

Makale İncelemesi

Diüretikler: bir gözden geçirme

David Wile

Klinik Biyokimya Bölümü, Üniversite Hastanesi, Aintree, Longmoor Lane, Liverpool L9 7AL, Birleşik Krallık Sorumlu yazar: Dr. David Wile. E-posta: david.wile@aintree.nhs.uk

Özet

Diüretikler şu ya da bu şekilde yüzyıllardır kullanılmaktadır ve bu derleme onların gelişimini ve klinik kullanımını ortaya koymayı amaçlamaktadır. Böbrek fizyolojisinden başlayarak, diüretiklerin gerçekte nasıl çalıştığını, böbrek tübüllerinin iç kısmındaki semporlar aracılığıyla açıklamak için ilerlemektedir. Farklı diüretik sınıfları, etki şekilleri ile birlikte karakterize edilmektedir. Daha sonra diüretiklerin konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyon gibi durumların yanı sıra daha nadir görülen ancak klinik olarak önemli bazı durumlarda klinik kullanımı incelenmektedir. Diüretiklerin yan etkileri ve bunların nasıl ortaya çıktığı anlatılmaktadır. Hipokalemi ve hiponatraemi gibi yaygın yan etkiler ayrıntılı olarak incelenmekte ve hipomagnezemi gibi diğer elektrolit bozukluklarına da değinilmektedir. Kronik böbrek hastalığında diüretik kullanımı incelenmiş ve yeni kılavuzlar sunulmuştur. Çok yaygın bir klinik senaryo haline gelen diüretik suistimali ile ilgili bir bölüm eklenmiş ve bu suistimalin bazen trajik sonuçları vurgulanmıştır. Diüretikler ayrıca renal tübüler asidoz formlarının tanısında da rol oynamaktadır ve bu rol araştırılmaktadır. Son olarak, genellikle moleküler biyolojinin artan gelişiminin bir sonucu olarak diüretik tedavisine yönelik yeni yaklaşımlardan bazıları sunulmakta ve geleceğin ilaç formüllerlerinde yer alabilecek bazı yeni bileşikler açıklanmaktadır.

Ann Clin Biochem 2012; 1 - 13. DOI: 10.1258/acb.2011.011281

Giriş

Tarihsel perspektif

Diüretik kelimesi Yunanca diu (through) *oyrlih* (to urinate),¹ köküne sahiptir ve diüretik, idrar akışını ve dolayısıyla su atılımını artıran herhangi bir madde olarak tanımlanır.² Diüretikler en yaygın kullanılan ilaçlar arasındadır ve çoğunluğu nefronda farklı bölgelerde sodyum klorür geri emilimini azaltarak (Şekil 1) idrarda sodyum ve dolayısıyla su kaybını artırarak etki gösterir.

Pompeii kalıntılarında bulunan resimlerde üzüm, sarmaşık, zeytin ve tatlı kiraz tasvirleri vardır - bunların hepsi Yaşlı Pliny'nin (MS 23 - 79) yazılarında tanımlanan idrar söktürücü özelliklere sahiptir.³ Joseph Plenick (1735 - 1807) tarafından 1788 yılında yayınlanan bir incelemede yüzlerce bitki listelenmiştir.

115 sarımsak, Çin feneri, safran, rezene, meyan kökü, sassafras ve karahindiba (*Taraxacum officinale*) gibi idrar söktürücü özelliklere sahiptir.⁴ Sonuncusu, idrar söktürücü özelliğini veren yapraklarının şekli nedeniyle adını Fransızca 'dent de lion'dan (aslan dişi) alır - muhtemelen bu nedenle Fransızca'da yaygın olarak 'pissenlit', yani 'yatağa işemek' olarak adlandırılır.^{5,6} İdrar söktürücü özelliğinin potastan (potasyum karbonat, $K_2 CO_3$) kaynaklandığı düşünülmektedir.⁷

1919'dan 1960'lara kadar, tedavinin temel dayanağı

olarak kullanılan en etkili diüretikler merküriallerdi, ancak toksisiteleri nedeniyle artık kullanılmamaktadırlar.⁸

Bu dönemdeki diğer seçenekler üre, mannitol ve sükröz gibi ozmotik diüretikler, amonyum klorür gibi asitleştirici tuzlar, ksantin türevleri ve inotropik etkisine ek olarak diüretik etkisi de olan digoksin idi. 1937'de Southworth, antibiyotik sülfanilamid ile tedavi edilen hastaların sadece derin nefes almakla kalmadığını (hafif bir metabolik asidemi geliştirdiklerini), aynı zamanda artan sodyum ve su atılımı ile alkali bir idrar ürettiklerini fark etti.⁹ Sülfanilamidin bir karbonik anhidraz inhibitörü olduğu bulundu¹⁰ ve 1949 yılına gelindiğinde Schwartz¹¹ konjestif kalp yetmezliği hastalarını sülfanilamid ile başarılı bir şekilde tedavi etmişti. Schwartz'ın klinik

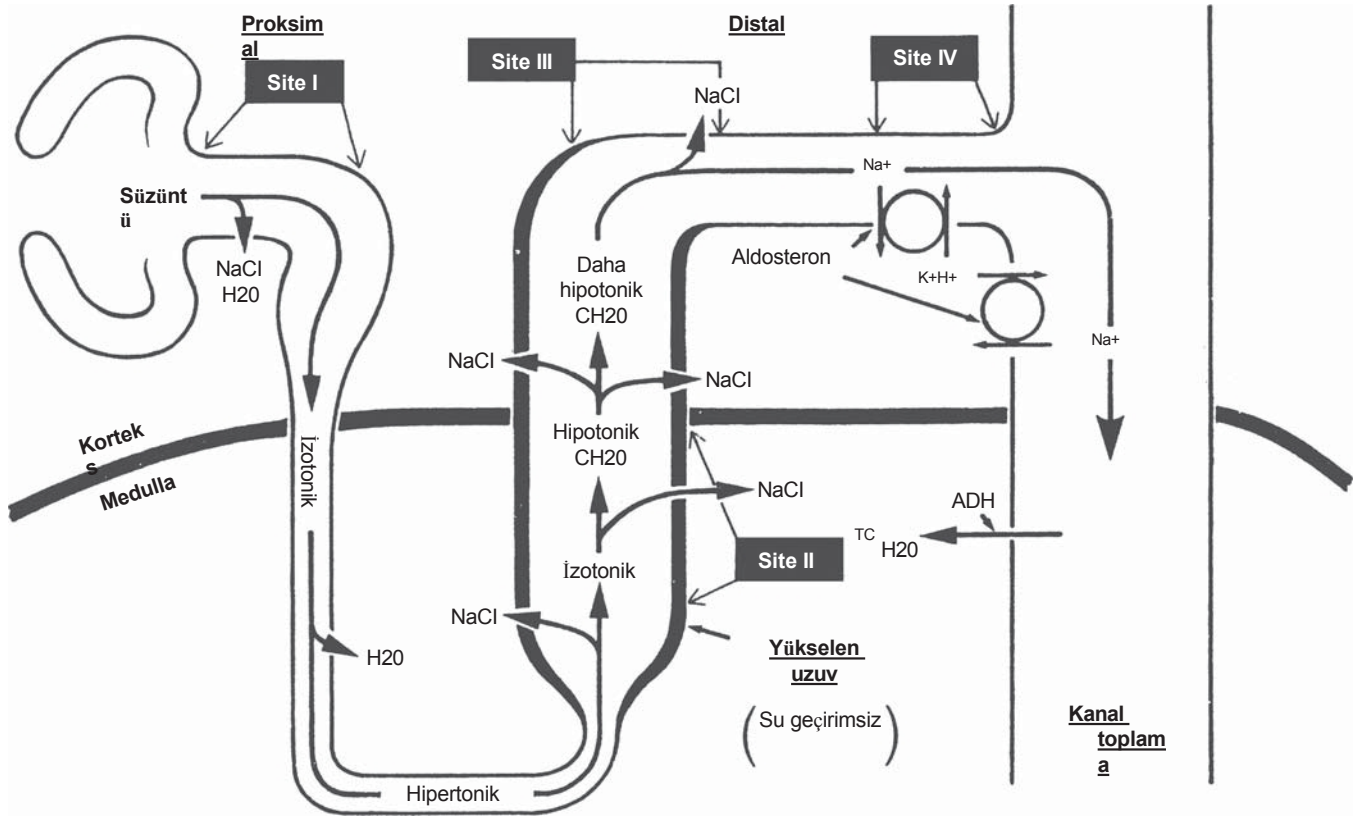
başarısını duyan Karl Beyer, bir dizi ilaç aramaya ve test etmeye başladı.

hayvanlar üzerinde sülfanilamid benzeri ajanlar.¹²

Sülfanilamidin aromatik amino grubu yerine bir karboks grubunun ikame edilmesi, aynı zamanda sodyum ve klorür atılımını artıran bir karbonik anhidraz inhibitörü olan karboksibenzen-sülfonamidi (CBS) üretmiştir. İlkine ikinci bir sülfamoil grubunun meta olarak eklenmesinin gücü artırdığı bulunmuş ve sübstitüe disülfamoilbenzen analoglarının araştırılması sonunda ilk tiyazid diüretik olan 6-kloro-2H-1,2,4-benzotiyadiazin-7-sülfonamid-1,1-dioksitin (klorotiyazid) keşfine yol açmıştır.^{13,14} Orijinal bileşiklerin benzotiyadiazin türevleri olması nedeniyle bu diüretik sınıfı

Annals of Clinical Biochemistry 2012: 1 - 13

Telif Hakkı 2012 Klinik Biyokimya Derneği tarafından



Şekil 1 Diüretik etkinin ana bölgelerini gösteren renal tübül diyagramı. Wolters Kluwer Pharma Solutions'ın izniyle Lant²⁶ adresinden alınmıştır.

tiyazid diüretikler. Daha sonra farmako-mantıksal olarak tiyazid diüretiklere benzeyen ancak tiyazid olmayan bileşikler ortaya çıktı ve çoğu metolazon gibi heterosiklik bileşikler olmak üzere 'tiyazid benzeri' diüretikler adını aldı (Şekil 2).

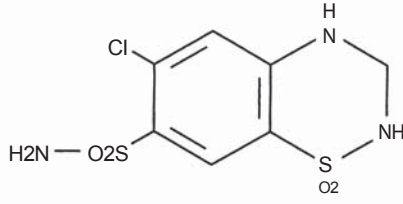
İngiliz Ulusal Formülerinde (BNF) şu anda Birleşik Krallık'ta kullanılabilen 15 ayrı diüretik listelenmektedir, ancak orijinali olan klorotiyazid bunların arasında yer almamaktadır, ancak türevleri olan hidroklortiyazid ve benzotiyazid kombinasyon preparatlarında yer almaktadır.⁸ Tiyazidler, loop diüretikleri (yüksek tavan diüretikleri olarak da bilinir), potasyum tutucu, ozmotik ve karbonik anhidraz inhibitörleri olmak üzere bilinen kategorilerde gruplandırılırlar (Tablo 1). Bu derlemede bunların her biri ve bazı çeşitli bileşikler (kafein, alkol ve su) ayrıntılı olarak ele alınmakta ve son olarak bazı heyecan verici yeni gelişmelerden bahsedilmektedir.

Böbreğin su homeostazındaki rolü

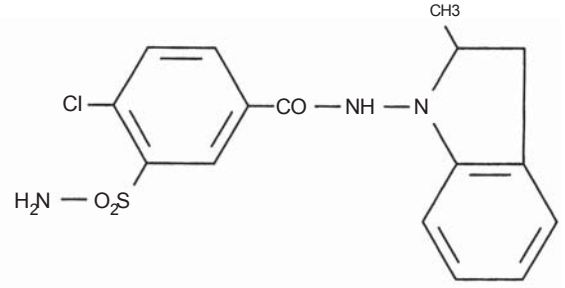
Filtrelenmiş suyun renal tübüler geri Emilimi ozmoz yoluyla gerçekleşir ve glomerüler filtrat esasen izo-ozmotik olduğundan, ozmotik bir gradyan oluşturmak için sodyum geri Emilimine bağlıdır.¹⁵ Glomerülde bir plazma ultrafiltratı oluştuktan sonra, tübüler sıvı proksimal konvolüt tübüle girer ve burada spesifik taşıyıcılar sodyum, klorür, bikarbonat, glukoz ve amino asitleri geri emer. Suyun yaklaşık %60'ı ve organik çözünür maddelerin çoğu da proksimal tübülde geri emilir.¹⁶ Dış tübülün iç ve dış şeritleri arasındaki sınırda

medulla, Henle halkasının ince inen kolu başlar. Henle halkasının kalın çıkan kolu lümeninden sodyum ve klorürü aktif olarak geri emer (filtrelenen sodyumun yaklaşık %35'i), ancak proksimal tübül ve inen kolun aksine su geçirmezdir.¹⁷ Kalın çıkan uzuvdaki sodyum klorür geri Emilimi tübüler sıvıyı etkili bir şekilde seyreltir, bu nedenle bu segment 'seyreltici segment' olarak adlandırılır. Henle halkası bu nedenle medüller interstisyumda hiperosmolarite gradyanı oluşturan bir karşı akım çarpanı görevi görür. Seyreltici segmentle birleşen distal kıvrımlı tübülde, filtre edilen sodyum klorürün yaklaşık %10'u yeniden emilir. Kalın çıkan uzuv gibi, membran da suya karşı nispeten geçirimsizdir, bu nedenle daha fazla tübüler sıvı seyrelmesi meydana gelir.¹⁸ İdrar bileşiminin son belirleyicisi, sodyum klorür geri Emiliminin %2-5'inin gerçekleştiği toplayıcı kanaldır. Daha da önemlisi, mineralokortikoidlerin, özellikle de aldosteroidlerin etkisini gösterdiği yer burasıdır. Sodyum, aldosteronun etkisi altında potasyum karşılığında geri emilir ve potasyum dengesindeki diüretik kaynaklı değişikliklerin neredeyse tamamı burada meydana gelir.

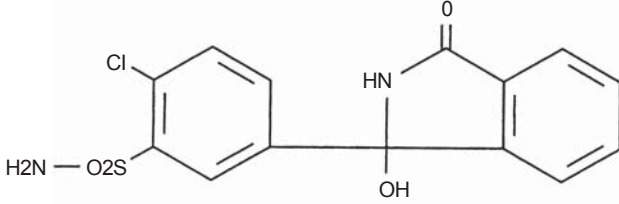
Su, arka hipofiz hormonu vazopressinin (antidiüretik hormon [ADH] olarak da bilinir, ancak tercih edilen terim vazopressindir) etkisiyle yeniden emilir ve renal pelvise giren son idrar, dış kortekste 50 mOsm/kg'dan iç medullada 1200 mOsm/kg'a kadar bir konsantrasyon gradyanı oluşturan karşı akım mekanizması ile seyreltilir veya konsantre edilir.^{19,20}



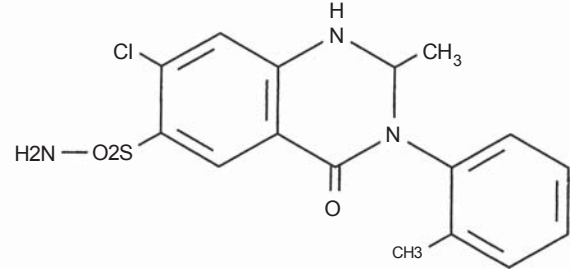
Hidroklorotiyazid



İndapamid



Klortalidon



Metolazon

Şekil 2 Bazı 'tiyazid benzeri' diüretiklerin yapıları

Taşıyıcılar

Diüretik etkinin anlaşılması için kesinlikle gerekli olan şey taşıyıcılar kavramıdır. Taşıma proteinine birden fazla madde bağlamak zorunda kalarak çalışan ve daha sonra bu maddelerin birlikte membran boyunca taşınmasını kolaylaştıranlara simport (veya simporter) denir. Eğer sadece tek bir madde taşıyorlarsa, bunlar uniportlardır,²¹ ve bir maddeyi diğeriyle değiştiren diğeri

antiportlardır. Arketipik antiport $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{-ATPaz}$ 'dır ve hücre içine taşıdığı her iki K^+ iyonu için üç Na^+ iyonunu hücre dışına taşır. Bu mekanizmaların aydınlatılmasıyla diüretiklerin yeni ve işlevsel bir sınıflandırması ortaya çıkmıştır.

Diüretikler nasıl çalışır?

Çoğu diüretik etkisini renal tübül sodyum geri Emilimini azaltarak gösterir, böylece lümenal-hücrel osmotik gradyanı azaltır, bu da su geri Emilimini sınırlar ve diürezle sonuçlanır. Spironolak- ton ve analogu dışında, inhibe ettikleri tüm taşıyıcılar tübülün lümenal yüzeyindedir, bu nedenle diüretik ajanların symport veya uniport taşıyıcıyı bloke etmek için gerçekten 'oraya ulaşması' gerekir.²² Bu, tübül sıvıya salgılanmaları ve faydalı olmak için yeterli konsantrasyonda hedeflerine ulaşmaları gerektiği anlamına gelir. Bu süreç kolaylaştırılmış difüzyonu ve hepsi asidik olan loop diüretikleri, tiyazidler ve karbonik anhidraz inhibi- tor asetazolamid durumunda proksimal tübüldeki organik asit yolu aracılığıyla tübül sıvıya salgılanmayı içerir. Organik bazlar olan amilorid ve triamteren, yine proksimal tübülde organik baz salgılama mekanizması yoluyla tübül lümene girer. Spironolakton ve

Diğer aldosteron antagonistleri sitozolik bir reseptör aracılığıyla etki eder ve bu nedenle hedef bölgelerine kan ve bazolateral membran yoluyla iletilir.

Diüretik çok yüksek oranda proteine bağlıysa (.96%), o zaman

Co-triamterzid

Tablo 1 Şu anda Birleşik Krallık'ta kullanım için ruhsatlı diüretikler

| Diüretik sınıfı | Örnekler |
|--|--|
| Tiyazidler ve ilgili | diüretiklerB endroflumethiazide Chlorthalidone Cyclopenthiazide Indapamide Metolazone Xipamide |
| Karbonik anhidraz inhibitörleri | Asetazolamid |
| Loop diüretikler | Furosemid Bumetanid Torasemid |
| Ozmotik diüretikler | Mannitol |
| Potasyum tutucu | di üretiklerAm ilorid Triamteren |
| Potasyum tutucu diüretikler ve aldosteron antagonistleri | Spironolakton Eplerenon |
| Diğer diüretiklerle birlikte potasyum tutucu diüretikler | Ko-amilozid Co-amilofuse |

glomerüler filtrasyon sınırlıdır. Hipoalbuminüride

bile, bir seferde karşıya geçmek için yeterli 'serbest' ilaç yoktur.

Diğer hususlar da geçerlidir ve bunlar

diüretik veya onu etkileyen hastalık ile birlikte ayrı ayrı incelenir.

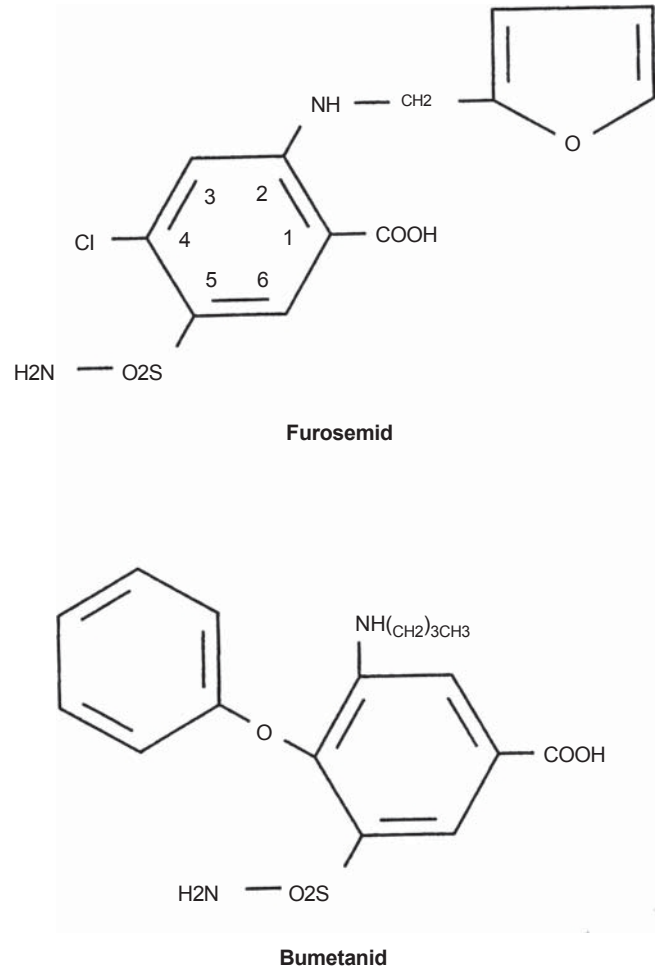
Loop diüretikler

Bu çeşitli kimyasal ajanlar grubunun (örneğin furosemid ve bumetanid) ortak bir özelliği vardır - hepsi iyonları tübüler lümeninden tübüler hücrelere aktaran Na^+ K^+ 2Cl^- semportunun inhibitörleridir.²³ Simport elektriksel olarak nötrdür ve dört bölge de dolu olduğunda aktive olur. Tübüler hücreye giren Na^+ bazolateral membranda bulunan Na^+ 2K^+ -ATPaz antiportu tarafından sistemik dolaşıma pompalanır.²⁴ Bunun etkisiyle, Na^+ 'ın lümeninden hücreye girmesi için çok uygun bir elektrokimyasal ortam oluşur çünkü hücre içindeki Na^+ konsantrasyonu düşük kalır. Ayrı bir bazolateral klorür kanalı (CLCN olarak adlandırılır) Cl^- için bazolateral bir çıkış kanalı sağlar². Luminal potasyumun mevcudiyeti Na^+ K^+ 2Cl^- semportunun aktivitesini sınırlar, böylece hücreye giren potasyum ROMK (renal dış medüller potasyum) kanalı tarafından geri dönüştürülür, bu kanal luminal membranda ATP'ye bağlı bir potasyum kanalıdır ve sadece kalın çıkan uzuvda potasyum geri dönüşümünde değil aynı zamanda nefronun kortikal toplayıcı kanallarında potasyum salgılanmasında da önemli bir rol oynar. Bazolateral membranın depolarizasyonu, interstisyel boşluğa kıyasla lümen pozitif olacak şekilde bir transepitelyal voltaj farkı (10 mV kadar) oluşturur. Asimetrik stokiyometri nedeniyle (2 K^+ başına 3 Na^+), bu voltaj katyonları (Na^+ , Ca^{2+} ve Mg^{2+}) interstisyel boşluğa doğru iter ve bu katyonların paraselüler parasellin-1 yoluyla geri emilimini sağlar. Bu bölge (Henle ilmeğinin çıkan kolu) neredeyse hiç yok-

çünkü proksimal tübülün aksine, suyun hareketini büyük ölçüde kolaylaştıran su kanallarına (akuaporinler, AQP'ler) sahip değildir. Bu nedenle, semportun eylemleri Na^+ ve Cl^- u uzaklaştırır² ancak suyu uzaklaştırmaz, tübüler sıvıyı etkili bir şekilde seyreltir, öyle ki filtrelenen sodyumun yaklaşık %25-35'i burada yeniden emilir.

Na^+ 2K^+ 2Cl^- simportu bloke edilirse, filtre edilen sodyumun yaklaşık %25'i geri emilmez ve aldosteron etkisi altında bir miktar Na^+ 'un geri alınacağı toplayıcı kanala sunulmak üzere tübüler sıvıda kalır - ancak K^+ değişimi pahasına kaybedilir. Bu semptomu müdahale etmenin diğer bir sonucu da kalsiyum ve magnezyumun geri emilmesini sağlayan voltaj farkını ortadan kaldırmaya da azaltmak olacaktır. Bu semportun bloke edilmesi önemli ölçüde natriürece, hiponatraemiye, muhtemelen bir miktar hipokalemiye, hipokalsemi ve hipomagne- saemiye yol açacaktır.²⁵

Furosemid ve bumetanid (Şekil 3) gibi loop diüretiklerin etki şekli Na^+ 2K^+ 2Cl^- semportunu (bölge II, Şekil 1) bloke etmektir ve bu ajanların sempor- terin transmembran alanı içinde yer alan Cl^- bağlayıcı bölgeyi bağladığı düşünülmektedir.²⁶ Loop diüretikleri olarak adlandırılmalarını etki alanlarına borçludurlar ve 'yüksek tavan' diüretikleri eşanlamını kazanmışlardır çünkü dozdaki pro- gresif artışa artan bir diürez (aslında natriürez çünkü hem su hem



Şekil 3 Bazı 'loop diüretiklerin' yapıları

çözünen madde [NaCl] kaybedilir) - etkilerinin yüksek bir tavanı vardır. Nefronun en fazla sodyum geri emilim kapasitesine sahip bölgesini bloke ettiklerinden, en güçlü ve etkili natriüretik bileşiklerdir ve bu nedenle üçüncü bir isim daha almışlardır - 'yüksek etkili' diüretikler.

Bu isimler, kozmo- politan kimya geçmişinden geldikleri gerçeğini yalanlamaktadır. Furosemid gibi bazıları sülfonamid türevleridir, biri bir sülfonilüre (torasemid) ve diğeri artık yaygın olarak kullanılmayan bir fe- noksiasetik asit türevi olan etakrinik asittir. Bu ilaç, bulantı ve ototoksiste gibi belirgin yan etkilere sahip olduğu için gözden düşmüştür, ancak diğerlerinden farklı olarak ürikozüriktir. Ototoksiste, loop diüretiklerin genellikle doza bağlı genel bir özelliğidir. İç kulakta, aynı inhibitörler tarafından bloke edilen Na^+ 2K^+ 2Cl^- semportunun bir parçası olan klorür kanalı ile neredeyse aynı olan bir klorür kanalı taşıyıcısı mevcuttur.

Bu arada, NKCC2 olarak adlandırılan Na^+ 2K^+ 2Cl^- ko-transporter genindeki mutasyonlar, Bartter's syn- drome olarak adlandırılan bir bozukluğun klasik formuna (varyantları vardır) neden olur;²⁷ klinik özellikleri, loop diüretik kullanan bir hastada görülenlere benzer şekilde hipokalemi, hiperkalsiüri ve metabolik alkalozdur.

Tiyazidler ve ilgili diüretikler

Diüretiklerin diğer ana grubu daha önce bahsedilen tiyazid grubudur ve bu tanımlama gerçek benzotiyazid olmayan ancak aynı farmakolojik etkiye sahip heterosiklik varyantlar (örneğin metolazon) olan tiyazid benzeri diüretikleri (Şekil 2) içerir. Etki yerleri Henle'nin çıkan halkasının kor- tikal kısmı ve distal kıvrımlı tübüldür (bölge III, Şekil 1) ve burada bulunan elektro- nötr $\text{Na } 2\text{Cl}^{+2}$ semportunu inhibe ederek sodyum ve klorür geri emilimini engellerler. Sadece orta derecede natriüretik olarak etki edebilirler, loop diüretiklerden belirgin şekilde daha az etkilidirler, çünkü maksimum dozlarda bile tübüler sıvıda bulunan filtrelenmiş sodyumun en fazla %3 - 5'ini inhibe edebilirler. Tiyazidlerin $\text{Na } 2\text{Cl}^{+2}$ semporterini kloride bağlanma bölgesine rekabetçi bir şekilde bağlanarak inhibe ettiğine inanılmaktadır.²⁸

Na^+ - Cl^- ortak taşıyıcısı enerjisini, tübüler hücrede düşük sodyum konsantrasyonunu koruyan bazolateral (kan tarafı) membrandaki $\text{Na } 2\text{K}^{++}$ -ATPaz antiportundan alır, böylece $\text{Na } 2\text{K}^{++} 2\text{Cl}^-$ ortak taşıyıcısındaki duruma benzer şekilde (ancak K^+ geri dönüşümü olmadan) lümeninden Na^+ geri emilimi için uygun bir elektrokimyasal gradyan vardır. Sodyumun $\text{Na } 2\text{Cl}^{+2}$ ortak taşıyıcı üzerindeki bağlanma bölgesine bağlanması, Cl^- için ortak taşıyıcı üzerindeki bölgesine bir afi- nite artışıyla sonuçlanır. Na^+ ve Cl^- bağlandıktan sonra, ortak taşıyıcı hem Na^+ hem de Cl^- 'u luminal membran boyunca transfer eden konformasyonel bir yüke maruz kalır.

Tübüler lümeninden hücreye sodyum girişine öncelikle $\text{Na } 2\text{Cl}^{+2}$ simporter aracılık etse de, $\text{Na } 2\text{H}^{++}$ ve $\text{Cl } 2\text{HCO}_2^{2-}$ paralel eşanjörleri gibi başka bir mekanizma da söz konusudur. Paralel değiştiricilerde dinamikler farklıdır; hücre içi su ve CO_2 birleşerek H^+ + HCO_2^- iyonlarını oluşturur. H_2O ve HCO_2^- iyonları daha sonra sırasıyla Na^+ ve Cl^- karşılığında lümene salgılanır. Salgılanan H^+ ve HCO_2^- iyonları lümen içinde birleşerek su ve CO_2 oluşturur ve bunlar hücreye tekrar girerek NaCl geri emilimini teşvik etmek için döngüyü tekrarlar.

Bazı eski tiyazidler (klorotiyazidler ancak bendroflumethiazid değil) proksimal tübülde sodyum taşınmasını da hafifçe bozabilir; karbonik anhidraz inhibitörü aktivitesine sahip sülfonamid ajanlardan gelişim geçmişleri hatırlandığında şaşırtıcı değildir. Bunun diürez üzerinde belirgin bir etkisi yoktur, çünkü proksimal tübülden çıkan herhangi bir fazla sıvı daha sonra Henle halkasında (ince uzuv) geri alınır. Tiyazidler ayrıca distal kıvrımlı tübülde sodyum için potasyum ve hidrojen iyonu değişimini artırarak potasyum ve hidrojen iyonlarının atılımının artmasına neden olabilir. Bu nedenle, $\text{Na } 2\text{Cl}^{+2}$ semporterindeki mutasyonların Gitelman sendromu adı verilen bir tür kalıtsal hipokalemik alkalozu yol açması şaşırtıcı değildir.

Distal kıvrımlı tüp aynı zamanda sodyum taşınmasından bağımsız bir etkinin de ana bölgesidir - aktif kalsiyum geri emilimi.²⁹ Tiyazidler, bu segmentte sodyum geri emilimini inhibe etmenin yanı sıra, kalsiyum geri emilimini de artırır; kendi operasyonel segmentlerinde loop diüretiklerinin tam tersidir. Bu etki çok etkili olabilir

Hiperkalsiüriden kaynaklanan tekrarlayan nefrolitiazis hastalarında yararlıdır, ancak tiyazidler nadiren de olsa gerçekten hiperkalsemiye neden olurken, özellikle hiperparatiroidizm, malignite veya sarkoidoz gibi diğer nedenlere bağlı hiperkalsemiyi ortaya çıkarabileceğinden dikkatli olunmalıdır.²³

Potasyum tutucu diüretikler

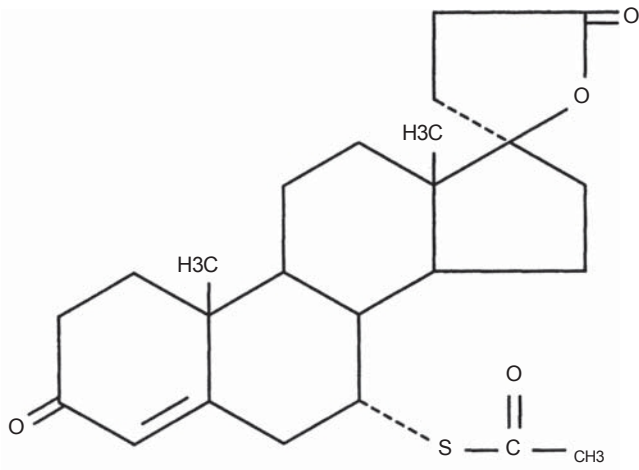
Bir sonraki nefron segmenti olan geç distal tübül ve toplayıcı kanalda, eskiden 'amilorid inhibe edilebilir sodyum kanalı' olarak adlandırılan bir iyon kanalı olan başka bir tür sodyum taşıma mekanizması daha vardır ve bu ismin kendisi de ilgili diüretik türü hakkında bir ipucu verir. Artık epitelyal sodyum kanalları (ENaC 'ler) olarak anılmaktadırlar³⁰ ve luminal membrandaki ana hücrelerde bulunurlar. Aldosterona duyarlıdırlar ve amilorid ve triamteren tarafından doğrudan, spir- onolakton ve eplerenon tarafından ise dolaylı olarak inhibe edilirler. Bu dördü birlikte potasyum tutucu diüretikler olarak bilinir.

Ana hücreler sadece ENaC 'lere değil aynı zamanda ROMK ve su kanallarına (AQP2) da sahiptir. Diğer bir hücre türü olan A tipi interkalated hücreler, lümene proton (H^+) salgılanmasının birincil bölgeleridir, tübüler asidifikasyon bir proton pompası (luminal H^+ -ATPaz) tarafından yönlendirilir. İyon kanalları (ENaCs ve ROMKs) anyonları dışlar, bu nedenle Na^+ veya K^+ geçişi membran boyunca net bir yük hareketine yol açar.

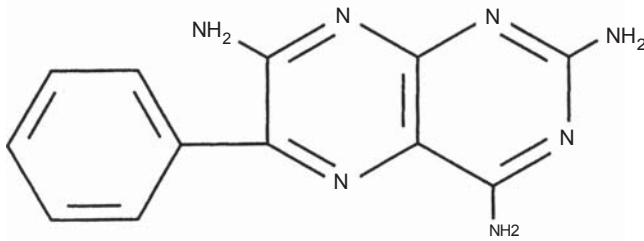
Na^+ hücreye bazolateral olarak yerleşmiş Na^+ - K^+ - ATPaz antiportu tarafından oluşturulan uygun elektrokimyasal gradyandan girer. Bu nedenle Na^+ girişi için itici güç K^+ için çıkış gücünden önemli ölçüde daha fazladır ve sonuçta yaklaşık 10-50 mV'luk bir lümen negatif transe- pitelyal voltaj farkı oluşur. ROMK kanalları aracılığıyla lümene girmek için K^+ için itici güç sağlayan bu voltajdır. Proton pompası aracılığıyla lümene H^+ salgılanmasını (kısmen) etkileyen de epitel boyunca bu voltaj farkıdır. Böylece hem K^+ hem de H^+ lümene girebilir.

Bu nedenle, toplayıcı kanala gelen sodyum miktarı ile bunun sonucunda idrarda bırakılması gereken potasyum salgılanması arasında son derece önemli bir ilişki vardır. Toplayıcı kanaldan yukarı doğru etki eden herhangi bir diüretik (loop diüretik, tiyazid veya karbonik anhidraz inhibitörü), toplayıcı kanala sodyum iletiminin artmasına (loop en fazla, tiyazid orta derecede, karbonik anhidraz en az) neden olacaktır. Eğer klorür kadar kolay geri emilemeyen bir anyonla birlikte gelirse (örneğin HCO_2^-), o zaman ortaya çıkan lümen negatif potansiyeli daha büyük olacak ve sonuç olarak daha fazla K^+ salgılanacaktır. Bu mekanizmaya renin- anjiyotensin- aldosteron sisteminin hacim azalması aktivasyonundan kaynaklanan artmış aldosteron salgısını da eklediğimizde, diüretik kaynaklı potasyum kaybının neredeyse tamamı için bir açıklamamız olur ve bu da hipokalemi ve buna bağlı metabolik alkalozu yol açar. Tersine, bu nefron segmentinde sodyum geri emiliminin engellenmesi kaçınılmaz olarak hiperkalemi ve metabolik asidozla sonuçlanacaktır; bunlar K^+ ve H^+ atılımında birlikte görülen azalmaların ürünleridir.²⁹

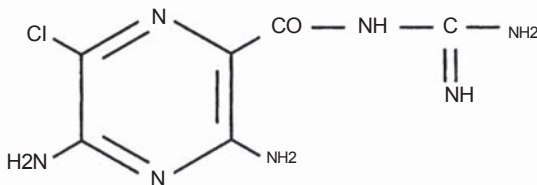
Bir pirazinoilguanidin türevi olan amilorid²³ ve bir pteridin olan triamteren (Şekil 4), açık ENaC'lerin sayısını azaltmak için IV bölgesinde (Şekil 1) etki gösterir. Bir 17-spirolakton olan spironolakton (Şekil 4), aldosteron rekabetçi antagonisti olan sentetik bir steroiddir. Eplerenon, spironolaktonun aldosteron reseptör seçiciliği geliştirilmiş bir ana- logudur. Spironolaktonun steroid yapısı, diğer 'steroid' etkilerinin yanı sıra jinekoma ve hirsutizme neden olma potansiyeline sahip olduğu anlamına gelir. Aldosteron reseptörü sitozoliktir ve steroid hormonlar, retinoidler, D vitamini ve tiroid hormonları için reseptörlerden oluşan bir süper ailenin üyesidir. Epitelyal toplayıcı kanal hücreleri yüksek aldosteron afinitesine sahip mineralokortikoid reseptörleri içerir. Çok



Spironolakton



Triamterene



Amilorid

Daha da önemlisi, diüretik açıdan, aldosteron bazolateral membran yoluyla kandan reseptörüne ulaşır ve hormona duyarlı elementlere (DNA bölümleri) bağlanır. Kompleks çekirdeğe ulaşır ve aldosteronla indüklenen proteinlerin (AIPS) üretimini modüle eder ve bunların 'sessiz' ENaC'leri aktive ettiğine inanılır.²³

Spironolaktonun aldosteron üzerindeki etkisi onu bir aldosteron antagonisti olarak sınıflandırır. Potasyum tutucu diüretikler gerçekten de çok zayıf natriüretiklerdir, filtrelenen sodyumun maksimum %1 - 2'sini atabilirler.²⁹ Aldosteron antagonistlerinin diğer klinik ortamlarda bazı özel kullanımları olmasına rağmen, ana kullanımları potasyum kaybını en aza indirmek için bir loop veya tiazid diüretik ile kombinasyon halindedir.

Genel olarak diüretik olarak kabul edilmese de, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri, böbrekte anjiyotensin II'nin etkilerini bloke ederek ve aldosteron salgısını azaltarak sodyum ve suyun renal atılımını teşvik eder.

ENaC'ler üç farklı gen tarafından kodlanan üç alt birimden oluşur.³⁰ *A alt* birimi Na⁺ taşıırken, *b* ve *g alt* birimleri *a alt* birimi tarafından Na⁺ taşınmasını artırır. *B alt* birimindeki (ve daha az yaygın olarak *g alt* birimindeki) mutasyonlar bunların 'aktive olmasına' ve işlevsel hale gelmesine neden olarak oto-mal dominant bir bozukluk olan Liddle sendromunda sodyum retansiyonuna ve hipertansiyona yol açar.³¹

Karbonik anhidraz inhibitörleri

Bakteriyostatik ajanlar olan sülfonamidlerin kullanımı, hiperkloremik metabolik asidemi ile alkali diüzeze neden olduklarının fark edilmesine yol açmıştır. Çok sayıda sülfonamid sentezlenmiş ve karbonik anhidraz inhibisyonu açısından test edilmiştir ve şu anda klinik kullanımda sadece bir tanesi mevcuttur - asetazolamid.

Böbrekte karbonik anhidrazın keşfi 1941 yılında Davenport ve Wilhelmi tarafından yapılmıştır ve Artık proksimal tübülün luminal ve bazolateral membranlarında büyük miktarlarda bulunan, ya tip IV enzim olarak bir gliko-fosfatidilinositol çapasıyla (kemik alkalın fosfatazına benzer) membrana sabitlenmiş ya da tip II enzim olarak sitoplazmada serbest halde bulunan bir çinko metalloenzim olduğu bilinmektedir.³² Su ve CO₂ arasındaki reaksiyon yavaş bir süreçtir, ancak karbonik anhidrazın etkisi altında birkaç bin kat hızlanır.

Asetazolamid, proksimal tübülde (Şekil 1'deki I bölgesi) karbonik anhidrazı ($H_2O + CO_2 \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$) rekabetçi olmayan bir şekilde inhibe ederek, Na 2H⁺ değiştiricisi için H⁺ kullanılabilirliğini azaltır, böylece sadece Na⁺ geri emilimi azalmaz, ancak luminal HCO₃⁻'nin nötralizasyonunda bozulma² ve Cl⁻ reabsorpsiyonunda artış meydana gelir, bu da alkali diürez ve hiperkloremik (normal anyon açığı) asit aemi gelişmesine neden olur.³³ Kısmen proksimal tübülün çıkan tübül sıvı nefronun ilerleyen kısımlarında geri alındığından, kısmen de gelişen metabolik asidemi diüretik etkiyi kendiliğinden engellediğinden, üretilen diürez minimaldir. Asetazolamid oral veya intravenöz olarak verilebilir ve etkisi yaklaşık 12 saat sürer, çünkü tolerans metabolik asideminin solunum yoluyla telafisi ile

.....

Asetazolamid, göz içi basıncını düşürerek glokom tedavisinde kullanım alanı bulur çünkü aköz hümör bikarbonat bakımından zengindir (siliyer süreçlerde karbonik anhidraz) ve asetazolamid bunun üretimini engeller. İdrarı alkalileştirerek ürik asit ve sistin gibi zayıf asitlerin atılmasına yardımcı olur ve en önemlisi metabolik alkalozu olan ödemli hastaları tedavi etmek için kullanılabilir, idrarla bikarbonat atılımı asit-baz dengesini yeniden sağlama eğilimindedir. Ayrıca ailesel periyodik paraliziye tedavi etmek ve irtifa hastalığı durumunda ventilasyonu artırmak için de kullanılmıştır. Ailesel periyodik paralizde, serum potasyumunda hücrelerdeki sodyum ile değişimi nedeniyle ani bir düşüş olur, bu etki asetazolamid tarafından oluşturulan serumdaki H^+ artışıyla karşılanır ve potasyum iyonları yerine sodyum iyonlarının H^+ ile değişimine izin verir. Yan etkiler azdır: kemik iliği baskılanması, alerjik reaksiyonlar (döküntüler) ve interstiyel nefrit başlıcalarıdır.³⁴

Ozmotik diüretikler

Üre, izosorbid, gliserin ve mannitol geçmişte kullanılmıştır.³⁵ Mannitol şu anda klinik kullanımda olan tek ilaçtır ve BNF'de intravenöz kullanım için %10 veya %20'lik solüsyon olarak yer almaktadır. Mannitol, glomerül tarafından süzülen ve nefron tarafından geri emilmeyen bir polialkoldür. Bu nedenle tübüler sıvı ozmolalitesini artırarak su geri emilimini azaltır.³⁶ Mannitol de dahil olmak üzere tüm ozmotik diüretikler etkilerini AQP su kanallarına sahip nefron bölgelerinde gösterirler. Mannitol, her ikisi de AQP1 kanallarının bulunduğu proksimal tübülde ve Henle halkasının ince inen uzvunda etki gösterir.

Intravenöz uygulama suyun intraselülerden ekstraselüler kompartmana geçmesine neden olarak plazma ve dolayısıyla tübüler sıvı ozmolalitesini yükseltir.³⁶ Tübüler hücreler ve lümen arasındaki düşük ozmolalite gradyanı su geri emilimini bozarak su diürezine ve hipernatraemiye neden olur.³⁷ Diğer diüretiklerin aksine mannitol natriürezden ziyade su diürezine neden olur; su kaybı sodyum ve potasyumdan daha fazladır. Ancak böbrek yetmezliği olan hastalarda mannitol tutulabilir ve su hücreleri terk edip oluşan ozmotik gradyan tarafından çekilerek dilüsyonel hiponatra- miye neden olduğunda plazma ozmolalitesini önemli ölçüde artırabilir; hekimin bunun farkında olması ve hiponatra- miyi değil hiperosmolaliteyi tedavi etmesi gerekir.³⁸

Mannitolün en yaygın kullanım alanlarından biri, kafa içi basıncını düşürmek amacıyla beyin hacmini ve beyin omurilik sıvısı üretimini azaltmak için kısa süreli kullanımıdır.³⁹ Ezilme yaralanmalarının ardından veya kalp ve büyük damar cerrahisi sonrasında, akut böbrek yetmezliğine zemin hazırlayan akut tübüler nekroza eşlik eden glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) akut düşüşü en aza indirmek amacıyla kullanılabilir.

Çeşitli diüretikler

Hem etanol hem de su, daha önce verilen geniş tanım kullanılarak diüretik olarak sayılabilir. Arka hipofiz hormonu vazopressinin (ADH) ana işlevi suyun korunmasıdır, bu nedenle vazopressin inhibe edilirse veya

salgılanması inhibe edilirse diürez meydana gelir. Hem etanol hem de su vazopressin salgısının inhibitörleridir ve bu nedenle diüretik olarak işlev görürler. Vazopressin ya bir V_1 ya da bir V_2 reseptörüne etki eder ve ikincisi üzerindeki etki, Henle halkasının kalın çıkan uzvunda $Na^{2K^{++}} 22Cl^2$ semporterinin hızlı aktivasyonu ve prefabrike AQP2 su kanallarının toplayıcı kanalın ana hücrelerinin apikal membranına hızlı bir şekilde yerleştirilmesi ile sonuçlanır.

Hem teofilin hem de kafein metilksantinlerdir, kafein 1,3,7-trimetilksantin'dir. Glomerülün affer- ent arteriyolar yatağında düz kas gevşemesi ve muhtemelen proksimal tübülde tuz geri emilimini inhibe eden doğrudan bir etki ile GFR'de artışa neden olurlar.⁴⁰

Diüretiklerin klinik kullanımları

Hangi diüretik, hangi hasta için ve neden

Diüretikler ödemin olduğu ve olmadığı durumlarda kullanılır. Ödemin patogenezinin ayrıntılı bir açıklaması burada uygun değildir, ancak Morrison'un ki övgüye değer bir özetir.⁴¹ Ödem kalp yetmezliğinde, böbrek yetmezliğinde, nefrotik sendromda ve hepatik sirozda asitle birlikte görülür. Ödematöz olmayan durumlar arasında hipertansiyon, nefrolitiazis, hiperkalsemi ve diabetes insipidus yer alır. Her biri için diüretik seçimi, hastadaki faktörlerin kombinasyonuna (kalp yetmezliği olan bir hastada kronik böbrek hastalığı da olabilir), etkinliğe, etkinin başlama hızına, metabolizmaya ve dikkate alınan ajanın yan etkilerine bağlıdır.

Şekil 2 ve 3'e yapılan atıfların da gösterdiği gibi, kimyasal gruplandırmaya bir rehber olarak güvenilemez (oral hipoglisemik ajanlarda olduğu gibi). Birbirinden tamamen farklı renal farmakolojilere sahip üç grup sülfonamid içeren diüretik vardır. Karbonik anhidraz inhibitörü asetazolamid, benzo- tiyadiazinler ve sülfamoil benzoatlar. Bunların prototipi furosemiddir (1964 yılında keşfedilmiştir) ve kimyasal olarak 4-kloro-N-furfuril-5-sülfamoil antranilik asittir. Şekil 3'e bakıldığında, furosemiddeki benzen halkasının 4-kloro-5-sülfamoil substitüsyonunun bir tiyazidi yansıttığı görülür, ancak 2. pozisyonunda bir furfuril substitüsyonu ile monosiklik sistemin varlığı, bir tiyazidin değil, bir loop diüretiğinin 'yüksek tavan' aktivitesini verir.

Pozisyon 3'te bir butilamino sübstitüsyonu ile pozisyon 4'te bir fenoksi grubunun eklenmesi, ağırlık bazında furosemidden 40 kat daha güçlü olan ve emilimi %100'e yaklaşan (%80 - %100) bir ajan olan bumeta- nidi üretmiştir. Ortalama olarak, emilen furosemid miktarı %50'dir, ancak bu %10 ila %100 arasında değişir, bu da bireysel bir hastada ne kadar furosemid emileceğini tahmin etmeyi zorlaştırır. Bir doz furosemidin yaklaşık %50'si değişmeden idrarla atılır, diğer %50'si böbrekte glukuronik aside konjuge edilir. Bu nedenle, böbrek yetmezliği olan hastalarda, furosemidin yarı ömrü, idrarla atılımda ve ayrıca böbrek konjugasyonunda azalma ile uzar.

Bumetanid ve torasemid çoğunlukla hepatik olarak metabolize edilir (sırasıyla %50 ve %80), bu nedenle renal

yetmezliğinde yarı ömürleri çok az değişir. Tersine, karaciğer hastalığında, her iki ilacın da yarı ömürleri uzayacak ve tübüler sıvıya daha fazla ilaç ulaşacak, böylece etki gücü artacaktır.

Bumetanidin kaliüretik gücü ağırlık bazında furosemidinkinden 20 kat daha fazladır ve bu nedenle daha 'potasyum tutucu' olduğu iddia edilmektedir. Ayrıca glukoz toleransını bozabileceği ve ürat retansiyonuna yol açabileceğine dair bazı kanıtlar da mevcuttur.

Artık, bir sınıflandırma kategorisindeki tüm diüretiklerin mutlaka çok benzer olmadığı ve farklılıkların çeşitli kimyalarıyla ilgili olduğu anlaşılmaktadır.

Diüretikler hipertansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılır, ancak etkinlikleri her zaman diüretik etkileriyle ilişkili değildir. Örneğin, tiyazidler⁴² hipertansiyonda zaman içinde periferik vasküler direnci düşürerek etki gösterir⁴³ ve bu nedenle bu durumda tercih edilen seçenek olma eğilimindedirler. Hafif ödeme ilişkili hafif konjestif kalp yetmezliği olan hastalar da tiyazidler için uygun adaylardır, ancak ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda loop diüretiklerinin emilim hızı daha yavaş olmasına rağmen çoğu loop diüretiğine ihtiyaç duyacaktır. Maksimum yanıt dozdan dört saat veya daha uzun bir süre sonra ortaya çıkmayacaktır.⁴⁴

Diüretiklerin kullanımı risklerden yoksun değildir, birçok yan etki iyi bilinmektedir; ancak bazıları daha az bilinmektedir. Bendroflumethiazide'in kalsiyum retansiyonuna neden olduğu bilinmektedir, bu nedenle bendroflumethia- zide D vitamini veya kalsiyum takviyeleri ile birlikte reçete edildiğinde dikkatli olunmalıdır ve genellikle kalsiyum veya D vitamini takviyesi dozunun %50 oranında azaltılması önerilir.

Distal sodyum geri emiliminin inhibisyonu, proksimal tübüler geri emilimde bir miktar telafi edici artışa yol açabilir. Bu durum lityum tedavisi alan hastalarda önemlidir çünkü lityum nefronun bu bölgesinde sodyum ile aynı geri emilim yolunu paylaşır. Bu nedenle, distal etkili diüretikler (tiyazidler ve spironolakton gibi) lityumun proksimal tübüler geri emilimini ve toksisite riskini uyarır.⁴⁵ Furosemid bu tür artmış geri emilim ile ilişkili görünmemektedir. Benzer şekilde, furosemid idrarla kalsiyum atılımını artırdığı için hiperkalsemi tedavisinde kullanılabilirken, tiyazidler idrarla kalsiyum tutulmasına ve dolayısıyla hiperkalsemiye neden olabilir.

Diüretiklerin hipertansiyon tedavisinde kullanılmaya başlanmasından bu yana geçen yıllar içinde, başlangıçta kullanılan daha düşük dozların iyi kan basıncı kontrolü sağlamada etkili olabileceği ve sonuç olarak daha az yan etki yaratabileceği fark edilmiştir.⁴⁶ Örneğin, bendroflumethiazide şu dozda kullanılmaktadır

2,5 mg/gün, daha önce kullanılan 5 mg'lık doz daha iyi kan basıncı kontrolü sağlamamakta ve glukoz toleransının azalmasına ve hiperlipidemiye, özellikle de hipertrigliseridemiye katkıda bulunmaktadır. Tiyazidler yerleşik diyabetik hastalarda diyabeti kötüleştirebileceği uzun zamandır kabul edilmektedir, ancak daha önce glikoz toleransı olan hastalarda glikoz intoleransını tetiklemedeki rolleri, 1982'de Murphy ve arkadaşları⁴⁷ *Lancet*'te bulgularını yayınlarak tiyazidin kesilmesinin (14 yıllık tedaviden sonra) glikoz toleransını iyileştirdiğini gösterene kadar tartışmalı kalmıştır.

Hipertansiyon geleneksel olarak sistemik hipertansiyon

olarak düşünülür, ancak diüretikler, özellikle karbonik anhidraz inhibitörü asetazolamid, hipertansiyonu tedavi etmek için kullanılır.

Nadir..görülen..bir..form..olan..idiyopatik..intrakraniyal..hipertansiyon.⁴⁸ Bu genellikle intrakraniyal hipertansiyon semptom ve bulguları ile karakterize kronik bir durumdur (beyin omurilik sıvısının normal olduğu ve görüntüleme ile herhangi bir nedenin tespit edilemediği), ancak papilloe- dema nedeniyle görme kaybı olabilir; depresyon ve tedavisi zor baş ağrıları yaygındır. Her 100.000 obez kadından yaklaşık 20'sinde görüldüğü söylenmektedir ve asetazolamid kullanımının gerekçesinin serebrospinal sıvı oluşumunu azaltmak olduğu düşünülmektedir.⁴⁹ Asetazolamidin rolünü ele alan randomize plasebo kontrollü bir çalışma şu anda ABD'de yürütülmektedir.⁴⁸ Karbonik anhidraz sadece proksimal tübülde değil aynı zamanda merkezi sinir sisteminde de bulunur ve yaygın yan etkileri hiperkloroemik metabolik asidoz (normal bir anyon açığı ile) ve nefro-litiazistir, muhtemelen metabolik asidoz düşük bir idrar sitratı üretir ve bu nedenle kalsiyum daha az çözünür bir formdadır. Asetazolamid periyodik paralizide de kullanım alanı bulmaktadır; serum hidrojen iyonu konsantrasyonunda asetazolamid tarafından oluşturulan artış, sodyumun değişebileceği potasyuma alternatif bir katyon sunmaktadır.⁵⁰ BNF, Birleşik Krallık'ta şu anda mevcut olan diüretiklerin ruhsatlı endikasyonları, kontrendikasyonları ve yan etkilerinin yanı sıra önerilen dozlarını da listelemektedir. Bunlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

İndipamid, ksipamid ve metolazon yapısal olarak furosemid ile ilişkilidir, ancak sınıf olarak tiyazid diüretiklerdir ve sonuç olarak etkileri diğer tiyazid diüretiklerden farklıdır.

Örneğin indapamid, çok düşük dozlarda çok az diüretik etkiye sahiptir ve zayıf bir diüretiktir, ancak vasküler tonusu azaltır ve kan basıncını etkili bir şekilde düşürür.⁵¹ Potasyum, glukoz, lipoproteinler ve önemli ölçüde üratın serum konsantrasyonları üzerinde belirgin bir etkisi vardır.

Xipamide⁵² kimyasal olarak salisilik asit ile ilişkilidir ve furosemide benzer güçlü bir diüretik etkiye sahip olmasına rağmen, etki başlangıcı (yaklaşık 1 saat) ve etki süresi (genellikle 12 saatten fazla) daha çok orta etkili bir tiazid olan hidro-klorthiazide benzer. Uzun etki süresi yaşlı hastalar için sorun yaratabilir ve serum potasyum konsantrasyonları

2,2 mmol/L uzun süreli kullanımında karşılaşılmıştır. Bu nedenle düzenli serum potasyum ölçümleri gereklidir.

Metolazon, kinazolin sülfonamidlerin kimyasal sınıfına aittir ve oral uygulamadan sonraki bir saat içinde diürezi başlatabilir.⁵³ Böbrek yetmezliği olan hastalarda etkili bir diürez oluşturabilir ve 'furosemid direnci' ile karşılaşıldığında furosemid ile kombinasyon halinde kullanılmıştır. Bu nedenle BNF'de "furosemid ile birlikte uygulandığında da derin diürez (hastayı dikkatle izleyin)" ifadesi yer almaktadır.⁸

Torasemid, furosemidden yaklaşık olarak iki kat daha güçlü olması ve günde bir kez dozu kolaylaştıran biraz daha uzun bir etki süresine sahip olması bakımından farklıdır. Bu, furosemid ile zaman zaman karşılaşılan paradoksal antidiürezi etkili bir şekilde ortadan kaldırır.

Ayrıca, potasyum ve kalsiyum atılımı üzerindeki etkisi daha az belirgindir.⁵⁴ BNF'de asetazolamid için alışılmadık (ve lisanssız) bir uygulama da yer almaktadır - dağ hastalığına karşı profilaksi (her ne kadar dağ hastalığına karşı bir ilaç olmadığını vurgulasa da).

aklimatizasyonun yerine geçer).⁸ Yüksek irtifa dağ hastalığı 3000 m'nin üzerinde görülür ve tırmanış çok hızlıysa daha olasıdır. Semptomların nedeni hipoksidir. Oksijen geriliminin azalmasına verilen normal yanıt hiperventilasyondur, ancak alkaloz geliştikçe bu inhibe olur. Asetazolamid ile indüklenen metabolik asidoz, arteriyel oksijen saturasyonunun korunmasına yardımcı olan solunum dürtüsünü artırır. Bu durum özellikle geceleri, yani (istenmeyen) apne ataklarının meydana geldiği zamanlarda önemlidir. Özellikle, hoş olmayan (ve tehlikeli) semptomlar sadece halsizlik ve bulantıyı değil, aynı zamanda ser- ebral ve pulmoner ödemi de içerir.⁵⁰

Periferik ödem ve nefes darlığı ile sonuçlanan sıvı retansiyonu, genellikle kronik kalp yetmezliği olarak adlandırılan kon- gestif kalp yetmezliğinin ilerleyen aşamalarının temel özellikleridir. Diüretikler bu durumun tedavisinde önemli bir rol oynar. Periferik (ayak bileği) ödemi, nefrotik sendromda görüldüğü gibi (daha sonra tartışılacaktır) her zaman kronik kalp yetmezliği ile ilişkili değildir.

Kalp yetersizliği terimi, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna bağlı kalp yetersizliği olmak üzere iki ayrı ancak ilişkili durumu kapsamaktadır. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğini korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinden ayırt etmek çok önemlidir çünkü tedaviye ilişkin yüksek kaliteli kanıtların çoğu düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalar içindir.⁵⁵ Kalp yetmezliği Birleşik Krallık'ta yaklaşık 900.000 kişiyi etkilemektedir ve iskemik kalp hastalığı (kalp yetmezliğinin başlıca nedeni) ve giderek yaşlanan nüfus için prognoz iyileşmeye devam ettikçe daha da yaygın hale gelmesi muhtemeldir.⁵⁵ Kalp yetmezliği semptomları New York Kalp Derneği Sınıflandırmasına (NYHA) göre sınıflandırılır.

Dispnesi olan, üç günden kısa bir süre içinde başlangıç ağırlığından 2 kg'dan fazla kilo artışı olan, juguler venöz basıncı yükselen, hepatomegali, göğüs oskültasyonunda krepatasyon veya periferik ödem bulguları olan hastalarda sıvı retansiyonu mevcut olabilir.

2003 yılında Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmeliyet Enstitüsü (NICE) kalp yetmezliğinin tanı ve yönetimi için kılavuzlar hazırlamıştır ve diğer çalışmalar dispnesi veya ayak bileği ya da akciğer ödemi olan kalp yetmezliği hastaları için diüretiklerin düşünülmesi gerektiğini öne sürmüştür. Bu ilaçlar ACE inhibitörleriyle aynı anda veya daha önce verilmeli ve her ikisi de *b-blokerlerin* başlamasından önce verilmelidir.⁵⁶ Mortaliteyi olumlu yönde etkilediklerine dair açık bir kanıt olmamasına rağmen, diüretikler sıvı retansiyonunu azaltmak için bireysel olarak kullanılır.⁵⁶ Aşırı tedavi dehidrasyona ve özellikle loop diüretiklerle böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açabilir.

Bumetanid, furosemid ve torasemid (hepsi loop diüretik) kullanılır ve pulmoner veya ayak bileği ödemi devam ederse, bir tiyazid, metolazon veya potasyum tutucu diüretik benzeri spironolakton eklenmesi son derece yararlı olabilir. Nefronun farklı bölümlerine etki eden farklı diüretik sınıflarının aditif bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir.⁵⁶ Özellikle tedavinin başlangıcında elektrolitlerin izlenmesi önemlidir. Yaşlı hastalar bazı yan etkileri (örneğin sık idrara çıkma) rahatsız edici bulabilir ve semptomları stabil kaldığı sürece (ve ACE inhibitörleri ve *b-blokerler* üzerinde), o zaman dikkate alınabilir

loop diüretik dozunun düşürülmesi, sadece tiyazide geçilmesi ve hatta diüretiklerin tamamen kesilmesi. NYHA sınıf III veya IV olarak sınıflandırılan düşük ejeksiyon fraksiyonu ile ilişkili kalp yetmezliği olan hastalarda, spironolakton gibi bir aldosteron antagonisti hayat kurtarıcı olabilir.⁵⁷ Özellikle ilaca başlarken hiperkalemi olup olmadığına bakılmalıdır ve hasta aynı zamanda bir ACE inhibitörü kullanıyorsa bu daha olasıdır. Spironolaktonun 25 mg/gün'den fazla dozları ihtiyatlı bir şekilde kullanılmalıdır.

Kalp yetmezliği için NICE kılavuzu 2003 yılından beri güncellenmektedir ve Ağustos 2010'da *British Medical Journal*'da bir özeti yayınlanmıştır.⁵⁵ Yeni bir öneri olarak, hasta son bir ay içinde miyokard enfarktüsü geçirmişse aldosteron antagonisti (kalp yetmezliği için lisanslı) önerilmektedir. Yeni kılavuzlar serum beyin natriüretik peptidlerinin (BNP) ölçülmesini tavsiye etmekte ve 29 pmol/L'nin altındaki BNP veya 47 pmol/L'nin altındaki N-terminal proBNP seviyelerinin tedavi edilmemiş bir hastada kalp yetmezliği tanısını olası kılmadığını öne sürmektedir. Aldosteron antagonistleri de dahil olmak üzere diüretiklerle tedavinin, obezite gibi serum natriüretik peptidlerini azaltabileceğine dikkat çekmektedirler. İnsanlarda, atriyal natriüretik peptid (ANP) bir diüretik görevi görür ve BNP gibi böbrekte ve başka yerlerde nötral endopeptidaz (NEP) tarafından temizlenir. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalara ANP ve BNP uygulanması diürez, hemodinamik parametrelerde iyileşme ve renin- anjiyotensin- aldosteron sisteminin baskılanmasını içeren faydalı bir yanıt oluşturmuştur.⁵⁸ Sonuç olarak, bir nöroendopeptidaz inhibitörü olan candoxatril geliştirilmiş ancak en güçlü vazokonstriktör peptit olan endotelin konsantrasyonunun yükselmesiyle ilişkilendirilmiş (NEP natriüretik peptitler için spesifik değildir) ve daha sonra geri çekilmiştir. 'Doğanın kendi diüretiği' kavramı araştırmaların ilgi alanı olmaya devam etmektedir.⁵⁹

Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, 21. yüzyılda moleküler genetiğin diüretik alanını etkilemeye başladığına dair örnekler bulunmaktadır. Endojen peptit ile aynı 32 amino asit kalıntı dizisine sahip rekombinant bir BNP formu artık mevcuttur. Nesiritid olarak adlandırılan bu ilaç, akut dekompanse kalp yetmezliğinde intravenöz olarak kullanılmaktadır ve ortalama 18 dakikalık bir terminal eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. İlginç bir şekilde, serum endotelin konsantrasyonunu (kalp yetmezliğinde yükselmiş olabilir) başlangıçtan itibaren azaltabilir.⁶⁰

Diüretiklerin tedavide önemli rol oynadığı diğer durumlar nefrotik sendrom, siroz ve biraz da tartışmalı olarak akut böbrek hasarısıdır. İlk olarak nefrotik sendromda, neredeyse tanım gereği, düşük serum albümin konsantrasyonu vardır, bu da genellikle albümine bağlı oldukları için diüretiğin hücre dışı boşluğa difüzyonunu teşvik eder. Bu, farmakolojik etkisini gösterdiği böbrek tübülüne daha az diüretik girdiği anlamına gelir (daha önce bakınız). Daha da kötüsü, tübüldeki yüksek albümin konsantrasyonu daha sonra salgılanan serbest ilacı bağlayarak inaktif hale getirir. Bu nedenle nefrotik sendromlu hastalarda diüretik yanıtı yaklaşık %50 oranında suboptimaldir.²² Hipoalbüminemi çok belirginse (20 g/L'nin altında), furosemid ile birlikte albümin infüzyonları sodyum atılımında artışa yol açarak bir tür 'diüretik direncinin' kısmen üstesinden gelebilir.

Birçok sirotik hastada, gelişen sekonder hiperaldosteronizm yoluyla aracılık edilen ödem gelişir. Bunun sonucunda sodyum ve su tutulur ve bu da ödeme yol açar.⁵⁶ Bununla mücadele etmek için, tek yararlı diüretik aldosteron antagonisti olan spironolakton olup, kısmen yüksek aldosteron antagonizması nedeniyle değil, aynı zamanda hepatik ensefalopatiye zemin hazırlayabilecek hipokalemiye yol açma olasılığı çok daha düşük olduğu için loop diüretiklerden daha etkilidir.⁶¹ Spironolakton furosemid kadar agresif bir diüretik değildir ve siroz hastalarında masif diürez intravasküler hacim durumunu kolayca bozabileceğinden oldukça faydalıdır. Spironolakton tek başına etkili değilse, bir tiyazid eklenebilir. Bununla birlikte, tam olarak açık olmayan nedenlerden dolayı, sirozda loop diüretiklerine verilen yanıtlar genellikle zayıflar.⁶² Son olarak, bu derlemenin fizyoloji bölümünde açıklandığı üzere, spirono-lakton bir başka özel ve faydalı özelliğe sahiptir. Sitozolik reseptörü için aldosteron ile rekabet etmeden önce bazolateral membranı geçerek plazmadan tübüler hücre girişi kazandığından, etkisini göstermek için tübüler sıvıya girmesi gerekmez.

Akut Böbrek Hasarı Ağı (AKIN), başlangıç serum kreati- nine veya idrar çıkışındaki değişikliklere dayanarak akut böbrek hasarını (AKI) RIFLE kriterlerine (risk, hasar, başarısızlık, kayıp ve son dönem böbrek hastalığı) göre sınıflandıran disiplinler arası ve uluslararası bir konsensüs panelidir. Mantiken, idrar akışını korumak ve hatta artırmak için diüretiklerin kullanılması düşünülebilir. Tübüler obstrüksiyon ve glo- merüler filtrat geri sızıntısının önlenmesiyle denüde epi- telyum gibi debrislerin temizlenmesi kavramı caziptir. Ancak, Karajala ve arkadaşları tarafından yapılan sistemik bir literatür incelemesi⁶³ diüretiklerin AKI'de işe yaramadığı sonucuna varmıştır. Derlemede, böbrek perfüzyon basıncında azalma da dahil olmak üzere, GFR'de azalma ve loop diüretik kaynaklı renin salınımı etrafında odaklanan bazı varsayımsal açıklamalar açıklanmaktadır. Sonuç olarak, mannitolün daha fazla zarar verebileceği ve nefropatiye neden olabileceği ve hatta nesiritidin dekompanse kalp yetmezliği ve hafif kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek fonksiyonunu iyileştirmediği sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, nesiritidin hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda düşük dozlarda uzun süre uygulandığında AKI'nin önlenmesinde etkili olabileceği kabul edilmektedir.⁶³ Sonuç olarak 'diüretiklerin AKI'nin önlenmesinde veya AKI oluştuktan sonra sonuçların iyileştirilmesinde etkisiz olduğu gösterilmiştir: diüretikler en iyi ihtimalle aşırı hacim yüklenmesine bağlı pulmoner ödem semptomlarının azaltılmasına yardımcı olabilir'.⁶³ Perioperatif olarak ortaya çıkan AKI, potansiyel olarak ciddi sonuçlarla ilişkilidir ve diüretiklerin kullanımına ilişkin mevcut tavsiyeler, aşırı sıvı yüklenmiş hastalarda loop diüretiklerin sınırlı bir rolü olabileceği yönündedir. Bu ilaçları kullanma kararı bir nefroloji uzmanına danışılarak verilmelidir çünkü bu ilaçlar AKI'yi önleyemeyecekleri gibi yüksek dozlarda ölüm riski ve iyileşmeyen böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir ve muhtemelen kulak çınlamasına neden olurlar.⁶⁴ İyileşmeme, daha ciddi böbrek yetmezliği ve bunun sonucunda loop diüretiklerin etkilerine karşı dirençle ilgili olabilir, çünkü bu diüretiklerin kendi semporlarına ulaşmak ve farmakolojik faydalarını

.Kronik böbrek hastalığı (KBH) söz konusu olduğunda durum oldukça farklıdır. KBH hastaları, diğer komorbiditeleri olan hipertansiyon ve kalp yetmezliği tedavisinin bir parçası olarak sıklıkla bir diüretiğe ihtiyaç duyacaktır. KBH'li hastaların bir kısmı ACE inhibitörleri ve spirono-lakton kombinasyonundan net fayda görse de, potansiyel olarak ölümcül hiperkalemi sıklıkla gelişir. İlerlemiş KBH'de böyle bir kombinasyon son derece dikkatli kullanılmalıdır.⁶⁵ Amilorid ve triamteren de hiperkalemik risk oluşturur ve ileri KBH'de tamamen kaçınılmalıdır.⁶⁶

Asetazolamid, KBH evre 2 ve 3'te doz azaltımı gerektirir ve yüksek asidoz riski ve ileri KBH'de zayıf etkinliği nedeniyle KBH evre 4 ve 5'te tamamen önlenmelidir.⁶⁷ Tiazidlerin KBH'de temizlenmesi daha uzun sürer ve ilerlemiş KBH'de çok etkili değildir (nefron lümenine nüfuz etmeleri gerekir) ve aynı zamanda azalmış klirens gösteren loop diüretiklerde olduğu gibi⁶⁸ dozların artırılması gerekir. İlacın lümene fraksiyonel iletiminin azalması, özellikle loop diüretiklere karşı dirençle sonuçlanır.⁶⁹ Gereken daha yüksek dozlar ve azalmış klirens nedeniyle KBH'de loop diüretiklerle ek bir ototoksisite riski vardır. Hasta aynı zamanda aminoglikozid grubu bir antibiyotik alıyorsa ototoksisite riski muhtemelen daha kötü olacaktır.⁷⁰

Diüretiklere bağlı biyokimyasal bozukluklar

Önceki bölümlerde de belirtildiği gibi, diüretik kullanımının metabolik tehlikeleri yok değildir. Tablo 2'de diüretik kullanımının yaygın metabolik komplikasyonları listelenmiştir.

Hiponatraemi yaygındır ve ilk etapta diüretik kullanmanın bir sonucu olarak bol miktarda su içen hastalar tarafından daha da kötüleşir. Ödemi olmayan hastalardaki hiponatraemiye ödemi olanlardan ayırmak önemli bir klinik ayrımdır. Kalp yetmezliği, nefrotik sendrom ve sirozu olanlarda tuz ve su alımı kısıtlanmalıdır çünkü bu hastalarda hücre dışı sıvı hacminin genişlemesi daha olasıdır. Mekanizma daha önce açıklanmıştı.

Potasyum tutucu diüretikler hiperkalemiye neden olabilse de, bu durum bir ACE inhibitörü veya anjiyotensin II reseptör antagonisti ile birlikte kullanıldığında daha olasıdır. Aynı durum potasyum takviyeleri ve non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların (NSAİİ) birlikte kullanımı için de geçerlidir. Bu son ikisi özellikle önemlidir,

Tablo 2 Diüretiklerin metabolik komplikasyonları

| |
|---|
| Hiponatraemi (özellikle tiazidlerle) Hipokalemi |
| Hiperkalemi Hacim azalması |
| Metabolik alkaloz |
| Hipomagnezemi |
| Hiperürisemi |
| Üre ve kreatinin artışı |
| Potasyum tutucu diüretikler ile hiperkalemi ve metabolik asidoz |

'Reçetesiz' olarak satın alınabildiklerinden (örneğin 'Lo-Salt' ve ibuprofen) ve hekimler özellikle sormadıkça, hastanın bunları aldığından habersiz olabilirler. Hipokalemi hem tiyazid hem de loop diüretiklerle ortaya çıkar ve hekimin ek faktörlerin bazen aniden hafif bir hipokalemiyi kötüleştirebileceğinin ve hastanın kardiyak disritmi içerebilecek semptomlar geliştirmesine neden olabileceğinin farkında olması gerekir. Bu tür durumlar arasında ishal, kusma ve ince bağırsak fistülü yer alır. Özellikle kortikosteroidler, amfoterisin ve teofilin gibi ilaçlar, diüretiklerle birlikte kullanıldığında hipokalemiyi şiddetlendirebilir.⁵⁰ Hem tiyazid hem de loop diüretikler idrarda magnezyum kaybına neden olabilir ve her ikisi birlikte kullanıldığında bu kayıp önemli olabilir.²² Diüretikler çok istekli kullanılırsa, damar içi hacimde bir düşüş meydana gelir ve bu da ortostatik hipo tansiyona neden olur; bu da tiyazid kullanan yaşlı hastalarda özel bir sorun olabilir. Tiyazidler hipokloraemik metabolik alkaloz (hiponatremi, hipokalemi ve hipomagnezeminin yanı sıra) ile ilişkili olabilir. NSAİİ kaynaklı nefrotoksisteyi kötüleştirirler ve hipokalemi digoksin toksisitesini presipite edebilir. Sülfonamidlerle ilişkili ilaçlar olduklarından, alerjik reaksiyonlar sürpriz değildir ve depolarize edici olmayan, nöromusküler bloke edici ajanları güçlendirirler (anestezistlerin farkında olması gereken bir gerçek).⁷¹ Tiyazidlerin başka bir özelliği daha vardır: hiperürikansa neden olabilirler ve gut hastalığının klinik başlangıcına yol açabilirler. Uzun süreli tiyazid kullanan hastaların yaklaşık %50'sinde hiperürisemi gelişir, ancak sadece %2'sinde klinik gut gelişir.⁷² Muhtemelen iki mekanizma işlemektedir. Birincisi, ürik asit ve diüretikler organik asitlerdir ve muhtemelen bunları kandan tübüler sıvıya ileten taşıma mekanizmaları için birbirleriyle rekabet ederler.⁵⁰ İkincisi, ekstraselüler sıvı hacminin diüretik kaynaklı olarak azalması glomerüler filtrasyonun azalmasına ve proksimal tübülde ürat dahil çoğu solüt emiliminin artmasına yol açabilir.⁷³ Loop diüretikleri, tiyazidlerle paylaştıkları ortak elektrolit bozukluklarına ek olarak, non-depolarizan nöromusküler bloke edici ajanların yanı sıra aminoglikozidler ve sefalosporin antibiyotiklerin etkilerini de güçlendirir.⁷¹ Yan etkiler hakkında daha fazla bilgi büyük klinik farmakoloji ders kitaplarında kolaylıkla bulunabilir.⁷⁴

Porfirili hastalar özel bir durum arz etmektedir ve diüretikler de dahil olmak üzere 'güvenli olmayan' ilaçlarla ilgili tavsiyeler bir dizi web sitesinde mevcuttur ve düzenli olarak güncellenmektedir.⁷⁵

Diüretik kötüye kullanımı

Ne yazık ki bireyler, gerçek bir klinik belirtinin olmadığı durumlarda, uygunsuz bir şekilde diüretik almayı kendilerine görev edinebilirler.⁵⁵ Genellikle bir yeme bozukluğu (anoreksiya nervosa veya bulimia) ile ilişkili olarak gelişebilen hipokalemi ölümcül olabilir.

Diüretiklerin kötüye kullanımına sporda da rastlanmaktadır ve diüretikler Dünya Anti-Doping Ajansı'nın (WADA) yasaklı maddeler listesine dahil edilmiştir.⁷⁶ Diüretiklerin kullanımı hem müsabaka içinde hem de dışında yasaklanmıştır ve diüretikler antidoping

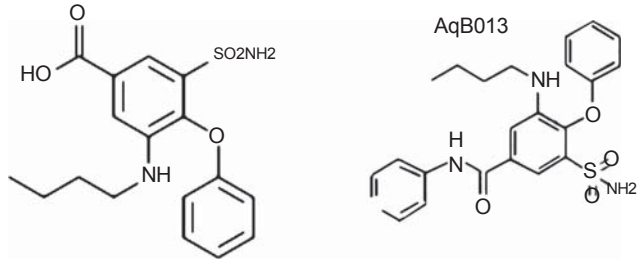
Tanıda diüretikler

Diüretikler çoğunlukla terapötik ajanlar olarak kabul edilir, ancak furosemid, tip I RTA olarak da bilinen distal renal tübüler asidozun (RTA) tanısında özel bir rol bulmuştur.⁷⁷ Furosemid-fludrokortizon testi, amonyum klorür idrar asidifikasyon testine bir alternatif sunar ve idrar asidifikasyonunu test etmek için daha palatable bir yaklaşım olmasının yanı sıra gerçekleştirilmesi daha hızlıdır. Amonyum klorür yükleme testinin doğasında var olan sorunlardan biri, sıklıkla kusmaya neden olarak testin terk edilmesine yol açmasıdır. Walsh ve arkadaşlarının raporunda⁷⁷ deneklerin hiçbirinde yan etki görülmemiş ve furosemid ile mineralokortikoid fludrokortizonun aynı anda uygulanması iyi tolere edilmiştir. Yazarlar, furosemidin distal tübül sodyum iletimini artırdığını ve bunun sonucunda distal sodyum emiliminin artmasının lümen-negatif transepitelyal voltajı artırdığını ve böylece dolaylı olarak proton salgılanmasını uyardığını düşünmektedir. Eş zamanlı olarak verilen fludrokortizon hem ana hücre sodyum geri emilimini hem de H^+ -ATPaz aktivitesini artırdığı için a-interkalated hücre hidrojen iyonu sekresyonunu artırır.⁷⁸ Bu kombinasyonun, sistemik asit yükünün atılmasına neden olan amonyum klorür kullanımına başvurmadan, tip I RTA'daki asidifikasyon kusurunu aydınlatmak için yeterli ve sürekli bir uyarıcı sağlaması gerektiğini öne sürmüşlerdir.⁷⁷

Gelecekteki gelişmeler

Yakın zamanda yeni bir diüretik sınıfı keşfedildi ve tıp bilimi için heyecan verici bir meydan okuma sunuyor. Bunlara AQP modülatörleri deniyor ve sınıfının ilk örneği olan AqB013 için yakın zamanda bir patent başvurusu yapıldığından ticari olarak kullanılmaları muhtemel.⁷⁹ Fizyologlar uzun zamandır böbrek tübüler hücreleri tarafından suyun hızlı bir şekilde geri emilimini sağlayabilecek 'kapıların' varlığını düşünmekteydi. Difüzyon, ilk olarak 1935 yılında Danielli-Davson modeli olarak önerilen hücre zarının lipid çift tabakası olan hidrofobik bir bariyerden sadece bir damla suyun geçmesine izin verecektir.⁸⁰

1990'ların başında AQP adı verilen su kanallarının karakterize edilmesiyle⁸¹ suyun bir membrandan AQP kanalı başına saniyede yaklaşık üç milyar su molekülü hızında nasıl geçebildiği açıklanmıştır.⁸² AQP ailesinin birkaç üyesi gliserol ve üre geçirgenliğine de izin verir. AQP1, proksimal tübülde ve Henle halkasının inen ince uzvunda baskınken, AQP2, vazopressine yanıt olarak hücre içi veziküller ile apikal membran arasında mekik dokuduğu toplayıcı kanalın ana hücrelerinde bulunur.⁸³ AQP2'nin artan aktivitesi siroz, kalp yetmezliği ve nefrotik sendromun (diüretiklerin tedavi/yönetim stratejisinin bir parçasını oluşturduğu tüm durumlar) patofizyolojisine katkıda bulunan bir faktördür. AQP2 genindeki mutasyonlar nefrojenik diabetes insipidusa neden olur.⁸³ AQP işlevini ve ifadesini modüle etme olasılıklarını araştırmak için fare nakavt modelleri geliştirilmiştir. Verkman'ın derlemesinde, fare fenotipi verilerinin AQP ekspresyonu/işlevi modülatörlerinin geniş kapsamlı klinik etkilere sahip olabileceğine işaret ettiği belirtilmektedir.



Şekil 5 Bumetanid ve analogu AqB013'ün yapısı

diüretikler ve beyin ödemi, epilepsi, glokom, obezite ve kanser tedavisi gibi uygulamalar.⁸⁴

Dr. Peter Agre, 1988 yılındaki keşfinin ardından, yaklaşık 15 yıl sonra, 2003 yılında Nobel Kimya Ödülü'ne layık görülmüştür. On bir AQP kanalı tanınmaktadır (AQP0- AQP10), bunların hepsi insanda mevcut değildir. AQP1 ve AQP4 eksprese eden oositler üzerinde yapılan çalışmaların ardından, sentezlenen 45 bumetanid türevinden birinin AQP1 ve AQP4 su geçirgenliğini inhibe ettiği bulunmuştur. Bu, bumetanid desig- nated AqB013⁸⁵ 'un 4- aminopiridin karboksamid analogudur (Şekil 5). Engelleme etkisini sitoplazmik taraftaki AQP su gözenegini tıkayarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir ve iç gözenek tıkayıcı bağlanma bölgesi tanımlanmıştır.⁸⁵ AQP1 kanalları, memeli beyinde beyin omurilik sıvısı salgılanmasında rol oynayan koroid pleksusta bulunur ve en önemlisi, kan-beyin bariyeri arayüzündeki astroglial hücrelerde,⁸⁶ ve böbrekte AQP1'de AQP4 kanal ekspresyonu tespit edilmiştir.⁸⁷ Bir beyin hasarı ya da inmenin ardından sıklıkla gelişen serebral ödem yaşamı tehdit edebilir ve hayatta kalmayı belirleyen önemli bir faktördür. Şu anda, yaygın beyin ödemi için tedavi seçenekleri sınırlıdır. AQP4'ün beyin perivasküler glial uç ayaklarındaki konumu, kendisini terapötik müdahaleye borçludur.⁸⁵ Ancak bu çalışma henüz erken bir aşamadır.

AÇIKLAMALAR

Çıkar çatışması: Yok.

Finansman: Yok.

Etik onay: Geçerli değil.

Kefil: DW

Katkıda bulunanlar: DW makaleyi yazmıştır. Teşekkür:

Yazar, makalenin hazırlanmasındaki değerli yardımları için Dr. Daniel Turnock ve Dr. Sally Hanton'a teşekkür eder.

REFERANSLAR

- 1 Hoad TF. *The Concise Oxford Dictionary of English Etymology*. Oxford: Oxford Üniversitesi Yayınları, 1986
- 2 Macpherson G, ed. *Black's Medical Dictionary*. 40. baskı. Londra: A&C Black, 2002
- 3 Melillo L. Pompeii resimlerinde diüretik bitkiler. *Am J Nephrol* 1994;14:423 - 5
- 4 Aliotta G, Capasso G, Pollio A, Strumia S, de Santo NG. Joseph Jacob Plenck (1735 - 1807). *Am J Nephrol* 1994;14:377 - 82
- 5 Funk W. *Kelime Kökenleri ve Romantik Hikayeleri*. Oxford: Oxford Üniversitesi Yayınları, 1950

- 6 Calvet L-J. *Sözcüklerin Tarihi: Etymologies Europeennes*. Paris: Editions Payot, 1993
- 7 Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. *Bitkisel İlaçlar*. Londra: Pharmaceutical Press, 2002
- 8 Ortak Formüller Komitesi. *İngiliz Ulusal Formüllerleri*. Londra: Pharmaceutical Press, 2010
- 9 Hober R. Bazı sülfonamidlerin böbrek salgısı üzerine etkisi. *Proc Soc Exp Biol Med* 1942;49:87 - 90
- 10 Mann T, Keilin D. Karbonik anhidrazın spesifik bir inhibitörü olarak sülfanilamid. *Nature* 1940;146:164 - 5
- 11 Schwartz WB. Konjestif kalp yetmezliğinde sülfanilamidin tuz ve su atılımı üzerine etkisi. *N Engl J Med* 1949;240:173 - 7
- 12 Moyer JH. Klorotiyazidin gelişiminin tarihsel yönleri. İçinde: Lyght CE, ed. *Diüretikler (Klorotiyazid) ile On Yıl*. West Point, PA: Merck Sharp & Dohme, 1968
- 13 Beyer KH. Klorotiyazid. *Br J Clin Pharmacol* 1982;13:15 - 24
- 14 Lyght CE, ed. *Merck Manual*. 9. baskı. New Jersey: Merck & Co, 1957
- 15 Edemir B, Pavenstadt H, Schlatter E, Weide T. Nefron hücre polaritesi ve aquaporin sıralama mekanizmaları. *Pflügers Arch* 2011;46:607 - 21
- 16 Maddox DA, Gennari FJ. Erken proksimal tübül: yüksek kapasiteli iletime duyarlı bir reabsorptif bölge. *Am J Physiol* 1987;252:F573 - 84
- 17 Chou CL, Nielsen S, Knepper MA. Henle'nin ince uzuvlarının çinilla uzun döngüsünde yapısal-fonksiyonel korelasyon: yeni bir papiller alt segment. *Am J Physiol* 1993;265:F863 - 74
- 18 Ganong WF. *Tıbbi Fizyolojinin Gözden Geçirilmesi*. 21. baskı. New York: McGraw-Hill Professional, 2003: 720
- 19 Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks H. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 23. baskı. New York: McGraw Hill Medical, 2009
- 20 Kellick KA. Diüretikler. *AACN Clin Issues Crit Care Nurs* 1992;3:472 - 82
- 21 Ganong WF. *Tıbbi Fizyolojinin Gözden Geçirilmesi*. 21. baskı. New York: McGraw-Hill Professional, 2003: 32
- 22 Brater DC. Diüretik tedavisi. *N Engl J Med* 1998;339:387 - 95
- 23 Jackson EK. *Diüretikler*. İçinde: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, eds. *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th edn. New York: McGraw-Hill, 2001: 757
- 24 Katz AI. Nefron boyunca ATPaz sınıflarının dağılımı ve işlevi. *Kidney Int* 1986;29:21 - 31
- 25 Bronner F. Renal kalsiyum taşınması: mekanizmalar ve düzenleme - genel bir bakış. *Am J Physiol* 1989;257:F707 - 11
- 26 Lant A. Diüretikler. Klinik farmakoloji ve terapötik kullanım (Bölüm I). *İlaçlar* 1985;29:57 - 87
- 27 Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, DiPietro A, Sanjad SA, Lifton RP. Bartter sendromu, hiperkalsiüri ile birlikte hipokalemi alkaloz, Na-K-2Cl kotransporter NKCC2'deki mutasyonlardan kaynaklanır. *Nat Genet* 1996;13:183 - 8
- 28 Beaumont K, Vaughn DA, Fanestil DD. Sıçan böbreğindeki tiazid diüretik ilaç reseptörleri: [3H] metolazon ile tanımlama. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:2311 - 4
- 29 Hropot M, Fowler N, Karlmark B, Giebisch G. Diüretiklerin tübüler etkisi: elektrolit transportu ve asidifikasyon üzerine distal etkiler. *Kidney Int* 1985;28:477 - 89
- 30 Canessa CM, Schild L, Buell G, et al. Amiloride duyarlı epitelyal Na⁺ kanalı üç homolog alt birimden oluşur. *Doğa* 1994;367:463 - 7
- 31 Ismailov II, Shlyonsky VG, Serspersu EH, et al. ENaC'nin peptid inhibisyonu. *Biyokimya* 1999;38:354 - 63
- 32 Maren TH. Membrana bağlı karbonik anhidrazın güncel durumu. *Ann N Y Acad Sci* 1980;341:246 - 58
- 33 Leaf A, Schwartz WB, Relman AS. Güçlü bir karbonik anhidraz inhibitörünün (diamox) ağızdan uygulanması. I. Elektrolit ve asit-baz dengesindeki değişiklikler. *N Engl J Med* 1954;250:759 - 64
- 34 Preisig PA, Toto RD, Alpern RJ. Karbonik anhidraz inhibitörleri. *Ren Physiol* 1987;10:136 - 59
- 35 Kauker ML, Lassiter WE, Gottschalk CW. Sıçanda tübüler reabsorpsiyonda üre infüzyonunun etkilerinin mikropunktur çalışması. *Am J Physiol* 1970;219:45 - 50
- 36 Seely JF, Dirks JH. Köpek böbreğinin proksimal ve distal tübülünde hipertonic mannitol diürezinin mikropunktur çalışması. *J Clin Invest* 1969;48:2330 - 40
- 37 Gipstein RM, Boyle JD. Uzun süreli mannitol diürezini komplike eden hipernatremi. *N Engl J Med* 1965;272:1116 - 7

- 38 Oster JR, Singer I. Hiponatremi, hiposmolalite ve hipotonisite: tablolar ve masallar. *Arch Intern Med* 1999;159:333 - 6
- 39 Fishman RA. Beyin ödemi. *N Engl J Med* 1975;293:706 - 11
- 40 Navar LG. *Diüretiklerin renal hemodinamik etkileri*. İçinde: Seldin DW, Giebisch G, eds. *Diüretik Ajanlar: Klinik Fizyoloji ve Farmakoloji*. Massachusetts Academic Press, 1997:159
- 41 Morrison RT. Ödem ve diüretik kullanım ilkeleri. *Med Clin Kuzey Amerika* 1997;81:689 - 704
- 42 Musini VM, Wright JM, Bassett K, Jauca CD. Primer hipertansiyon için loop diüretiklerin kan basıncını düşürme etkinliği. *Cochrane Veritabanı Syst Rev* 2009;(4):CD003825
- 43 van Brummelen P, Man in 't Veld AJ, Schalekamp MA. Yanıt veren ve vermeyenlerde esansiyel hipertansiyonun uzun süreli tiyazid tedavisi sırasında hemodinamik değişiklikler. *Clin Pharmacol Ther* 1980;27:328 - 36
- 44 Vasko MR, Cartwright DB, Knochel JP, Nixon JV, Brater DC. Dekompanse konjestif kalp yetmezliğinde değişen furosemid emilimi. *Ann Intern Med* 1985;102:314 - 8
- 45 Finley PR, Warner MD, Peabody CA. Lityum ile ilaç etkileşimlerinin klinik önemi. *Clin Pharmacokinet* 1995;29:172 - 91
- 46 Kaplan NM. Antihipertansif tedavinin temeli olarak diüretikler. Genel bir bakış. *Drugs* 2000;59(suppl. 2):21 - 5; tartışma 39 - 40
- 47 Murphy MB, Lewis PJ, Kohner E, Schumer B, Dollery CT. Diüretiklerle tedavi edilen hipertansif hastalarda glukoz intoleransı; on dört yıllık bir takip. *Lancet* 1982;2:1293 - 5
- 48 Digre KB. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon. *BMJ* 2010;341:c2836
- 49 Tomsak RL, Niffengger AS, Remler BF. Psödotümör serebri'nin diamox (asetazolamid) ile tedavisi. *J Clin Neuroophthalmol* 1988;8:93 - 8
- 50 Bennett PN, Brown MJ. *Klinik Farmakoloji*. 9. baskı. Londra: Churchill Livingstone, 2003
- 51 Chaffman M, Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. İndapamid. Hipertansiyonda farmakodinamik özellikleri ve terapötik etkinliği üzerine bir inceleme. *İlaçlar* 1984;28:189 - 235
- 52 Prichard BN, Brogden RN. Xipamide. Farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri ve terapötik etkinliği üzerine bir inceleme. *Drugs* 1985;30:313 - 32
- 53 Brater DC. Loop diüretiklere karşı direnç. Neden olur ve bu konuda ne yapmalı. *İlaçlar* 1985;30:427 - 43
- 54 Friedel HA, Buckley MM. Torasemid. Farmakolojik özellikleri ve terapötik potansiyeli üzerine bir inceleme. *Drugs* 1991;41:81 - 103
- 55 Al-Mohammad A, Mant J, Laramie P, Swain S. Kronik kalp yetmezliği olan yetişkinlerin tanı ve yönetimi: güncellenmiş NICE kılavuzunun özeti. *BMJ* 2010;341:c4130
- 56 Arroll B, Doughty R, Andersen V. Konjestif kalp yetmezliğinin araştırılması ve yönetimi. *BMJ* 2010;341:c3657
- 57 Ezekowitz JA, McAlister FA. Aldosteron blokajı ve sol ventrikül disfonksiyonu: randomize klinik çalışmaların sistematik bir incelemesi. *Eur Heart J* 2009;30:469 - 77
- 58 McDowell G, Nicholls DP. Endopeptidaz inhibitörü candoxatril ve insanda kronik kalp yetmezliğinin tedavisinde terapötik potansiyeli. *Expert Opin Investig Drugs* 1999;8:79 - 84
- 59 McDowell G, Nicholls DP. Bir nötral endopeptidaz inhibitörü olan candoxatril'in insanlardaki terapötik potansiyeli. *Cardiovasc Drug Rev* 2000;18:259 - 70
- 60 Keating GM, Goa KL. Nesiritid: akut dekompanse kalp yetmezliğinde kullanımının gözden geçirilmesi. *İlaçlar* 2003;63:47 - 70
- 61 Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, et al. Asitli nonazotemik sirozda furosemide karşı spironolaktonun etkinliğinin randomize karşılaştırmalı çalışması. Diüretik yanıt ile renin-aldosteron sisteminin aktivitesi arasındaki ilişki. *Gastroenteroloji* 1983;84:961 - 8
- 62 Fuller R, Hoppel C, Ingalls ST. Asitli hepatik sirozlu hastalarda furosemid kinetiği. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:461 - 7
- 63 Karajala V, Mansour W, Kellum JA. Akut böbrek hasarında diüretikler. *Minerva Anestesiol* 2009;75:251 - 7
- 64 Borthwick E, Ferguson A. Perioperatif akut böbrek hasarı: risk faktörleri, tanıma, yönetim ve sonuçlar. *BMJ* 2010;341:c3365
- 65 Schepkens H, Vanholder R, Billiouw JM, Lameire N. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve spironolakton ile kombine tedavi sırasında hayatı tehdit eden hiperkalemi: 25 vakanın analizi. *Am J Med* 2001;110:438 - 41
- 66 George CF. Böbrek yetmezliğinde amilorid kullanımı. *Br J Clin Pharmacol* 1980;9:94 - 5
- 67 Chapron DJ, Gomolin IH, Sweeney KR. Asetazolamid kan konsantrasyonları yaşlılarda aşırıdır: asidoz eğilimi ve böbrek fonksiyonuyla ilişkisi. *J Clin Pharmacol* 1989;29:348 - 53
- 68 Allison ME, Shilliday I. Akut ve kronik böbrek yetmezliğinde loop diüretik tedavisi. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22(suppl. 3):S59 - 70
- 69 Kramer BK, Schwab A, Braun N, Strutz F, Muller GA, Risler T. Son dönem böbrek hastalığında torasemid ve metabolitlerinin farmakokinetiği. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;47:157 - 9
- 70 Humes HD. Ototoksisteye dair içgörüler. Nefrotoksistite ile benzerlikler. *Ann N Y Acad Sci* 1999;884:15 - 8
- 71 O'Brien J. Diüretikler. *Bull Roy Coll Anaesth* 2001;8:366 - 9
- 72 Beevers DG, Hamilton M, Harpur JE. Hipertansiyonun tiyazid diüretiklerle uzun süreli tedavisi. *Postgrad Med J* 1971;47:639 - 43
- 73 Steele TH, Oppenheimer S. İnsanda diüretik uygulamasını takiben ürüt atılımını etkileyen faktörler. *Am J Med* 1969;47:564 - 74
- 74 Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A, eds. *Goodman ve Gilman'ın Terapötiklerin Farmakolojik Temelleri*. New York: McGraw-Hill, 2001
- 75 EpNet. *Avrupa Porfiri Girişimi* [güncellenmiş 2008]. Bkz. <http://www.porphyrria-europe.com/> (son kontrol 30 Kasım 2011)
- 76 Cadwallader AB, de la Torre X, Tieri A, Botre F. Spor dopinginde diüretiklerin performans artırıcı ilaçlar ve maskeleyici ajanlar olarak kötüye kullanımı: farmakoloji, toksikoloji ve analiz. *Br J Pharmacol* 2010;161:1 - 16
- 77 Walsh SB, Shirley DG, Wrong OM, Unwin RJ. Eş zamanlı furosemid ve fludrokortizon tedavisi ile değerlendirilen üriner asidifikasyon: amonyum klorüre bir alternatif. *Kidney Int* 2007;71:1310 - 6
- 78 Schwartz GJ. Distal renal tübüler asidoz tanısı: amonyum klorüre karşı furosemid artı fludrokortizon kullanımı. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:590 - 1
- 79 Flynn GA, Yool AJ, Migliati ER, Ritter LS. *Aquaporin Modulatorleri ve Bunların Ödem ve Sıvı Dengesizliği Tedavisinde Kullanım Yöntemleri*. Alexandria, VA, 2010, ABD Patent No. 7906555 B2
- 80 Becker WM, Kleinsmith LJ, Hardin J, eds. *Hücre Dünyası*. 6. baskı. San Francisco: Pearson Benjamin Cummings, 2006
- 81 Agre P, Preston GM, Smith BL, et al. Aquaporin CHIP: arketipik moleküler su kanalı. *Am J Physiol* 1993;265:F463 - 76
- 82 Gade W, Robinson B. Aquaporinlerin kısa bir incelemesi ve renal fizyolojiye etkileri. *Clin Lab Sci* 2006;19:70 - 9
- 83 Laski ME, Pressley TA. Diüretik gelişimi için bir hedef olarak Aquaporin aracılı su akışı. *Semin Nephrol* 1999;19:533 - 50
- 84 Verkman AS. Nakavt farelerin fenotip analizi ile ortaya çıkan aquaporinlerin yeni rolleri. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2005;155:31 - 55
- 85 Migliati E, Meurice N, DuBois P, et al. Aquaporin-1 ve aquaporin-4 su geçirgenliğinin, bir iç gözenek tıkaçıcı bağlanma bölgesinde etkili olan bir döngü diüretiği bumetanid türevi ile inhibisyonu. *Mol Pharmacol* 2009;76:105 - 12
- 86 Yool AJ. Aquaporinler: merkezi sinir sisteminde çoklu roller. *Neuroscientist* 2007;13:470 - 85
- 87 Yool AJ, Brokl OH, Pannabecker TL, Dantzler WH, Stamer WD. Henle döngüsünün böbrek ince uzuvlarında ve böbrek kaynaklı bir hücre hattında ifade edilen aquaporin-1 kanallarında su akışının tetraetilamonyum bloğu. *BMC Physiol* 2002;2:4

(Kabul tarihi 28 Aralık 2011)