

DİPİRON VE ASETİLSALİSİLİK ASİD İLE FUROSEMİD'İN İN VİVO ETKİLEŞİMLERİ ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR¹

Ali Bilgili²

The investigations on in vivo interactions occurring among acetylsalicylic acid, dipyron and furosemide

Summary: *In this study, the effect of furosemide and prostaglandin synthesis inhibitors ASA and dipyron (NSAI pharmaceuticals) on urine production in 56 dogs was investigated pharmacodynamically.*

For this purpose the dogs were divided into 4 groups. To the dogs used in the experiments, general anesthesia was carried out and laparotomy was performed.

After a polyethylene catheter was placed in the right urether, with the help of a peristaltic pump, 25 ml / kg of isotonic sodium chloride solution was infused into the front leg vein to compensate for the blood loss during the operation.

To all groups, 0.3 ml / kg / minute a dose of isotonic sodium chloride solution was infused for the 120 minute period of the experiment.

The first group received only isotonic sodium chloride solution. To the second groups isotonic sodium chloride solution and 0.5 mg / kg furosemide was infused. To the third group isotonic sodium chloride solutions and 0.5 mg / kg furosemide and 25 mg / kg ASA was infused. To the fourth group isotonic sodium chloride solutions and 0.5 mg / kg furosemide and 25 mg / kg dipyron was infused.

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 dipyron 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 dipyron.

1. Bu çalışma, aynı başlıklı doktora tezinden özetlenmiş, TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir (VHAG- 834).

2. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi, Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara.

Özet: Bu çalışmada furosemidle beraber Prostaglandin (PG) sentez inhibitörü olan Steroidal Olmayan Antiinflamatuvar (NSAİ) Asetilsalisilik Asid (ASA) ve dipironun kullanılmasının idrarın oluşumu üzerindeki etkileri farmakodinamik olarak 12-29 kg arasında değişen 56 köpek üzerinde araştırıldı. Her biri 14'er baş köpekten oluşan dört gruba ayrılan köpekler, genel anesteziye alınarak, laparotomi yapıldı, sağ üreterlerine polietilen katater kondu. Her gruptaki köpeğe ilk aşamada kan kayıplarını karşılamak için (tüm ilaç uygulamaları ön bacak venasından ve peristaltik pompa ile) 25 ml / kg dozunda izotonik sodyum klorür solüsyonu verildi. Yine tüm gruplara deneme süresini oluşturan 120 dakikalık süre ile 0.3 ml / kg / dakika dozunda izotonik sodyum klorür solüsyonu verildi.

I. Gruba sadece izotonik sodyum klorür solüsyonu, II. gruba izotonik sodyum klorür solüsyonu ile 0.5 mg / kg dozunda furosemid, III. gruba izotonik sodyum klorür solüsyonu +0.5 mg / kg dozunda furosemid +25 mg / kg dozunda ASA, IV. gruba izotonik sodyum klorür solüsyonu +0.5 mg / kg dozunda furosemid +25 mg / kg dozunda dipiron verildi. Her köpek grubu için oluşan idrarın her bir damlası poligraf yardımıyla kağıda yazdırıldı, ayrıca bir mezürde toplanarak her 10 dakikalık zaman diliminde oluşan idrar miktarları da kayıt edildi. Furosemid uygulanan II. gruptaki idrar miktarına oranla azalmanın; ASA alan III. grupta % 15.05, dipiron alan IV. grupta ise % 18.63 oranında şekillendiği ve dipiron alan gruptaki baskılanmanın ASA alan gruptan daha fazla olduğu bulundu.

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; kalp, karaciğer ve böbrek yetmezliğine bağlı olarak oluşan ödemlerin sağıtımında önemli bir yer tutmaktadır (6,21).

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 furosemidin diüretik etkisini; böbrek damarlarında PG E₂ sentezini artırmasına bağlı olarak oluşturduğu bildirilmektedir (13,24,26,32). Furosemidin damar içi (İV) yolla verilmesiyle böbrekte idrarla PG atılmasını artırdığı gösterilmiştir (36,39,41,46).

NSAİ ilaçların Salisilatlar grubundaki ASA, analjezik, antiipiretik, antiinflamatuvar, antiromatizmal etkilerinden yararlanmak amacıyla yaygın şekilde kullanılmaktadır (2,5,9,29,37,43).

Dipiron (metamizol, novalgin); NSAİ ilaçların Pirazolon türevi grubundan olup, analjezik, spazmolitik, antiromatizmal ve genel sedatif amaçlarla geniş bir uygulama sahasına sahiptir (1,10,19,27).

Dipiron, ASA ve PG sentez inhibitörü olan diğer NSAİ ilaçların PG sentezi inhibisyonuna bağlı olarak furosemidin vazodilatör etkisini antagonize ederek Böbrek Kan Akımı (BKA)'nı ve GFH'nı azaltıcı yönde etkilerinin olduğu bildirilmektedir (7,22,23,31,33,35,42,45). Bu durumda diüretik tedavi amacıyla furosemidle beraber ASA ve dipiron kullanılmasının idrarın oluşumunda doğal olarak sakıncalar doğurabileceği düşünülebilir.

Furosemidin aynı anda ASA ve dipironla kullanılmasında diüretik etkide farmakodinamik yönden bir geçimsizliğin olup olmadığının bilinmesinde yararlar olacağı düşünüldü.

Bu çalışmada; laboratuvar koşullarında, köpeklerde in vivo olarak kullanılan diüretik furosemidin farmakodinamik etki gücü üzerine, ASA ve dipironun diürezi azaltıcı etkilerinin olup olmadığının, varsa hangi aşamalarda etkinin oluştuğunun ortaya konulmasının karşılaştırmalı olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

1. Materyal

1.1. *Araçlar*: Poligraf, Model, RM-45/85 Nihon Kohden Kogyo CO, LTD. Peristaltik pompa, 1210-A Desega, CO, LTD.

1.2. *İlaç materyali*: Asetilsalisilik asid (Aspirin), Sigma, Art. 5376. Furosemid (lasix ampül 20 mg / 2 ml, Türk-Hoechst). Dipiron (Novalgin ampül 1.0 gr / 2 ml, Türk-Hoechst). İzotonik sodyum klorür solüsyonu (9 gr / 1000 ml, Baxter). Ksilazin (Rompun enjektabl 23.32 mg / ml, Bayer). Ketamin (Ketalar enjektabl 50 mg / ml, Parke-Davis). Atropin Sülfat solüsyonu (Atropin enjektabl 1 mg / ml, Vetaş).

1.3. *Hayvan materyali*: Yaş ve cinsiyet özellikleri göz önünde tutulmayan 12-29 kg arasında değişen melez köpekler kullanıldı. Herhangi bir özel diyet uygulanması veya içme suyu kısıtlaması yapılmamıştır.

2. Metot

2.1. *Laparotomi yapılarak üretere katater konulması*: Denemeler sırasında anestezi Aslanbey (3) ve Tokuriki (38) tarafından bildirilen Rompun 1-1.5 ml / 10 kg uygulamasından 5 dakika sonra Ketalar 15 mg / kg kombinasyonunun kas içi enjeksiyonu ile sağlandı. Atropin 0.045 mg / kg kas içi yolla uygulandı (8). Deney boyunca gerekli olduğu sürelerde Ketalardan 10 mg / kg kas içi küçük ek dozlar yapıldı (3).

Anestezi sağlanan deneme köpekleri, sırt üstü pozisyonda operasyon masasına yatırılıp, ön ve arka ekstremitelerinden bağlanarak tesbit edildi. Ön ayak venası (Vena brachialis)'na serum fizyolojik infüzyonu için polietilen kateter yerleştirildi (16). Traheaya kanül konularak deneme süresince rahat solunum yapması temin edildi (28). Karın bölgesine orta hat boyunca ensizyon yapıldı (15). Karın bölgesi kasları kesilerek sidik kesesine ulaşıldı. Sağ üreter sidik kesesinin proksimal kesimine yakın yerden suprapubik ensizyonla serbestleştirildi (16). Her bir köpeğin sağ üreterine böbreğe yakın kısımdan orta hat boyunca ensizyonla polietilen katater yerleştirildi (30). Tüm deneylerdeki kontroller sağ böbrekten yapıldı. Kataterin ucu böbrekte oluşan idrarın hemen dışarıya alınabilmesi için böbreğin pelvisine kadar itildi (20). Kataterin dışarıda olan ve idrarın geleceği ucu poligrafın kaydedici transdüsürüne tesbit edildi. Böbrekte oluşan idrarın her damlası katater yardımıyla poligrafın transdüsürüne düşmesi ve yine aletin yazdırıcı uçları ile 25 mm / dk hızında ilerleyen kağıt üzerine iki saat süreyle yazdırılması sağlandı.

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.

2.2. *İlaç uygulamaları için ön hazırlık*: Üretere polietilen katater yerleştirildikten sonra; her bir köpeğe operasyon esnasında meydana gelen kan kayıplarını karşılamak için 25 ml / kg dozunda izotonik sodyum klorür solüsyonu peristaltik pompa yardımıyla infüzyon tarzında verildi (34). Hemen bunu takiben ilaç uygulamaları ve farmakodinamik etkileşimlerin kayıt edildiği iki saatlik süre esnasında yine peristaltik pompa yardımı ile her bir köpeğe 0.3 ml / kg / saat dozunda izotonik sodyum klorür solüsyonu infüzyonu yapıldı.

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

I. Grup: Bu grubu oluşturan her bir köpekte sadece izotonik sodyum klorür solüsyonuna bağlı olarak oluşan idrar zamana bağlı olarak poligrafa 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.

II. Grup: Grubu oluşturan her bir köpeğe I. gruptaki köpeklere uygulanan şartlar sağlandıktan sonra (genel anestezi, traheaya kanül, laparotomi, üretere polietilen katater yerleştirilerek ve peristaltik pompa yardımıyla infüzyon tarzında sürekli izotonik sodyum klorür solüsyonu enjekte edilerek) modern diüretik ilaç furosemid. bir defada 0.5 mg/kg dozunda peristaltik pompa yardımı ile verilen izotonik sodyum klorür solüsyonu içinde yavaş infüzyon tarzında İV yolla verildi. Diüretik etki iki saat süre ile poligrafa kayıt edildi. Ayrıca idrar zamana bağlı olarak bir mezürde toplandı ve her 10 dakikada oluşan idrar miktarı kayıt edildi.

III. Grup: Her bir köpeğe I. grup ve II. gruptaki şartlar sağlandıktan sonra; 0.5 mg/kg dozunda furosemidle beraber, 25 mg/kg dozunda ASA peristaltik pompa yardımı ile verilen izotonik sodyum klorür solüsyonu içinde bir defada yavaş infüzyon tarzında İV yolla verildi. İdrarın oluşumu iki saat süre ile poligrafa kayıt edildi. Ayrıca idrar zamana bağlantılı olarak bir mezürde toplandı ve her 10 dakikada oluşan idrar miktarı kayıt edildi.

IV. Grup: Bütün köpeklere başlangıçtaki aynı şartlar sağlandıktan sonra; 0.5 mg/kg dozunda furosemid ile beraber 25 mg/kg dozunda dipiron peristaltik pompa yardımıyla verilen izotonik sodyum klorür solüsyonu içinde bir defada yavaş infüzyon tarzında İV yolla verildi. İdrarın oluşumu iki saat süre ile poligrafa kayıt edildi. Ayrıca idrar zamana bağlantılı olarak bir mezürde toplandı ve her 10 dakikada oluşan idrar miktarı kayıt edildi.

I. Grupta sadece izotonik sodyum klorür solüsyonunun deney süresince devamlı şekilde İV infüzyonuna bağlı olarak idrarın oluşması üzerine olan farmakodinamik etkisi incelendi.

II. Grupta izotonik sodyum klorür solüsyonunun deney süresince infüzyonu sağlandıktan sonra furosemid enjeksiyonunun idrarın oluşumu üzerine olan etkisi incelendi.

III. Grup ve IV. Grupta izotonik sodyum klorür solüsyonunun deney süresince devamlı infüzyonu sağlandıktan sonra furosemidle be-

raber ASA enjeksiyonunun; furosemidle beraber dipiron enjeksiyonunun idrarın oluşumu üzerine olan etkisi incelendi.

• 2.4. *Deney sonuçlarının analizinde kullanılan istatistiksel yöntemler*: Dört gruptan oluşan ana ilaç gruplarının karşılaştırılmalarında tek yönlü varyans analiz yöntemi kullanılmıştır (18).

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 (18,40).

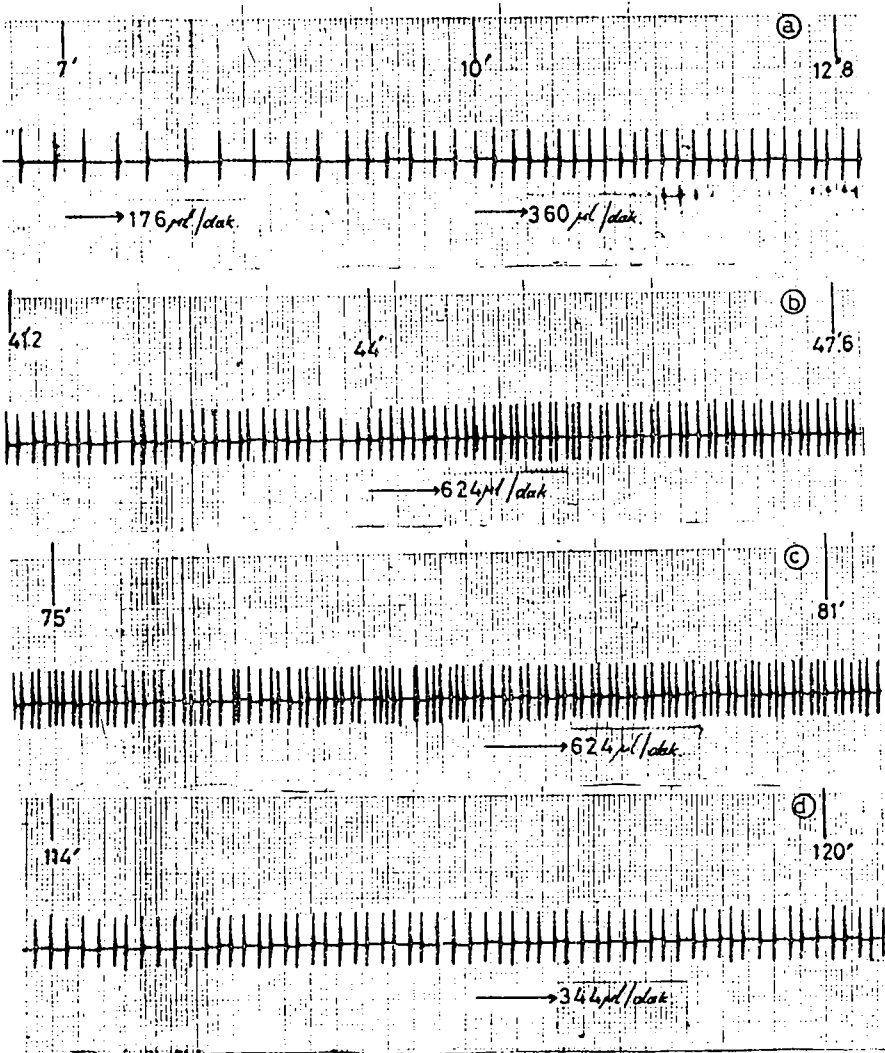
Bulgular

I. Gruptaki köpeklerde oluşan idrarın her damlasının bir çizgi çizdiği poligraf kayıtları Şekil 1'de, 0-120 dakikalık toplam zamanın 10'ar dakikalık değişik dilimlerinde saptanan idrar oluşum değerleri Tablo 1 ve bu değerlerden hareketle çizilen grafik ise Şekil 2'de sunulmuştur. İdrar oluşum şiddeti ve miktarının 5. dakikadan 50. dakikaya kadar olan zaman içerisinde çok az artış gösterdiği saptanmıştır. 60. dakikadan sonra idrar oluşum hızı yaklaşık 40. dakikadan önceki oluşum düzeyine düşerek 120. dakikaya kadar bu oluşum düzeyini korumuştur.

120 dakikalık toplam zamanda bu gruptaki (I. Grup) tüm köpeklerde idrar oluşum şiddeti ve miktarında anlamlı bir yükselmenin olmadığı ve her 10 dakikalık zaman dilimlerine göre normal sınırlar içinde kaldığı saptanmıştır (Tablo 1).

II. Grupta; bu grupla ilgili poligraf kaydı (Şekil 3) ve köpeklerdeki idrarın değişik periyotlardaki oluşum değerlerinden hareketle çizilen Şekil 4 incelendiğinde furosemid verildikten 5 veya en geç 10. dakikaya kadar idrar oluşumunun şiddetli başladığı, oluşumun 20. dakikadan sonra daha da şiddetlendiği ve 30. dakikada maksimum düzeyine ulaştığı görülmektedir. Yine aynı şekilde idrar oluşum düzeyinin 40. dakikadan 60. dakikaya kadar yavaş yavaş azaldığı 60. dakikadan sonra sabit bir hızda azalarak devam ettiği izlenebilmektedir (Tablo 2).

III. Gruptaki köpeklerde, ikinci grupta geçen sürede görülen idrar oluşumunun kısa bir süre baskılanarak geç oluştuğu görülmüş-

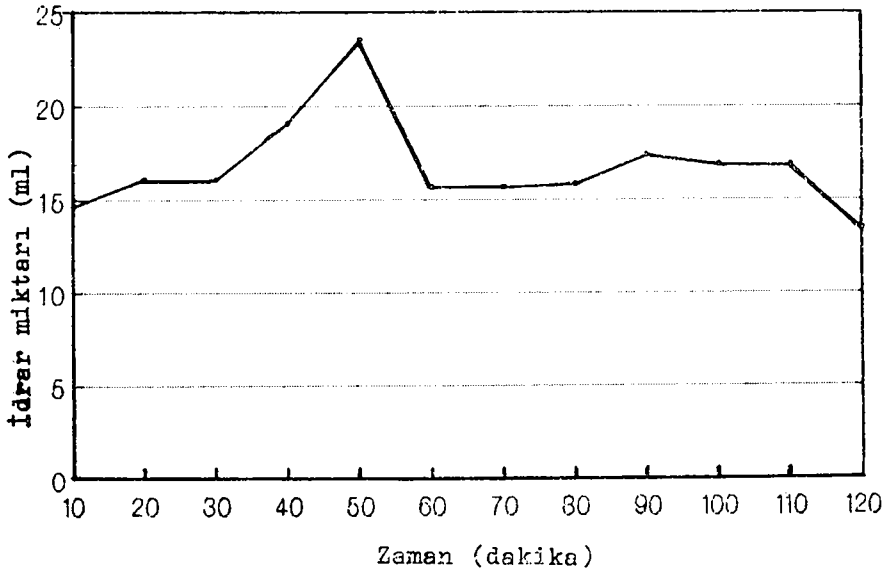


Şekil 1. İzotonik sodyum klorür solüsyonu verilmiş köpeklerde zamana göre idrar oluşumunu gösteren poligraf kayıtları. (Poligraf kağıdının hızı 25 mm / dakika ve her çizgi bir damladır. Her damla ise 40 µl olarak hesaplanmıştır).

tür (Şekil 5 ve 6). 20. dakikadan sonra ise idrar oluşum sıklığı ve miktarında yükselmenin başladığı ve 30. dakikada maksimuma ulaştığı 40. dakikadan 60. dakikaya kadar yavaş yavaş azaldığı ve 60. dakikadan sonra sabit bir hızda azalarak devam ettiği saptanmıştır.

Tablo 1. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu verilmiş köpeklerde değişik ölçüm periyotları arasında idrar oluşumu.

Köpek				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	13	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	15.79	17.35	16.85	16.86	15.42
				S \bar{x} :	0.60	0.64	0.47	0.33	0.51	1.03	0.71	1.02	0.95	0.77	1.18	0.54

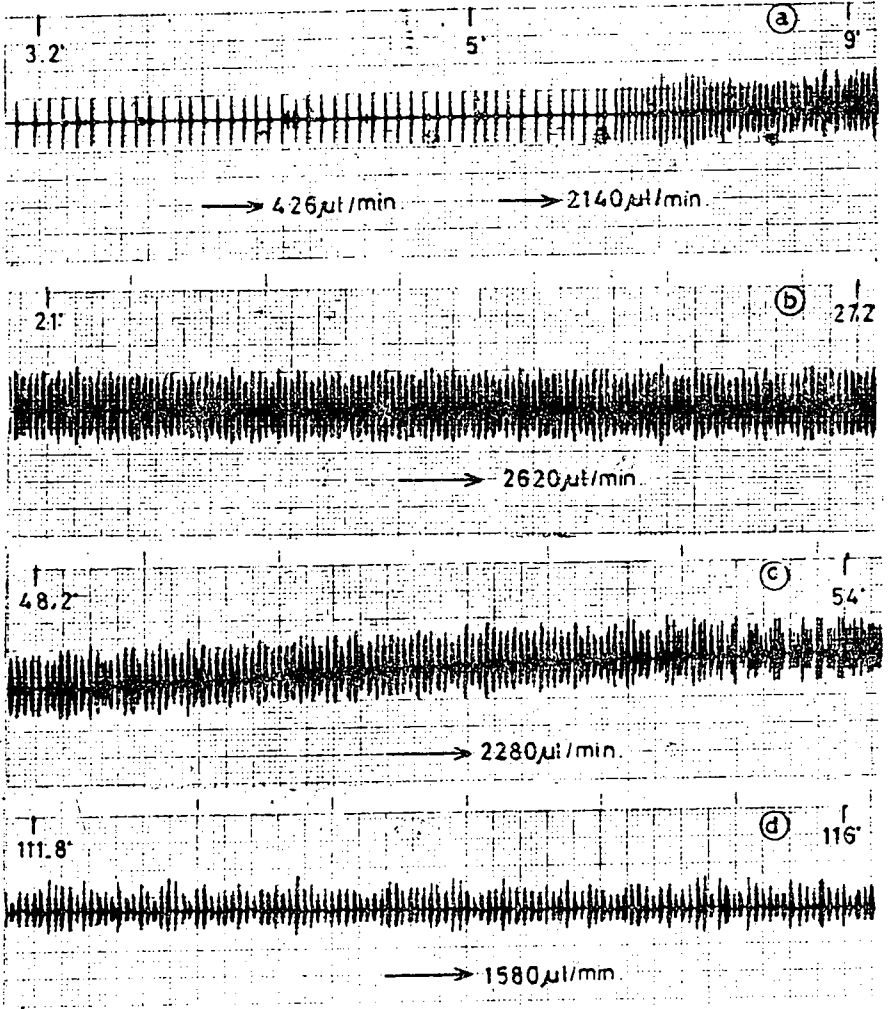


Şekil 2. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu verilmiş köpeklerde değişik ölçüm periyotları arasında idrar oluşumu (ml / 10 dakika).

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) gerek ölçüm aralığındaki değer ve gerekse o ana kadar oluşan idrar miktarı bakımlarından ikinci gruba göre düşük düzeyde gerçekleşmesine neden olmuştur.

IV. Gruptaki köpeklerde ilk 5 ve en geç 10. 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 4). Bu sonuç Şekil 7 ve 8'de kolayca izlenebilmektedir. Öte yandan dipiron kullanılan IV. grupta idrar oluşum hızındaki düşüş daha kısa sürede (10 dakika) gerçekleşmiş ve daha sonra önemsiz bir farklılıkla seyretmiştir.

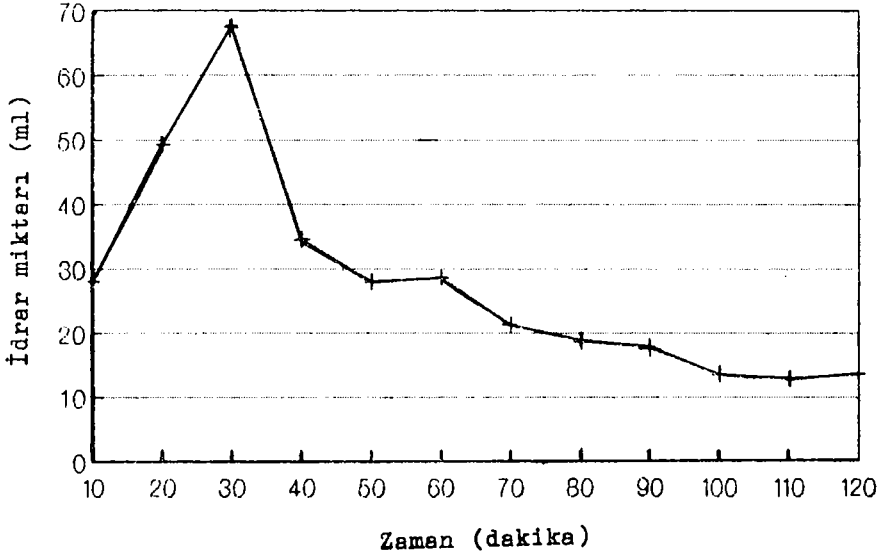
Her bir grubun ortalama değerlerinden hareketle 10'ar dakikalık periyotlardan oluşan toplam 120 dakika içerisinde periyotlar üzerinden grupların birbiriyle kolayca karşılaştırılabilmesi amacıyla grup ortalama değerleri Tablo 5'de toplu olarak sunulmuştur. Tablo 5'in incelenmesinden 120 dakikalık toplam inceleme süresi boyunca son üç



Şekil 3. 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).

periyot hariç tüm periyotlarda izotonik sodyum klorür solüsyonu ile birlikte furosemid alan grupta idrar oluşumunun öteki ilaç gruplarına göre en yüksek düzeyde gerçekleştiği görülmektedir. Bu gruba 70. dakika sonuna kadar geçen sürenin tüm periyotlarında izotonik sodyum klorür + furosemid + ASA alan grubun izlediği, üçüncü sırada izotonik

sodyum klorür solüsyonu ile birlikte furosemid ve dipiron alan grubun ve dördüncü sırada ise sadece izotonik sodyum klorür solüsyonu alan grubun geldiği yine Tablo 5'den anlaşılmaktadır. Ancak yukarıdaki sıralama özellikle son üç periyotta ilk sırada I., ikinci sırada IV., üçüncü sırada II. ve dördüncü sırada III. grup yer alacak şekilde değiştiği görülmektedir.



Şekil 4. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu ve Lasix (Furosemid) verilmiş köpeklerde değişik ölçüm periyotları arasında idrar oluşumu (ml / 10 dakika).

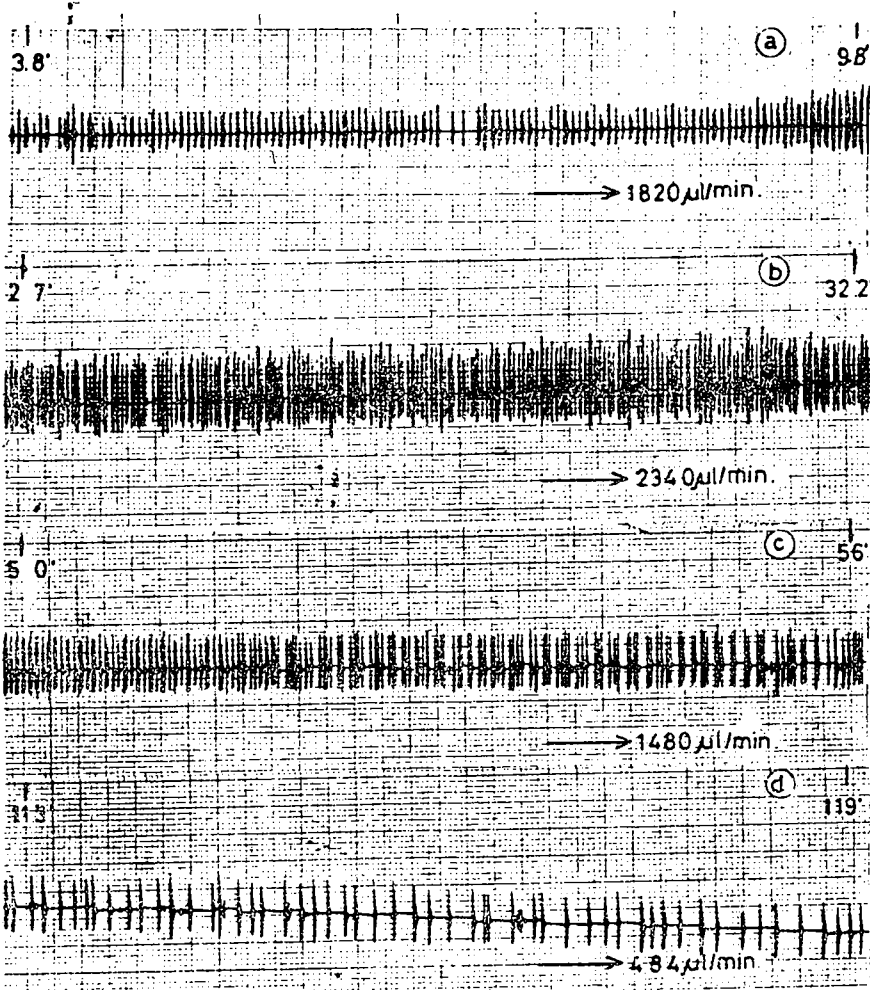
Şekil 9 incelendiğinde gerek idrar oluşumunun arttığı dönemlerde ve gerekse oluşum düzeyinin düşük düzeyde seyrettiği periyotlarda yükselme ve düşmelerin bir ilaç grubundan diğerine göre değiştiği belirlenebilmektedir.

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 II. Grup, III. Grup, IV. Grup ve I. Grup şeklinde olmuştur (Şekil 9).

Gruplar arası farkları 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 grup-

Tablo 2. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonun ve Lasix (Furosemid) verilmiş köpeklerde değişik ölçüm periyotları arasında idrar oluşumu.

Köpek				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	62	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

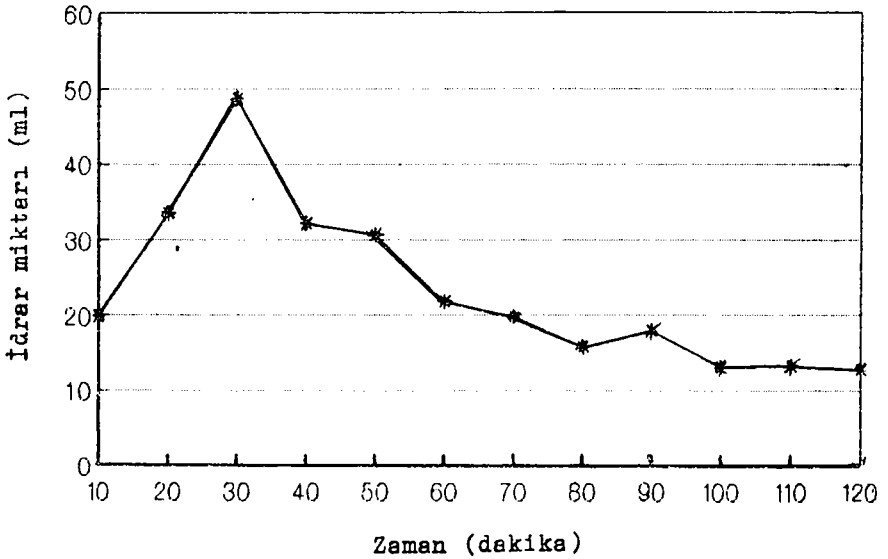


Şekil 5. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, Lasix (Furosemid) ve Aspirin (ASA) verilmiş köpeklerde zamana göre idrar oluşumunu gösteren poligraf kayıtları. (Poligraf kâğıdının hızı 25 mm / dakika ve her çizgi bir damladır. Her damla ise 40 µl olarak hesaplanmıştır).

ları grup ortalama değerleri kullanılarak Duncan-Testi ile özel olarak karşılaştırılmış ve farklılıklar Tablo 5'de farklı harfler kullanılarak işaretlenmiştir.

Yapılan istatistik analiz sonuçlarına göre; değişik ölçüm periyotlarında farklı ilaçları alan köpek gruplarında oluşan idrar miktarlarına ait grup ortalamaları arasında 8., 9. ve 10. ölçüm periyotları dışında

kalan öteki on periyot için istatistiksel yönden önemli farklılıklar saptanmıştır ($p < 0.001$). Ancak bu sonuç her bir grubun ortalama değeri ile öteki grupların ortalamaları arasında istatistik bulgular yönünden önemli farkın bulunduğunu göstermez. Hangi grupla hangi grup/veya grupların arasındaki farkların önemli olduğunu ortaya koyan Duncan-Testi sonunda; ilk yedi ölçüm periyodunda I. grupta oluşan ortalama idrar miktarının öteki gruplardan önemli düzeyde düşük ($p < 0.05$) ve II. grupta oluşan ortalama idrar miktarının öteki gruplara göre önemli düzeyde yüksek ($p < 0.05$), buna karşılık III. ve IV. köpek gruplarında oluşan ortalama idrar miktarının ilk iki gruptan önemli düzeyde farklı, fakat genel olarak birbirine benzer düzeylerde olduğu hesaplanmıştır (Tablo 5).



Şekil 6. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, Lasix (Furosemid) ve Aspirin (ASA) verilmiş köpeklerde değişik ölçüm periyotları arasında idrar oluşumu (ml/10 dakika).

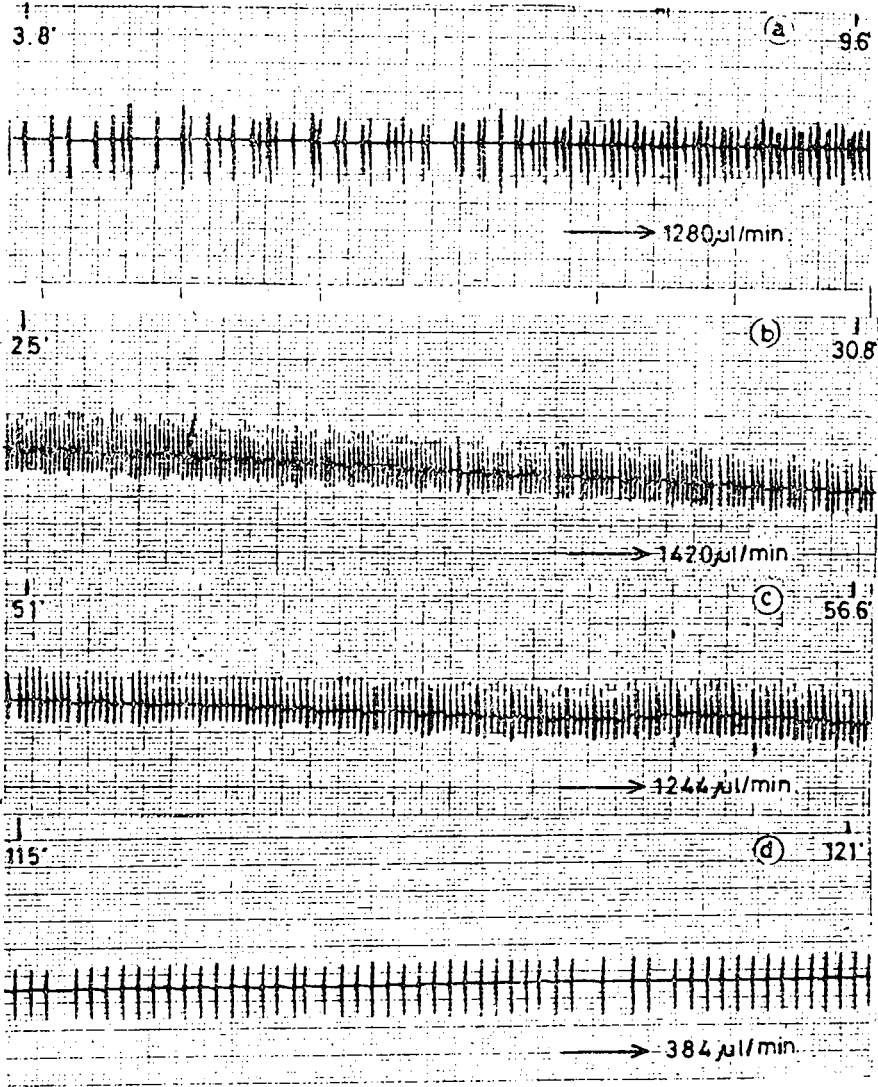
Tablo 5'de toplanan deneysel verilerin karşılaştırılması sonucunda: gruplar arası farkın önemsiz olduğu 8., 9. ve 10. ölçüm periyotlarından sonra izotonik sodyum klorür solüsyonunun yalnız başına kullanıldığı köpek grubunda idrar oluşumu başlangıçtaki düzeyini hemen hemen korurken, izotonik sodyum klorür 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 ($p < 0.001$).

Tablo 3. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, Lasix (Furosemid) ve Aspirin (ASA) verilmiş köpeklerde değişik ölçüm periyotları arasında idrar oluşumu.

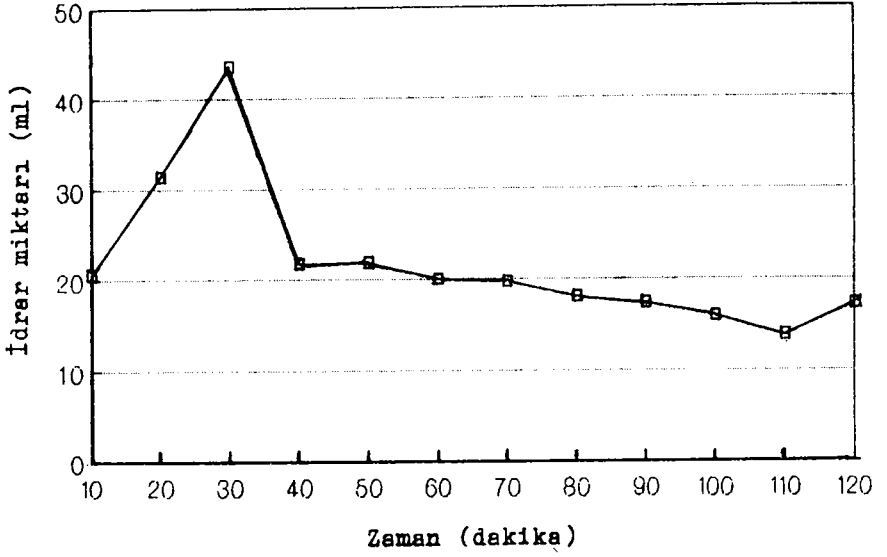
Köpek				Periyotlar arası idrar oluşumu (ml / 10 dk)												
No	Yaş	Vücut Ağırlığı	Cinsiyeti	0-10 dk.	10-20 dk.	20-30 dk.	30-40 dk.	40-50 dk.	50-60 dk.	60-70 dk.	70-80 dk.	80-90 dk.	90-100 dk.	100-110 dk.	110-120 dk.	
1	5	29	Erkek	29	47	71	53	31	29	22	21	24	12	16	19	
2	5	24	Dişi	22	38	60	47	47	29	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 4. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, Lasix (Furosemid) ve Novalgin (Dipiron) verilmiş köpeklerde değişik ölçüm periyotları arasında idrar oluşumu.

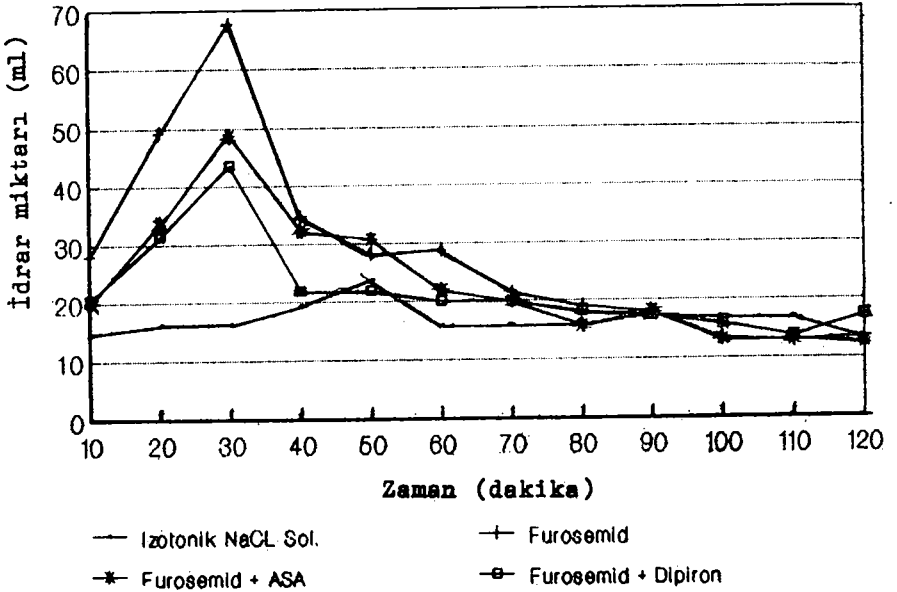
Köpek				Periyotlar arası idrar oluşumu (ml / 10 dk)												
No	Yaş	Vücut Ağırlığı	Cinsiyeti	0-10 dk.	10-20 dk.	20-30 dk.	30-40 dk.	40-50 dk.	50-60 dk.	60-70 dk.	70-80 dk.	80-90 dk.	90-100 dk.	100-110 dk.	110-120 dk.	
1	2	19	Erkek	21	34	50	23	30	21	21	20	13	28	14	12	
2	3	22	Erkek	23	36	49	25	32	23	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
				Sx :	0.49	1.17	1.24	0.98	1.34	0.74	0.67	1.44	1.05	3.74	0.91	1.24



Şekil 7. İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, Lasix (Furosemid) ve Novalgin (Dipiron) 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).



Şekil 8. İzotonik sodyum Klorür Solüsyonu, Lasix (Furosemid) ve Novalgin (Dipiron) verilmiş köpeklerde değişik ölçüm periyotları arasında idrar oluşumu (ml / 10 dakika).



Şekil 9. Farklı ilaçlar verilen köpeklerde değişik ölçüm periyotları arasında oluşan ortalama idrar miktarları (ml / 10 dakika).

Tablo 5. Farklı ilaçlar verilen köpeklerde değişik ölçüm periyotları arasında oluşan ortalama idrar miktarları (ml).

Periyotlar (dk) Gruplar (n=14)	0-10		10-20		20-30		30-40		40-50		50-60	
	\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	0.51 ad	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	1.47 ab	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	2.74 bc	21.8	2.15
Grup IV	20.6	0.49 c	31.4	1.17 c	43.6	1.24 c	21.8	0.98 a	21.9	1.34 a	20.0	0.74 cd
F- Testi	***		***		***		***		**		***	
Periyotlar (dk) Gruplar (n=14)	60-70		70-80		80-90		90-100		100-110		110-120	
	\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	1.56 bc	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	0.67 bd	18.1	1.44	17.4	1.05	15.9	3.74	13.8	0.91 b	17.2	1.24 a
F- Testi	**		Ö.D.		Ö.D.		Ö.D.		*		*	

* = P < 0.05; ** = P < 0.01; *** = P < 0.001.

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

Tartışma ve Sonuç

Ölçülerin bulunduğu Tablo 5 ve buna bağlı olarak çizilen Şekil 2 incelendiğinde I. Grupta 30. dakikadan itibaren diürezin arttığı ve 40-50. dakikalar arasında maksimum düzeye ulaştığı, 60. dakikadan sonra başlangıç hızında seyrettiği gözlenmiştir. Bu bulgu; izotonik sodyum klorür solüsyonunun su ve Na'un böbrek tubuluslarından geri emiliminde bir düşmeye neden olmasından kaynaklandığını bildiren literatür veriyile tamamen uyum içerisinde (16).

Tablo 5 ve Şekil 4 birlikte incelendiğinde II. Grupta 5-10. dakika içinde diürezin hızlı bir şekilde başladığı ve 30. dakikada en yüksek düzeye (67.7 ± 4.46) ml ulaştığı görülmektedir. İdrar oluşumunun 30. dakikadan sonra hızla düşüşe geçtiği, bu düşüşün 60. dakikadan sonra daha yavaş seyrettiği dikkati çekmektedir. Bu sonuç literatür verileriyle uyumlu olarak (6,28) furosemidin Na geri emilimini inhibe etmesinden kaynaklandığı kanaatini uyandırmaktadır.

III. Grubu oluşturan köpeklerde furosemidin hızlı diüretik etkisinin ASA tarafından yavaşlatıldığı Tablo 5 ve Şekil 6'dan anlaşılmaktadır. Şekil 6 incelendiğinde furosemidin diüretik etkisinin ilk 10-20. dakikalar arasında arttığı ve ilk 30 dakika içinde maksimum düzeye ulaştığı (48.7 ± 2.79 ml), daha sonra 60. dakikaya kadar hızla düşerek başlangıç düzeylere yakın bir hızla seyrettiği gözlenmiştir. Bu grupta diürezin artışı II. Gruptaki artışa oranla daha düşük kaldığı (baskılandığı) dikkati çekmektedir. Benzer sonuçlar IV. Grubu oluşturan köpeklerde de gözlenmiştir. (Tablo 5, Şekil 8). Ancak çıkarılan idrar miktarı dikkate alındığında dipiron ile furosemidin diüretik etkisinin baskılanmasının ASA ile olana oranla biraz daha güçlü olduğu görülmektedir. Farklılık istatistik olarak önemsizdir. İlk 30 dakika içerisinde oluşan idrar miktarları dikkate alındığında gruplar arasında önemli farklılıklar olduğu ($p < 0.001$) dikkati çekmektedir (Tablo 5). Bu sonuçlar; literatür verileriyle (11,17,25) uyum içerisinde bulunmuştur. Dipiron ve ASA'in bu etkilerini NSAİ ilaçların PG sentetaz inhibisyonu ile furosemidin PG uyarıcı etkisini önleyerek meydana getirmelerinden kaynaklanabilmektedir.

Deneme grupları bir bütün olarak dikkate alındığında izotonik sodyum klorür solüsyonu infüzyonunun çok yavaş bir şekilde diürezi artırdığı, diğer gruplarda artışın oldukça hızlı geliştiği ve en yüksek artışın izotonik sodyum klorür solüsyonu + furosemid (II. Grup) uygulamasında gerçekleştiği görülmektedir (Şekil 9).

Attallah (4), hipertansiyonlu, nefrotik sendromlu ve tek böbrekli hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda PG sentez inhibitörleri kullanıldığı zaman diüretik tedavi daha az tepki verdiklerini tesbit etmiştir. Aynı araştırıcı normal tedavi dozlarında kullanılan indometasinin insanda furosemidin 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 (20), 30 mg / kg İV pentobarbital anestezisi altında cerrahi operasyona aldığı yaş ve cinsiyet özellikleri göz önünde tutulmayan 10-22 kg ağırlıkları arasındaki köpeklerle 2.5 mg / kg İV yolla indometasin uygulamış, 75 dakika süre ile BKA'nda ve geçici olarak idrar atılım miktarında azalma tesbit etmiştir.

Chennavasin ve ark. (12), 5'i erkek, 3'ü kadın 8 sağlıklı insanda indometasinin 100 mg oral verilmesinden 30 dakika ve 60 dakika sonra 20-40 mg furosemid verildiği zaman diüretik etki üzerinde azalma tesbit edilmişlerdir.

Wilson ve ark. (44), 100 mg / kg canlı ağırlık hesabıyla periton içi yolla inactin uygulayarak anestezide aldıkları ratlara, jugular venadan 2.5 mg / kg dozda meklofenamat veya 5 mg / kg dozda indometasini infüzyon şeklinde uyguladıktan 30 dakika sonra 6 mg / kg / saat dozunda İV furosemid infüzyonunu uygulamasını takiben GFH'nda % 20 oranında azalma tesbit etmişlerdir.

Daskalopoulos ve ark. (14), 15 sirozlu ya da asitesli hasta üzerinde normal tedavi dozlarında oral olarak verilen indometasin ve sulindakin 40 mg dozda İV verilen furosemidle ilişkilerini incelemişlerdir. İndometasinin % 38 oranında ve sulindaktan daha fazla oranda idrar miktarını azalttığını tesbit etmişlerdir. İndometasinin ASA'e göre daha etkili bir CO inhibitörü olduğunu, bu durumda furosemidin PG uyarıcı etkisinin indometasin tarafından Asetil salisilatlarla 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 dipironun, yine aynı anda İV 0.5 mg / kg dozunda yavaş infüzyon şeklinde uygulanan furosemidin oluşturduğu diürezdeki % 15.05 ila % 18.63 azalmayla paralellik göstermektedir.

Sonuç olarak, ASA'in ve dipironun köpeklerde furosemidin 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. Gruptaki idrar miktarlarına oranla azalmanın ASA alan III. Grupta % 15.05, dipiron alan IV. Grupta 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 veriler dikkate alınarak dipiron ve ASA'nin klinikte diüretik ilaçtan iki saat sonra kullanılmasının tedavi hekimliği açısından yararlı olacağı kanaatine varılmıştır.

Kaynaklar

1. Abbate, R., Pinto, S., Gori, A.M., Paniccia, R., Coppo, A. and Neri Serneri, G.G. (1989). *Activity of Dipyron on Intraplatelet Arachidonic Acid Metabolism: An In vitro Study*. Pharmacol. Res. 21 (1): 43-49.
2. April, P., Abeles, M., Baraf, H., Cohen, S., Curran, N., Loucette, M., Ekholm, B., Goldlust, B., Kneec, C.M., Lee, E., Marcus, R., Parrino, G.R., Reesc, R., Riskin, W., Samuels, B., Utsinger, P., Virshup, A., Wneger, M., Whelton, J., Wilson, R. (1990). *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.
3. Aslanbey, D. (1978). *Evcil Karnivorlarda, Rompun Premedikasyonu ve Ketalar ile Sağlanan Genel Anestezi Üzerine Klinik Çalışmalar*. Gündüz Matbaası. Ankara. 1-31.
4. Attallah, A.A. (1979). *Interaction of Prostaglandins with Diuretics*. Prostaglandins. 18: 369-375.
5. Baum, J. (1983). *Aspirin in the Treatment of juvenile Arthritis*. Am. J. Med. 14: 10-15.
6. Becker, W. (1973). *Lasix a Standart Drug for the Induction of diuresis*. The Blue Book For the Veterinary Profession. 23: 24-30.
7. Berg, K.J., Loew, D. (1977). *Inhibition of Furosemide-Induced Natriuresis by Acetylsalicylic Acid in Dogs*. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 37(2): 125-131.
8. Booth, N.H. (1986). In: Booth, N.H., McDonald, L.E. (1986). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 6. th ed. The Iowa State Univ. Press. Ames. USA. 259-260, 355-356.
9. Born, G.V.R., Görög, P., Begent, N.A. (1983). *The Biologic Background to Some Therapeutic Uses of Aspirin*. Am. J. Med. 14: 2-9.
10. Brune, K., Alpermann, H. (1983). *Non-Acidic Pyrazoles: Inhibition of Prostaglandin Production. Carrageenen Oedema and Yeast Fever*. Agents and Actions. 13(4): 360-363.
11. Carmichael, J., Shankel, S.W. (1985): *Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug on Prostaglandins and Renal Function*. Am. J. Med. 78: 992-1000.

12. Chennavasin, P., Seiwel, R., Brater, D.C. (1980). *Pharmacokinetic-Dynamic Analysis of the Indomethacin-Furosemide interaction in Man*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 215(1): 77-81.
13. Christensen, S., Petersen, S.J. (1988). *Effects of Furosemide on Renal Haemodynamics and Proximal Tubular Sodium Reabsorption in Conscious Rats*. Br. J. Pharmacol. 95: 353-360.
14. Daskalopoulos, G., Kronborg, I., Katkov, W., Gonzalez, M., Laffi, G. and Zipser, R.D. (1985). *Sulindac and Indomethacin Suppress the Diuretic Action of Furosemide in Patients with Cirrhosis and Ascites: Evidence that Sulindac Affects Renal Prostaglandins*. Am. J. Kidney Dis. 6(4): 217-221.
15. Data, J.L., Ranc, A., Gerkens, J., Wilkinson, G.R., Nies, A.S., Branch, R.A. (1978). *The Influence of Indomethacin on the Pharmacokinetics, Diuretic Response and Hemodynamics of Furosemide in the Dog*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 206 (2): 431-438.
16. Dirks, J.H., Cirkesna, W.J. and Berliner, R.W. (1965). *The Effect of Saline Infusion on Sodium Reabsorption by Proximal Tubule of Dog*. J. Clin. Invest. 44: 1160-1170.
17. Dunn, M.J. (1984). *Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Renal Function*. Ann. Rev. Med. 35: 411-428.
18. Düzgüneş, O., Kesici, T., Gürbüz, F. (1983). *İstatistik Metodları I*, A.Ü. Ziraat Fakültesi Yayınları No: 861. Ankara.
19. Eldor, A., Katz, E.Z., Levy, M. (1984). *The Effect of Oral Administration of Dipyron on the Capacity of Blood Platelets to Synthesize Thromboxane A₂ in Man*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 26: 171-176.
20. Feigen, L.P., Klainer, E., Chapnick, B.M., Kadowitz, P.J. (1976): *The Effect of Indomethacin on Renal Function in Pentobarbital-Anesthetized Dogs*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 198: 457-463.
21. Francisco, L.L., Ferris, T.F. (1982). *The Use and Abuse of Diuretics*. Arch. Int. Med. 142: 28-32.
22. Kimberly, R.P., Bowden, R.E., Keiser, H.R., Plotz, P.H. (1978). *Reduction of Renal Function by Newer Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs*. Am. J. Med. 64: 804-807.
23. Kimberly, R.P., Plotz, P.H. (1977). *Aspirin Depression of Renal Function*. New Engl. J. Med. 296: 418-424.
24. Kokko, J.P. (1984). *Site and Mechanism of Action of Diuretics*. Am. J. Med. 77(5A): 11-17.
25. Laiwah, A.C.Y., Mactier, R.A. (1981). *Antagonistic Effect of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs on Furosemide Induced Diuresis in Cardiac Failure*. Br. Med. J. 283(19): 714.
26. Lee, J.B., Katayama, S. (1985). *Direct Stimulation of Renal Prostaglandin E₂ by Furosemide*. Adv. Prostaglandin Thromboxane Res. 15: 451-453.
27. Mehlisch, D.R. (1983): *Review of the Comparative Analgesic Efficacy of Salicylates, Acetaminophen, and Pyrazolones*. Am. J. Med. 14: 47-52.
28. Miyazaki, H., Hirai, J. and Taneike, T. (1990). *The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Furosemide in Anesthetized Dogs with Normal and Experimentally Decreased Renal Function*. Jpn. J. Vet. Sci. 52(2): 265-273.

29. Needs, C.J., Brooks, P.M. (1985). *Clinical Pharmacokinetics of the Salicylates*. Clin. Pharmacokinet. 10: 164-177.
30. Olsen, U.B. (1975). *Indomethacin Inhibition of Bumetanide Diuresis in Dogs*. Acta Pharmacol. Toxicol. 37: 65-78.
31. Oyekan, A., Lantyonu, A.A. and Ashorobi, R.B. (1984). *Interaction Between Frusemide and Aspirin*. Gen. Pharmacol. 15(2): 163-166.
32. Patrono, C., Dunn, M.J. (1987). *The Clinical Significance of Inhibition of Renal Prostaglandin Synthesis*. Kidney Int. 32(1): 1-12.
33. Planes, R., Arroyo, V., Rimola, A., Pe'rezayuso, R.M. and Rod'es J. (1983). *Acetylsalicylic Acid Suppresses the Renal Haemodynamic Effect and Reduces the Diuretic Action of Furosemide in Cirrhosis with Ascites*. Gastroenterology. 84(2): 247-252.
34. Ross, C.R. and Cafruny, E.J. (1963). *Blockade of the Diuretic Action of Benzothiadiazines*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 140.: 125-132.
35. Ruilope, L.M., Robles, R.G., Paya, C., Alcazar, J.M., Miravalles, E., Rof, J.S., Rodicio, J., Knox, F.G. and Romero, J.C. (1986). *Effects of Long-Term Treatment with Indomethacin on Renal Function*. Hypertension. 8(8): 677-684.
36. Scherer, B., Schnermann, J., Sofroniev, M., Weber, P.C. (1978). *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.
37. Spence, J.D. (1986). *The Arthritic Patient Hypertension: Selection of on NSAID*. Scand. J. Rheumatol. Supplementum. 62: 36-40.
38. Tokuriki, M., Matsunami, K., Uzuka, Y. (1990). *Relavite 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.
39. Velázquez, H., Wright, F.S. (1986). *Control by Drugs of Renal Potassium Handling*. Ann. Rev. Pharmacol. Tixocol. 26: 293-309.
40. Weber, E. (1980). *Grundriss der Biologischen Statistik*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York.
41. Weber, P.C., Scherer, B., Larsson, C. (1977). *Increase of Free Arachidonic Acid by Furosemide In Man as the Cause of Prostaglandin and Renin Release*. Eur. J. Pharmacol. 41: 329-332.
42. Webster, J. (1985). *Interactions of NSAIDs with Diuretics and β -Blockers Mechanisms and Clinical Implications*. Drugs. 30: 32-41.
43. Weinblatt, M.E. (1989). *Drug Interactions with Non Steroidal Antiinflammatory Drug (NSAIDs)*. Scand. J. Rheumatol. 83: 7-10.
44. Werthmann, K.U., Alpermann, H.G. (1985). *Biochemical and Pharmacological Effects of Dipyrrone and Its Metabolites in Model Systems Related to Arachidonic Acid Cascade*. Arzneimittel. Forsch. Drug. Res. 35(1): 947-952.
45. Wilson, T.W., McCauley, F.A., Wells, H.D. (1986). *Effects of Low-Dose Aspirin on Responses to Furosemide*. J. Clin. Pharmacol. 26(2): 100-105.
46. Yoshida, M., Kusaba, M.S., Satoh, S. (1987). *Participation of the Prostaglandin System in Furosemide-Induced Changes of Renal Function in Anesthetized Rats*. Renal Physiol. 10: 25-32.