

## Ödemli Hastalarda Diüretik Kullanımı

Dr.Ahmet A. Kıyıkım, Dr. Ahmet Çamsarı\*

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Mersin

\* Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Mersin

Diüretikler, günümüzde hipertansiyon tedavisinde en çok reçete edilen ve maliyeti en düşük ilaç gruplarından. Bundan yaklaşık 50 yıl önce civalı diüretiklerin keşfi ile ortaya çıkan diüretik ilaç sınıfı, giderek daha az toksik, uzun süreçte daha olumlu etki spektrumuna sahip yeni ajanların üretilmesi ile genişlemiştir. Ödem gelişimindeki temel mekanizma, böbrekler tarafından anormal düzeyde sodyum (Na<sup>+</sup>) ve su tutulumunun olmasıdır. Tüm diüretiklerin asıl etki mekanizması, böbrekte, değişik nefron segmentlerinden su ve Na<sup>+</sup> geri emilimini engelleme esasına dayanır. Ancak, diüretikler ödemli hastalıklarda yalnızca semptomatik yarar sağlar. Asıl yaklaşım, zemindeki temel sorunun çözümü olmalıdır. Diüretik ilaçlar Tablo 1’de sınıflanmış ve özetlenmiş, Tablo-2’de ise farmakokinetikleri belirtilmiştir. Bu derlemede, organizmada pozitif sıvı ve Na<sup>+</sup> dengesinin geliştiği hipervolemik-ödemli bozukluklarda diüretik kullanımı ile ilgili yaklaşımlara pratik açıdan değinilmiştir.

Aşağıda sıralanan tüm hastalıklarda öncelikle diyetle su ve Na<sup>+</sup>’un dengeli biçimde kısıtlanmasının tedavinin ayrılmaz bir parçası olduğu unutulmamalıdır.

### Böbrek Yetersizliği

Böbrek yetersizliğinde, glomerüler filtrasyon hızı azaldıkça su ve Na<sup>+</sup> atılımı azalır ve kritik bir noktadan sonra da ödem gelişir. Bu grup hastalarda seçilmesi gereken diüretik sınıfı, loop diüretikleridir. Yüksek doz tiyazidlere yanıt alınsa da glomerül filtrasyon hızı (GFH) 50 ml/dak’ın altına inmiş hastalarda yanıt oldukça kötüdür. GFH’nin 15 ml/dak altına indiği hastalarda, tübüler sekresyona uğrayan loop diüretik miktarı normal kişilerdekine 1/5-1/10’u kadardır

Yazışma Adresi: Yrd.Doç.Dr.Ahmet A. Kıyıkım  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi - 33079 Mersin  
Tel: 0 324 337 43 00/1174, Fax: 0 324 337 43 05  
e-posta: aakiykim@yahoo.com

(1). Bu nedenle, sağlam kalan nefronlarda ilacın lümenine geçebilmesi için yüksek dozlarda kullanılması gerekir. Bununla birlikte lümenine geçen diüretik yanıt, normal insanlardaki yanıt kinetiğine yakın durumdadır (2).

En sık sorulan sorulardan biri, kronik böbrek yetersizliği (KBY) olan hastalarda kullanılabilecek maksimum intravenöz (i.v.) bolus diüretik dozunun ne olduğudur. Maksimum diüretik etki 160-200 mg furosemid (eşdeğer dozda bumetanid veya torsemid) ile sağlanır (3). Tek seferde daha yüksek bolus dozlar ile ek yarar sağlanamadığı gösterilmiştir (3). Tek doz, i.v. bolus 160 mg furosemid, ototoksik etki ile geçici tinnitus yapabilir. Fakat bu doz bolus yerine 30 dakikada infüzyon olarak verilir ise tinnitus riski minimuma indirilebilir (4). Bumetanid ve torsemidin oral ve i.v. dozları aynı iken, furosemid için maksimum oral doz i.v. dozun 2 katıdır.

Oral yüksek doz diüretik tedaviye yanıt vermeyen KBY olan hastalarda i.v. infüzyon yöntemi uygulanmalıdır. Böylece etki alanında sürekli etkin konsantrasyonda ilaç bulundurulmuş ve etki devamlılığı sağlanmış olur (5). İnfüzyon yönteminin diğer avantajları; doz ayarının daha kolay yapılabilmesi ve uygulama kolaylığıdır. Sürekli infüzyon uygulanacak ise önce yüksek dozda yükleme yapılmalı, sonra idame dozda sürekli infüzyona geçilmelidir. Bolus ile başlanmadığı takdirde, kararlı terapötik konsantrasyona ulaşmak 6-20 saatlik bir zamanı alır ki istenen zaman diliminde etkinlik elde edilememiş olur. İnfüzyondan beklenen etki elde edilemedi ise yükleme dozu yinelenmeli ve infüzyon hızı artırılmalıdır (Tablo 3). Loop diüretik yanıtı arttırıcı bir diğer strateji ise tedaviye oral tiyazid diüretik eklenmesidir (6). Bu konuda etkin kombinasyon loop diüretik ve metolazondur (7). Ayrıca, hidroklorotiyazid metolazona alternatif olabilir. Doz GFH’ye göre belirlenir; >50 ml/dak ise 25-50 mg/gün, 20-50 ml/dak ise 50-100 mg/gün, <20 ml/dak ise 100-200 mg/gün tiyazid tedavisi ek-

lenir. Günde tek veya 2 dozda, en çok 200 mg hidroklorotiyazid kullanılabilir.

Sonuç olarak hipervolemik KBY olan hastalarda seçilmesi gereken diüretik loop diüretikleridir ve normal böbrek fonksiyonlu hastalardan daha yüksek dozlarda kullanılmalıdır. Yükleme dozunu izleyen infüzyon yöntemi en uygun ve etkin tedavi planıdır. Maksimum doz loop diüretiğe yanıt alınamıyorsa ti-

yazid grubu diüretiklerden yüksek doz eklenir. Ancak, bu yaklaşımlara etkin yanıt alınamıyor ise hipervoleminin tedavisi diyalizdir.

### Nefrotik Sendrom

Tercih edilmesi gereken seçenek loop diüretiğidir. Ancak, nefrotik sendromlu hastalarda, plazma prote-

**Tablo1: Diüretiklerin etki alanları, mekanizmaları ve etki süreleri**

Diüretik	Nefrondaki Etki Alanı	Mekanizma	Etki Süresi (saat)		
			Başlangıç	Pik	Süre
<b>ASETAZOLAMİD</b>	1	Karbonik Anhidraz inhibisyonu	1-2	2	4-6
<b>TİYAZİD GRUBU</b>					
Orta etkili	3,1	Na+ geri emilimini azaltır	1-2	4-6	12-24
Uzun etkili	3,1	Na+ geri emilimini azaltır	2	6	24-36
<b>LOOP DİÜRETİKLER</b>					
Etakrinik Asid	2	NaCl geri emilimini azaltır	0.5-1	2-4	6-8
Furosemid	2,1	NaCl geri emilimini azaltır	0.5-1	2-4	6-8
Bumetanid	2,1	NaCl geri emilimini azaltır	0.5-1	2-3	4-6
Torsemid	2,1	NaCl geri emilimini azaltır	1-2	4-6	12-24
<b>POTASYUM TUTUCU AJANLAR</b>					
Spironolakton	4	Kompetitif Aldosteron inhibisyonu	8-24	24-48	48-72
Triamteren	4	Tübül epitel-lümen arası elektriksel potansiyel farkını azaltır	2-4	6-8	6-12
Amilorid	4	Tübül epitel-lümen arası elektriksel potansiyel farkını azaltır	2-4	4-6	6-12

\*1:Proksimal tübül, 2:Henle kulpu, 3:Distal tübül, 4:Kolektör tübü

**Tablo 2:Diüretik ilaçların farmakokinetikleri**

Diüretik	Oral Biyoyararlanımı (%)	ELİMİNASYON YARI ÖMRÜ (saat)			
		NORMAL	KBY*	SİROZ	KKY**
<b>TİYAZİD GRUBU</b>					
Klortalidon	64	24-55	?	?	?
Klorotiyazid	30-50	1.5	?	?	?
Hidroklorotiyazid	65-75	2.5	Artmış	?	?
İndapamid	93	15-25	?	?	?
Triklormetiyazid	?	1-4	5-10	?	?
Politiyazid	?	26	?	?	?
<b>LOOP DİÜRETİKLER</b>					
Furosemid	10-100	1.5-2	2.8	2.5	2.7
Bumetanid	80-100	1	1.6	2.3	1.3
Torsemid	80-100	3-4	4-5	8	6
<b>POTASYUM TUTUCU AJANLAR</b>					
Spironolakton	Çelişkili	1.5	Değişmez	Değişmez	?
Triamteren	80	2-5	Uzamış	Değişmez	?
Amilorid	Çelişkili	17-26	100	Değişmez	?

\*KBY: Kronik böbrek yetersizliği

\*\*KKY: Konjestif kalp yetersizliği

(Brater C. Diuretic therapy. N Engl J Med 1998; 339: 387-395 uyarlanmıştır.)

inlerine bağlanarak taşınan diüretiğin büyük kısmı hi-poalbuminemiye bağlı olarak damar dışı dokuya ka-çar. Bu, böbrekteki hedef noktaya ulaşan ilaç mikta-rının belirgin olarak azalması anlamına gelir (8). Di-üretiğin, vücut dışında protein ile birleştirildikten son-ra verilmesinin ilacın böbrekteki hedef noktaya ulaş-masını artırdığı gözlenmiştir. Örneğin 40 mg furose-mid, plazma veya albumin solusyonu içine verilir, ka-rıştırılır ve öyle infüze edilirse diüretik yanıtın artar. Bu yöntem, özellikle plazma albumin düzeyi 2 gr/dl'nin altında olduğu anazarka tarzı ödemi bulunan hasta-larda denenmelidir. Bu değer üzerinde, loop diüre-tiklerinin böbrekteki hedef noktaya ulaşma kinetikle-rinin normale yakın olduğu saptanmıştır (9).

Böbrekteki hedef dokuya ulaşan diüretik dozu ye-terli olmasına karşın çoğunlukla etkin bir diürez sağ-lanamaz. Nedeni, lümeneye sekrete olan ilacın burada filtre edilen proteinlere bağlanması ve etki göstere-memesidir (10). Yapılan çalışmalarda, idrar ile prote-in atılımı 4 gr/litre olan hastalarda ilacın %50-75 ka-darının proteinlere bağlanıp etki gösteremediği belirlenmiştir. Bu hastalarda, normal dozun 2-3 katının kullanılması ile etkin serbest ilaç konsantrasyonunu sağladığı belirlenmiştir. Nefrotik sendromlu hastalar-da efektif plazma hacminin azalması nedeni ile glo-merül filtrasyon hızı düşer. Bu da ilacın tübüllere ula-şımını azaltır. Bu nedenle, ilaç sık aralıklar veya infü-zyon şeklinde ve yüksek dozda kullanılmalı, gerektiğin-de tiyazid diüretik kombinasyonu denenmelidir (11).

Sonuçta, plazma albumin konsantrasyonu 2 gr/dl ve altındaki ciddi hipervolemik hastalarda loop diüre-tiği vücut dışında, plazma ya da albumin solusyonları ile karıştırılıp verilmelidir. Nefrotik sendromlu hastala-ra, primer hastalık kontrolü sağlanmadan veya spesi-fik tedavi olmasa da proteinüriyi azaltacak başka bir tedavi (anjyotensin dönüştürücü enzim, inhibitörü vb) başlanılmadan salt protein (plazma veya albumin) transfüzyonu yapılmamalıdır. Bu girişimin hiçbir et-kinliği olmayacağı gibi nefropatiyi hızlandırır, ayrıca maliyeti artırır. Primer böbrek sorununa müdahale

edilmeksizin yalnızca diüretik tedavi ile ödemleri azal-tılmaya çalışılan ve bu nedenle böbrek yetersizliği ge-lişen olguların sayısı hiç de az değildir.

### İleri Dönem Karaciğer Yetersizliği

Erken evre sirozlu hastalardaki hafif ödemli du-rumlar, su ve tuz kısıtlaması ile giderilebilir. İleri dö-nem sirozlu hastalarda, ödem patogeneğinde renin-anjiyotensin sistem (RAS) aktivasyonu ve sekonder hi-peraldosteronizm büyük rol oynar. Bu nedenle siroz-da diüretik tedavinin köşetaşı spironolaktondur (12). Etkin diürez sağlanamasa bile spironolaktonun tüm diüretik tedavi şemalarında en azından kombinasyo-nun bir parçası olarak kullanımı sürdürülmelidir. Spi-ro-nolaktonun başlangıç dozu 50 mg'dır. Kendisi ve ak-tif metabolitinin yarılanma ömrü uzun olduğundan günde tek doz kullanılması önerilir (12). Günlük mak-simum dozun 400 mg olarak bildirilmesine karşın 200 mg üzerindeki dozlara hasta kompliyansı oldukça kö-tüdür. Spironolaktonun diürez sağlamada yetersiz kal-dığı durumlarda tiyazid tedavisi eklenir. Loop diüre-tiğine yanıt vermeyen karaciğer hastalarının, tiyazidler ve triamteren gibi distal nefron segmentlerine etkili di-üretiklere hayli duyarlı olduğu gösterilmiştir (13). Bu bulgu, RAS'ın sirozlu hastalarda aktif olduğunu, distal segmentlerde Na<sup>+</sup> geri emiliminin daha önemli oldu-ğunu yansıtır. Eğer hala yetersiz diürez varsa, bu kez tiyazid kesilir ve spironolaktona devam edilerek loop diüretiği eklenir. Renal fonksiyonları normal olan er-ken evre sirozlu hastalarda loop diüretiğin tübüllerde-ki etki alanlarına ulaşma kinetiği normale yakındır (14). Bu nedenle, sirozlu hastalarda yeterli diüretik ya-nıt alınmadığı durumlarda böbrek yetersizliği yoksa doz artırımına gidilmemelidir. Spironolaktonla tedavi edilen sirozlu hastalarda sıklıkla ciddi kronik hiponat-remi gelişebileceği unutulmamalıdır. Bu komplikas-yon, hem hepatik ensefalopati ayırıcı tanısında hem de dengesiz düzeltme girişimleri sonucu gelişen se-rebral sorunlar açısından önemlidir.

**Tablo 3: Loop diüretiklerin intravenöz infüzyon dozları**

DİÜRETİK	İV YÜKLEME DOZU (mg)	İNFÜZYON HIZI*(mg/saat)		
		CrCl†<25 ml/dk	CrCl:25-75 ml/dk	CrCl>75 ml/dk
Furosemid	40	20-40	10-20	10
Bumetanid	1	1-2	0.5-1.0	0.5
Torsemid	20	10-20	5-10	5

\*İnfüzyon hızı arttırılmadan önce mutlaka yükleme dozu tekrarlanmalıdır.  
†Kreatinin klirensi

(Brater C. Diuretic therapy. N Engl J Med 1998; 339: 387-395 uyarlanmıştır.)

Böylece, sirozlu hastalarda spironolakton tedavinin belkemiğidir. Tiyazid ve loop diüretikler yüksek dozlarda kullanılmamalıdır. Ayrıca, gün içerisinde 2-3 doza bölünerek sık aralıklarla verilmelidir. Diyetle tuz kısıtlaması ödem kontrolü için vazgeçilmez bir girişimdir. Masif asiti bulunanlarda yalnızca diüretik tedaviden beklenen sonuç alınmaz. Diüretik tedavinin daha çok asit gelişimini önleyici olarak kullanılması önerilmelidir. Henüz deneysel çalışmaları süren vazopressin-2 reseptör antagonistleri, akuaretikler, gelecekte özellikle karaciğer sirozlu hastalarda hipervolemi çözümünde büyük umut vermektedir. Deneysel çalışmaları süren bir diğer natriüretik ajan da spesifik aldosteron antagonisti eplerenondur.

### Konjestif Kalp Yetersizliği (KKY)

Kalp yetersizliği olan hastalarda süregen olarak artmış sempatik aktivite ve aktifleşmiş RAS hipervolemi gelişmesinin temel sorumlularıdır. Öncelikle, akut sol ventrikül yetersizliğinde ya da kardiyojenik şok tablosunda yüksek doz parantal diüretik kullanımı sakıncalıdır. Kalp atım hacmini düşürür ve hipotansiyonu provoke eder. Dahası, zaten azalmış olan böbrek kan akım hızında belirgin azalmaya neden olur ve akut böbrek yetersizliği gelişimine katkıda bulunur. Hafif KKY olan hastalarda diüretik tedaviye orta etkili tiyazid diüretikle başlanmalıdır. Ancak bir çok hastada hipervolemi kontrolü için loop diüretiği kullanımı gerekmektedir. Diüretikle monoterapinin fonksiyonel sınıflamada iyileşme sağladığı gösterilmiştir.

Normal renal fonksiyonlu KKY olan hastalarda loop diüretiğinin tübül lümenine ulaşım kinetiği normaldir (15). Ciddi KKY olanlarda oral loop diüretiğinin emilim hızı yavaşlar ve beklenen maksimum etki gecikerek 4 saat ya da daha sonra başlar (16). Bunun nedeni, kalp yetersizliğine bağlanan; barsak duvarındaki ödem, mide boşalmasında gecikme, intestinal motilitenin yavaşlaması ve splanknik kan akım hızının azalmasıdır. NYHA Sınıf I-III KKY olan hastalarda diüretiğe maksimum yanıt normal insanlardakinin 1/3-1/4 kadarı olmakta, yetersizlik ilerledikçe yanıtın daha da azaldığı gözlenmektedir (17). Hastalara standart tedavi dozları sık aralıklarla ya da infüzyon şeklinde verilmelidir. Loop diüretiğinin yetersiz kaldığı durumlarda tedaviye tiyazid diüretik eklenmelidir. Loop diüretik ve tiyazid diüretik kombinasyonu alan hastalarda en önemli potansiyel sorun hipovolemi ve hipopotasemidir.

K<sup>+</sup> tutucu diüretikler nefronun distal segmentinde etkindirler ve Na<sup>+</sup> atılımını hafifçe artırırlar. Bir

hastanın idrarında hem Na<sup>+</sup> hem de K<sup>+</sup> konsantrasyonu düşüğe distalde etkili diüretiklere natriüretik yanıt olmayacaktır. Çünkü distale gelen Na<sup>+</sup> oranı zaten oldukça azalmıştır. Eğer Na<sup>+</sup> konsantrasyonu düşük K<sup>+</sup> konsantrasyonu yüksek ise, distal nefron segmentlerinde K<sup>+</sup> geri emilip Na<sup>+</sup> lümenine sekrete edilecektir. Bu hastanın diüretiklere natriüretik yanıtının daha iyi olacağı öngörülebilir (18).

İzole sağ kalp yetersizliği olan hastalarda diüretik kullanımından kaçınılmalıdır. Sağ ventriküle venöz dönüşün azalmış olduğu bu hastalarda, ciddi diürezle sağ kalp fonksiyonları daha da bozulabilir. Pulmoner nedenli sağ kalp yetersizliklerinde (kor-pulmonale) tabloya sıklıkla hipoksi ve asidoz da eşlik ettiğinden, kullanılacak loop diüretik sonucu gelişecek potasyum ve magnezyum kayıpları, öldürücü aritmi gelişimini tetikleyebilir. Ayrıca furosemidin anjiyotensin-II (All) aracılı hipoksik pulmoner vasküler direnci arttırdığı gösterilmiştir (19). Bu nedenle diüretikler, kor-pulmonaleli hastalarda ancak özel durumlarda ve All reseptör antagonistleri ile birlikte verilmelidir.

Özetle, KKY olan hastalarda, böbrek fonksiyonları normalse, loop diüretiği dozunun yüksek tutulmasına gerek yoktur, yanıtı artırmayacaktır. Loop diüretiklerinden beklenen yanıt elde edilemediği takdirde tiyazid veya potasyum tutucu diüretiklerle (triamteren, amilorid) kombine edilebilir. KKY'de loop diüretiğinin kullanım endikasyonlarından biri de ACE inhibitörleri ile kombinasyondur. Loop diüretiğinin ACE inhibitörlerine eklenmesinin morbidite ve mortalite üzerine ek yarar sağladığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak, diüretikler ucuz ilaçlardır ancak kronik kullanımda yan etki geliştirme oranları yüksektir (Tablo 4). Ayrıca diüretik ilaçlar, etkinliğini azalttığı düşünülen ilaçlarla kombine edilmemelidirler (Tablo 5). Sık karşılaşılan hipervolemik hastalıklarda; ödemin

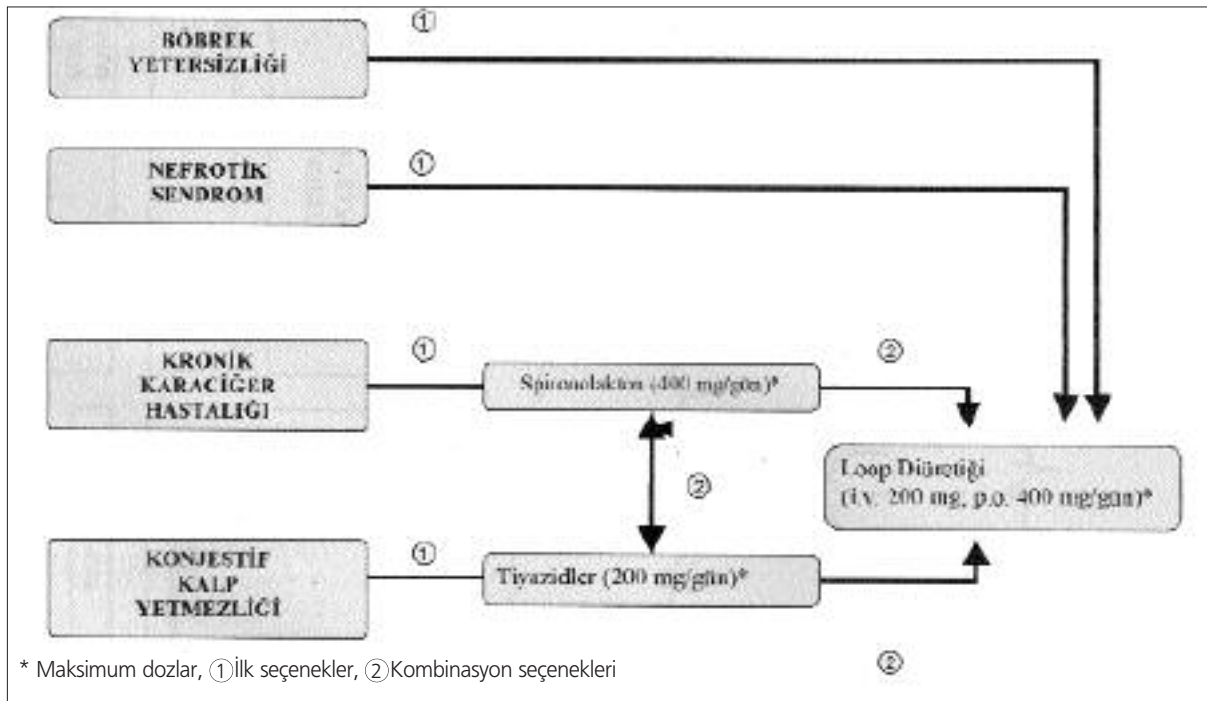
**Tablo 4: Kronik diüretik tedavisinin metabolik yan etkileri**

Azotemi
Hipokalemi (1/3 hastada: 0.7-0.8 mEq/L/ay)
Hiperkalemi*
Jinekomasti*
Hiponatremi
Glukoz intoleransı, diyabetes mellitus
Dislipidemi
Hiperürisemi
Hipomagnezemi
Metabolik Alkaloz**
Ototoksiste**
*Potasyum tutucu diüretik komplikasyonudur.
**Çoğunlukla loop diüretik komplikasyonudur.

**Tablo 5: Diüretiklerin etkinliğini azaltan ilaçlar**

NSAİİ*
Probenesid
Trimetoprim**
H <sub>2</sub> -reseptör antagonistleri**
*NSAİİ: Non-steroid antiinflatuar ilaçlar
**Klinik yansıması ihmal edilebilir ölçüdedir

için hiponatremisi olan hipervolemik hastalarda büyük umut vermektedir. İlginç olarak ADH sentezle-yemeyen deney hayvanlarında da ek diüretik özellikleri olduğu gösterilmiştir (20). Deneysel çalışmaları süren bir diğer natriüretik ve diüretik ajan da spesifik aldosteron antagonisti eplerenon'dur. Spirono-laktandan önemli klinik farklılığı henüz gösterilmiş değildir.



**Şekil 1: Ödemli hastalıklarda diüretik seçeneklerinin kullanılması.**  
(Brater C. Diuretic therapy. N Engl J Med 1988; 399: 387-395 uyarlanmıştır.)

ortadan kaldırılması, volüm dengesinin sağlanması ve hastalığın bir kısır döngü şeklini almaması amacıyla kullanılan temel ajanlardır. Ancak hangi bozukluk ya da hastalıkta hangi grup diüretigin nasıl kullanılması gerektiğinin iyi bilinmesi önem taşır (Şekil 1). Bu, hastaların komplikasyonsuz ve daha ucuz tedavi edilmesi, daha morbid ve mortal durumlardan korunması anlamına gelir.

### Diüretik Tedavide Yenilikler

Henüz deneysel çalışmaları süren, böbrek toplayıcı tübüllerindeki vazopressin-2 (V<sub>2</sub>) reseptör antagonistleri (OPC 31260, SR 121463A, VPA 985, YM 087), aquaretic olarak da adlandırılmaktadır. Bu ajanlar, özellikle serbest su klirensini arttırdıkları

### Kaynaklar

1. Beermann B. Aspects of some pharmacokinetics of some diuretics. Acta Pharmacol Toxicol 1984; 54 (Suppl 1): 17-29.
2. van Olden RW, van Meyel JJW, Gerlag PGG. Sensitivity of residual nephrons to high dose furosemid described by diuretic efficiency. Eur J Clin Pharmacol 1995;47:483-8.
3. Voelker JR, Cartwright-Brown D, Anderson S, et al. Comparison of loop diuretics in patients with chronic renal insufficiency. Kidney Int 1987;32:572-8.
4. Gerlag PGG, van Meijell JJM. High-dose furosemid in the treatment of refractory congestive heart failure. Arch Intern Med 1988;148:286-91.
5. Rudy DW, Voelker JR, Greene PK, et al. Loop diuretics for chronic renal insufficiency: a continuous infusion is

- more efficacious than bolus therapy. Ann Intern Med 1991;115:360-6.
6. Knauf H, Mutschler E. Diuretic effectiveness of hydrochlorothiazide and furosemid alone and in combination in chronic renal failure. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 26: 394-400.
  7. Epstein M, Lepp BA, Hoffman DS, et al. Potentiation of furosemide by metolazone in refractory edema. Curr Ther Res 1977;21:656-67.
  8. Inoue M, Okajima K, Itoh K, et al. Mechanisms of furosemid resistance in analbuminemic rats and hypoalbuminemic patients. Kidney Int 1987;32:198-203.
  9. Keller E, Hoppe-Seyler G, Schollmeyer P. Disposition and diuretic effects of furosemide in the nephrotic syndrome. Clin Pharmacol Ther 1982;32:442-9.
  10. Kirchner KA, Voelker JR, Brater DC. Intratubular albumin blunts the response to furosemide- a mechanism for diuretic resistance in the nephrotic syndrome. J Pharmacol Exp Ther 1990;252:1097-101.
  11. Nakahama H, Orita Y, Yamazaki M, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between furosemide and hydrochlorothiazide in nephrotic patients. Nephron 1988;49:223-7.
  12. Ochs HR, GreenblattDJ, Bodem G, et al. Spironolactone. Am Heart J 1978;96:389-400.
  13. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in non-azotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of renin-aldosterone system. Gastroenterology 1983;84:961-8.
  14. Keller E, Hoppe-Seyler G, Mumm R, et al. Influence of hepatic cirrhosis and end-stage renal disease on pharmacokinetics and pharmacodynamics of furosemide. Eur J Clin Pharmacol 1981;20:27-33.
  15. Andreasen F, Mikkelsen E. Distribution, elimination and effect of furosemid in normal subjects and in patients with congestive heart failure. Eur J Clin Pharmacol 1977;12:15-22.
  16. Vasko MR, Cartwright DB, Knochel JP, et al. Furosemide absorption altered in decompensated congestive heart failure. Ann Intern Med 1985;102:314-8.
  17. Brater DC, Chennavasin P, Seiwel R. Furosemide in patients with heart failure: shift in dose-response curves. Clin Pharmacol Ther 1980;28:182-6.
  18. Alexander WD, Branch RA, Levine DF, et al. The urinary sodium:potassium ratio and response to diuretics in resistant oedema. Postgrad Med J 1977;53:117-21.
  19. Keily DG, Cargill DI, Lipworth BJ. Effects of furosemide and hypoxia on the pulmonary vascular bed in man. Br J Clin Pharmacol 1997;43:309-13.
  20. Gross P, Reimann D, Henschkowski J, Damian M. Treatment of Severe Hyponatremia: Conventional and Novel Aspects. J Am Soc Nephrol 2001; 12 (Suppl 17):S10-4.



1960 yılı 27 Mayıs'tan sonra 2. Cumhurbaşkanımız İsmet İnönü, Ege Üni.Tıp Fak. öğrencileriyle. İnönü'nün sağındaki öğrenci Çiğdem Nayman (nam'ı diğer Saksofon Çiğdem) (Bu resim daha önce hiçbir yerde yayımlanmamıştır. Prof.Dr. Bilgin Timuralp'in koleksiyonundan)