de gözlenmiştir (Tablo 3.9., Grafik 3.7.). Ancak çıkarılan idrar miktarı dikkate alındığında Dipiron ile Furosemid'in diüretik etkisinin baskılanmasının ASA ile olana oranla biraz daha güçlü olduğu görülmektedir. Farklılık istatistik olarak önemsizdir (Tablo 3.9.).

İlk 30 dakika içerisinde oluşan idrar miktarları dikkate alındığında gruplar arasında önemli farklılıklar olduğu (P<0.001) dikkati çekmektedir (Tablo 3.9.).

Bu sonuçlar; literatür verileri (12,16,29,36,38,50, 56,66,73,103,107,108,161,207,217) uyum içerisinde bulunmuştur. Dipiron ve ASA'in bu etkilerini NSAİ ilaçlar'ın PG sentetaz inhibisyonu ile Furosemid'in PG uyarıcı etkisini önleyerek meydana getirmelerinden kaynaklanabilmektedir.

Deneme grupları bir bütün olarak dikkate alındığında İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu infüzyonunun çok yavaş bir şekilde diürezi artırdığı, diğer gruplarda artışın oldukça hızlı geliştiği ve en yüksek artışın İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu+Furosemid (Grup II) uygulamasında gerçekleştiği görülmektedir (Grafik 3.9.a.ve b.).

Attallah (12), hipertansiyonlu, nefrotik sendromlu ve tek böbrekli hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda PG

sentez inhibitörleri kullanıldığı zaman diüretik tedaviye daha az tepki verdiklerini tesbit etmiştir. Aynı araştırmacı normal tedavi dozlarında kullanılan İndometasin'in insanda Furosemid'in diüretik aktivitesini önemli ölçüde azalttığını tesbit etmiş ve bulguların romatoid artrit gibi NSAİ ilaçlarla tedavi isteyen hipertansiv ve diğer durumlarda göz önüne alınmasının gerekliliğini vurgulamıştır.

Feigen (66), 30 mg/kg iv Pentobarbital anestezisi altında cerrahi operasyona aldığı yaş ve cinsiyet özellikleri göz önünde tutulmayan 10-22 kg ağırlıkları arasındaki köpek- lere 2.5 mg/kg iv yolla İndometasin uygulamış, 75 dakika süre ile BKA'nda ve geçici olarak idrar atılım miktarında azalma tesbit etmiştir..

Haylor (86), ile aynı yöntemi kullanan Robert ve ark. (161), iv yolla kısa dönem 1 gram ASA'yi 8 sağlıklı birey üzerinde kullanarak yaptıkları araştırmada GFH'nın % 30 oranında azaldığını tesbit etmişlerdir.

Chennvasin ve ark. (38), 5'i erkek, 3'ü kadın 8 sağlıklı insanda İndometasin'in 100 mg oral verilmesinden 30 dakika ve 60 dakika sonra 20-40 mg Furosemid verildiği zaman diüretik etki üzerinde azalma tesbit etmişlerdir.

Friedman ve ark. (73), düşük doğum ağırlıklı, potant duktus arteriozus'lu yeni doğanlara nazogastrik tüple 0.15 mg/kg ve 0.3 mg/kg dozunda verilen İndometasin'den 8 saat sonra 2 mg/kg iv Furosemid'in etkili olmadığı ve idrar miktarında azalmanın şekillendiğini tesbit etmişlerdir.

Köver ve Tost (107), iv Nembutal ile anestezi edilmiş sağlıklı, melez köpeklerde renal artere 0.05 mg/kg/dk dozunda

Furosemid'le birlikte 0.1 mg/kg/dk dozunda İndometasin iv uygulamışlar. İndometasin'in su içirilmemiş köpeklerde Furosemid'in diüretik etkisini inhibe ettiğini ve idrar miktarını azalttığını göstermişlerdir.

Laiwah ve Mactler (108)'in artritisi ve kalp yetersizliği olan hastalarda İbuprofen'i günde 3 kez 400 mg oral uygulaması sonucunda Furosemid'in 80 mg/günlük oral doz cevabını azalttığını tesbit etmişler ve bu ters etkileşimi ortadan kaldırmak için Furosemid'in dozunu 160 mg/gün'e artırmışlardır.

Wilson ve ark. (207), 100 mg/kg canlı ağırlık hesabıyla ip yolla İnactin uygulayarak anesteziye aldıkları ratlara, Jugular vena'dan 2.5 mg/kg dozda Meklofenamat veya 5 mg/kg dozda İndometasin'i infüzyon şeklinde uyguladıktan 30 dakika sonra 6 mg/kg/saat dozunda iv Furosemid infüzyonu uygulamasını takiben GFH'nda % 20 oranında azalma tesbit etmişlerdir.

Yoshida ve ark. (217), 50 mg/kg ip Sodyum Pentobarbital'le anesteziye aldıkları ratların, her iki üreterini kanüle etmişler ve iv infüzyon tarzında 5 mg/kg İndometasin uygulamasının arkasından 0.03, 0.1 ve 0.3 mg/kg/dk şeklinde artan dozlarda infüzyon şeklinde Furosemid uygulamışlar, İndometasin'in idrar miktarını azalttığını tesbit etmişlerdir.

Daskalopoulos ve ark. (50), 15 sirozlu ya da asitesli hasta üzerinde normal tedavi dozlarında oral olarak verilen İndometasin ve Sulindak'ın 40 mg dozda iv verilen Furosemid'le ilişkilerini incelemişler ve Furosemid'in oluşturduğu diürezis baskılandığını tesbit etmişlerdir. İndometasin'in % 38 oranında

ve Sulindak'tan daha fazla oranda idrar miktarını azalttığını tesbit etmişlerdir. İndometasin'in ASA'e göre daha etkili bir CO inhibitörü olduğunu, bu durumda Furosemid'in PG uyarıcı etkisinin İndometasin tarafından Asetil salisilatlar'a göre daha etkili bir biçimde inhibe edileceğini belirtmektedirler.

Yukarıdaki literatürlerde verilen bu değerler; çalışmamızda 25 mg/kg dozunda bir defada yavaş infüzyon tarzında uygulanan ASA ve Dipiron'un, yine aynı anda iv 0.5 mg/kg dozunda iv yavaş infüzyon şeklinde uygulanan Furosemid'in oluşturduğu diürezdeki % 15.05 ile % 18.63 azalmayla paralellik göstermektedir.

Sonuç olarak, ASA'in ve Dipiron'un köpeklerde Furosemid'in oluşturduğu diüretik etkiyi baskılayarak azalttığı ve deneme süresince oluşan idrar miktarlarında azalmanın olduğu ve istatistiksel yönden aralarında önemli farklılıkların bulunduğu tesbit edilmiştir. Deney süresini oluşturan 120 dakikalık zaman süresince sadece Furosemid uygulanan II nci Grup'taki idrar miktarlarına oranla azalmanın ASA alan III ncü Grupta % 15.05, Dipiron alan IV ncü Grup'ta ise % 18.63 olduğu ve Dipiron alan gruptaki diüretik etkinin baskılanmasının istatistik önemli olmamakla birlikte ASA alan gruptan biraz daha güçlü olduğu kanısını doğurmuştur.

Bu bulgulara göre; yapılan farmakodinamik çalışma ile saptanılan Furosemid'in diüretik etki zamanı üzerine yapacağı farmakolojik etkinin belirlenmesi ve birlikte kullanılmanın zorunlu olduğu hallerde 56 köpek üzerinde yapılan

denemelerle saptanan 0-120 dakika içinde NSAİ ilaçlardan olan
Dipiron ve ASA'nın klinikte diüretik ilaçtan iki saat sonra
kullanılmasının tedavi hekimliği açısından yararlı olacağı
kanaatine verilmiştir.

5. ÖZET

Gün geçtikçe veteriner hekimliğinde kalp, karaciğer ve böbrek yetersizliğine bağlı olarak oluşan ödemlerin sağıtımında büyük bir başarı ile kullanılan Furosemid'le beraber PG sentez inhibitörü olan, NSAİ ilaçlar'dan ASA ve Dipiron'un kullanılmasının idrarın oluşumu üzerindeki etkileri farmakodinamik olarak köpeklerde araştırıldı.

Bu amaçla deney hayvanı olarak yaş ve cinsiyet özellikleri göz önünde tutulmayan, ağırlıkları 12-29 kg arasında değişen 56 adet melez köpek kullanıldı. Hayvanlar her grupta 14'er adet köpek olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Denemelerde kullanılan her bir köpeğe genel anestezi, traheaya kanül, laparotomi, üretere polietilen katater yerleştirilerek, peristaltik pompa yardımıyla ön bacak venasından infüzyon tarzında operasyonda şekillenen kan kayıplarını karşılamak için 25 ml/kg dozunda İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu enjekte edildi.

Birinci gruba yukarıdaki uygulamanın hemen arkasından ve ara vermeden 120 dakikalık deney süresince yine peristaltik pompa yardımı ile 0.3 ml/kg/saat dozunda İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu infüzyon tarzında enjekte edildi.

Denemelerde kullanılan her bir köpeğe uygulanan ilk işlemlerin hemen arkasından ikinci gruba ait köpeklere bir defada 0.5 mg/kg dozunda Furosemid ön bacak venasından peristaltik pompa yardımıyla yavaş infüzyon tarzında enjekte edildi ve yine 120 dakikalık deney süresince peristaltik pompa yardımıyla 0.3 ml/kg/saat dozunda İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu infüzyonu uygulandı.

Uygulanan ilk işlemlerin hemen arkasından üçüncü gruba ait köpeklere bir defada 0.5 mg/kg dozunda Furosemid'le

Birlikte 25 mg/kg dozunda ASA ön bacak venasından, peristaltik pompa yardımıyla yavaş infüzyon şeklinde enjekte edildi ve yine 120 dakikalık deney süresince 0.3 ml/kg/saat dozunda İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu infüzyonu uygulandı.

Uygulanan ilk işlemlerin hemen arkasından dördüncü gruba ait köpeklere bir defada 0.5 mg/kg dozunda Furosemid'le birlikte 25 mg/kg dozunda Dipiron ön bacak venasından, peristaltik pompa yardımıyla yavaş infüzyon şeklinde enjekte edildi ve yine 120 dakikalık deney süresince 0.3 ml/kg/saat dozunda İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu infüzyonu uygulandı.

Birinci grupta sadece İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonuna bağlı olarak her 10 dakikalık zaman diliminde oluşan idrar miktarlarına bakıldı.

İkinci grupta Furosemid'e bağlı olarak her 10 dakikalık zaman diliminde oluşan idrar miktarlarına bakıldı ve bu miktarlar Furosemid'le beraber ASA uygulanan üçüncü grup ile, Furosemid'le beraber Dipiron uygulanan dördüncü gruba ait oluşan idrar miktarları için kontrol olarak alındı.

Üçüncü grupta ASA uygulaması sonucu, dördüncü grupta Dipiron uygulaması sonucu; Furosemid'in meydana getirdiği diüretik etkinin baskılandığı ve deneme süresince oluşan idrar miktarlarında azalmanın istatistiksel yönden önemli olduğu bulundu. Deney süresini oluşturan 120 dakikalık zamanda sadece Furosemid uygulanan ikinci gruptaki idrar miktarlarına oranla azalmanın ASA alan üçüncü grupta % 15.05, Dipiron alan dördüncü grupta ise % 18.63 olduğu ve Dipiron alan gruptaki baskılanmanın ASA alan gruptan daha fazla olduğu bulundu.

6. SUMMARY

In this study the effect of Furosemide and prostaglandin (PG) synthesis inhibitors ASA and Dipyron (NSAI pharmaceuticals) on urine production in dogs was investigated pharmacodynamically. The above mentioned drugs are becoming increasingly important in the treatment of oedema of the heart, liver and kidney in veterinary medicine.

For the investigation 56 dogs of mixed age and sex, between 12-29 kg were used. The animals were divided into 4 groups of 14. To the dogs used in the experiments, general anaesthesia was carried out, a cannule was placed in the trachea, laparotomy performed and with the help of a peristaltic pump, 25 ml/kg of Isotonic sodium chloride solution infused into the front leg vein to compensate for the blood loss during the operation.

To the first group, immediately after the procedure above, 0.3 ml/kg/hour of Isotonic sodium chloride solution was infused for a period of 120 minutes with the aid of the peristaltic pump.

To the second group of dogs, after the initial procedure, 0.5 mg/kg Furosemide was infused all at once into the front leg vein with the aid of the peristaltic pump; following this a 0.3 ml/kg/hour dose of Isotonic sodium chloride solution was infused for the 120 minute period of the experiment.

To the third group a 0.5 mg/kg dose of Furosemide followed by a 25 mg/kg dose of ASA was infused in to the front

leg vein using the peristaltic pump and following this a 0.3 ml/kg/hour dose of Isotonic sodium chloride solution was infused for 120 minutes for the duration of the experiment.

To the fourth group a dose of 0.5 mg/kg of Furosemide was followed by a dose of Dipyrone at 25 mg/kg was infused into the front leg vein using the peristaltic pump; following this a 0.3 ml/kg/hour dose of Isotonic sodium chloride solution was infused for 120 minutes for the duration of the experiment.

The amount of urine formed in group 1 with Isotonic sodium chloride solution was followed at 10 minute intervals.

In the second group the amount of urine formed using Furosemide was followed at 10 minute intervals and this was used as a control for the third and fourth groups in which Furosemide and ASA and Furosemide and Dipyrone were used respectively.

The diuretic action of Furosemide was decreased by the use of ASA in group 3 and Dipyrone in group 4 and the decrease in urine production during the experimental period was found to be statistically significant.

During the 120 minute period of the experiment, the decrease in urine amounts for the third group receiving ASA was 15.05 % whereas this value was 18.63 % for group 4 to which Dipyrone was given. These percentages were based on the values of group 2 receiving Furosemide. Thus it was determined that the decrease in urine production was greater for the group receiving Dipyrone.

7. KAYNAKLAR

1. ABBATE, R., PINTO, S., GORI, A.M., PANICCIA, R., COPPO, A. and NERI SERNLRI, G.G.: Activity of Dipyron on Intraplatelet Arachidonic Acid Metabolism: An In vitro Study. *Pharmacol. Res.* 21 (1): 43-49, 1989.
2. ABE, K., IROKAWA, N., YASUJIMA, M., SEINO, M., CHIBA, S., SAKURAI, Y., YOSHINAGA, K., SAITO, T.: The Kallikrein-Kinin System and Prostaglandins in the Kidney: Their Relation to Furosemide-Induced Diuresis and to the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Man. *Circ. Res.* 43: 254-260, 1978.
3. ABE, K., YASUJIMA, M., CHIBA, S., IROKAWA, N., ITO, T., YOSHINAGA, K.: Effect of Furosemide on Urinary Excretion of PGE in Normal Volunteers and Patients with Essential Hypertension. *Prostaglandins.* 14 (1): 513-521, 1977.
4. ADAMS, D.H., MICHAEL, J., BACON, P.A., et al.: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Renal Failure. *Lancet.* 1: 57-59, 1986.
5. ADAMS, H.R.: Prostaglandins. In: BOOTH, N.H., McDONALD, L.E.: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* 6 th ed. The Iowa State Univ. Press. Ames. USA. 459-467, 1988.
6. ALLON, M., LAWSON, L., ECKMAN, J.R., DELANEY, V. and BOURKE, E.: Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs on Renal Function in Sickle Cell Anemia. *Kidney Int.* 34: 500-506, 1988.
7. ALTMAN, R.D.: Neutrophil Activation: An Alternative to Prostaglandin Inhibition as the Mechanism of Action for NSAIDs. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 19 (4): Supplementum 2: 1-5, 1990.
8. ANTILLON, M., COMINELLI, F., REYNOLDS, T.B. and ZIPSER, R.D.: Comparative Acute Effects of Diflunisal and Indomethacin on Renal Function in Patients with Cirrhosis and Ascites. *Am. J. Gastroenterol.* 84 (2): 153-155, 1989.
9. APRIL, P., ABLES, M., BARAF, H., COHEN, S., CURRAN, W., DOUCETTE, M., EKHOLM, B., GOLDBLUST, B., et al.: Does the Acetyl Group of Aspirin Contribute to the Antiinflammatory Efficacy of Salicylic Acid in the Treatment of Rheumatoid Arthritis?. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 19 (4): Supplementum 2: 20-28, 1990.

10. ARROYO, V., PLANAS, R., GINE'S, P.: Renal Prostaglandins and the Pathogenesis of Sodium and Water Retention and Renal Failure in Cirrhosis. *Isı Atlas of Science, Pharmacology*. 2: 215-221, 1988.
11. ASLANBEY, D.: Evcil Karnivorlarda, Rompun Premedikasyonu ve Ketalar ile Sağlanan Genel Anestezi Üzerine Klinik Çalışmalar. *Gündüz Matbaası. Ankara*. 1-31, 1978.
12. ATTALLAH, A.A.: Interaction of Prostaglandins with Diuretics. *Prostaglandins*. 18: 369-375, 1979.
13. BAUM, J.: Aspirin in the Treatment of Juvenile Arthritis. *Am. J. Med.* 14: 10-15, 1983.
14. BECKER, W.: Lasix- a Standart Drug for the Induction of Diuresis. *The Blue Book for the Veterinary Profession*. 23: 24-30, 1973.
15. BELLEY, L., KENDALL, M.J.: Effect of Aspirin on Renal Clearance of ¹²⁵I-diatriozate. *Br. Med. J.* 1: 707-718, 1971.
16. BERG, K.J.: Acute Effects of Acetylsalicylic Acid on Renal Function in Normal Man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 11 (2): 117-123, 1977.
17. BERG, K.J., LOEW, D.: Inhibition of Furosemide-Induced Natriuresis by Acetylsalicylic Acid in Dogs. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 37 (2): 125-131, 1977.
18. BIPPI, H., FRÖLICH, J.C.: Effects of Acetylsalicylic Acid and Paracetamol Alone and in Combination on Prostaglandin Synthesis in Man. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 29 (3): 305-310, 1990.
19. BLACKSHEAR, J.L., NAPIER, J.S., DAVIDMAN, M., STILLMAN, M.T.: Renal Complications of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: Identification and Monitoring of Those at Risk. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 14 (3): 163-175, 1985.
20. BLACKSHEAR, J.L., DAVIDMAN, M., STILLMAN, M.T.: Identification of Risk for Renal Insufficiency From Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Arch. Int. Med.* 143: 1130-1134, 1983.
21. BLAND, J.H.: The Reversibility of Osteoarthritis: A review. *Am. J. Med.* 14: 16-26, 1983.
22. BLANTZ, R.C., PELAYO, J.C.: A Functional Role for the Tubuloglomerular Feedback Mechanism. *Kidney Int.* 25: 739-746, 1984.

23. BONIN, W., HAJDU, P. and MUSCHAWLCK, R.: Experimental Investigations in to the Effects of Furosemide on Urinary Salt Excretion. The Blue Book for the Veterinary Profession. 22: 134-140, 1973.
24. BOOTH, N.H.: In: BOOTH, N.H., McDONALD, L.E.: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 6 th ed. The Iowa State Univ. Press. Ames. USA. 259-260, 355-356, 1988.
25. BORN, G.V.R., GÖRÖG, P., BEGENT, N.A.: The Biologic Background to Some Therapeutic Uses of Aspirin. Am. J. Med. 14: 2-9, 1983.
26. BRATER, D.C.: Pharmacodynamic Considerations in the use of Diuretics. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 23: 45-62, 1983.
27. BRATER, D.C.: Analysis of the Effect of Indomethacin on the Response to Furosemide in Man: Effect of Dose of Furosemide. J. Pharmacol. Exp. Ther. 210: 386-390, 1979.
28. BRATER, D.C., ANDERSON, S., BAIRD, B. and CAMPBELL, W.B.: Effects of Ibuprofen, Naproxen, and Sulindac on Prostaglandins in Men. Kidney Int. 27: 66-73, 1985.
29. BRATER, D.C., ANDERSON, S.A., CARTWRIGHT, D.B., TOTO, R.D.: Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs on Renal Function in Patients with Renal Insufficiency and in Cirrhotics. Am. J. Kidney Dis. 8 (5): 351-355, 1986.
30. BRATER, D.C., BECK, J.M., ADAMS, B.V., CAMPBELL, W.B.: Effects of Indomethacin on Furosemide-Stimulated Urinary PGE₂ Excretion in Man. Eur. J. Pharmacol. 65: 213-219, 1980.
31. BRITTON, M., MELANDER, A., SVENSSON, J., BOLL, E.W.: Platelet Aggregation and Plasma Levels of Acetylsalicylic Acid in Stroke Patients on Long-Term Treatment with an Enteric-Coated Aspirin Formulation. Eur. J. Clin. Pharmacol. 27: 363-365, 1984.
32. BRUNE, K.: Comparative Pharmacology of "Non-Opioid" Analgesics. Medical Toxicology I. Supplementum 1: 1-9, 1986.
33. BRUNE, K.: Prostaglandins and the Mode of Action of Antipyretic Analgesic Drugs. Am. J. Med. 14: 19-23, 1983.
34. BRUNE, K., ALPERMANN, H.: Non-Acidic Pyrazoles: Inhibition of Prostaglandin Production, Carrageenan Oedema and Yeast Fever. Agents and Actions. 13 (4): 360-363, 1983.

35. BYWATER, R.J.: Sedatives, Tranquillizers and Narcotics. In: BRANDER, G.C., PUGH, D.L., BYWATER, R.J.: Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics. Baillie're Tindall. London. 304, 1982.
36. CARMICHAEL, J., SHANKEL, S.W.: Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Prostaglandins and Renal Function. Am. J. Med. 78: 992-1000, 1985.
37. CHAN, W.Y.: Prostaglandins and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Lysmenorrhoea. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 23: 131-149, 1983.
38. CHENNAVASIN, P., SLIWELL, R., BRATER, D.C.: Pharmacokinetic-Dynamic Analysis of the Indomethacin-Furosemide Interaction in Man. J. Pharmacol. Exp. Ther. 215 (1): 77-81, 1980.
39. CHRISTENSEN, S., PETERSEN, S.J.: Effects of Furosemide on Renal Haemodynamics and Proximal Tubular Sodium Reabsorption in Conscious Rats. Br. J. Pharmacol. 95: 353-360, 1988.
40. CIABATTONI, G., CINOTTI, G.A., PIERUCCI, A., SIMONETTI, B.M., MANZI, M., PUGLIESE, F., BARSOTTI, P., PECCI, G., TAGGI, F. and PATRONO, C.: Effects of Sulindac and Ibuprofen in Patients with Chronic Glomerular Disease. Evidence for the Dependence of Renal Function on Prostacyclin. New Engl. J. Med. 310 (5): 279-283, 1984.
41. CIABATTONI, G., PORRO, G.B., CARUSO, I., FUMAGALLI, M., PUGLIESE, F. and PATRONO, C.: Differential Inhibition of Prostaglandin (PG) and Thromboxane (TX) Synthesis in Human Tissues by Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs). Clin. Res. 32 (2): 462A, 1984.
42. CIABATTONI, G., PUGLIESE, F., CINOTTI, G.A., STRIATI, G., RONCI, R., CASTRUCCI, G., PIERUCCI, A., PATRONO, C.: Characterization of Furosemide-Induced Activation of the Renal Prostaglandin System. Eur. J. Pharmacol. 60: 181-187, 1979.
43. CLIVE, D.M., STOFF, J.S.: Renal Syndromes Associated with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. New Engl. J. Med. 310 (9): 563-572, 1984.
44. COHEN, M.M., CHLUNG, G. and LYSTER, D.M.: Prevention of Aspirin Induced Faecal Blood Loss by Prostaglandin E₂. Gut. 21: 602-606, 1980.
45. CONTE, G., FUIAMO, G., SABBATINI, M., TERRIBILE, M., FEDERICO, S., RUSSO, D., CANTON, A.D.: Effects of Furosemide Therapy on Free-Water Excretion in Uremic Patients. Nephron. 50: 299-305, 1988.

46. COOPER, S.A.: Models for Clinical Assessment of Oral Analgesics. *Am. J. Med.* 14: 24-29, 1983.
47. COTLIER, E., SHARMA, Y.R., NIVLEN, T., BRESCIA, M.: Distribution of Salicylate in Lens and Intraocular Fluids and its Effect on Cataract Formation. *Am. J. Med.* 14: 83-90, 1983.
48. CROSSLAND, J.: *Lewis's Pharmacology*. 5 th ed. Churchill Livingstone Edinburg-London-Melbourne and New-York. 361-383, 448-449, 1980.
49. CUMMINGS, J.R., HAYNES, J.D., LIPCHUCK, L.M. and RONSBERG, M.A.: Sequential Probability Ratio Method for Detecting Compounds with Diuretic Activity in Rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 128: 414-418, 1960.
50. DASKALOPOULOS, G., KRONBORG, I., KATKOV, W., GONZALEZ, M., LAFFI, G. and ZIPSER, R.D.: 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, 1985.
51. DATA, J.L., RANE, A., GERKENS, J., WILKINSON, G.R., NIES, A.S., BRANCH, R.A.: The Influence of Indomethacin on the Pharmacokinetics, Diuretic Response and Hemodynamics of Furosemide in the Dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 206 (2): 431-438, 1978.
52. DIBONA, G.F.: Prostaglandins and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Effects on renal Hemodynamics. *Am. J. Med.* 80. Supplementum 1 A: 12-21, 1986.
53. DIRKS, J.H., CIRKSENA, W.J. and BERLINER, R.W.: The Effect of Saline Infusion on Sodium Reabsorption by Proximal Tubule of Dog. *J. Clin. Invest.* 44: 1160-1170, 1965.
54. DONE, A.K.: Treatment of Fever in 1982: A Review. *Am. J. Med.* 14: 27-35, 1983.
55. DUNN, M.J.: The Role of Arachidonic Acid Metabolites in Renal Homeostasis. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Renal Function and Biochemical, Histological and Clinical Effects and Drug Interactions. *Drugs* 33, Supplementum 1: 56-66, 1987.
56. DUNN, M.J.: Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Renal Function. *Ann. Rev. Med.* 35: 411-428, 1984.
57. DÜZGÜNEŞ, O., KESİCİ, T., GÜRBÜZ, F.: İstatistik Metodları I. A.Ü. Ziraat Fakültesi Yayınları No: 861. Ankara, 1983.

58. EARNEST, D.L.: NSAID-Induced Gastric Injury: Its Pathogenesis and Management. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 19 (4): Supplementum 2: 6-10, 1990.
59. ELDOR, A., KATZ, E.Z., LEVY, M.: The Effect of Oral Administration of Dipyrone on the Capacity of Blood Platelets to Synthesize Thromboxane A₂ in Man. Eur. J. Clin. Pharmacol. 26: 171-176, 1984.
60. ELLENHORN, M.J., BARCELOUX, D.G.: Medical Toxicology. Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. Elsevier Sci. Publishing Company. Inc. New-York. 275-276, 492-498, 1988.
61. ELWOOD, P.C.: British Studies of Aspirin and Myocardial Infarction. Am. J. Med. 14: 50-54, 1983.
62. EMKEY, R.D.: Aspirin and Renal Disease. Am. J. Med. 14: 97-101, 1983.
63. ERIKSSON, L.O., BEERMANN, B. and KALLNER, M.: Renal Function and Tubular Transport Effects of Sulindac and Naproxen in Chronic Heart Failure. Clin. Pharmacol. Ther. 42 (6): 646-654, 1987.
64. EROĞLU, A.: Salisilat Hepato Toksisitesi. M.S.B. Gülhane Askeri Tıp Akademisi II. İç Hastalıkları Kliniği. Uzmanlık Tezi. 1-39, 1975.
65. FAVRE, L., GLASSON, P.H., RIONDEL, A., VALLOTTON, M.B.: Interaction of Diuretics and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Man. Clin. Sci. 64: 407-415, 1983.
66. FEIGEN, L.P., KLAINER, E., CHAPNICK, B.M., KADOWITZ, P. J.: The Effect of Indomethacin on Renal Function in Pentobarbital-Anesthetized Dogs. J. Pharmacol. Exp. Ther. 198: 457-463, 1976.
67. FERREIRA, S.H., HERMAN, A., VANE, J.R.: Prostaglandin Generation Maintains the Smooth Muscle Tone of the Rabbit Isolated Jejunum. Br. J. Pharmacol. 44: 328-329, 1972.
68. FIELDS, W.S.: Aspirin for Prevention of Stroke: A-Review. Am. J. Med. 14: 61-65, 1983.
69. FITZGERALD, G.A., OATES, J.A., HAWIGER, J., MAAS, R.L., ROBERTS, L.J., LAWSON, J.A. and BRASH, A.R.: Endogenous Biosynthesis of Prostacyclin and Thromboxane and Platelet Function during Chronic Administration of Aspirin in Man. J. Clin. Invest. 71: 676-688, 1983.
70. FLOWER, R.J.: Drugs Which Inhibit Prostaglandin Biosynthesis. Pharmac. Rev. 26: 33-67, 1974.

71. FLOWER, R.J., MONCADA, S., VANE, J.R.: Analgesic-Antipyretics and Anti-Inflammatory Agents: Drugs Employed in the Treatment of Gout. In: GILMAN, A.G., GOODMAN, L. S., ROLL, T.W., MURAD, F.: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 7 th ed. Macmillan Publishing Company New York. 674-692, 1985.
72. FRANCISCO, L.L., FERRIS, T.F.: The Use and Abuse of Diuretics. Arch. Int. Med. 142: 28-32, 1982.
73. FRIEDMAN, Z., DEMERS, L.M., MARKS, K., UHRMANN, S., MAISELS, M.J.: Urinary Excretion of Prostaglandin E Following the Administration of Furosemide and Indomethacin to Sick Low-Birth-Weight Infants. Journal of Pediatrics. 93 (3): 512-515, 1978.
74. FRÖLICH, J.C., WILSON, F.W., SWEETMAN, B.J., SMIGEL, M., NIES, A.S., et al.: Urinary Prostaglandins: Identification and Origin. J. Clin. Invest. 55: 763-770, 1975.
75. GARELLA, S., MATARESE, R.A.: Renal Effects of Prostaglandins and Clinical Adverse Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents. Medicine. 63 (3): 165-181, 1984.
76. GIRCHLV, R., TZATCHEV, K., KABAKCHIEVA, E., NATCHEFF, N.: Excretory Function of Denervated Kidney After Inhibition Prostaglandin Synthesis and Furosemide Administration in Conscious Dogs. Physiol. Bohemoslov. 38 (5): 465-471, 1989.
77. GLADTKE, E.: Use of Antipyretic Analgesics in the Pediatric Patient. Am. J. Med. 14: 121-126, 1983.
78. GREGER, R., SCHLATTER, E.: Cellular Mechanism of Action of Loop Diuretics on the Thick Ascending Limb of Henle's Loop. Klin. Wochenschr. 61: 1019-1027, 1983.
79. GROSS, D.R.: Drugs Affecting Fluid and Electrolyte Balance. In: BOOTH, N.H., McDONALD, L.E.: Veterinary Pharmacology and Therapeutic. 6 th ed. Iowa State Univ. Press. Ames. USA. 556-562, 1988.
80. GUIGNARD, J.P., GOUYON, J.B.: Adverse Effects of Drugs on the Immature Kidney. Perinatal Nephrology. Biol. Neonate. 53: 243-252, 1988.
81. GUYTON, A.C.: Textbook of Medical Physiology. 7 th ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto. 242-243, 858, 1986.
82. HAAS, H.: History of Antipyretic Analgesic Therapy. Am. J. Med. 14: 1-3, 1983.

83. HALUSHKA, P.V., WISE, W.C., COOK, J.A.: Studies on the Beneficial Effects of Aspirin in Endotoxic Shock: Relationship to Inhibition of Arachidonic Acid Metabolism. *Am. J. Med.* 14: 91-96, 1983.
84. HANZEN, C.H.: Les Prostaglandines: Biosynthese et Pharmacologie. *Ann. Méd. Vét.* 127: 409-433, 1983.
85. HARTMANN, D., KLEINBLOESSEM, C.H., LÜCKER, P.W., VETTER, G.: Study on the Possible Interaction Between Tenoxicam and Furosemide. *Arzneimittel Forshung.* 37 (9): 1072-1076, 1987.
86. HAYLOR, J.: Prostaglandin Synthesis and Renal Function in Man. *J. Physiol.* 298: 383-396, 1980. In: SEDOR, J. R., DAVIDSON, E.W., DUNN, M.J.: Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Healthy Subjects. *Am. J. Med.* 81. Supplementum 2B: 58-70, 1986.
87. HELLIWELL, M., GIBSON, T., BERRY, D., VOLANS, G.: A Pharmacokinetic Comparison of Choline Magnesium Trisalicylate and Soluble Aspirin. *Br. J. Rheumatol.* 23 (4): 288-291, 1984.
88. HERCHHELZ, A., DERLONNE, F., DEGER, F., JUVENT, M., GANSE, E.V., STAROUKINE, M., VERNORY, A., BOEYNAEMS, J.M., DOUCHAMPS, J.: Interaction between Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Loop Diuretics: Modulation by Sodium Balance. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 248 (3): 1175-1181, 1989.
89. HERXHEIMERA, A., YUDKIN, J.S.: Agronulocytosis and Pyrozolone Analgesics. *Lancet.* 1: 730, 1984.
90. HORTON, R., ZIPSER, R. and FICHMAN, M.: Prostaglandins, Renal Function and Vascular Regulation. *Med. Clin. North. Am.* 65 (4): 891-914, 1981.
91. HUTCHEON, D.E., MEHTA, D. and RAMONO, A.: Diuretic Action of Furosemide. *Arch. Int. Med.* 115: 542-546, 1965.
92. IVEY, K.J.: Gastrointestinal Effects of Antipyretic Analgesics. *Am. J. Med.* 14: 53-64, 1983.
93. IZUMI, Y., SAENZ, R.F. and MULROW, P.J.: Effects of Prostaglandin Synthesis Inhibitors on the Renin-Angiotensin System and Renal Function. *Hypertension.* 7 (5): 791-796, 1985.
94. JOHNSTON, H.H., HERZOG, J.P., LAULER, D.P.: Effect of Prostaglandin E₁ on Renal Hemodynamics, Sodium and Water Excretion. *Am. J. Physiol.* 213: 939-946, 1967. In: DUNN, M.J.: Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Renal Function. *Ann. Rev. Med.* 35: 411-428, 1984.

95. JOHNSTON, G.D., HIATT, W.R., NIES, A.A., PAYNE, N.A., MURPHY, R.C. and GERBER, J.G.: Factors Modifying the Early Nondiuretic Vascular Effects of Furosemide in Man. The Possible Role of Renal Prostaglandins. *Circ. Res.* 53: 630-635, 1983.
96. JOHNSTON, G.D., PASSMORE, A.P.: The Effects of Cilazapril Alone and in Combination with Frusemide in Healthy Subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 27 Supplementum 2: 235S-242S, 1989.
97. KAGAWA, C.M., CELLA, J.H. and VON-ARMAN, C.G.: Action of new Steroids in Blocking Effect of Aldosterone and Desoxycorticosterone on Salt. *Science.* 126: 1015-1016, 1957.
98. KAUFMAN, J.S., PECK, M., HAMBURGER, R.J., FLAMENBAUM, W.: Isolated Hypoaldosteronism and Abnormalities in Renin, Kallikrein, and Prostaglandin. *Nephron.* 43: 203-210, 1986.
99. KAYAALP, O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt 2. 5 nci Baskı. Feryal Matbaacılık. Ankara. 1982-1996, 1080, 1443, 1990.
100. KEELE, C.A., NEIL, E., JOELS, N.: Samson Fright's Applied Physiology. 13 th ed. Oxford Univ. Press. 559-561, 1984.
101. KIMBERLY, R.P., BOWDEN, R.E., KEISER, H.R., PLOTZ, P.H.: Reduction of Renal Function by Newer Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Am. J. Med.* 64: 804-807, 1978.
102. KIMBERLY, R.P., PLOTZ, P.H.: Aspirin Depression of Renal Function. *New Engl. J. Med.* 296: 418-424, 1977.
103. KINCAID-SMITH, P.: Renal Toxicity of Non-Narcotic Analgesics At-Risk Patients and Prescribing Applications. *Medical Toxicol.* 1. Supplementum 1: 14-22, 1986.
104. KLAASSEN, C.D., AMDUR, M.O., DOULL, J.: Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Sci. of Poisons. 3 th ed. 895-896, 288-302, 1986.
105. KOKKO, J.P.: Site and Mechanism of Action of Diuretics. *Am. J. Med.* 77 (5A): 11-17, 1984.
106. KORE, A.M.: Toxicology of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Vet. Clin. North Am: Small Animal Practice.* 20 (2): 419-430, 1990.
107. KÖVER, G., TOST, H.: The Effect of Indomethacin on Kidney Function: Indomethacin and Furosemide Antagonism. *Pflugers Arch.* 372: 215-220, 1977.

108. LAIWAH, A.C.Y., MACTIER, R.A.: Antagonistic Effect of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs on Furosemide Induced Diuresis in Cardiac Failure. *Br. Med. J.* 283 (19): 714, 1981.
109. LANGMAN, M.J.S., COGGON, D., SPIEGELHALTER, D.: Analgesic Intake and the Risk of Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *Am. J. Med.* 14: 79-81, 1983.
110. LASAGNA, L., McMAHON, F.G.: Introduction: Aspirin's Infinite Variety. *Am. J. Med.* 14: 1, 1983.
111. LAURENCE, D.R., BENNETT, P.N.: *Clinical Pharmacology*. 6 th ed. Churchill Livingstone Edinburgh, London and New York. 280-304, 549, 1987.
112. LEE, J.B., KATAYAMA, S.: Direct Stimulation of Renal Prostaglandin E₂ by Furosemide. *Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene Research*. 15: 451-453, 1985.
113. LEVIN, R.I., HARPEL, P.C., WEIL, D., CHANG, T.S., RIFKIN, D.B.: Aspirin Inhibits Vascular Plasminogen Activator Activity In vivo. *J. Clin. Invest.* 74: 571-580, 1984.
114. LEWIS, B.P., WIKEN, L.O., YANG, S.L.T., LEWIS, P.G.: *Veterinary Drug Index*. W.B. Saunders Company. Philadelphia P.A. 19105. USA. 88, 103, 1982.
115. LIFSCHITZ, M.D.: Renal Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents. *J. Lab. Clin. Med.* 102 (3): 313-323, 1983.
116. LIPSCHITZ, W.L., HADIDIAN, Z. and KERPCSAR, A.: Bioassay of Diuretics. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 79: 97-110, 1943.
117. LUSSIER, A., T'ETREAUULT, L., LEBEL, E.: Comparative Study of Gastrointestinal Microbleeding Caused by Aspirin, Fenbufen, and Placebo. *Am. J. Med.* 31: 80-83, 1983.
118. LÜTHY, C., MULTHAUPT, M., OETLIKER, O., PERISIC, M.: Differential Effect of Acetylsalicylic Acid and Dipyronone on Prostaglandin Production in Human Fibroblast Cultures. *Br. J. Pharmacol.* 79: 849-854, 1983.
119. MAKEDOU, A.H., LAWSON, M., TURNER, P., FERBER, H.P.: Comparison of Chlortenoxicam and Indomethacin on Furosemide-Induced Diuresis. *Postgrad. Med. J.* 65 (769): 821-823, 1989.
120. MAREN, T.H.: Carbonic Anhydrase: Chemistry, Physiology and Inhibition. *Physiol. Rev.* 47: 595-781, 1967.

121. MASON, W.D.: Kinetics of Aspirin Absorption Following Oral Administration of Six Aqueous Solutions with Different Buffer Capacities. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 73 (9): 1258-1261, 1984.
122. MATTHEI, U., GRABENSEE, B. and LOEW, D.: The Interaction of Mofebutazone with Furosemide. *Curr. Med. Res. Opin.* 10 (9): 638-644, 1987.
123. McEVON, G.K., LITVAK, K., WELSH, O.H., DOUGLAS, P.M., LASS, E.P.S., THOMSON, K., McQUARRIE, G.M., SCHLADEL, L.K., et al.: Aspirin. *American Hospital Formulary Service-Drug Information*. Published by Authority of the Board of Directors of the American Society of Hospital Pharmacists. 996-1004, 1471-1475, 1990.
124. MEHLISCH, D.R.: Review of the Comparative Analgesic Efficacy of Salicylates, Acetaminophen, and Pyrazolones. *Am. J. Med.* 14: 47-52, 1983.
125. MENKES, C.J.: Renal and Hepatic Effects of NSAIDs in the Elderly. *Scand. J. Rheumatol. Supplementum*. 83: 11-13, 1989.
126. METZ, S.A.: Anti-Inflammatory Agents as Inhibitors of Prostaglandin Synthesis in Man. *Med. Clin. North. Am.* 65 (4): 713-757, 1981.
127. MEYERS, F.H., JAWETZ, E., GOLDFIEN, A.: Review of Medical Pharmacology. Lange Medical Publications. Los Altos, California. USA. 161, 275-282, 1974.
128. MIELKE, C.H.: Influence of Aspirin on Platelets and the Bleeding Time. *Am. J. Med.* 14: 72-78, 1983.
129. MIYAZAKI, H., HIRAI, J. and TANEIKE, T.: The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Furosemide in Anesthetized Dogs with Normal and Experimentally Decreased Renal Function. *Jpn. J. Vet. Sci.* 52 (2): 265-273, 1990.
130. MONCADA, S. FLOWER, R.J., VANE, J.R.: Prostaglandins, Prostacyclin, Thromboxane A₂, and Leukotrienes. In: GILMAN, A.G., GOODMAN, L.S., RALL, T.W., MURAD, F.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 7 th ed. Macmillan Publishing Company. New York. 660-671, 1985.
131. MORASSUT, P., YANG, W., KARSH, J.: Aspirin Intolerance Seminars in Arthritis and Rheumatism. 19 (1): 22-30, 1989.
132. MUSTARD, J.F., KINLOUGH-RATHBONE, R.L., PACKHAM, M.A.: Aspirin in the Treatment of Cardiovascular Disease: A Review. *Am. J. Med.* 14: 43-49, 1983.
133. MUTHER, R.S., BENNETT, W.M.: Effects of Aspirin on Glomerular Filtration Rate in Normal Humans. *Ann. Int. Med.* 92: 386-387, 1980.

134. NANRA, R.S.: Renal Effects of Antipyretic Analgesics. *Am. J. Med.* 14: 70-81, 1983.
135. NEEDS, C.J., BROOKS, P.M.: Clinical Pharmacokinetics of the Salicylates. *Clin. Pharmacokinet.* 10: 164-177, 1985.
136. NIEDERHOFF, H., ZAHRADNIK, H.P.: Analgesics During Pregnancy. *Am. J. Med.* 14: 117-119, 1983.
137. NITELIUS, E., BRANTMARK, B., FREDHOLM, B., HEDNER, U., FORSHELL, G.P., BOLL, E.W. and MELANDER, A.: Actions and Interactions of Acetylsalicylic Acid, Salicylic Acid and Diflunisal on Platelet Aggregation. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 27: 165-168, 1984.
138. O'BRIEN, W.M.: Pharmacology of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Practical Review for Clinicians. *Am. J. Med.* 31: 32-39, 1983.
139. OLSEN, U.B.: Indomethacin Inhibition of Bumetanide Diuresis in Dogs. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 37: 65-78, 1975.
140. OYEKAN, A., LANIYONU, A.A. and ASHOROBI, R.B.: Interaction Between Frusemide and Aspirin. *Gen. Pharmacol.* 15 (2): 163-166, 1984.
141. ÖZCAN, M.: Aspirinin Düzenli Giden Serum Digoxin Düzeyine Etkisi. *T.C. İst. Üniv. İst. Tıp Fak. İç Hst. Birimi. Uzmanlık Tezi.* 1-43, 1982.
142. ÖZKAZANÇ, A.N. ve CEYLAN, S.: Veteriner Farmakoloji. *A.Ü. Vet. Fak. Yay. No: 308. A.Ü. Basımevi Ankara.* 28;124, 1974.
143. PAPADOULOU, Z.L., SLOTKOFF, L.M., EISNER, G.M. and LILIENTHIELD, L.S.: Glomerular Filtration During Stop-Flow. (33755). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 130: 1206-1211, 1969.
144. PASSMORE, A.P., COPELAND, S., JOHNSTON, G.D.: The Effects of Ibuprofen and Indomethacin on Renal Function in the Presence and Absence of Frusemide in Health Volunteers on a Restricted Sodium Diet. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 29 (3): 311-319, 1990.
145. PATRONO, C.: Inhibition of Renal Prostaglandin Synthesis in Man: Methodological and Clinical Implications. *Scand. J. Rheumatol. Supplementum* 1. 62: 14-25, 1986.
146. PATRONO, C.: The Role Prostaglandin Synthesis Inhibition in the Renal Syndromes Associated with Non-Narcotic Analgesics. *Medical Toxicology I. Supplementum* 1: 23-33, 1986.

147. PATRONO, C., CIABATTONI, G., REMUZZI, G., GOTTI, E., BOMBARDIERI, S., MUNNO, O.D., TARTARELLI, G., CINOTTI, G.A., SIMONETTI, B.M., PIERUCCI, A.: Functional Significance of Renal Prostacyclin and Thromboxane A₂ Production in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J. Clin. Invest.* 76: 1011-1018, 1985.
148. PATRONO, C., DUNN, M.J.: The Clinical Significance of Inhibition of Renal Prostaglandin Synthesis. *Kidney Int.* 32 (1): 1-12, 1987.
149. PATRONO, C., PUGLIESE, F., CIABATTONI, G., PATRIGNANI, P., MASERI, A., et al.: Evidence for a Direct Stimulatory Effect of Prostacyclin on Renin Release in Man. *J. Clin. Invest.* 69: 231-239, 1982.
150. PINTO, S., ABBATE, R., FAVLLA, S., PANETTA, A., GENSINI, G.F., SERMERI, G.G.N.: Ex Vivo and In Vitro Study of the Effects of Indobufen on Endogenous and Exogenous Arachidonic Acid Metabolism by Platelets. *Current Therapeutic Research.* 42: 243-252, 1987.
151. PLANAS, R., ARROYO, V., RIMOLA, A., PE'RBZAYUSO, R.M. and ROD'ES, J.: Acetylsalicylic Acid Suppresses the Renal Haemodynamic Effect and Reduces the Diuretic Action of Furosemide in Cirrhosis with Ascites. *Gastroenterology.* 84 (2): 247-252, 1983.
152. POUTSIAKA, J.W., PIALA, J.J., SMITH, C.I., BURKE, J. and Thomas, B.G.H.: Pharmacologic Studies of Flumetiazide (Ademol). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 128: 405-413, 1960.
153. PRLSCOTT, L.F., CRITCHLEY, J.A.J.H.: Drug Interactions Affecting Analgesic Toxicity. *Am. J. Med.* 14: 113-116, 1983.
154. PRESTON, F.: Aspirin, Prostaglandins and Peripheral Gangrene. *Am. J. Med.* 14: 55-60, 1983.
155. PROUDFOOT, A.T.: Toxicity of Salicylates. *Am. J. Med.* 14: 99-103, 1983.
156. PUGH, D.M.: The Urinary System and the Hormones V : Mediators of Allergy, Anaphylaxis, Inflammation, Pain and Shock. In: BRANDER, G.C., PUGH, D.M., BYWATER, R. J.: *Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics.* 4 th ed. Baillie're Tindall-London. 164; 225-226, 1982.
157. PUSCHETT, J.B. and GOLDBERG, M.: The Acute Effects of Furosemide on Acid and Electrolyte Excretion in Man. Differences from Ethacrynic Acid and Evidence for a Proximal Action. *J. Lab. Clin. Med.* 71: 666-677, 1968.

158. RLEHDEK, K., SIMROCK, R., SPANN, H., MUTSCHLER, E., BREDDIN, H.K.: Plasma Salicylate Levels and Platelet Function After Acute and Chronic Administration of Slow-Release Acetylsalicylic Acid (Monobeltin). *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 27: 683-687, 1985.
159. REIMANN, I.W., GOLBS, E., FISCHER, C. and FRÖLICH, J.C.: Influence of Intravenous Acetylsalicylic Acid and Sodium Salicylate on Human Renal Function and Lithium Clearance. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 29: 435-441, 1985.
160. RIOU, B., RICHARD, C., RIMAILHO, A., BOTTINEAU, G., TRINCARD, M.D., AUZEPY, P.: Nephrite Interstitielle. Aigué Immuno-Allergique à la Noramidopyrine. *La Presse Médicale.* 13 (22): 1377-1380, 1984.
161. ROBERT, M., FILLASTRE, J.P., BERGER, H., MALANDAIN, H.: Effect of Intravenous Infusion of Acetylsalicylic Acid on Renal Function. *Br. Med. J.* 2: 466-467, 1972.
162. ROBERTS, M.S., McLEOD, L.J., COSSUM, P.A., VIAL, J. H.: Inhibition of Platelet Function by a Controlled Release Acetylsalicylic Acid Formulation-Single and Chronic Dosing Studies. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 27: 67-74, 1984.
163. ROBINSON, D.R.: Prostaglandins and the Mechanism of Action of Anti-Inflammatory Drugs. *Am. J. Med.* 31: 26-31, 1983.
164. ROMERO, J.C., DUNLAP, C.L., STRONG, C.G.: The effect of Indomethacin and Other Anti-Inflammatory Drugs on the Renin-Angiotensin System. *J. Clin. Invest.* 58: 282-288, 1976.
165. ROSS, C.R. and CAFRUNY, E.J.: Blockade of the Diuretic Action of Benzothiadiazines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 140: 125-132, 1963.
166. RUCKEBUSH, Y.: *Physiologie Pharmacologie Thérapeutique Animales. La Medication Diuretics.* Maloine S.A. Editeur Paris. 289-293, 1977.
167. RUCKEBUSCH, Y.: *Physiologie Pharmacologie Thérapeutique Animales. L'excitose Rénal.* Maloine S.A. Editeur Paris. 105-111, 1977.
168. RUILOPE, L.M., ROBLES, R.G., PAYA, C., ALCAZAR, J.M., MIRAVALLS, E., ROF, J.S., RODICIO, J., KNOX, F.G. and ROMERO, J.C.: Effects of Long-Term Treatment with Indomethacin on Renal Function. *Hypertension.* 8 (8): 677-684, 1986.
169. SCHARSCHMIDT, L., SIMONSON, M., DUNN, M.J.: Glomerular PGs, Angiotensin II, and NSAIDs. *Am. J. Med.* 81 (2B): 30-42, 1986.

170. SCHERER, B., SCHNERMANN, J., SOFRONIEV, M., WEBER, P. C.: Prostaglandin (PG) Analysis in Urine of Humans and Rats by Different Radioimmunoassays: Effect on PG-Excretion by PG-Synthetase Inhibitors. Laparotomy and Furosemide. *Prostaglandins* 15 (2): 255-266, 1978.
171. SCRIBINE, A., P'AN, S.Y., ROWLAND, D. and BERTRAND, C.: Some Aspects of Pharmacological Activity of Benzthiazide in Dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 133: 351-356, 1961.
172. SEDOR, J.R., DAVIDSON, E.W., DUNN, M.J.: Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Health Subjects. *Am. J. Med.* 81. Supplementum 2B: 58-70, 1986.
173. SEDOR, J.R., WILLIAMS, S.L., CHREMOS, A.N., JOHNSON, C.L., DUNN, M.J.: Effects of Sulindac and Indomethacin on Renal Prostaglandin Synthesis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 36 (1): 85-91, 1984.
174. SETTIPANE, G.A.: Aspirin and Allergic Diseases: A Review. *Am. J. Med.* 14: 102-109, 1983.
175. SHAPIRO, S.: Agranulocytosis and Pyrazolone. *Lancet.* 1: 451-452, 1984.
176. SISTOVARIS, N., POLA, W.: Anti-Inflammatory Analgesics and Drugs Used in Rheumatoid Arthritis and Gout. Side Effects of Drugs Annual. 9: 83-100, 1985.
177. SISTOVARIS, N., POLA, W., WOLHOFF, H.: Thin-Layer Chromatographic Determination of Major Metamizole Metabolites in Serum and Urine. *Journal of Chromatography.* 274: 289-298, 1983.
178. SJÖSTRÖM, A.P., BEERMANN, B.A. and ODLIND, G.B.: Delayed Tolerance to Furosemide Diuresis. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 22: 317-325, 1988.
179. SMITH, N.K.B., WHITTLE, B.J.R.: Stimulation and Inhibition of Prostacyclin Formation in the Gastric Mucosa and Ileum in Vitro by Antiinflammatory Agents. *Br. J. Pharmacol.* 78 (1): 173-180, 1983.
180. SPENCE, J.D.: The Arthritic Patient Hypertension: Selection of on NSAID. *Scand. J. Rheumatol. Supplementum.* 62: 36-40, 1986.
181. SUKI, W., RECTOR, F.C., and SELDIN, D.W.: The Site of Action of Furosemide and Other Sulfonamide Diuretics in the Dog. *J. Clin. Invest.* 44 (9): 1458-1469, 1965.
182. SWAIN, J.A., HEYNDRICKS, G.R., BOETTCHER, D.H., VATNER, S.F.: Prostaglandin Control of Renal Circulation in the Unanesthetized dog and, baboon. *Am. J. Physiol.* 229: 826-830, 1975. In: DUNN, M.J.: Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Renal Function. *Ann. Rev. Med.* 35: 411-428, 1984.

183. SZCZEKLIK, A., GRYGLEWSKI, R.J., MYSIK, G.C.: Relationship of Inhibition of Prostaglandin Biosynthesis by Analgesics to Asthma Attacks in Aspirin-Sensitive Patients. *Br. Med. J.* 1: 67-69, 1975.
184. SZCZEKLIK, A.: Antipyretic Analgesics and the Allergic Patient. *Am. J. Med.* 14: 82-84, 1983.
185. SANLI, Y.: Veteriner Farmakoloji Santral Sinir Sistemi İlaçları. *A.Ü. Vet. Fak. Teksir No: 3: 76-85; 92-93, 1991.*
186. TAGGART, J.V.: Mechanisms of Renal Tubular Transport. *Am. J. Med.* 24: 774-784, 1958.
187. TAMM, C., FAVRE, L., SPLNCE, S., PFISTER, S. and VALLOTTON, M.B.: Interaction of Oxindanac and Frusemide in Man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 37 (1): 17-21, 1989.
188. TERRENCE, R.R., BLASHKE, F.: Antihypertensive Agents and The Drug Therapy of Hypertension. In: GILMAN, A. G., GOODMAN, L.S., RALL, T.W., MURAD, F.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics 7 th ed.* McMillan Publishing Company. New York. 784-785, 1985.
189. THORNGREN, M., GUSTAFSON, A.: Effects of Acetylsalicylic Acid and Dietary Intervention on Primary Hemostasis. *Am. J. Med.* 14: 66-71, 1983.
190. TOKURIKI, M., MATSUNAMI, K., UZUKA, Y.: Relative Effects of Xylazine-Atropine, Xylazine-Atropine-Ketamine, and Xylazine-Atropine-Pentobarbital Combinations and Time-Course Effects of the Latter two Combinations on Brain Stem Auditory-Evoked Potentials in Dogs. *Am. J. Vet. Res.* 51 (1): 97-102, 1990.
191. UPSON, D.W.: *Upson's Handbook of Clinical Veterinary Pharmacology.* V.M. Publishing. Inc. 144. N. Nettleton. Bonner Springs. Kansas 66012. 201-206;266-428, 1981.
192. VANDER, A.J.: Direct Effects of Prostaglandin on Renal Function and Renin Release in Anesthetized Dog. *Am. J. Physiol.* 214 (2): 218-221, 1968.
193. VANDER, A.J., CARLSON, J.: Mechanism of Effects of Furosemide on Renin Secretion in Anesthetized Dogs. *Circ. Res.* 25: 145-152, 1969.
194. VANDER, A.J., MALVIN, R.L., WILDE, W.S. and SULLIVON, L.P.: Localization of the Site of Action of Chlorothiazide by Stop-Flow Analysis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 125: 19-22, 1959.
195. VANE, J.R.: Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-Like Drugs. *Nature (New Biol.)*. 231: 232-235, 1971.

196. VANECLK, J.: Antipyretic Analgesics. Side Effects of Drugs Annual. 9: 75-82, 1985.
197. VELÁZQUEZ, H., WRIGHT, F.S.: Control by Drugs of Renal Potassium Handling. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 26: 293-309, 1986.
198. VILLA, G.L., MARRA, F., LAFFI, G., BILLI, B., MEACCI, E., FASCETTI, P., GENTILINI, P.: Effects of Rhein on Renal Arachidonic Acid Metabolism and Renal Function in Patients with Congestive Heart Failure. Eur. J. Clin. Pharmacol. 37 (1): 1-5, 1989.
199. WACHTEL, A.: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents and Acute Renal Failure. Mayo. Clin. Proc. 57: 601, 1982.
200. WALTMAN, R., TRICOMI, V.: Aspirin and Pregnancy. New Engl. J. Med. 291 (4): 53, 1974.
201. WEBER, E.: Grundriss der Biologischen Statistik. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1980.
202. WEBER, P.C., SCHERER, B., LARSSON, C.: Increase of Free Arachidonic Acid by Furosemide In Man as the Cause of Prostaglandin and Renin Release. Eur. J. Pharmacol. 41: 329-332, 1977.
203. WEBSTER, J.: Interactions of NSAIDs with Diuretics and β -Blockers Mechanisms and Clinical Implications. Drugs. 30: 32-41, 1985.
204. WEINBLATT, M.E.: Drug Interactions with Non Steroidal Antiinflammatory Drug (NSAIDs). Scand. J. Rheumatol. 83: 7-10, 1989.
205. WEINER, I.M., MUDGE, G.H.: Diuretics and other Agents Employed in the Mobilization of Edema Fluid. In: GILMAN, A.G., GOODMAN, L.S., RALL, T.W., MURAD, F.: The Pharmacological Basis of Therapeutics 7 th ed. McMillan Publishing Company. New York. 896-900, 1985.
206. WEISS, R., BRAUER, J., GOERTZ, U., PETRY, R.: Vergleichende Untersuchungen Zur Frage der Absorption und Metabolisierung des Pyrazolon Derivates Metamizol nach Oraler und Intramuskulärer Gabe beim Menschen. Arzneimittel. Forsch. 24: 345-348, 1974.
207. WEITHMANN, K.U., ALPERMANN, H.G.: Biochemical and Pharmacological Effects of Dipyrone and Its Metabolites in Model Systems Related to Arachidonic Acid Cascade. Arzneimittel. Forsch. Drug. Res. 35 (1): 947-952, 1985.
208. WEKSLER, B.B., LEWIN, M.: Antiplatelet Effects of Aspirin. Isi Atlas of Sci.: Pharmacology 1: 332-334, 1987.

209. WHITING, P.N., BARNARD, N., NEILSCH, A., SIMPSON, J.G. and BURKE, M.D.: Interactions between cyclosporin A, Indomethacin and 16, 16-Dimethyl Prostaglandin E₂: Effects on Renal, Hepatic and Gastrointestinal Toxicity in the Rat. *Br. J. Exp. Path.* 68: 777-786, 1987.
210. WILLIAMSON, H.E., BOURLAND, W.A., MARCHAND, G.R., FARLEY, D.B., ORDEN, D.E.V.: Furosemide Induced Release of Prostaglandin E to Increase Renal Blood Flow. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 150: 104-106, 1975.
211. WILSON, D.R., HONRATH, U., SONNENBERG, H.: Furosemide Action on Collecting Ducts: Effect of Prostaglandin Synthesis Inhibition. *Am. J. Physiol.* 244: F666-F673, 1983.
212. WILSON, T.W., McCAULEY, F.A., WELLS, H.D.: Effects of Low-Dose Aspirin on Responses to Furosemide. *J. Clin. Pharmacol.* 26 (2): 100-105, 1986.
213. WILSON, T.W. and TAN, L.K.: Low Plasma Renin Activity in Diabetes Relation to Urine Prostaglandin Excretion. *Diabetes.* 34: 145-150, 1985.
214. WINDHOLZ, M., BUDAVARI, S., BLUMETTI, R.F., OTTERBEIN, E.S.: The Merck Index. 10 th ed. Published by Merck and CO. -Inc. Rahway. N.J. USA. 123;490;615, 1983.
215. WITTE, M.K., STORK, J.E. and BLUMER, J.L.: Diuretic Therapeutics in the Pediatric Patient. *Am. J. Cardiol.* 57: 44A-53A, 1986.
216. WOLHOFF, H., ALTROGGE, G., POLA, W. and SISTOVARIS, N.: Metamizol-Akute Überdosierung in Suizidaler Absicht. *Dtsch. Med. Wschr.* 108 (46): 1761-1764, 1983.
217. YOSHIDA, M., KUSABA, M.S., SATOH, S.: Participation of the Prostaglandin System in Furosemide-Induced Changes of Renal Function in Anesthetized Rats. *Renal Physiol.* 10: 25-32, 1987.
218. ZAMBRASKI, E.J., CHREMOS, A.N. and LUNN, M.J.: Comparison of the Effects of Sulindac with Other Cyclooxygenase Inhibitors on Prostaglandin Excretion and Renal Function in Normal and Chronic Bile Duct-Ligated Dogs and Swine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 228: 560-566, 1984.
219. ZEEUW, D., JONG, P., PRATT, J. and DONKER, J.M.: The Reduction of Proteinuria by NSAID's and Renal Renin and Prostaglandins *Kidney Int.* 25 (180): 180, 1984.
220. ZIPSER, R.E., HENRICH, W.L.: Implications of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy. *Am. J. Med. Supplementim* 1A: 78-84, 1986.

8. TEŞEKKÜR

Doktora yöneticiliğimi kabul ederek çalışmalarımı yönlendiren, engin bilgi ve tecrübeleriyle her zaman desteğini gördüğüm kıymetli danışman hocam sayın Prof.Dr. A. Nazım ÖZKAZANÇ'a, Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr. Şükrü GÜRTUNCA'ya, Prof.Dr. Yusuf ŞANLI'ya, Doç. Dr. Sezai KAYA'ya ve Anabilim Dalı'nın diğer öğretim elemanları ile yardımcı personeline, farmakodinamik çalışmamız açısından çok gerekli olan peristaltik pompa'nın yaklaşık 10 ay süre ile Anabilim Dalı'mızda kullanılmasına izin veren A.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Orhan ALTINKURT'a, Anabilim Dalı'mızda bulunan RM-45/85 Model Nihon Kohden Marka Poligraf'ın kalibrasyonu bakımından yardımlarını esirgemeyen G.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof.Dr. İlker KANZİK ile Doç.Dr. Nurettin ABACIOĞLU'na ve bu araştırmayı mali yönden destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu'na teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Ayrıca istatistiki değerlendirmede yardımlarını esirgemeyen Zootekni Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Abdulkadir AKCAN'a teşekkürlerimi sunarım.

9. ÖZGEÇMİŞ

1961 yılında Ankara'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Ankara'da tamamladım. 1981 yılında Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ne girdim ve 1986 yılı Temmuz Dönemi'nde mezun oldum. Aynı yıl Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak göreve başladım.

Halen A.Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı'nda görevime devam etmekteyim.