

KOYUNLARDA SERUM OZMOLALİTESİ VE ELEKTROLİT DÜZEYLERİ ÜZERİNE FUROSEMİD VE İNDOMETASİNİN ETKİLERİ

İzzet KARAHAN İbrahim PİRİNÇÇİ İrfan DEMİRBAŞ İlyas TÜMER

Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Elazığ-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 20.01.1998

The Effects of Furosemide and Indomethacin on the Serum Osmolality and Electrolyte Levels in the Sheep

SUMMARY

The aim of this study was to investigate the changes in the osmolality parameters and sodium, potassium, calcium and magnesium levels in serum samples of sheep treated with furosemide and indomethacin.

Twenty four sheep 28-49 kg body weight were used in the study. The animals were allocated into 3 groups, each containing 8 sheep. These groups were intramuscularly administered furosemide, indomethacin and the combination of both, respectively. Blood samples were collected before the administrations (control period) and 15, 30, 60, 120, 240 and 480th minutes following the administrations. Osmolality parameters and sodium, potassium, calcium and magnesium levels were ascertained in the blood sera.

In conclusion, a significant decrease was observed in the osmolality parameters and serum electrolyte levels in the first 4 hour period, whereas these values were seen to be close to the control values in the 8th hour, in the group treated with furosemide. On the other hand, when compared with control period values, no significant changes were observed in the osmolality parameters and serum electrolyte levels in the groups treated with indomethacin and the combination of furosemide and indomethacin.

Key Words : Furosemide, Indomethacin, Electrolyte Levels, Osmolality, Sheep.

ÖZET

Bu araştırma, furosemid ve indometasin verilen koyunlarda, serum örneklerinde ozmolalite değerleri ile sodyum, potasyum, kalsiyum ve magnezyum düzeylerinde meydana gelecek değişiklikleri belirlemek amacıyla yapıldı.

Araştırmada canlı ağırlıkları 28-49 kg. arasında olan 24 adet koyun kullanıldı. Hayvanlar her grupta 8 koyun olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Bu gruplara sırasıyla, furosemid, indometasin ve furosemid + indometasin kombine uygulamaları kas içi yolla yapıldı. Uygulamalar yapılmazdan önce (kontrol zamanı) ve uygulamaları takiben 15, 30, 60, 120, 240 ve 480. dakikalarda kan örnekleri alındı. Elde edilen kan serumlarında ozmolalite değerleri ile sodyum, potasyum, kalsiyum ve magnezyum düzeyleri belirlendi.

Furosemid verilen grupta ozmolalite değerleri ve serum elektrolit düzeylerinde uygulamayı takip eden ilk 4 saatlik dönemde belirgin bir düşüş görüldü ve bu değerlerin 8. saatte kontrol değerlerine yaklaştıkları belirlendi. Diğer yandan indometasin ve furosemid + indometasin kombinasyonu verilen gruplarda ise ozmolalite değerleri ve serum elektrolit düzeylerinde kontrol değerlerine göre belirgin değişikliklerin oluşmadığı görüldü.

Anahtar Kelimeler : Furosemid, İndometasin, Elektrolit Düzeyleri, Ozmolalite, Koyun.

GİRİŞ

Furosemid, ortoklorobenzensülfonamid türevi bir maddedir. Günümüzde diüretik amaca yönelik olarak insan ve hayvanlarda yaygın bir şekilde kullanılır. Etkisini henle kıvrımının çıkan kalın kısmında Na^+ - 2Cl^-

K^+ taşıma mekanizmasını güçlü bir şekilde engelleyerek gösterir. Böylece aktif olarak sodyum ve klorun geri emilimini azaltarak, bu iyonların kaybını belirgin şekilde artırır (3, 10, 11, 15). İndometasin indol türevi

analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkili bir maddedir. Tedavi amacına yönelik olarak daha ziyade yangı durumlarında kullanılır. Ayrıca pekçok deneysel çalışmada siklooksijenaz enziminin aktivitesini engellediği gösterilmiştir ve bundan dolayı prostaglandinlerle etkileşmesi önem taşır (4, 7, 8, 13, 16).

Furosemidin oluşturduğu diüretik etkide böbreklerde yapmış olduğu hemodinamik değişiklikler rol oynar. Böbrek damarlarında oluşturduğu vazodilatasyon sonucu glomerüler filtrasyon hızı artar. Prostaglandinler bu etkinin gerçekleşmesinde esas etkili aracı maddelerdir. Özellikle prostaglandin E'nin insan ve deney hayvanlarında su ve sodyum atılımını artırdığı gösterilmiştir. Furosemid prostaglandinleri yıkımlayan enzimlerin aktivitesini engelleyerek, böbrekte vazodilatatör prostaglandinlerin düzeyini artırarak diüretik etkisini gösterir (1, 2, 8, 12). Furosemid yukarıda belirtilen temel mekanizmalara bağlı olarak başta idrar olmak üzere sodyum, klor ve diğer elektrolitlerin de atılımını artırır. Fraksiyonel sodyum atılımını % 40'a kadar çıkartabilir ve bu nedenle güçlü diüretikler arasında yer alır (3, 7, 11, 15, 17, 18). Oluşturduğu sıvı ve elektrolit atılımının bir sonucu olarak insan ve hayvanlarda hipovolemi ve dehidrasyon yanında hiponatremi, hipokalsemi, hipomagnezemi gibi kan elektrolit düzeylerinde önemli değişiklikler görülür (6, 9, 10, 14, 15, 17, 18).

İndometasin, furosemidin oluşturduğu böbreklerdeki hemodinamik değişiklikleri ve buna bağlı olarak oluşan diüretik etkiyi ve elektrolit atılımı üzerine olan etkilerini önemli ölçüde önler. Bu etkisini prostaglandin sentezini engelleyerek böbrek kan akımını azaltması sonucu gösterir (4, 5, 8, 12, 13, 16). İndometasin ve furosemid organik asit yapısında olan maddelerdir. Her ikisinde böbreklerden tubuler salgılama yoluyla atılır. Furosemidin diüretik etkisinin oluşmasında böbrek tubul lumenine aktif olarak salgılanan kısmı etkindir. Ayrıca indometasin furosemidin böbrek tubul lumenine aktif salgılanmasını yarışmalı olarak engelleyerek de diüretik etkinin azalmasına katkıda bulunur (3, 5, 7, 8). Furosemid ile indometasin ve diğer steroid olmayan analjezik-antiinflamatuvar maddelerin birlikte uygulanmasında hem furosemidin oluşturduğu diüretik etkideki, hem de kan elektrolit düzeylerindeki azalmaların görülmediği bildirilmiştir (5, 7, 11, 13, 16).

Furosemid yaygın kullanımı ve diğer diüretiklere göre üstün olması nedeniyle insan ve hayvan sağlığında önemli yer tutan bir diüretiktir. Ayrıca indometasinle etkileşmeleri yönünden önem taşımaktadır. Bu çalışmada, furosemid ve indometasinin tek başlarına ve birlikte kullanımlarının koyunlarda serum ozmolalitesi ve elektrolit düzeyleri üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada yaşları gözönünde bulundurulmayan, vücut ağırlıkları 28 ile 49 kg arasında olan, sağlıklı 24 koyun kullanıldı. Uygulamalar F. Ü. Veteriner Fakültesi Araştırma ve Uygulama Çiftliği'nde yapıldı. Uygulamalar süresince hayvanlara yem ve su verilmedi. Her grupta 4 dişi, 4 erkek olacak şekilde hayvanlar 3 gruba ayrıldı. Birinci grup hayvanlara furosemid 1.0 mg/kg, 2. grup hayvanlara indometasin 3.0 mg/kg ve 3. grup hayvanlara furosemid + indometasin kombinasyonu sırasıyla 1.0 mg/kg ve 3.0 mg/kg dozlarında kas içi yolla uygulandı.

İlaç uygulamaları yapılmazdan önce kontrol olarak tüm hayvanlardan (n=24) ve uygulamaların yapılmasını takiben 15, 30, 60, 120, 240 ve 480. dakikalarda kan örnekleri vakumlu tüplere alındı. Alınan kan örnekleri 24 saat buzdolabında bekletildi ve santrifüje edilerek serumları çıkartıldı. Elde edilen kan serumlarında sodyum ve potasyum düzeyleri alev fotometre, kalsiyum ve magnezyum düzeyleri atomik absorpsiyon, ozmolalite değerleri ise mikroosmometre cihazları kullanılarak belirlendi.

BULGULAR

Tablo 1'de görüldüğü gibi uygulamalar yapılmadan önce alınan kontrol örneklerinde serum sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve ozmolalite değerleri sırasıyla 145.2 mEq/L, 4.74 mEq/L, 12.22 mg/dL, 2.54 mg/dL ve 295 mOsm/kg olarak belirlendi.

Serum sodyum düzeylerinin değişimi şekil 1 ile tablo 2, 3 ve 4'te sunulmuştur. Şekil 1 ve tablolar incelendiğinde; furosemid verilen grupta serum sodyum düzeylerinin kontrole göre 15. dakikadan itibaren tedrici olarak azaldığı, 240. dakikada 134.6 mEq/L ile en düşük düzeye ve 480. dakikada tekrar yükselerek kontrol düzeyine yakın olan 143.2 mEq/L'ye çıktığı belirlendi. İndometasin verilen grupta ise, serum sodyum düzeylerinin kontrole göre belirgin şekilde değişmediği görüldü. Buna karşın, furosemid + indometasin kombinasyonu verilen grupta serum sodyum düzeylerinin 30. dakikaya kadar azaldığı ve bundan sonra 60, 120 ve 240. dakikalarda ise kontrole göre düşük, ancak furosemid verilen gruba göre yüksek olduğu belirlendi. Serum sodyum düzeyleri yönünden gruplar arasındaki farklılığın önemli olduğu tespit edildi ($p < 0.01$).

Serum potasyum düzeylerinin değişimi şekil 2 ile tablo 2, 3 ve 4'te sunulmuştur. Şekil 2 ve tablolar incelendiğinde furosemid verilen grupta serum potasyum düzeylerinin kontrole göre 15. dakikada 4.85 mEq/L

olarak bir yükselme gösterdikten sonra, tedrici olarak azaldığı ve bu azalmanın 120. dakikada 4.02 mEq/L ile en düşük düzeyde olduğu görülmektedir. Bu düzeylerin 240. dakikada yükselmeye başlayarak, 480. dakikada ise kontrol değerine yakın olan 4.68 mEq/L'ye eriştiği belirlendi. Buna karşın, indometasin ve furosemid + indometasin kombinasyonu verilen gruplarda serum potasyum düzeylerinde kontrole göre önemli değişikliklerin olması görüldü. Serum potasyum düzeyleri yönünden gruplar arasındaki farklılığın önemli olmadığı tespit edildi.

Serum kalsiyum düzeylerinin değişimi şekil 3 ile tablo 2, 3 ve 4'te sunulmuştur. Şekil 3 ve tablolar incelendiğinde furosemid verilen grupta serum kalsiyum düzeylerinin 60. dakikaya kadar değişmediği, bundan sonra 120, 240 ve 480. dakikalarda sırasıyla 10.96 mg/dL, 10.60 mg/dL ve 11.33 mg/dL ile kontrole göre düşük olduğu görülmektedir. Buna karşın, indometasin verilen grupta serum kalsiyum düzeylerinin tüm serum örneklerinde kontrole göre belirgin şekilde değişmediği, furosemid + indometasin kombinasyonu verilen grupta ise serum kalsiyum düzeyinin yalnızca 60. dakikada 11.15 mg/dL ile kontrolden düşük, diğerlerinde ise kontrole yakın olduğu belirlendi. Serum kalsiyum düzeyleri yönünden gruplar arasındaki farklılığın önemli olmadığı tespit edildi.

Serum magnezyum düzeylerinin değişimi şekil 4 ile tablo 2, 3 ve 4'te sunulmuştur. Şekil 4 ve tablolar incelendiğinde furosemid verilen grupta serum magnezyum düzeylerinin kontrole göre 15. dakikadan 120.

dakikaya kadar tedrici olarak azaldığı görülmektedir. Bu düzeylerin 120. dakikada 2.20 mg/dL ile en düşük düzeye eriştikten sonra 240. dakikadan itibaren yükselmeye başladığı ve 480. dakikada ise 2.42 mg/dL ile tekrar kontrol düzeyine kadar yükseldiği belirlendi. İndometasin verilen grupta serum magnezyum düzeylerinde kontrole göre önemli değişiklikler belirlenmedi. Buna karşın, furosemid + indometasin kombinasyonu verilen grupta serum magnezyum düzeylerinin 30. dakikaya kadar azaldığı ve bundan sonra 120, 240 ve 480. dakikalarda ise kontrol düzeylerine yakın olduğu belirlendi. Serum magnezyum düzeyleri yönünden gruplar arasındaki farklılığın önemli olduğu tespit edildi ($p<0.01$).

Serum ozmolalite değerlerinin değişimi şekil 5 ile tablo 2, 3 ve 4'te sunulmuştur. Şekil 5 ve tablolar incelendiğinde furosemid verilen grupta serum ozmolalite değerlerinin kontrole göre alınan tüm serum örneklerinde düşük olduğu ve tedrici olarak oluşan bu azalmanın 120. dakikada 275.5 mOsm/L ile en düşük düzeye indiği görülmektedir. Bu değerlerin 240. dakikada yükselmeye başlayarak, 480. dakikada ise kontrol değerine yakın olan 285.9 mOsm/L'ye eriştiği belirlendi. Buna karşın, indometasin ve furosemid + indometasin kombinasyonu verilen gruplarda serum ozmolalite değerlerinin kontrol değerine çok yakın olduğu, ancak furosemid verilen gruba göre oldukça yüksek olduğu belirlendi. Serum ozmolalite değerleri yönünden gruplar arasındaki farklılığın çok önemli olduğu tespit edildi ($p<0.001$).

Tablo 1: Koyunlarda (n=24) Kontrol Zamanı Kan Serum Osmolalitesi ve Elektrolit Düzeyleri.

Sodyum (mEq/L)	145.2 ± 1.70
Potasyum (mEq/L)	4.74 ± 0.29
Kalsiyum (mg/dL)	12.22 ± 0.38
Magnezyum (mg/dL)	2.54 ± 0.16
Ozmolalite (mOsm/kg)	295.2 ± 3.80

Tablo 2 : Furosemid Verilen Koyunlarda (n=8) Serum Osmolalitesi ve Elektrolit Düzeyleri.

Zaman (Dk)>>	15	30	60	120	240	480	Ortalama
Na (mEq/L)	140.1±2.60	139.7±1.90	138.0±2.90	135.9±2.10	134.6±2.50	143.2±1.80	138.5±3.1*
K (mEq/L)	4.85±0.10	4.46±0.14	4.26±0.21	4.02±0.21	4.48±0.12	4.68±0.25	4.45±0.29
Ca (mg/dL)	12.11±0.30	12.01±0.23	11.80±0.44	10.96±0.30	10.60±0.41	11.33±0.18	11.46±0.60
Mg (mg/dL)	2.44±0.15	2.33±0.09	2.26±0.14	2.20±0.20	2.29±0.10	2.42±0.16	2.32±0.09
Ozmolalite (mOsm/kg)	287.1±2.10	284.7±2.60	279.9±1.90	275.5±3.10	281.3±2.60	285.9±3.00	282.4±4.3+

* $p<0.05$, + $p<0.001$

Tablo 3 : İndometasin Verilen Koyunlarda (n=8) Serum Ozmolalitesi ve Elektrolit Düzeyleri.

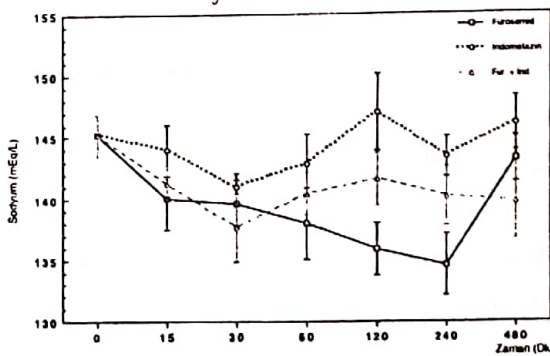
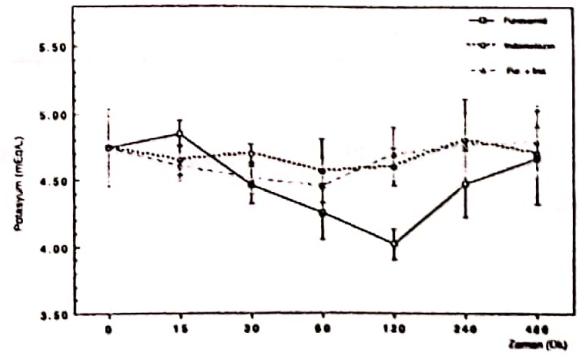
Zaman (Dk)>>	15	30	60	120	240	480	Ortalama
Na (mEq/L)	144.0±2.10	141.0±1.10	142.8±2.40	147.0±3.10	143.4±1.60	146.1±2.20	144.0±2.20
K (mEq/L)	4.65±0.11	4.70±0.07	4.57±0.24	4.60±0.14	4.81±0.31	4.72±0.19	4.67±0.87
Ca (mg/dL)	12.30±0.24	12.10±0.17	11.90±0.35	11.95±0.14	12.14±0.20	12.05±0.29	12.07±0.14*
Mg (mg/dL)	2.51±0.10	2.60±0.18	2.45±0.24	2.54±0.14	2.45±0.10	2.50±0.18	2.50±0.05
Ozmolalite (mOsm/kg)	295.7±1.60	293.0±2.00	293.2±2.20	292.0±1.90	292.6±2.60	291.7±1.80	293.0±1.4*

*p<0.05, +p<0.01

Tablo 4 : Furosemid + İndometasin Verilen Koyunlarda (n=8) Serum Ozmolalitesi ve Elektrolit Düzeyleri.

Zaman (Dk)>>	15	30	60	120	240	480	Ortalama
Na (mEq/L)	141.3±1.40	137.7±2.80	140.4±1.70	141.6±2.10	140.2±2.40	139.8±3.10	140.1±1.4*
K (mEq/L)	4.60±0.11	4.51±0.11	4.45±0.22	4.70±0.20	4.77±0.24	4.80±0.27	4.63±0.29
Ca (mg/dL)	12.04±0.23	11.90±0.30	11.15±0.26	11.90±0.18	11.95±0.21	12.04±0.29	11.83±0.34*
Mg (mg/dL)	2.47±0.18	2.32±0.13	2.37±0.28	2.50±0.09	2.60±0.24	2.45±0.14	2.45±0.99*
Ozmolalite (mOsm/kg)	297.1±1.80	293.6±2.30	292.4±1.30	292.1±2.00	295.9±1.20	293.0±2.70	294.0±2.00

*p<0.05, +p<0.001

**Şekil 1:** Tüm Uygulama Gruplarında Serum Sodyum Düzeylerinin (mEq/L) Zamana Göre Değişimi.**Şekil 2:** Tüm Uygulama Gruplarında Serum Potasyum Düzeylerinin (mEq/L) Zamana Göre Değişimi.

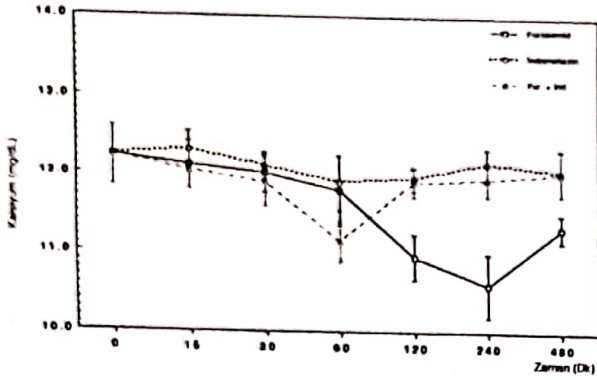
TARTIŞMA VE SONUÇ

Furosemid, çeşitli nedenlere bağlı olarak oluşan ödemlerin tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca ilaçlar ve kimyasal maddeler ile ilgili akut zehirlenmelerin tedavisinde zehir ve ilaçların idrar yoluyla atılımının hızlandırılmasında da kullanılır (5, 6, 11, 17, 18). Bunlardan başka, insan ve hayvanlarda kan elektrolit yoğunluklarının artışa ile karakterize hiperkalsemi, hipermagnesemi ve hipernatremi gibi durumlarda tercih edildiğinden dolayı önemi daha da artmaktadır (3, 6, 7, 9, 18).

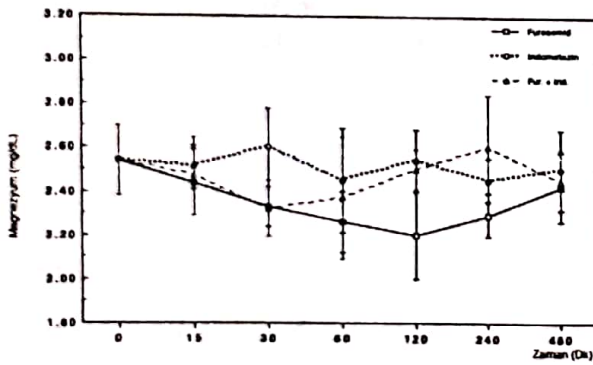
Furosemid henle kıvrımının çıkan kolunda Na^+ - 2Cl^- - K^+ taşıma mekanizmasını inhibe ederek başta sodyum ve klor olmak üzere elektrolitlerin tubullerden geri emilimine engel olur. Bu etkisi böbrekte vazodilatör prostaglandinlerin düzeyini arttırmasına da bağlıdır (1, 2, 8, 12). Bu nedenle idrar ve beraberinde sodyum, klor, potasyum, kalsiyum ve magnezyum gibi birçok elektrolitin atılmalarını arttırır. Sonuçta, hipovolemi, hiponatremi, hipokalsemi ve hipomagnesemi oluşur (6, 9, 10, 14, 15, 17, 18). İndometasin, siklooksijenaz enzimini engelleyerek prostaglandinlerin sentezini önler ve furosemidin diüretik etkisini azalmalara neden olur ve sonuçta kandaki elektrolit düzeylerindeki değişimler oluşmaz (3, 5, 7, 8, 11, 13, 16).

Tablo 2 ile şekil 1, 2, 3, 4 ve 5'te görüldüğü gibi furosemid verilen hayvanlarda 15. dakikadan itibaren kan serumu ozmolalitesi, sodyum, potasyum, kalsiyum ve magnezyum düzeylerinde azalmaların olduğu, 120. dakikada ozmolalite, potasyum ve magnezyum düzeylerinin sırasıyla 275.5 mOsm/kg, 4.02 mEq/L ve 2.29 mg/dL, buna karşın 240. dakikada sodyum ve kalsiyum düzeylerinin sırasıyla 134.6 mEq/L ve 10.60 mg/dL değerleriyle en düşük düzeylere indiği, daha sonraki saatlerde bu değerlerin tedrici olarak artarak 480. dakikada kontrol değerlerine yaklaştıkları belirlendi. İndometasin ve furosemid + indometasin kombinasyonu uygulanan hayvanlarda ise kan serumu ozmolalitesi ve elektrolit düzeylerinin pek değişmeden kontrol düzeylerine yakın değerlerde oluştukları görüldü (Tablo 3, 4). Çalışmada elde edilen bu sonuçlar değerlendirildiğinde yukarıdaki araştırmacıların görüşleri ile benzerlik gösterdiği görülmektedir.

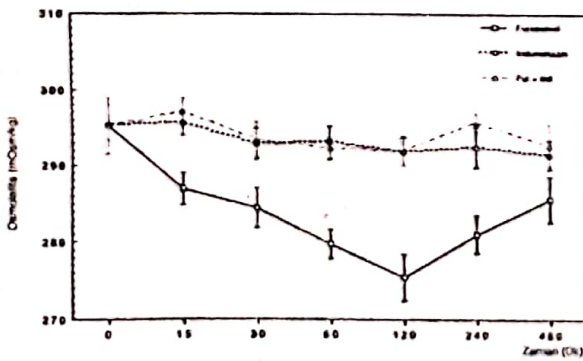
İnsan ve hayvanlarda çeşitli nedenlere bağlı olarak hiperkalsemi ve hipermagnezemi olayları görülür. Furosemid böbrek tubullerinden kalsiyum ve magnezyumun da tubullerden geri emilimini azalttığı için bu durumların tedavisinde kullanılan bir diüretiktir (6, 9, 14, 15, 17, 18). Tablo 2, 3, 4 ve Şekil 3, 4 incelendiğinde furosemid verilen hayvanlarda serum kalsiyum ve magnezyum düzeylerinin kontrol değerlerine göre düşük olduğu, indometasin ve furosemid + indometasin



Şekil 3: Tüm Uygulama Gruplarında Serum Kalsiyum Düzeylerinin (mg/dL) Zamana Göre Değişimi.



Şekil 4: Tüm Uygulama Gruplarında Serum Magnezyum Düzeylerinin (mg/dL) Zamana Göre Değişimi.



Şekil 5: Tüm Uygulama Gruplarında Serum Ozmolalite Değerlerinin (mOsm/kg) Zamana Göre Değişimi.

kombinasyonu verilen hayvanlarda ise önemli bir değişikliğin olmadığı görülmektedir. Bu durum normal hayvanlarda furosemidin hipokalsemi ve hipomagnezemi oluşturabileceğini, buna karşın hiperkalsemi ve hipermagnezemi olaylarında furosemidin kullanılmasının uygun olduğunu ortaya koymaktadır.

Yapılan birçok çalışmada furosemidin adenilat siklaz aktivitesini engelleyerek böbrek distal tubullerinde etkili olan antidiüretik hormonun etkisini azaltarak hipovolemi ve hiponatremi oluşturduğu bildirilmektedir (1, 3, 9, 10, 11, 12). Tablo 2, 3, 4 ve şekil 1 ve 5'te görüldüğü gibi furosemid uygulanan hayvanlarda serum ozmolalitesi ve sodyum düzeylerinin azaldığı, indometasin ve furosemid + indometasin kombinasyonu

verilen hayvanlarda ise bu değerlerin değişmediği belirlendi. Bu sonuçlar da değerlendirildiğinde elde edilen değerler yukarıdaki araştırmacıların görüşleri ile paralellik göstermektedir.

Sonuç olarak, tedavi dozlarında furosemid verilen koyunlarda ilk 4 saat içinde kan serumu ozmolalite değerleri ile sodyum, potasyum, kalsiyum ve magnezyum düzeylerinde azalma olduğu, buna karşılık indometasin ve furosemid ile birlikte indometasin verilen koyunlarda ise bu düzeylerin değişmediği belirlendi. Bundan dolayı, furosemidin kullanıldığı durumlarda kan elektrolit düzeylerinin kontrol edilmesinin gerektiği ve indometasin gibi analjezik-antipiretik ilaçlarla birlikte kullanılmasının diüretik etkide azalmaya neden olabileceği kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Anderson, R.J., Berl, T., McDonald, K.M. and Schrier, R.W. Prostaglandins: Effects on Blood Pressure, Renal Blood Flow, Sodium and Water Excretion. *Kidney Int.*, 1976; 10: 205-215.
2. Attallah, A.A. Interaction of Prostaglandins with Diuretics. *Prostaglandins*, 1979; 18: 3, 369-375.
3. Benet, L. Z. Pharmacokinetic/Pharmacodynamics of Furosemide in Man : A Review. *J. Pharm. Biopharm.*, 1979 ; 7, 1: 1-27.
4. Brater, D.C. Drug-Drug and Drug-Disease Interactions with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Am. J. Med.*, 1986; 80 (supply 1A): 62-77.
5. Chennavasin, P., Seiwel, R. and Brater, D.C. Pharmacokinetic-Dynamic Analysis of the Indomethacin-Furosemide Interaction in Man. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 1980; 215: 77-81.
6. Cobb, M. and Michell, A.R. Plasma Electrolyte Concentrations in Dogs Receiving Diuretic Therapy for Cardiac Failure. *J. Small Anim. Pract.*, 1992; 33: 526-529.
7. Data, J.L., Rane, A., Gerken, J., Nies, A.S., etal. The Influence of Indomethacin on the Pharmacokinetics, Diuretic Response and Hemodynamics of Furosemid in the Dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1978; 206, 2: 431-438.
8. Greven, J. and Farjam, A. Effect of Inhibitors of Prostaglandin Synthesis on the Furosemide Action. *Pflügers Arch.*, 1988; 411: 579-583.
9. Hikes, E.B. and Morrison, W.B. Hypercalcemic Nephropathy in the Dog. *Iowa St. Univ. Vet.*, 1985; 47, 2: 122-128.
10. Houpt, K.A., Northrup, N., Wheatley, T. and Houpt, T.R. Thirst and Salt Appetite in Horses Treated with Furosemide. *J. Appl. Physiol.*, 1991; 71 6: 2380-2386.
11. Karahan, İ. Furosemidin Diüretik Etki Gücü Üzerine Aspirinin Etkilerinin Araştırılması. *Tr. J. Vet. An. Sci.*, 1995; 19: 205-215.
12. Kirchner, K.A. Role of Antidiuretic Hormone in the Attenuated Furosemide Response Observed During Indomethacin Administration. *J. Lab. Clin. Med.*, 1988; Feb.: 237-243.
13. Kore, M.A. Toxicology of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Smal Anim. Pract*, 1990; 20, 2: 419-430.
14. Larvor, P. and Rayssiguier, Y. Hypomagnesaemia Following Theophylline or Furosemide Injection in Ewes: Renal Versus Extrarenal Effect. *J. Physiol.*, 1990; 227: 2: 365-375.
15. Muir, W.W., Kohn, C.W. and Sams, R. Effects of Furosemide on Plasma Volume and Extracellular Fluid Volume in Horses. *Am. J. Vet. Res.*, 1978; 39, 10: 1688-91.
16. Passmore, A.P., Copeland, S. and Johnston, G.D. The Effects of Ibuprofen and Indomethacin on Renal Function in the Presence and Absence of Frusemide in Healthy Volunteers on a Restricted Sodium Diet. *Br. J. Clin. Pharm.*, 1990; 29: 311-319.
17. Suki, W.N., Yium, J.J., Minden, M.V., Hebert, C.S., etal. Acute Treatment of Hypercalcemia with Furosemide. *The New Eng. J. Med.*, 1970; 15: 836-840.
18. Vestweber, J.G.E., Al-Anin, F.K. and Johnson, D.E. Udder Edema in Cattle: Effects of Diuretics (Furosemide, Hydrochlorothiazide, Acetazolamide, and 50 % Dextrose) on Serum and Urine Electrolytes. *Am. J. Vet. Res.*, 1989; 50, 8: 1323-1328.