

BENZOTİYADİAZİNE GURUBUNDAN HİDROKLOROTİYAZİD (ESİDREX) İLE MODERN DİÜRETİK İLAÇLARDAN FUROSEMİD (LASİX)'İN BEYAZ FARELERDE DİÜRETİK ETKİ GÜÇLERİ, DOZ-ETKİ İLİŞKİSİ VE YAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR*

İbrahim Pirinççi**

Studies on the comparison of dose-effect interaction, diuretic and side effect of hydrochlorothiazide (Esidrex) in Benzothiadiazine group and furosemid (Lasix) from modern diuretics in white mice

Summary: *In this study, the diuretic effects, dose-effect interactions, toxic and side effects of furosemid and hydrochlorothiazide, which are used as diuretic in human and animals, were investigated after they were examined pharmacologically and chemically in the mice.*

In the study, 240 white mice were used as experimental animals. On the other hand, hydrochlorothiazide (Esidrex) and furosemide (Lasix) were used as medicaments. Eight cages were constructed from stainless steel in such a way to serve the purpose properly, then three mice were put into each cage. Five cages were used as the experimental group and three cages were kept as the control group (see, pictures 1-2-3). The experimental mice to which food was not given, but were allowed to drink water ad libitum were given hydrochlorothiazide and furosemide orally: then their urine were measured at the beginning of every hour during the experimental period (from hydrochlorothiazide 0.001-0.01-0.1-1-10-100 mg/kg, from furosemid 8-16-32-64-128 mg/kg).

After a time of five and twelve hours for furosemide and hydrochlorothiazide, respectively, the levels of sodium (Na^+), potassium (K^+) and chloride (Cl^-) in total urine were calculated as mg %. In Addition, the the side and toxic effects were observed after hydrochlorothiazide and furosemide were gi-

* Bu çalışma aynı adlı doktora tezinden özetlenmiştir.

** Yr. Doç. Dr., F. Ü. Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Bilim Dalı, Elazığ.

given to mice in high dosage orally (from hydrochlorothiazide 400-600-800-1000 mg/kg, from furosemide 500-800-1000 mg/kg).

The findings of the research confirmed that furosemide had higher diuretic and saluretic effects than those of hydrochlorothiazide (The maximum diuretic and saluretic effect dosage of furosemide was 32 mg/kg, the maximum diuretic and saluretic effect dosages of hydrochlorothiazide were 0.01-0.1 and 1-10 mg/kg, respectively). It was also observed that the mice exhibited a very high degree of endurance against both of the diuretics.

Özet: Bu çalışmada insan ve hayvanlarda diüretik olarak kullanılan hidroklorotiyazid ve furosemidin farmakolojisi ve kimyası gözden geçirildikten sonra, farelerde diüretik etki, doz-etki ilişkisi, yan ve toksik etkileri araştırıldı. Çalışmada, 240 adet beyaz fare, ilaç olarak ise hidroklorotiyazid (Esidrex) ile furosemid (Lasix) kullanıldı. Sekiz fare kafesi amaca uygun olarak paslanmaz saçtan yapıлып, her kafese üç fare konuldu. Beş kafes deneme, üç kafes ise kontrol grubu olarak kullanıldı (Şekil 1-2-3). Yem verilmeyen, fakat istediği kadar su içmesine müsaade edilen farelere çeşitli dozlarda (hidroklorotiyazid'den 0.001-0.01-0.1-1-10-100 mg/kg, furosemid'den 8-16-32-64-128 mg/kg) hidroklorotiyazid ve furosemid per os verilerek, idrarları her saat başı ölçüldü.

Furosemid için 5 saat hidroklorotiyazid için 12 saatlik bir süreden sonra toplam idrar alınarak içindeki sodyum (Na^+), potasyum (K^+) ve klor (Cl^-) miktarları ‰ mg cinsinden hesap edildi. Ayrıca, farelere hidroklorotiyazid ve furosemid yüksek dozlarda (hidroklorotiyazid'den 400-600-800-1000 mg/kg, furosemid'den 500-800-1000 mg/kg) per os verilerek, yan ve toksik etkileri gözlemlendi.

Furosemid'in hidroklorotiyazid'den çok daha yüksek bir diüretik ve saluretik etki meydana getirdiği, bulunan bulgularla teyit edildi (Furosemid'in maksimum diüretik ve saluretik etki dozu 32 mg/kg, hidroklorotiyazid'in ise diüretik etki dozu 0.01-0.1 mg/kg, saluretik etki dozu 1-10 mg/kg'dır). Ayrıca, farelerin her iki diüretiğe çok iyi tahammül gösterdiği belirlendi.

Giriş

Böbrekler kendilerine özgü renk ve karakteristik şekilleriyle lumbal (belalı) bölgede bulunan ve peritonun müsaadesi nisbetinde, karın boşluğuna doğru sarkan vücudun ana ekskretorik bezlerindendir. Sığırlarda, böbrek fütüsten itibaren şekillenen ve az çok birbirlerine

girmiş durumdaki lob ve lobcuklar topluluğudur. Çok içerde yer alması nedeniyle, rektal yolla sağ böbreğe yaklaşmak daha güçtür. (9,22).

İdrar, kanda başlayarak korteks, iç medulla ve dış medullaa-lara paralel, farklı anatomik segmentlerle belli sayıdaki nefronlar düzeyinde filtrasyon, reabsorbsiyon, ekskresyon işlemleri sonucunda oluşur (22).

Böbreklerde idrar oluşumunu sağlayan esas fonksiyonel ünite nefronlardır. Herbir böbrekte, hayvan türlerine göre değişik sayıda nefron vardır. Nefron, glomerul, proksimal tubül, henle kıvrımı ve distal tubül olmak üzere 4 bölümden ibarettir (8,13). Glomeruler filtrasyon hızı sabit kalıp, tubüllerden suyun reabsorbsiyonu % 99'dan %98'e düştüğü zaman, atılan idrarın hacmi iki katı olur. Bu nedenle, tubüllerden suyun reabsorbsiyonunu engelleyen ilaçlar kuvvetli diüretik etki gösterirler (8, 13, 15) ve bunlara diüretik ilaçlar denir. Elektrolitler birikimi, glomeruler filtratın azalması ya da tubüler reabsorbsiyonunun artışı sonucu meydana gelir. Böbrek fonksiyonunda elektrolit birikmesine neden olan bu bozukluklar "Glomerulo-tubüler dengesizlikler" diye isimlendirilir (5, 14). Glomeruler filtratı yoğunlaştırmak veya seyreltmek için yalnız iki tubüler mekanizmaya ihtiyaç vardır. Bunlar; aktif sodyum nakli ve tubüler hücrelerin geçirgenliklerindeki değişiktir (5, 13, 14).

Proksimal tubüllerde, su, sodyum, potasyum, fosfat, klor ve glukozun kantitatif reabsorbsiyonu meydana gelir. Bu durum, glomeruler filtrat hacminin % 20'ye kadar inmesine yol açar (13, 22).

Henle kıvrımında su absorbsiyon oranı yaklaşık % 5 kadardır. Bunun inici kolundan sodyum aktif bir şekilde reabsorbe edilir ve bunu pasif olarak klor iyonları izler (5, 10, 13, 14, 22).

Distal tubüllerde aşağıdaki olaylar cereyan eder:

a) Karbonik anhidraz enziminin etkinliği sonucu idrarın asitleştirilmesi,

b) Potasyum ve sodyum iyonlarının yer değiştirmesi suretiyle sodyumun lumenden reabsorbsiyonu ve potasyumun lumene salgılanması,

c) ADH'n etkisiyle pasif bir şekilde su reabsorbsiyonu,

d) Amonyak atılması (5, 10, 13, 16, 20, 22).

Tiyazid grubu diüretikler, benzendisulfonamid molekülünden bir halka oluşması sonucunda meydana gelmiş gibi mütalâa edilebilirler. Bunlara "benzotiyadiazin türevleri" adı da verilir (1,2). Diüretik etki güçleri civalı diüretikler, furosemid ve etakrinik asit gibi henle kıvrımını etkileyen ilaçlarınkinden düşük, diğer diüretiklerinkinden ise fazladır. "İtrah edilen sodyum/filtrasyona uğrayan sodyum" oranını yaklaşık % 10'a kadar çıkartabilirler (1, 2, 12, 13).

Tiyazid grubu diüretikler 3 gruba ayrılırlar:

1- Hidrojensiz tiyazidler: Bugün klinikte kullanılan hidrojen-siz tiyazidler; klorotiyazid ve flumetiyazid'dir.

2- Hidrojenli tiyazidler: Ana yapının 3. ve 4. pozisyonlarına iki H⁺ atomun ilavesi ile tiyazidlerin "hidrojenli" grupları meydana gelir. Klorotiyazidlerin hidrojenleşmesi, hidroklorotiyazid'leri meydana getirir. Flumetiyazid'in 3. ve 4. pozisyonlarına hidrojen atomlarının ilavesi ile hidroflumetiyazidler oluşur.

3- Üçüncü pozisyonda hidrojenli tiyazidler (12, 14,16).

Tiyazidler per os olarak kullanılır. Mide-barsak kanalından genellikle tam ve oldukça süratli absorbe edilirler (13,16). Tiyazid grubu diüretiklerin küçük bir bölümü karaciğer yoluyla atılır. Büyük bölümü ise, etkili olduğu böbrek yoluyla vücut dışına çıkarılırlar. İdrara geçişleri hem glomeruler filtrasyon hem de tubüler ekskresyon ile olur (1, 2, 22).

Tiyazid grubu diüretiklerin primer etki yerleri, distal tubüllerin proksimal kısımlarıdır. Dilüzyon segmenti adı da verilen bu bölgede olan susuz sodyum reabsorbsiyonunu inhibe ettikleri kabul edilmektedir. Distal tubüllerin distal kısımlarına sodyumdan zengin sıvının gelmesine neden olduklarından orada aldosteron kontrolü altında yapılan sodyum (Na⁺) ve potasyum (K⁺) değişimini hızlandırır ve bu nedenle potasyum kaybında artma yaparlar. Oluşturdukları hipokalemi de, aldosteron salgılanmasını uyarak bu değişimin hızlanmasına yol açar (12, 13, 19). Diüretik ve natriüretik reaksiyonlar ilaçların sadece farmakolojik özelliklerine dayanmaktan ziyade, hasta organizmanın reaksiyon göstermesine de bağlı olduğundan diüretik etkinliklerini ve reaksiyon derecelerini tayin etmek güçtür (12, 24).

Tiyazid grubu ilaçların antihipertansif etkisi vardır. Klinik yönden yapılan incelemeler bu grup diüretiklerin kesin bir antihipertansif etkisinin olduğunu ortaya çıkarmış ve direkt bir hipotansif etkisinin olabileceği de ileri sürülmüştür(3).

Tiyazidlerin en sık görülen yan etkilerinden biri sıvı ve elektrolit dengesini bozmaları ve hipokalemi alkaloz yapmalarıdır. Bunu önlemek için ilaçla birlikte, potasyum klorür verilmesi tavsiye edilir. Ayrıca, hiperkalsemi, hiperürisemi ve hiperüriglisemiye de sebep olabilirler (11, 13, 16, 21).

Tiyazidlerin başlıca kullanış yerleri; ödem, hafif ve orta derecedeki hipertansiyon olgularının ve karaciğer sirozunun tedavisidir. Ayrıca, meme, pulmoner veya bronşiyal, serebral, ekstremit ve premenstrüel ödeme karşı da kullanılabilirler (13, 14, 23).

Modern diüretiklerden furosemid ise, bir ortoklorosulfonamid türevidir. Bu diüretik, insanlara, köpeklere, sıçanlara ve farelere ağızdan uygulanışından sonra kana hızlı olarak karışır. Furosemid'in metabolize şeklinin, tiyazid grubu diüretiklerinkinden önemli bir üstünlüğü vardır. (4, 13, 14, 16).

Ödemli hastalarda, normal insanlarda, köpeklerde sıçanlarda yapılan deneyler, furosemid'in H_2O , Na^+ , Cl^- atılmasını yükseltirken, potasyumun atılması üzerinde çok az daha az etkili olduğunu göstermiştir. "İtrah edilen sodyum/filtrasyona uğrayan sodyum" oranını % 40'a çıkartabilir. Belirgin derecede hipovolemi, dehidratasyon yapabilir (4, 13, 18).

Furosemid'in etki yeri henle kulpunun çıkan koludur. Bu bölgede, Na^+ ve Cl^- iyonlarının reabsorbsiyonunu engelleyerek diüretik etkisini gösterirler (14, 15, 16).

Belli başlı yan etkileri şunlardır: Hiperürisemi, hiperglisemi ve reverzibl sağırliktır. Ayrıca, kalsiyum ve magnezyum atılmasını tiyazidlerin aksine artırmalarıdır (4, 13).

Akut böbrek yetmezliğinde, akut akciğer ödemi hallerinde, karaciğer sirozuna bağlı ödemlerde ve diğer ilaçlara cevap vermeyen refakter ödem olgularında kullanılır (13, 23).

Diürez mekanizması üzerinde çeşitli araştırmalar yapılmış ise de, bu iki önemli diüretik üzerinde kantitatif sistemik bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışma ile, hidroklorotiyazid ve furosemid'in güve-

nilir bir yöntemle doz etki ilişkilerinin tayini ve bir standarta göre nisbi diüretik güçlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

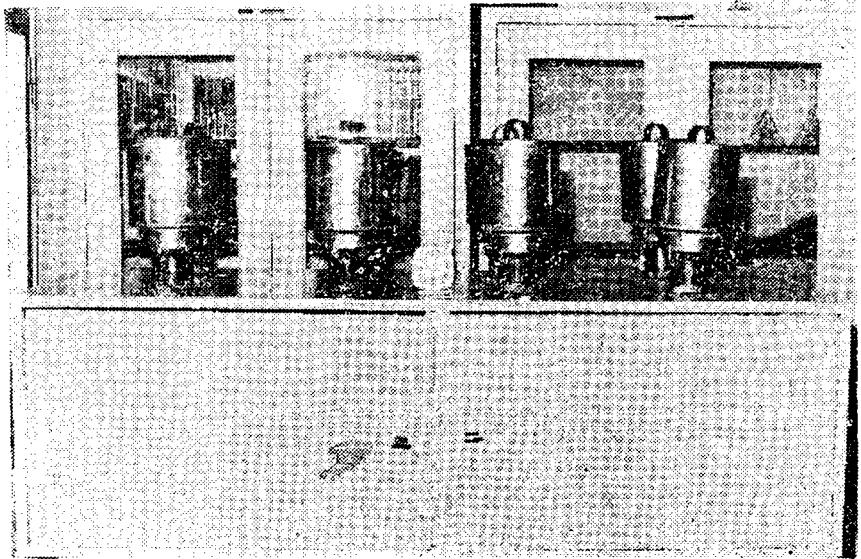
Materyal ve Metot

Bu araştırmada deney hayvanı olarak 240 adet beyaz fare ve ilaç olarak benztotiyadiazin grubundan hidroklorotiyazid (Esidex) ile modern diüretiklerden furosemid (Lasix) kullanıldı.

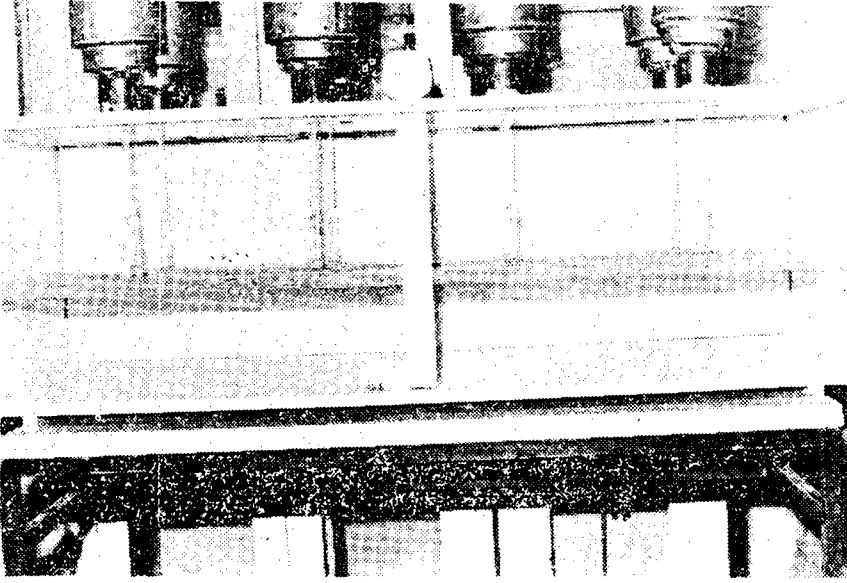
Lipschitz ve ark. (17) tarafından modifiye edilen bir yöntem kullanılarak farelerde furosemid ve hidroklorotiyazid'in diüretik aktivitesi, doz-etki ilişkileri karşılaştırılmalı olarak araştırıldı.

Kontrol ve deneme gruplarının ölçü silindiri içinde biriktirilmiş olan idrarlardaki sodyum ve potasyum miktarları flame-fotometrede tesbit edildi. Ayrıca, idrarda mevcut olan NaCl miktarı ise doymuş K_2CrO_4 ve 0.1 N $AgNO_3$ solusyonları ile belli miktar (1 veya 2 ml) idrarar üzerinde titre edilerek saptandı.

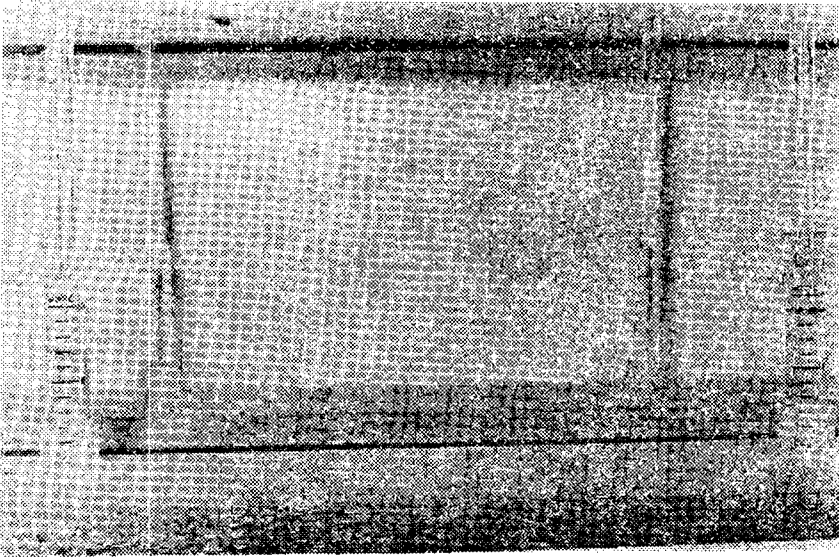
Şekil 1,2 ve 3'de görüldüğü gibi, 8 fare kafesi amaca uygun olarak paslanmaz saçtan yapıp, her kafese üç fare konuldu. Dışkıyı tutmak için fare kafesinin içine gayet ince paslanmaz tel örgü yerleştirildi. Erkeklik ve dişiliğine bakılmaksızın, ortalama ağırlıkları



Şekil 1. Fare kafesinin önden görünüşü
(The appearance of mice cage from the front)



Şekil 2. Fare kafesinin içten görünüşü
(The appearance of mice cage from the inside)



Şekil 3. Toplanan idrarın ölçü silindiri içinde görünüşü
(The appearance of the collected urine in the measuring cylinder)

40 gr olan beyaz fareler karışık olarak deneme kafesine konuldu. Beş kafes deneme, üç kafes ise kontrol grubu olarak kullanıldı.

Furosemid için 8-16-32-64-128 mg/kg dozlarının herbiri, ortalama ağırlıkları 40 gram olan farelere göre hesap edilip, her doz için ayrı ayrı solusyonları hazırlandı.

Aynı şekilde Esidrex için de 0.001-0.01-0.10-1-10-100 mg/kg dozlarının herbiri, ortalama ağırlıkları 40 gram olan farelere göre hesap edildi. Her doz için ayrı ayrı solusyonlar hazırlandı.

Yirmidört saat yem verilmeyen, fakat istediği kadar su içmesine sine müsaade edilen 3'lü hayvan gruplarına ağız yoluyla % 0.9 NaCl solusyonundan deneme gruplarına 5 ml/100 g, kontrol gruplarına ise 5 mg/kg dozunda verildi. Daha sonra deneme gruplarına furosemid'den 8-16-32-64-128 mg/kg, hidroklorotiyazid'den 0.001-0.01-0.1-1-10-100 mg/kg dozunda hazırlanan solusyonlardan ağızdan verilerek idarar atılımı ölçü silindiri içinde furosemid için 5 saat, hidroklorotiyazid için 12 saat süre içinde her saat başı ölçüldü. Tüm deneyler artırmalı tesbitlere dayandırıldı.

Kontrol grupları da, deneme gruplarında olduğu gibi 5 ve 12 saat süre içindeki toplam idrar miktarları hesap edilip ve aritmetik ortalamaları alınarak Na^+ , K^+ , Cl^- iyonları yönünden aynı analizlere tabi tutuldu.

Denemeden sonra farelere yem ve su ad libitum verildi. Beş günlük bir aradan sonra ikinci deneme yapıldı.

Ayrıca, farelere furosemid ve hidroklorotiyazid'den çeşitli dozlar (Furosemid'den 100-800-1000 mg/kg, hidroklorotiazid'den 400-600-800-1000 mg/kg) ağızdan verilip yan ve toksik etkileri gözlenerek araştırıldı.

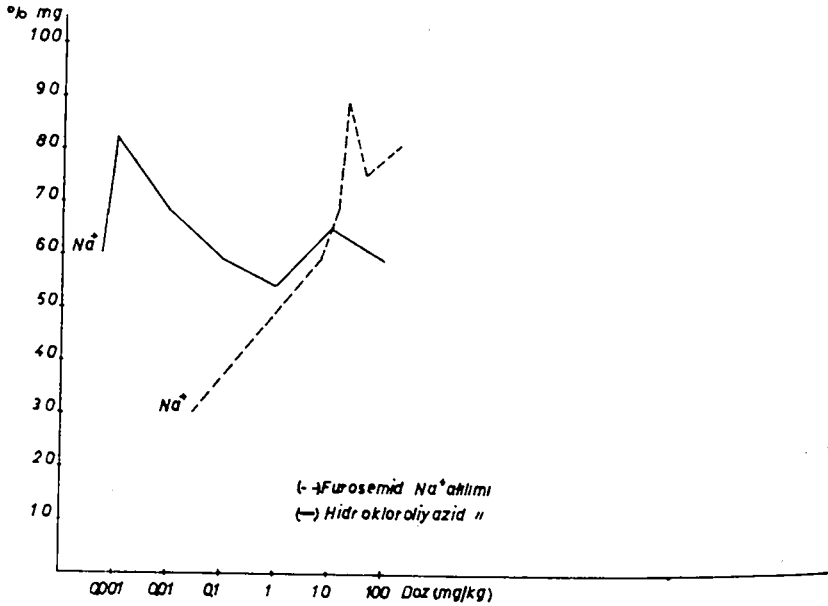
Bulgular

Furosemid ve hidroklorotiyazid ile elde edilen karşılaştırılmalı değerler Tablo 1'de gösterildi. Bu değerlerden ana başlıcağı üzere fareler ile yapılan deneylerde hidroklorotiyazid'in, furosemid'in aksine belirli bir aktivite seviyesine eriştikten sonra dozdaki artma ile daha yüksek bir değere çıkmadığı saptandı.

Tablo 1 ve 1-2-3-4 numaralı grafikler değerlendirildiğinde, furosemid'in kontrol grubuna göre idrarı 6.2, sodyumu 3, kloru 2

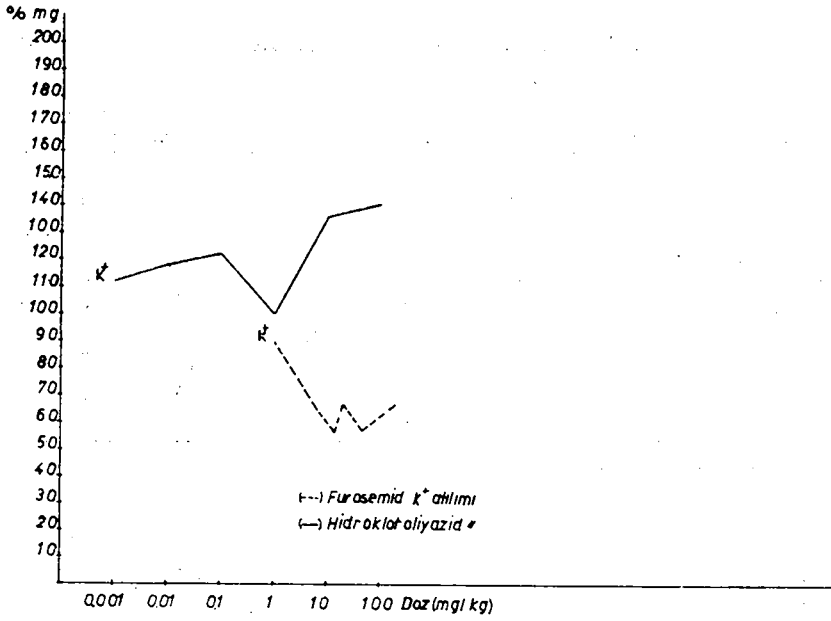
Tablo 1. Farelere per os verilen hidroklorotiyazid ile furosemid'in diüretik ve salüretik etki güçleri ile doz-etki ilişkilerinin karşılaştırılması olarak değerlendirilmesi.

Verilen preparatlar	Boşaltım maddeleri			
	İdrar	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
Furosemid (peros)	ml	%mg	%mg	%mg
8 mg/kg	0.8	59	65	219
16 "	1.0	69	56	217
32 "	2.5	89	67	231
64 "	2.5	75	57	225
128 "	2.3	81	67	219
Kontrol	0.4	30	92	128
Hidroklorotiazid (peros)				
0.001 mg/kg	1.0	82	112	186
0.01 "	1.2	68	118	170
0.1 "	1.1	59	122	182
1.0 "	1.0	54	100	193
10 "	0.8	65	136	123
100 "	0.6	59	141	154
Kontrol	0.8	60	112	145



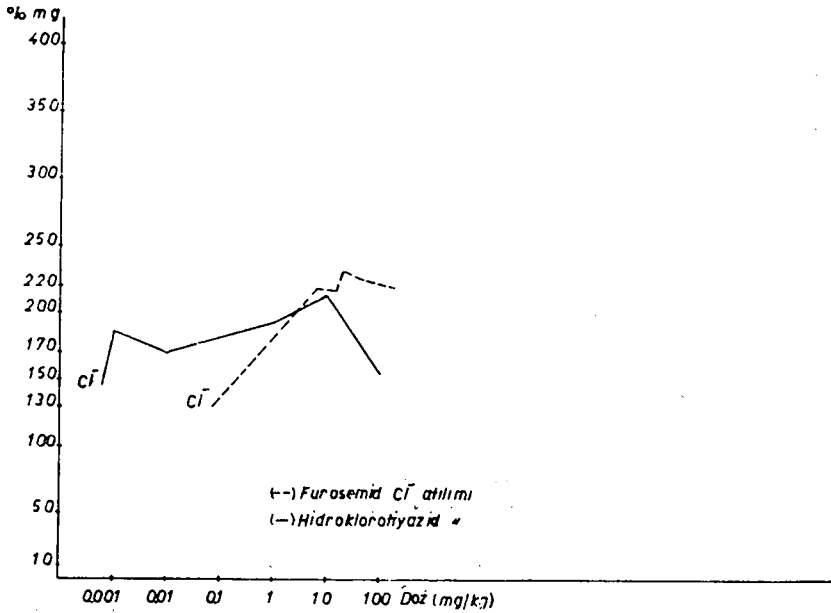
Grafik I- Farelere per os olarak verilen furosemid ile hidroklorotiyazid'in sodyum (Na⁺) atılımı üzerine etkisi

(The effects of furosemide and hydrochlorothiazide orally given on sodium (Na⁺) excretion in mice.)



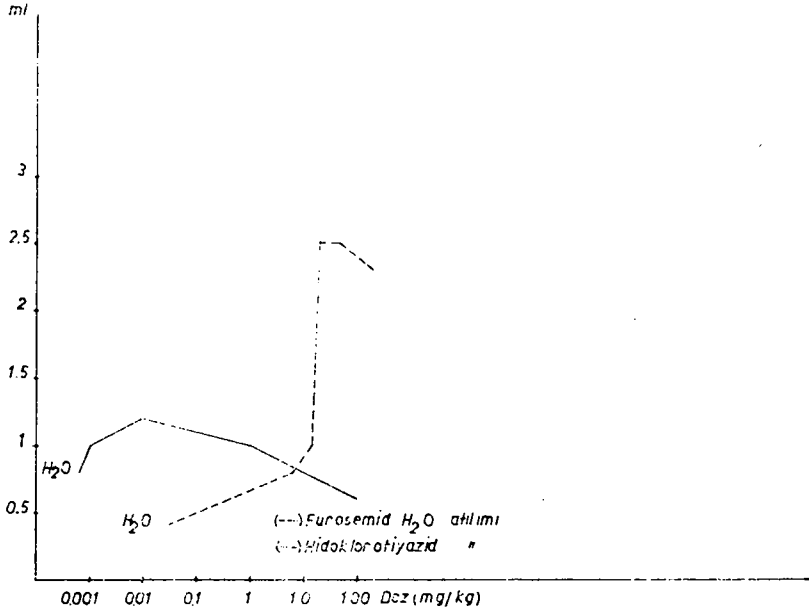
Grafik II- farelere per os olarak verilen furosemid ile hidroklorotiyazidin potasyum (K^+) atılımı üzerine etkisi.

(The effects of furosemide and hydrochlorothiazide orally given on potassium (K^+) excretion in mice.)



Grafik III- Farelere per os olarak verilen furosemid ile hidroklorotiyazid'in klor (Cl^-) atılımı üzerine etkisi.

(The effects of furosemide and hydrochlorothiazide orally given on chloride (Cl^-) excretion in mice.)



Grafik IV- Farelere per os olarak verilen furosemid ile hidroklorotiyazid'in idrar ahılımı üzerine etkisi.

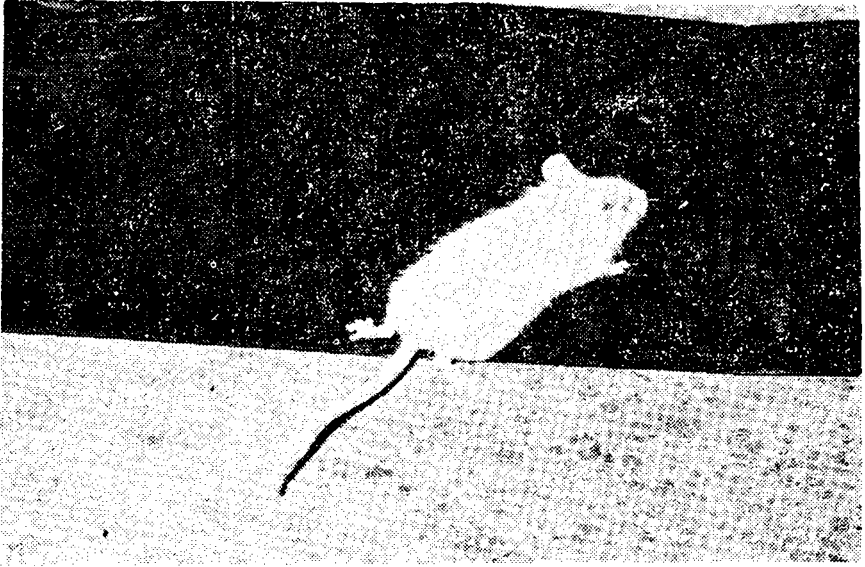
(The effects of furosemide and hydrochlorothiazide orally given on urinary excretion in mice)

misli artırdığı halde potasyumu hiç artırmadığı, buna karşılık hidroklorotiyazid'in ise kontrol grubuna göre idrarı 1.5, sodyumu 1.4, kloru 1.5 ve potasyumu 1.3 misli artırdığı görüldü.

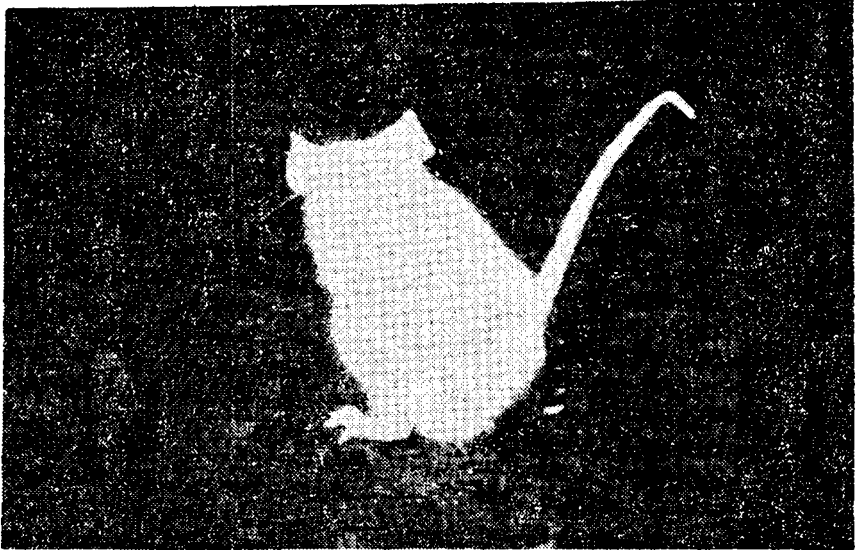
Farelere hidroklorotiyazid ve furosemid yüksek dozlarda verildiğinde aşağıdaki bulgular elde edildi.

a) Hidroklorotiyazid verildiğinde; spotan hareketlerde azalma, solunum güçlüğü, karın kaslarında kontraksiyonlar, yürümede güçlük, vücutta kasılma ve sıtta kamburlaşma belirlendi.

b) Furosemid verildiğinde ise; kuyrukta sertleşme, eksitasyon, arka tarafta yarı felç, solunum güçlüğü, klinik konvulsiyonlar, kuyruğunu "S" şeklinde dikleştirme, dengesiz bir yürüme görüldü (Şekil 4-5).



Şekil 4. 800 mg/kg dozda furosemid verilen farede arka bacaklarda oluşan yarı felç
(Semi- paralysis occurring in the back legs of mice given furosemid in a dose of 800 mg/kg)



Şekil 5. 800mg/kg dozda furosemid verilen farede oluşan kuyruk dikleşmesi
(The tail erecting in mice given furosemid in a dose of 800 mg/kg)

Tartışma ve Sonuç

Diüretik ilaçlardan tiyazid grubu diüretikler ile modern diüretiklerden furosemid, son yıllarda, çeşitli nedenlere bağlı olarak oluşan ödemlerin sağtımında önemli bir yer tutarlar. Gerek insan hekimliğinde ve gerekse veteriner hekimlik'te çok kullanılan bu iki diüretik'in farmakolojik etki güçleri, doz-etki ilişkisi, yan ve toksik etkilerinin karşılaştırılmalı olarak araştırılması için bu çalışma yapılmıştır.

Tiyazid grubu diüretikler distal tubülün proksimal kısmına etkiyerek, distal tubüllerin distal kısımlarına sodyumdan zengin sıvının gelmesine neden oldukları araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (2,12,17, 19). Distal tubülün kısmına sodyumdan zengin gelen sıvı içerisinde reabsorbsiyonu engellenmiş olan sodyumun bir kısmı ilk basamakta idrara geçer (12,13). Böylece, tiyazid grubu diüretikler küçük dozlarda sodyum (Na^+) atılımını artırmış olurlar. Distal tubülün distal kısmında yapılan sodyum-potasyum değişimi aldosteron hormonunun kontrolünde olmaktadır (5, 14, 22, 24, 25).

Farelere hidroklorotiyazid yüksek dozlarda verildiğinde distal tubülün distal kısmında sodyumdan zengin sıvı daha çok olacağından, reabsorbsiyonları engellenmiş olan sodyumun (Na^+) büyük kısmı burada aldosteron hormonunun kontrolünde potasyum ile değişimini yapar (5, 14, 22, 24, 25). Bu değişim, meydana gelen hipokalemi (11, 12, 13, 19). ile daha da hızlandığından yüksek dozlarda (100 mg/kg) potasyum (K^+) atılımı en üst düzeye çıkar. Açıklamaya çalışılan bu mekanizmadan dolayı, hidoklorotitazid küçük dozlarda sodyum (Na^+) yüksek dozlarda (K^+) potasyum atılımını artırır. Böylece, çalışmalarda elde edilen sonuçlar bazı araştırmacıların (1, 2, 13, 14, 19, 24) görüşleri ile benzerlik halinde bulunmuştur.

Furosemid ise Henle Kulpunun asenden kısmında olduğu gibi, distal ve proksimal tubüller üzerine de etki (4, 14, 16) ederek, hidroklorotiyazid'e nazaran sodyum (Na^+) reabsorbsiyonu üzerinde çok daha fazla engelleyici etki gösterirler (15). Sonuçlar bölümünde de belirtildiği gibi, furosemid sodyum atılımını 3 misli artırdığı halde, potasyum atılımını hiç artırmamıştır. Buna karşılık, hidroklorotiyazid sodyum atılımını 1.4 misli, potasyum atılımını ise 1.3 misli artırdığı Tablo 1 ile Grafik 1 ve 2 'de görülmektedir. Furosemid hidroklorotiyazid'den farklı olarak nefronun tümüne etki ederek, sodyum

reabsorbsiyonunun engellenmesini daha çok yaptığından ötürü, distal tubüllerde büyük bir ozmotik basınç oluştururlar (15).

Furosemid'in sodyum atılımını artırıp, potasyum atılımını artırmaması onun etki mekanizması ile ilgili olarak, distal tubülün distal kısmında yüksek bir ozmotik oluşmasından ileri geldiğine dair görüş, daha önce yapılan çalışmalarda da (5, 14, 15, 22, 25) görülmektedir. Deneylerle elde edilen bulgular çeşitli araştırmacıların (4, 12,15,16) elde ettikleri bulgularla benzerlik göstermektedir.

Yukarıda açıklanmaya çalışılan mekanizmalara bağlı olarak hidroklorotiyazid idararı ve idrardaki kloru 1.5 misli artırdığı halde, furosemid idrarı 6.2, idardaki klorürü 2 misli artırdığı Tablo 1 ile Grafik 3 ve 4 de görülmektedir. Oysa bazı araştırmacılar (7) tarafından iyi bir diüretik bileşiğin sıçanlarda idrarın 24 saatte, kontrol sıçanlarından en az 1.75 misli fazla idrara neden olan bileşik olarak, kötü bir bileşiğin ise 24 saatte kontrolden 1.15'den daha çok olmayan idrara neden olan bileşik olarak tanımlanmışlardır. Yapılan bu tanıma göre furosemid ve hidroklorotiyazid iyi bir diüretik bileşik olarak kabul edilebilirler.

Furosemid uygulanan farelerde boşaltılan klor miktarlarının, atılan sodyum ve potasyumun toplam miktarlarından büyük olduğu gösterilmiştir (6). Tablo 1 ile Grafik 1,2 ve 3 incelendiğinde organizmadan atılan klor miktarının, sodyum ve potasyumun toplam miktarlarından fazla olduğu görülmekte ve bu deneylerde saptanan bulguların literatür'ekillerle (6) eşdeğer anlam ifade ettiği kolaylıkla anlaşılmaktadır.

Farelerde furosemid ile diüresiz elde edilirken, hidroklorotiyazid verilmesi ile daha fazla bir diüretik ve saluretik etkinin elde edilmediği hidroklorotiyazid ile diürezis elde edilirken furosemid verilmesi ile daha fazla diüretik ve saluretik etkinin elde edildiği deneylerle belirlendi. Elde edilen bu sonuçlar, bazı araştırmacıların (6,7) bulgularını doğrulamaktadır.

Bu iki diüretik ilaç üzerinde yapılan çalışma sonucunda elde edilen bulguların, veteriner hekimlik'te çeşitli nedenlere bağlı olarak oluşan ve sık görülen ödemlerin en iyi şekilde sağıtılması için kullanılacak olan diüretikğin seçiminde yararlı olacağı kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

- 1- **Baer, J.E., Leidy, H.L., BROOKS, A.V. and Bayer, K.H.** (1959). *The physiological disposition of chlorothiazide (Diuril) in the dog.* J. Pharmacol. and Exp. Therap., 125: 295-302.
- 2- **Baer, J.E., Russo, H.R. and Bayer, K.H.** (1959). *Saluretic activity of hydrochlorothiazide (6-chloro-7-sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxide) in the dog.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 100: 442-446.
- 3- **Beavers, W.K. and Blackmore, W.P.** (1958). *Effect of chlorothiazide on vascular reactivity.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 98: 133-135.
- 4- **Becker, K.** (1973). *Lasix-a standart drug for the induction of diuresis.* The Blue Book for the Veterinary Profession, 23: 24-30.
- 5- **Bayer, K.H. and Baer, J.E.** (1961). *Physiological basis for the action of newer diuretic agents.* Pharmacol. Rev., 13: 517-562.
- 6- **Bonin, W., Hajdu, P. and Muschaweck, R.** (1973). *Experimental investigations into the effects of furosemide on urinary salt excretion.* The Blue Book for the Veterinary Profession, 22: 134-140.
- 7- **Cummings, J.R., Haynes, J.D., Lipchuck, L.M. and Ronsberg, M.A.** (1960). *Sequential probability ratio method for detecting compounds with diuretic activity in rats.* J. Pharmacol. Exp. Therap., 128:414-418.
- 8- **Dökmeci, I.** (1975). *Farmakoloji Ders Notları.* F.Ü. Vet. Fak. Yay., F.Ü. Elazığ Vet. Fak. Basımevi, Elazığ.
- 9- **Erençin, Z.** (1971). *Özel Histoloji.* A.Ü.Vet. Fak. Yay. No: 268, A.Ü.Basımevi, Ankara.
- 10- **Erkol, M.** (1966). *Organlar Fizyolojisi.* A.Ü.Vet. Fak. Yay. No: 198, A.Ü.Basımevi, Ankara.
- 11- **Ford, R.V.** (1960). *Comparative studies of the newer diuretics.* Ann. N.Y.Acad. Sci., 88: 809-814.
- 12- **Fuchs, M., Moyer, J.H. and Newman, B.E.** (1960). *Human clinical pharmacology of the newer diuretics: Benzothiadiazine and Phthalimidine.* Ann. N.Y. Acad. Sci., 88 (Art.4): 795-808.
- 13- **Kayaalp, O.** (1978): *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.* Garanti Basımevi, Ankara.
- 14- **Kaymakçalan, Ş. and Kayaalp, O.** (1976). *Tıbbi Farmakoloji.* A.Ü.Basımevi, Ankara.
- 15- **Kazancıgil, A.** (1978). *Fizyoloji cilt II.* Güven Kitapevi Yayınları, Ankara, P. 77-187. (Guyton, A.C.'nin Medical Physiology adlı kitabından çeviri).
- 16- **Koyuncuoğlu, H.** (1985). *Farmakoloji Dersleri II.* Sermet Matbaası, İstanbul.
- 17- **Lipschitz, W.L., Hadidian, Z. and Kerpcsar, A.** (1943). *Bioassay of diuretics.* J. Pharmacol. Exp. Therap., 79: 97-110.
- 18- **Martz, B.L.** (1962). *A diuretic assay utilizing normal subjects.* Clin. Pharmacol. and Therap., 3: 340-344.

- 19- **MATHESON, N.A. and Morfan, T.N.** (1958). *Diuretic action of chlorothiazide*. Lancet. 1: 1195-1199.
- 20- **Özkazanç, A.N.** (1979). *Farmakoloji Ders Notları*. F.Ü. Vet. Fak. Yay., F.Ü.Elazığ Vet. Fak. Basımevi, Elazığ.
- 21- **Özkazanç, A.N. ve Ceylan, S.** (1974). *Veteriner Farmakoloji*. A.Ü.Vet. Fak. Yay. No: 308, A.Ü.Basımevi, Ankara.
- 22- **Ruckebusch, Y.** (1977). *Physiologie Pharmacologie Therapeutique animales*. Emonctoire renal. Maloine S.A. Editeur Paris. P. 1-X et 1-424 (P.105-111).
- 23- **Ruckebusch, Y.** (1977). *Physiologie Pharmacologie Therapeutique animales*. La medica-
- 23- **Ruckebusch, Y.** (1977). *Pysiologie Pharmacologie Therapsutique animales*. La medica-
tion diuretique. Maloine S.A. Editeur Paris, P. I-X et 1-424 (P.289-293).
- 24- **Rutledge, R., Barrett, W.E. and Plumer, A.J.** (1961). *The comparative diuretic activity of some analogues of cyclopenthiazide (Navidrex)*. Fed. Proc., 20: 409-410.
- 25- **Taggart, J.V.** (1958). *Mechanisms of renal tubuler transport*. Amer. J. Med., 24: 774-784.