

DIÜRETİKLER

DIÜRETİKLER

- Diüretikler, böbrek tubulusları üzerine etkili olarak Na⁺ azaltarak ve su kaybını artırarak çıkarılan idrar hacmini artıran ilaçlardır.
- Bütün hipertansiyon türlerinde sistolik ve diastolik **kan basıncını düşürürler.**

Antihipertansif Etki Mekanizması:

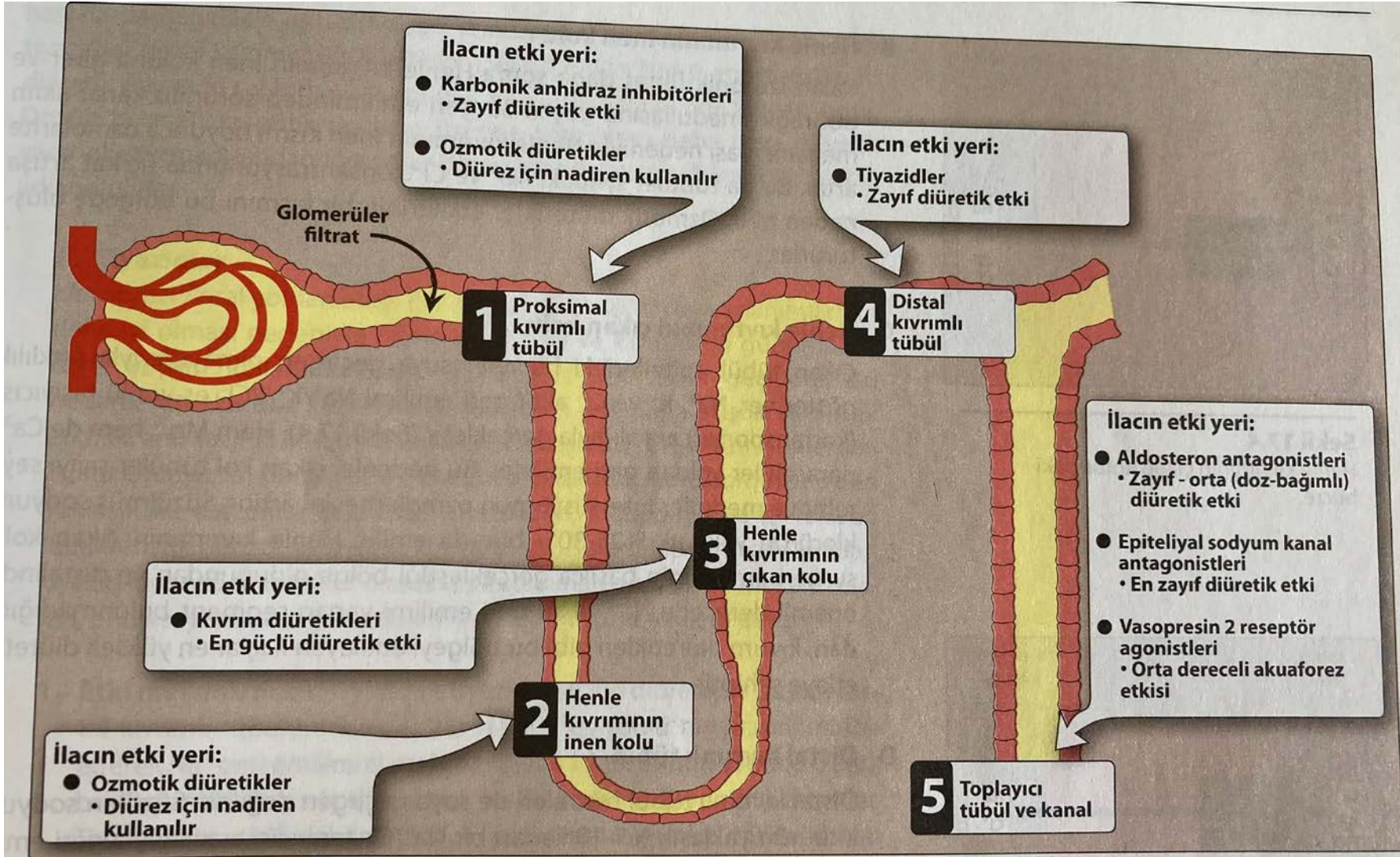
Su ve tuz kaybı, hipovolemi ve ekstraselüler sıvı hacmi azalmasına neden olurlar. Aynı zamanda uzun sürede vazodilatasyon gelişiminde rol oynarlar.

- Hafif hipertansiyonda tek başlarına yeterli tansiyon düşüşü sağlayabilirken; orta ve ağır hipertansiyonda başka antihipertansif ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılmaktadırlar.
- Plazma **renini düşük** olanlar hipertansiyonlularda belirgin düşme yaparlar.

DIÜRETİKLER

- Böbrek nefron boyunca **5** fonksiyonel bölgede, iyonların aktif geri Emilimi veya sekestrasyonu yoluyla veya suyun pasif geri Emilimiyle idrarın iyonik bileşimini ve hacmini düzenlemektedir:

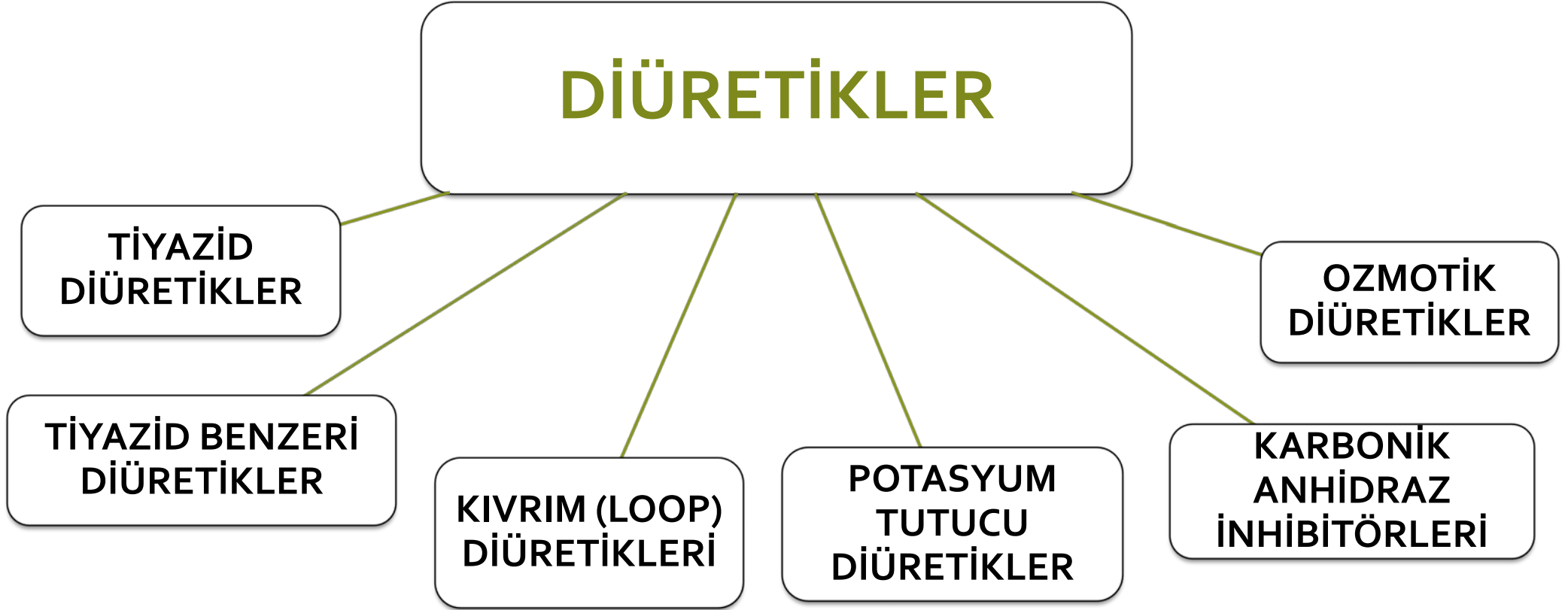
1. **Proksimal kıvrımlı tübül**
2. **Henle kıvrımının inen kolu**
3. **Henle kıvrımının çıkan kolu**
4. **Distal kıvrımlı tübül**
5. **Toplayıcı tübül ve kanal**



Şekil 17.2

Nefronda gerçekleşen iyon ve su değiş tokuşunda önemli bölgeler ve diüretik ilaçların etki yerleri.

DIÜRETİKLER



Tiyazid Diüretikler

Etki Mekanizmaları: Distal tübülü etkilerler. Na⁺/Cl⁻ eş-yönlü taşıyıcısını inhibe ederek Na⁺ geri emilimini azaltırlar. Tübüler sıvı içerisinde Na⁺ ve Cl⁻ konsantrasyonu artar.

- Tiyazidlerin etkili olabilmeleri için proksimal kıvrımlı tübülde lümen içine salgılanmaları gerekmektedir. Bu nedenle renal işlevin azalması diüretik etkinin de azalmasına neden olur.

ETKİLERİ

- ✓ Na⁺ ve Cl⁻ atılımı artar; hiperozmolar idrar çıkarılır.
- ✓ Distal tübüle ulaşan filtrat içindeki Na⁺ artırdığı için Na⁺ ile değiş-tokuş edilen K⁺ miktarı da artar; uzun süreli kullanımda K⁺ kaybı olur.
- ✓ İdrarla kalsiyum atılımı azalır; distal tübülde Ca²⁺ geri emilimi artar.
- ✓ Kan basıncı azalır, kalp debisi azalır; zamanla periferik damar direnci azalır.

Tiyazid Diüretikler

- Mide-bağırsak kanalından kısmen absorbe edilirler. İdrarla değişmeden atılırlar.
- Tiyazidlerin hipertansiyon tedavisinde yaygın kullanımının nedenleri şunlardır:

✓ Günde 1 kez oral verilirler.

✓ Nispeten ucuz ilaçlardır.

✓ Uzun süre kullanımda hipertansiyonun ilerlemesini yavaşlatırlar; inme, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği gibi komplikasyonların olma ihtimalini azaltırlar.

✓ Orta derecede etkindirler; aşırı hiponatremi, belirgin dehidratasyon yapmazlar; ciddi yan etkileri yoktur.

✓ Konjestif kalp yetmezliğinde, yaşlılarda ve kadınlarda sık görülen osteoporozda da yarar sağlar.

✓ Toksisiteleri düşüktür.

Tiyazid Diüretikler

- **En yaygın** kullanılan diüretik grubudur.
- Hipertansiyonda sadece diüretik özelliğiyle fayda sağlamaz; ayrıca uzun süreli kullanımda **periferik damar direncini de azaltır.**
- Dozu normal terapötik dozun üzerine çıkarıldığında daha fazla diüretik yanıt oluşturmaz; doz-antihipertansif etki eğrisi yatıktır, bu nedenle bazen **düşük tavanlı diüretikler** olarak adlandırılırlar.
- Böbrek işlev bozukluğunda ($GFR \leq 30$) antihipertansif etkileri devam eder; bu durumda hipovolemi nedeniyle hipertansiyon ağırlaşır; kan basıncı kontrolü için **kıvrım diüretiğe** geçmek gerekebilir. NSAİİ, böbrekteki prostaglandinlerin üretimini inhibe eder ve böbrek kan akımını azaltarak tiyazidlerin etkinliğini azaltabilir.

Tiyazid Diüretikler

ENDİKASYONLARI

- Hipertansiyon
- Kalp yetmezliği
- Hiperkalsiüri
- Diabetes insipidus (Yalancı diyabet ya da şekersiz şeker hastalığı denilen diabetes insipidus, aşırı ve seyreltik idrar ile karakterizedir. Tiyazid diüretikler hiperozmolar idrar oluşturma özelliğinden dolayı nefrojenik diabetes insipidusta kullanımı vardır.)

Tiyazid Diüretikler

YAN ETKİLERİ

- Özellikle yüksek dozda alındığında **sıvı-elektrolit dengesini** belirgin olarak bozarlar.
- **Hipokalemi** (En sık karşılaşılan durumdur. Tedavi süresinde K⁺ düzeyleri rutin olarak ölçülmelidir. Tiyazidlerdeki bu yan etkiden dolayı genelde potasyum desteği veya potasyum tutucu diüretik ile birlikte kombinasyon tedavisi verilir. ACE inhibitörü veya ARB ile kombine tedavide bu ilaçların hiperkalemik etkisinden dolayı tiyazidlerin hipokalemi etkisi engellenir.)

Diyette fazla tuz alımı hipokalemiyi şiddetlendirir. Hipokalemi şiddetlendiğinde **çizgili kaslarda güçsüzlük ve çabuk yorulma** oluşabilir. Aşırı sodyum kısıtlaması da tavsiye edilmez; bu da aldosteron salgılanmasını artırarak hipokalemiyi şiddetlendirebilir. Bu konuda hasta eğitimi yapılmalıdır.

Tiyazid Diüretikler

YAN ETKİLERİ

- **Hiponatremi** (Konfüzyon, baş dönmesi, düşme, kaslarda çekilme olur. Hasta bilgilendirilmeli; böyle bir durumla karşılaşırse hemen doktora gitmelidir.)
- **Hiperürisemi** (Tiyazidler gut hastalığı olan ve ürik asit düzeyi yüksek hastalarda kullanılmamalıdır.)
- **Hipomagnesemi**
- **Hipovolemi** (Ortostatik hipotansiyon ve sersemliğe sebep olabilir.)
- **Hiperkalsemi**
- **Hiperglisemi** (Hiperkalemi nedeniyle insülin salıverilmesini bozarak; glikozillenmiş hemoglobin düzeyini artırırılar.)

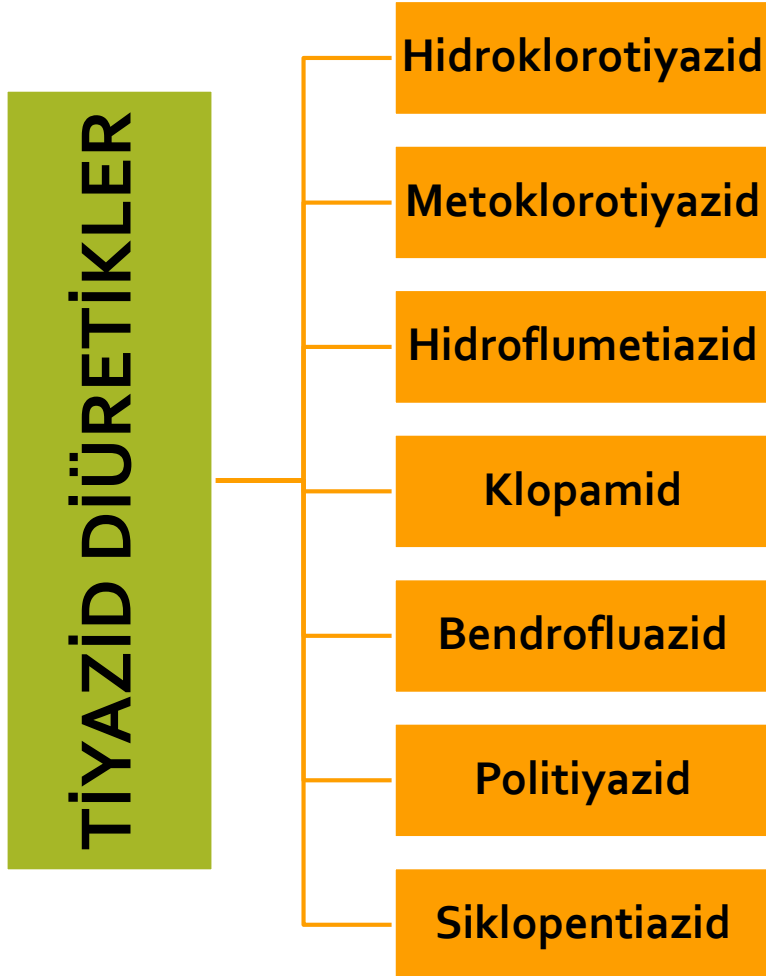
Tiyazid Diüretikler

YAN ETKİLERİ

- **Hiperlipidemi** (DDL ve ÇDDL düzeyinde %10'u geçmeyen artış yaparlar.)
- Safra taşı olan hastalarda **akut kolesistit** gelişme riskini artırır.
- **Güneşe hassasiyet** oluşturabilirler; bu nedenle tiyazid kullanan hastaya direkt güneş ışığına maruz kalmaması; güneş ışığına maruz kalacaksa güneş koruyucu krem kullanması gerektiği söylenmelidir.
- Erkeklerde seksüel impotens yapabilirler.
- Uzun süreli kullanımda ruhsal depresyon yapabilirler.

Günlük dozun sabah saatlerinde alınması önerilir. Akşam saatlerinde alınması halinde hasta gece idrara çok çıkar ve hayat kalitesini düşürür. Bu nedenle hasta sabah alsın ki gün boyunca idrara çıksın.

Tiyazid Diüretikler



- Tiyazid diüretilerden **hidroklorotiyazid** Türkiye müstahzarlarında mevcuttur.
- Hidroklorotiyazidin tek başına müstahzarı yoktur, **kombine müstahzarları** bulunmaktadır.

2'Lİ KOMBİNASYONLAR	MÜSTAHZARLARI
HİDROKLOROTİYAZİD+KİNAPRİL	<ul style="list-style-type: none"> • ACCUZIDE FILM TABLET 20 mg/12.5 mg-20 mg/25 mg
HİDROKOLOTİYAZİD+SPİRONOLAKTON	<ul style="list-style-type: none"> • AKTAZİD FILM KAPLI TABLET 25 mg/25 mg--50 mg/50 mg • ALDACTAZİDE TABLET 25 mg/25 mg--50 mg/50 mg
HİDROKLOROTİYAZİD+İRBESARTAN	<ul style="list-style-type: none"> • ARBESTA PLUS FILM TABLET 150 mg/12,5 mg--300 mg/12,5 mg--300 mg/25 mg • CO-İRDA FILM TABLET 150 mg/12.5 mg--300 mg/12.5 mg--300 mg/25 mg • İRBECOR PLUS FILM TABLET 150 mg/12.5 mg--300 mg/12.5 mg • KARVEZİDE FILM TABLET 150 mg/12.5 mg--300 mg/12.5 mg --300 mg/25 mg • REBEVEA PLUS FILM KAPLI TABLET 150 mg/12.5 mg--300 mg/12.5 mg--300 mg/25 mg
EPROSARTAN+HİDROKLOROTİYAZİD	<ul style="list-style-type: none"> • TEVETEN PLUS FILM TABLET 600 mg/12.5 mg
HİDROKLOROTİYAZİD+TRİAMTEREN	<ul style="list-style-type: none"> • TRIANSERİL KAPSUL 50 mg/25 mg
BİSOPROLOL+HİDROKLOROTİYAZİD	<ul style="list-style-type: none"> • KARDORİTM PLUS FILM KAPLI TABLET 5 mg/12.5 mg
HİDROKLOROTİYAZİD+TELMİSARTAN	<ul style="list-style-type: none"> • MICARDİS PLUS TABLET 80 mg/12.5 mg 2

2'Lİ KOMBİNASYONLAR	MÜSTAHZARLARI
HİDROKLOROTİYAZİD+KANDESARTAN	<ul style="list-style-type: none"> • ATACAND PLUS TABLET 16 mg/12.5 mg • AYRA PLUS TABLET 16 mg/12.5 mg • CANDECARD PLUS TABLET 16 mg/12.5 mg • CANDEXIL PLUS TABLET 16 mg/12.5 mg--32 mg/12.5 mg • CANTAB PLUS TABLET 16 mg/12.5 mg--32 mg/12.5 mg • CO-UCAND FILM TABLET 16 mg/12.5 mg--32 mg/12.5 mg • TENSART PLUS TABLET 16 mg/12.5 mg--32 mg/12.5 mg
HİDROKLOROTİYAZİD+VALSARTAN	<ul style="list-style-type: none"> • CARDOPAN PLUS FILM TABLET 80 mg/12.5 mg--160 mg/12.5 mg--320 mg/12.5 mg • CO-DIOVAN FILM TABLET 80 mg/12.5 mg-- 160 mg/12.5 mg--160 mg/25 mg-- 320 mg/12.5 mg--320 mg/25 mg • PREMIUM PLUS FILM TABLET 160 mg/12.5 mg--160 mg/25 mg • VALCOR PLUS FILM TABLET 80 mg/12.5 mg--160 mg/12.5 mg--160 mg/25 mg-- 320 mg/12.5 mg--320 mg/25 mg • WANSAAR PLUS FILM KAPLI TABLET 80 mg/12.5 mg--160 mg/12.5 mg--160 mg/25 mg--320 mg/12.5 mg
HİDROKLOROTİYAZİD+RAMİPRİL	<ul style="list-style-type: none"> • DELIX PLUS TABLET 2.5 mg/12.5 mg--5 mg/25 mg--10 mg/25 mg--10 mg/12.5 mg • RACE PLUS TABLET 2.5 mg/12.5 mg--5 mg/25 mg

2'Lİ KOMBİNASYONLAR	MÜSTAHZARLARI
HİDROKLOROTİYAZİD+LOSARTAN	<ul style="list-style-type: none"> • EKLIPS FORT FILM TABLET 100 mg/25 mg • EKLIPS PLUS FILM TABLET 50 mg/12.5 mg • HYZAAR FILM TABLET 50 mg/12.5 mg -- 100 mg/12.5 mg • HYZAAR FORTE FILM TABLET 100 mg/25 mg • LOSAPRES PLUS FILM TABLET 50 mg/12.5 mg-- 100 mg/25 mg • LOXIBIN PLUS FILM TABLET 50 mg/12.5 mg--100 mg/25 mg • SARILEN PLUS FILM TABLET 50 mg/12.5 mg --100 mg/12.5 mg--100 mg/25 mg • SARVASTAN FILM TABLET 50 mg/12.5 mg • SARVASTAN FORT FILM TABLET 100 mg/25 mg
BENAZEPRİL+HİDROKLOROTİYAZİD	<ul style="list-style-type: none"> • CIBADREX BOLUNEBİLİR FILM TABLET 5 mg/6.25 mg--10 mg/12.5 mg
HİDROKLOROTİYAZİD+ENALAPRİL	<ul style="list-style-type: none"> • ENAPRİL PLUS TABLET 20 mg/12.5 mg • KONVERİL PLUS TABLET 20 mg/12.5 mg
HİDROKLOROTİYAZİD+TELMİSARTAN	<ul style="list-style-type: none"> • TELVIS PLUS TABLET 80 mg/12.5 mg--80 mg/12.5 mg
HİDROKLOROTİYAZİD+ZOFENOPRİL	<ul style="list-style-type: none"> • ZOPROTEC PLUS FILM TABLET 30 mg/12.5 mg

2'Lİ KOMBİNASYONLAR	MÜSTAHZARLARI
FOSİNOPRİL+HİDROKLOROTİYAZİD	<ul style="list-style-type: none"> • MONOPRIL PLUS TABLET 10 mg/12.5 mg-- 20 mg/12.5 mg
HİDROKLOROTİYAZİD+NEBİVOLOL	<ul style="list-style-type: none"> • NEVIMOL PLUS FILM KAPLI TABLET 5 mg/12.5 mg-- 5 mg/25 mg • VASOXEN PLUS FILM KAPLI TABLET 5 mg/12.5 mg-- 5 mg/25 mg
HİDROKLOROTİYAZİD+LİSİNOPRİL	<ul style="list-style-type: none"> • RILACE PLUS TABLET 20 mg/12.5 mg • SINORETIK TABLET 20 mg/12.5 mg • SINORETIK FORT TABLET 20 mg/25 mg
HİDROKLOROTİYAZİD+OLMESARTAN	<ul style="list-style-type: none"> • HIPERSAR PLUS FILM TABLET 20 mg/12.5 mg --20 mg/25 mg --40 mg/25 mg --40 mg/12.5 mg • OLMEDAY PLUS FILM KAPLI TABLET 20 mg/12.5 mg • OLMETEC PLUS FILM TABLET 20 mg/12.5 mg--20 mg/25 mg--40 mg/25 mg--40 mg/12.5 mg -- 20 mg/12.5 mg
HİDROKLOROTİYAZİD+SİLAZAPRİL	<ul style="list-style-type: none"> • INHIBACE PLUS TABLET 5 mg/12.5 mg

3'LÜ KOMBİNASYONLAR	MÜSTAHZARLARI
AMLODİPİN+HİDROKLOROTİYAZİD+KANDESARTAN	<ul style="list-style-type: none"> • CANLOX PLUS TABLET 16 mg/10 mg/12,5 mg--16 mg/5 mg/12,5 mg • TANSIFA PLUS TABLET 16 mg/5 mg/12,5 mg
AMLODİPİN+HİDROKLOROTİYAZİD+VALSARTAN	<ul style="list-style-type: none"> • CARDOFIX PLUS FILM TABLET 5 mg/160 mg/12.5 mg--10 mg/160 mg/12.5 mg--10 mg/160 mg/25 mg
AMLODİPİN+HİDROKLOROTİYAZİD+İRBESARTAN	<ul style="list-style-type: none"> • IRDAPIN PLUS FILM TABLET 150 mg/10 mg/12.5 mg--150 mg/5 mg/12.5 mg--300 mg/10 mg/12.5 mg
AMLODİPİN+HİDROKLOROTİYAZİD+OLMESARTAN	<ul style="list-style-type: none"> • EXCALIBA PLUS FILM KAPLI TABLET 20 mg/5 mg/12,5 mg--40 mg/5 mg/25 mg--40 mg/10 mg/12,5 mg-- 40 mg/10 mg/25 mg--40 mg/5 mg/12,5 mg
AMLODİPİN+HİDROKLOROTİYAZİD+TELMİSARTAN	<ul style="list-style-type: none"> • TELMODIP PLUS TABLET 80 mg/5 mg/12.5 mg--80 mg/10 mg/25 mg

Tiyazid Benzeri Diüretikler

- Etki mekanizmaları, farmakolojik profilleri ve yan etkileri bakımından tiyazidlere benzerler.
- Efikasiteleri yaklaşık tiyazidler kadardır.
- Etki süreleri uzundur.
- Günde **1 kez oral** kullanılırlar.

Tiyazid Benzeri Diüretikler

TİYAZİD BENZERİ DİÜRETİKLER

Klortalidon

Klopamid

Kinetazon

Mefrusid

Metolazon

İndapamid

Ksipamid

- Klortalidon aralarında en uzun etkili olandır. Kanda alyuvarlara bağlanır, tek dozunun etkisi yaklaşık 48 saat devam eder.
- Metolazon, tiyazidlerden farklı olarak böbrek fonksiyonu azalan böbrek yetmezliği hastalarında etkinliğini korur.
- İndapamid diüretik olarak değil antihipertansif olarak kullanılır.

- Tiyazid benzeri diüretiklerden **indapamid** ve **klortalidonun** Türkiye’de müstahzarı vardır.

Klortalidon

- Klortalidon aralarında **en uzun** etkili olandır.
- Kanda alyuvarlara bağlanır.
- Tek dozunun etkisi yaklaşık **48 saat** devam eder.
- Böbreklerden yavaş değişmeden atılır.

KLORTALİDON İÇEREN MÜSTAHZARLAR	İÇERİK
TENORETIC FILM TABLET 50 mg/12.5 mg--100 mg/25 mg	ATENOLOL+KLORTALİDON

İndapamid

- İndapamid diğerlerinde farklı olarak **hem safra hem idrarla** atılır; büyük oranda **karaciğerde metabolize edilir**.
- Tiyazidlerin aksine belirgin böbrek yetmezliği olanlarda **hipotansif** etki gösterir.
- Diğer antihipertansiflerle kombinasyon halinde verilebilir. Tek başına tiyazidlere göre **daha az hipokalemi yapar**.

İndapamid

İNDAPAMİD İÇEREN MÜSTAHZARLAR	İÇERİK
<ul style="list-style-type: none">• FLUBEST SR UZATILMIS SALIMLI TABLET 1.5 mg• FLUDEX SR FILM TABLET 1.5 mg• FLUDIN FILM TABLET 2.5 mg• FLUPAMID FILM TABLET 2.5 mg• FLUPAMID SR TABLET 1.5 mg• INDURIN TABLET 2.5 mg	İNDAPAMİD
<ul style="list-style-type: none">• BIPRETERAX TABLET 5 mg/1.25 mg• COVERSYL PLUS FILM TABLET 4 mg/1.25 mg--5 mg/1.25 mg--10 mg/2.5 mg• PERIVEL PLUS TABLET 2 mg/0.625 mg--4 mg/1.25 mg• SERPERIL PLUS TABLET 4 mg/1.25 mg	İNDAPAMİD+PERİNDOPRİL
<ul style="list-style-type: none">• NATRIXAM DEGİSTİRİLMİS SALIMLI TABLET 1.5 mg/10 mg--1.5 mg/5 mg	AMLODİPİN+İNDAPAMİD
<ul style="list-style-type: none">• NORMOTRI FILM KAPLI TABLET 5 mg/1,25 mg/4,07 mg--10 mg/1,25 mg/4,07 mg• NORMOTRI FORT FILM KAPLI TABLET 5 mg/2,5 mg/8,14 mg--10 mg/2,5 mg/8,14 mg• TRIPLIXAM FILM TABLET 5 mg/1.25 mg/10 mg--5 mg/1.25 mg/5 mg--10 mg /2.5 mg/5 mg--10 mg/2.5 mg/10 mg	AMLODİPİN+İNDAPAMİD+PERİNDOPRİL

Kıvrım (Loop) Diüretikler

Etki Mekanizmaları: Henle kıvrımının çıkan kolundaki luminal membranda yer alan $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ eş yönlü taşınmasını inhibe ederek etki gösterirler. Bu iyonların böbrekten geri emilimi azalır. Kıvrım diüretiklerin etkili olabilmesi için proksimal kıvrımlı tübülde tübül lümenine salgılanmaları gerekir. Tüm diüretikler içinde en yüksek diüretik etkiye sahiptirler.

ETKİLERİ

- ✓ Böbrek fonksiyonları az çalışan veya diğer diüretiklere yanıt vermeyen kişilerde bile diüreze neden olurlar.
- ✓ Tiyazidlerin aksine idrarın Ca^{2+} içeriğini artırır. Hipokalsemi yapmazlar.
- ✓ Prostaglandin sentezini artırarak akut venodilatasyona neden olurlar ve sol ventrikül dolma basıncını azaltırlar.

Kıvrım (Loop) Diüretikler

- Tüm diüretikler içinde vücuttan Na⁺ ve Cl⁻ mobilizasyonu yapma ve fazla idrar üretme açısından **en yüksek etkinliğe** sahip gruptur.
- Oral veya parenteral yoldan verilebilirler.
- **Yüksek tavanlı diüretikler** olarak da adlandırılırlar.
- Sigmoid (S şeklinde) doz-yanıt eğrisi gösterirler. Eşik etkisi sebebiyle ilaç konsantrasyonundaki küçük artışlar ile hızlı artış olurken; tavan etkisi sebebiyle ise etkili dozun artırılması diüretik etkiyi artırmayabilir. Eşik yanıtı geçecek şekilde hastaya özgü doz belirlenmelidir.



Kıvrım (Loop) Diüretikler

ENDİKASYONLARI

- Ödem (Kalp yetmezliğine veya böbrek yetmezliğine bağlı akut/kronik periferik ödem ve pulmoner ödem tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlardır.)
- Hiperkalsemi
- Hiperkalemi
- Hipertansiyon tedavisinde tiazidler kadar tercih edilmezler. **Kronik böbrek yetmezliği ile birlikte seyreden hipertansiyon** tedavisinde tercih edilirler.

Kıvrım (Loop) Diüretikler

YAN ETKİLERİ

- Sıklıkla **sıvı-elektrolit denge bozukluklarına** neden olurlar.
- **Akut hipovolemi** (Kan hacminde şiddetli ve hızlı azalmaya neden oldukları için hipotasniyon, şok ve kardiyak aritmi gelişme ihtimali vardır. Yeni kullanmaya başlayan hastalar uyarılmalıdır.
- **Hipokalemi** (Artan Na^+/K^+ değiş tokuşu sonucu hipokalemi oluşur. En sık görülen yan etkidir. Potasyum tutucu diüretik veya potasyum desteği hipokalemiyi önleyebilir.)
- **Hipomagnesemi**

Kıvrım (Loop) Diüretikler

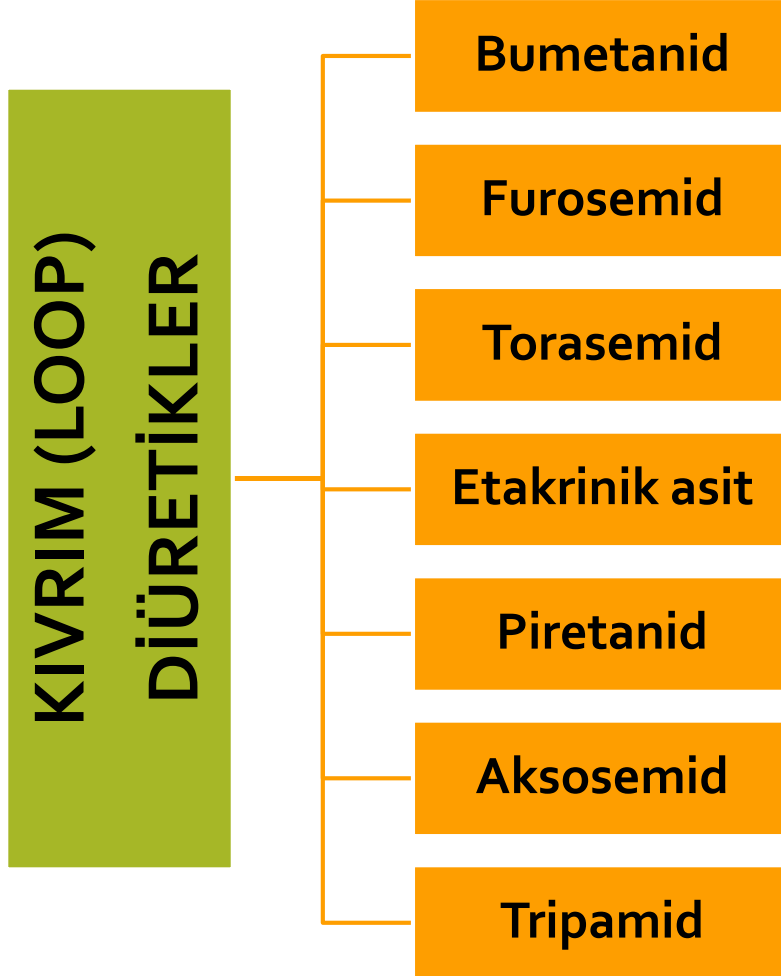
YAN ETKİLERİ

- **Ototoksisite** (İv yoldan hızlı ve yüksek doz verildiğinde veya diğer ototoksik bazı ilaçlarla birlikte kullanıldığında geri dönüşlü veya kalıcı işitme kaybına neden olabilirler. Hasta bilgilendirilmelidir.)
- **Hiperürisemi** (Gut ataklarına neden olabilir, gut hastalığını alevlendirebilir.)

NSAİİ'ler böbrekte prostaglandin sentezini inhibe ettikleri için kıvrım diüretiklerinin etkisini azaltabilirler.

Sirozlu hastalarda ve ağır karaciğer yetmezliği olanlarda kıvrım diüretikleri hepatik ensefalopati oluşması kolaylaştırır.

Kıvrım (Loop) Diüretikler



- En fazla kullanılan **furosemid**dir.
- Furosemid dışındakilerin, ciddi yan etkileri nedeniyle Türkiye'de müstahzarı yoktur.

Furosemid

- Na⁺, Cl⁻ atılımını ileri derecede artırır. K⁺ atılımı da artar.
- Belirgin derecede **hipovolemi, dehidratasyon, hiponatremi, hipokalemi ve hipokloremik alkaloz** yapabilir.
- Böbrek damarlarında **vazodilatasyon** yapar. Böbrek kan akımı ile glomerüler filtrasyon hızını artırır. Bu vazodilatör etki tiyazidlerden farklı olarak hemen ortaya çıkar; furosemidin böbrekte prostaglandin E₂ sentezini artırmasından dolayıdır. Prostaglandin sentezini inhibe eden **NSAİ'ler furosemidin vazodilatör etkisini antagonize ederler**; furosemidin diüretik ve natriüretik etkinliği **azalır**. Birlikte kullanılma durumunda furosemidin etkisi azalır.
- Periferde venülleri genişleterek venöz dönüşün azalmasına ve pulmoner akpiller basıncın düşmesine neden olur. Bu etkileri nedeniyle akut sol ventrikül yetmezliği tedavisinde kullanılmaktadır.

Furosemid

- Kıvrım diüretikler içerisinde furosemidin en fazla tercih edilmesinin nedenleri şunlardır:

✓ Doz-yanıt eğrisi fazla dik değildir; kademeli diüretik cevaba imkan verir.

✓ İv veriliş için elverişlidir.

✓ Diğerlerine göre daha az ototoksiktir.

✓ Hem oral hem de iv verilişte daha az gastrointestinal yan etki yapar.

✓ Alkaloz yapma eğilimi diğerlerine göre daha azdır.

Furosemid

- Plazmada **%96-98** oranında plazma proteinlerine bağlıdır.
- Absorbe edilen miktarın yaklaşık yarısı değişmeden böbreklerden atılırken bir kısmı da karaciğerde metabolize edilir.
- Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda veya birlikte oral probenesid kullanan kişilerde furosemidin plazma düzeyi yükselir; fakat tübül lümeni içine salgılanan miktarı azaldığı için diüretik etki yarı yarıya azalır. **Probenesid**, proksimal tübül epitelinde furosemid ile yarışır ve onun lümene atılmasını yavaşlatır.
- Böbrek yetmezliği yarılanma ömrünü ve etki süresini uzatırken etki şiddetini azaltmaktadır.
- Furosemide yanıtta **bireysel değişkenlik** oldukça fazladır o nedenle kişiye özgü doz belirlenir.

Furosemid

FUROSEMİD İÇEREN IV MÜSTAHZARLAR

- DESAL IM/IV ENJEKSİYONLUK COZELTI 20 mg/2 ml 5x2 ml ampul
- FUROJECT IM/IV ENJ. COZ. ICEREN AMPUL 20 mg/2 ml 5x2 ml ampul
- FUROMID AMPUL 20 mg/2 ml 5x2 ml ampul
- FUROSON IV/IM AMPUL 20 mg/2 ml 5x2 ml ampul
- LASIX AMPUL 20 mg/2 ml 5x2 ml ampul
- MEDISAL IM/IV ENJEKSİYONLUK COZELTI ICEREN AMPUL 20 mg/2 ml 5x2 ml ampul
- TURKTIPSAN FUROSEMİD ENJEKSİYONLUK VE INFUZYONLUK COZELTI 20 mg/2 ml 5x2 ml
- UREVER IM/IV SOLUSYON ICEREN AMPUL 20 mg/2 ml 5x2 ml ampul

FUROSEMİD İÇEREN ORAL MÜSTAHZARLAR

- DESAL TABLET 40 mg
- FUROTAB TABLET 40 mg
- LASIX TABLET 40 mg
- LIZIK TABLET 40 mg

Potasyum Tutucu Diüretikler

Etki Mekanizmaları: Distal tübülün son kısmına ve toplayıcı tübüllerin kortikal kısımlarına etki ederek Na^+ geri emilimini azaltırlar; K^+ salgılanmasını azaltırlar. K^+ retansiyonu ve asidoz yapabilirler.

- Natriüretik etki güçleri düşüktür. Plazmada aldosteron düzeyi yükseldiğinde natriüretik etkinliği artar.
- Hiperkalemi riski arttığı için orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğunda dikkatli bir şekilde kullanılmalı; ciddi böbrek fonksiyon bozukluğunda ise kullanımından kaçınılmalıdır.
- Potasyum tutucu diüretiklerle tedavi edilen hastaların potasyum düzeyleri rutin olarak izlenmelidir.

Potasyum Tutucu Diüretikler

- Tiyazidler ve kıvrım diüretiklerle birlikte kombine edildiğinde onların yapacağı **hipokalemiyi önler**. Bu ilaçların yaptığı hipokalemiyi önlemek için oral potasyum desteğine tercih edilir. Kombine tedavide tiyazidlerin etkisini potansiyalize eder.
- Potasyum tutucu diüretikler tek başlarına kullanıldıklarında **hiperkalemi** yaparlar. Uzun süre kullanacak hastaların rutin olarak potasyum düzeyleri takip edilmelidir. Üç durumda hiperkalemi riski artar:

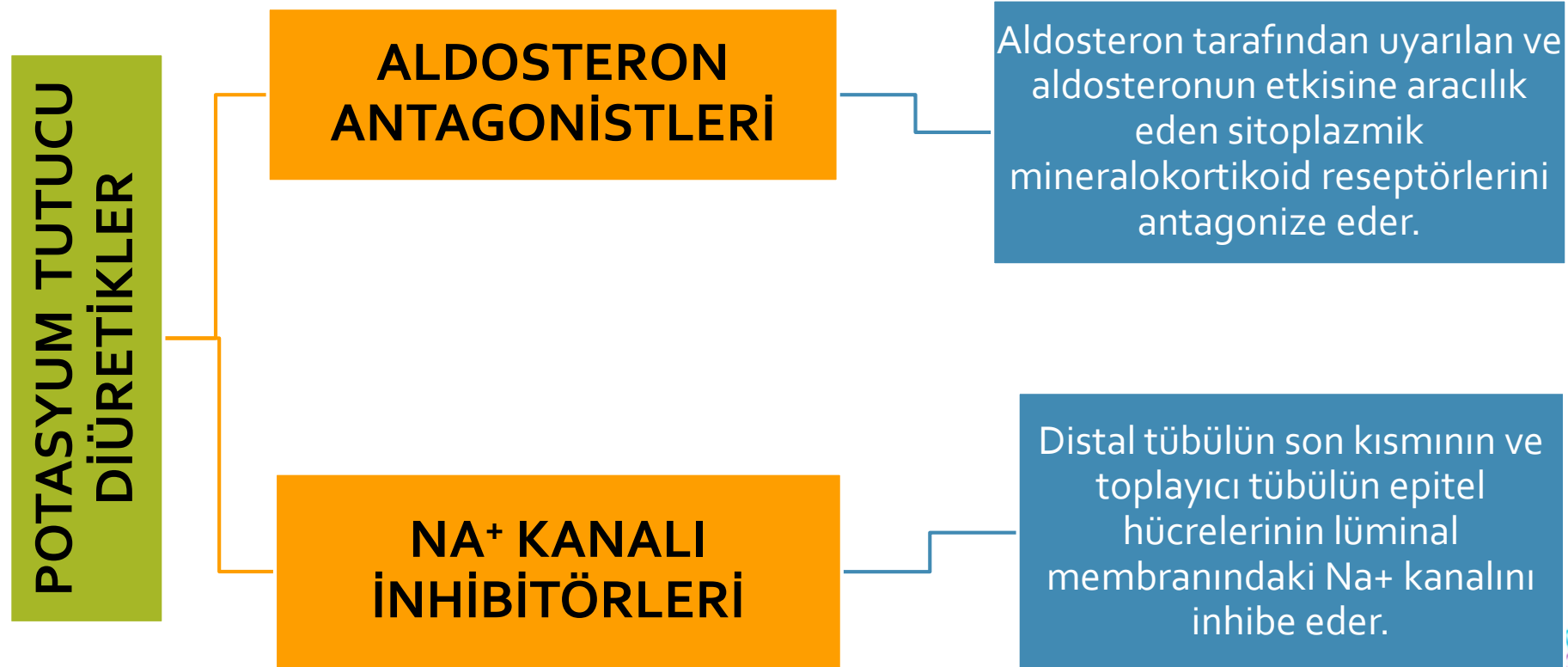
1. Böbrek yetmezliği

2. ACE inhibitörü veya ARB kullanımı

3. Orta veya ağır diabetes mellitus

Potasyum Tutucu Diüretikler

- Potasyum tutucu diüretikler etki mekanizmalarına göre iki gruba ayrılır:



1. Aldosteron Antagonistleri

- Aldosteron reseptörlerini antagonize eden sentetik steroidlerdir. Hedef hücrede reseptör kompleksinin çekirdeğe translokasyonunu önler ve sonuç olarak toplayıcı tübülün Na^+/K^+ değiş tokuş yerlerini uyaran intraselüler proteinlerin eksikliğine neden olurlar. Böylece Na^+ geri emilimi; K^+ ve H^+ salgılanması önlenir.
- Çoęu ödemli olguda kan aldosteron düzeyleri yüksektir; bu da Na^+ tutulumuna neden olur. Aldosteron antagonistleri **K^+ tutulumunu ve Na^+ atılımını** sağlar.

ALDOSTERON ANTAGONİSTLERİ

SPİRONOLAKTON

EPLERENON

KANRENON

Spironolakton ve Eprenonun Türkiye'de müstahzarı bulunmaktadır.

Spirolakton

- GIS kanalda hızlı fakat kısmen absorbe edilir. Absorpsiyonu ilacın partikül büyüklüğüne bağlıdır; bu nedenle biyoyararlanım sorunu gösteren bir ilaçtır.
- İlk geçiş eliminasyonuna uğrar. Karaciğerde aktif metaboliti **kanrenona** dönüşür; hem direkt hem de metaboliti aracılığıyla diüretik etki gösterir. Metabolitin yarılanma ömrü uzundur (58 saat); bu nedenle ilaca başlandıktan sonra plato konsantrasyonuna **1 haftadan önce ulaşılmaz**.
- Spirolaktonun tübül hücrelerinde elektrolit giriş çıkışı üzerine etkileri tedaviye başladıktan **2-3 gün sonra** ortaya çıkar ve ilaç kesildikten sonra diüretik etki bir süre daha devam eder.

Ağır karaciğer yetmezliği olan hastada tiyazidle birlikte spironolakton kullanılacağı zaman spironolaktonun tiyazidlerden **2-3 gün önce verilmeye başlanması** gerekebilir. Çünkü spironolaktonun etkisi tam başlamadan tiyazid hipokalemiye neden olabilir ve hepatik koma olma ihtimali artar.

Spironolakton

ENDİKASYONLARI: Ödem, hipokalemi, dirençli hipertansiyon, kalp yetmezliği ve polikistik over sendromunda kullanılır.

- Tiyazid ve kıvrım diüretiklere dayanıklı ve hiperaldosteronizm ile beraber seyreden ödemli olgularda (assitli karaciğer sirozu, nefroz, konjestif kalp yetmezliği gibi) diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılır.
- Kalp yetmezliği tedavisinde tercih edilir. Karaciğer sirozunda en çok tercih edilen diüretiktir.
- Primer aldosteronizme ve kansere bağlı malign assitin tedavisinde kullanımı vardır. Primer aldosteronizm tedavisinde de kullanılır.

Hipertansiyon tedavisinde hipokalemi yapan ilaçların (tiyazidler, furosemid) ödemsiz durumlarda hipokalemi yapma riski düşüktür bu nedenle potasyum tutucu diüretik ile kombinasyon tedavisine gerek olmayabilir. Fakat ödemli hastalarda bu ilaçların hipokalemi yapma riski artacağı için potasyum tutucu diüretik ile kombinasyon tedavisi önerilir.

Spironolakton

YAN ETKİLERİ

- Toksisitesi düşüktür.
- **Hiperkalemiye** neden olabilir. En sık görülen yan etkidir. Hiperkalemiye neden olan başka ilaçlarla (ACE inh., ARB, K desteği) birlikte kullanımda risk artar. Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda hiperkalemi daha kolay gelişir. (Spironolakton alanlarda plazma potasyum düzeyinin yükselmesi adrenal korteksten aldosteron salgılanmasını uyarır; bu **negatif feedback** mekanizması ile hiperkaleminin şiddetlenmesi önlenir.)
- Hiponatremi, uyuşukluk, ataksi, mental konfüzyon ve cilt belirtilerine neden olabilir.
- Hiperglisemi yapabilir.
- Ürik asit atılımını **değiştirmez**.

Hiperkalemi ve hiponatremi ilaç kesildikten sonra hemen kaybolmaz; yaklaşık **3 gün** daha devam eder.

Spironolakton

YAN ETKİLERİ

- Spironolakton progesteron ve androjen reseptörlerine de bağlanır; bu nedenle **endokrin etkiler** oluşturabilir.
- Testosteron sentezini ve reseptörüne bağlanmasını inhibe eder.
- Erkeklerde **jinekomasti, libido azalması ve impotens**; kadınlarda **göğüslerde duyalılık, menstruasyon bozukluğu ve metorajiye** (uterus kaynaklı vajinal kanama) neden olabilir.
- Gebelerde kullanılmaz.

Hasta endokrin yan etkiler konusunda bilgilendirilmelidir.

Spironolakton

MÜSTAHZAR	İÇERİK
<ul style="list-style-type: none">• ALDACTONE -A TABLET 25 mg• ALDACTONE TABLET 100 mg• SPYLACTON FILM KAPLI TABLET 25 mg--100 mg	SPIRONOLAKTON
<ul style="list-style-type: none">• AKTAZID FILM KAPLI TABLET 25 mg/25 mg--50 mg/50 mg• ALDACTAZIDE TABLET 25 mg/25 mg--50 mg/50 mg	HİDROKLOROTİYAZİD+SPIRONOLAKTON

Eplerenon

- Eplerenon aldosteron reseptörlerine daha seçicidir ve spironolakton gibi endokrin etkilere daha az neden olur.

EPLERENON İÇEREN MÜSTAHZARLAR

- EPLEDAY FILM TABLET 25 mg
- INSPRA FILM TABLET 25 mg

2. Na⁺ Kanalı İnhibitörleri

- Na⁺ kanalını inhibe ederek Na⁺ reabsorpsiyonunu azaltırlar. K⁺ ve H⁺ salınımını inhibe ederler. Etkileri aldosterondan bağımsızdır.
- Aldosteron antagonistleri Na⁺ kanalı proteininin sentezini inhibe ederek membrandaki sayısını azaltıp etki gösterirken; Na⁺ kanal inhibitörleri Na⁺ kanalına bağlanarak onu inhibe ederler. Natriüretik ve diüretik etkileri spironolaktonunkinden **düşüktür.**
- Spironolaktondan farklı olarak **hiperkaleminin yanında ürik asit düzeyini de yükseltebilirler.** Spironolaktonda olan negatif feedback mekanizması bunlarda **bulunmadığı için hiperkalemi yapma potansiyelleri daha fazladır.**

NA⁺ KANALI İNHİBİTÖRLERİ

AMİLORİD

TRİAMTEREN

Amilorid

- Natriüretik gücü triamterenden biraz daha fazladır; çünkü hem toplayıcı hem de distal tübülleri etkiler.
- Tiyazidlerle veya furosemidle kombine edilerek bunların yapacağı **hipokalemiyi önlemek amacıyla** kullanılır.
- En sık **hiperkalemi** yapar; bunun dışında **hiperglisemi, hiperürisemi ve hiperazotemi** yapabilir.
- GIS bozukluklar, baş dönmesi, yorgunluk ve kas krampları yapabilir.

AMİLORİD İÇEREN MÜSTAHZARLAR

- AMILORIDE TABLET 5 mg

Triamteren

- Distal tübüle etkisizdir sadece toplayıcı tübüleri etkiler.
- Natriüretik gücü spironolaktondan düşüktür fakar belirli dozda hidroklorotiyazid ile birlikte verildiğinde hipokalemiyi önleme açısından eşdeğer bulunmuştur. Düşük diüretik etkisinden dolayı tek başına kullanılmaz; genelde tiyazidlerle kombine kullanılır.
- **Hiperkalemi** yaşlılarda ve diyabetlilerde daha kolay gelişir. Uzun süre kullanımda hiperkalemi ve hiperazotemi yapması nedeniyle böbrek hastalarında **kullanılmamalıdır**.
- Uzun süreli kullanımda **folik asit eksikliği** yapabilir. Hiperglisemi yapmaz.
- Suda çok az çözünür; idrar yollarında çökebilir ve nadiren **böbrek taşı** yapabilir. Nadiren bulantı, kusma, diyare, baş ağrısı, ağız kuruluğu ve kaşıntılı cilt döküntüleri yapabilir.

TRIAMTEREN+HİDROKLOROTİYAZİD İÇEREN
MÜSTAHZARLAR

- TRIANSERİL KAPSUL

Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

- **İlk** modern diüretik ilaç grubudur. Diğer diüretiklerin bulunmasıyla diüretik amaçlı kullanımı kalmamıştır.
- Diüretik ve natriüretik etkileri zayıftır; bu nedenle diüretik etkileri dışındaki farmakolojik etkileri nedeniyle daha fazla kullanılırlar.

Karbonik anhidraz enzimi, CO_2 ve H_2O 'dan H_2CO_3 (karbonik asit) oluşumunu katalizler. Karbonik asit kendiliğinden H^+ ve HCO_3^- şeklinde iyonize olur. H^+ - Na^+ değiş tokuşu olur. Bu enzimin inhibe olmasıyla Na^+ değiş tokuşu azalır, hafif diürez oluşur, HCO_3^- lümende tutulur idrar ph'sı artar; hiperkloremik asidoza neden olabilir. K^+ salgılanması artar. Amonyak retansiyonu gelişir.

KARBONİK ANHİDRAZ İNHİBİTÖRLERİ

ASETAZOLAMİD

BRİNZOLAMİD

DORZOLAMİD

Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

- **Yan Etkileri:** Genelde ciddi yan etki oluşturmazlar. Kilo kaybı, gıs bozukluk, güçsüzlük, impotens yapabilir. Yüksek dozda uyuşukluk ve parestezi yapabilir. Böbrek taşı yapabilir. Diyabetlilerde dikkatli kullanılmalıdır.
- **Endikasyonları:** Kalevi diürez oluşturmak için, glokom ve oküler hipertansiyon tedavisi, epilepsi tedavisi, kronik metabolik alkaloz, respiratuvar asidozla seyreden KOAH, akut dağ hastalığı, göze lokal uygulanan topikal kullanım.

ASETAZOLAMİD	BRİNZOLAMİD	DORZOLAMİD
<ul style="list-style-type: none">• DIAZOMID TABLET 250 mg	<ul style="list-style-type: none">• AZARGA STERİL GOZ DAMLASI• AZOPT STERİL OFTALMIK SUSPANSİYON %1• SIMBRINZA GOZ DAMLASI	<ul style="list-style-type: none">• DORZASOPT GOZ DAMLASI• DORZOTIM GOZ DAMLASI• OFTOMIX GOZ DAMLASI• TOMEK STERİL OFTALMIK XOLATIM GOZ DAMLASI

Ozmotik Diüretikler

- Geri emilime hiç uğramayan veya biraz geri emilen süzölmüş maddeler tübüler sıvının osmolaritesinin yükselmesine neden olur. Bu durum henle kıvrımının inen kolunda ve proksimal kıvrımlı tübölde suyun daha fazla geri emilmesini önler, ozmotik diürece ve yanında az miktarda Na^+ atılımına neden olur. Bu nedenle ozmotik diüretikler Na^+ retansiyonunun olduğu durumlarda yarar sağlamaz.
- **Endikasyonları:** Akut böbrek yetmezliği yapabilen maddelerin akut zehirlenmelerinde idrar akışını devam ettirmek için kullanılır. Ozmotik diüretikler kafa içi basıncı artmış hastaların tedavisinde kullanılırlar. Böbrek-dışarı aşırı sıvı kaybına bağlı gelişen oligüriyi düzeltirler.
- **Yan Etkileri:** sistemik dolaşımdaki ozmotik diüretiklerden kaynaklanan ekstraselöler sıvı yüklemesi ve dehidrasyondur. Dolaşım içine su çekilmesiyle hipervolemiye ve hemodilüsyona neden olabilir. Hipervolemi kalp yetmezliğini ağırlaştırabilir hatta akut akciğer ödemine neden olabilir.
- Ozmotik diüretik olarak en sık kullanılan **Mannitoldür.**

Ozmotik Diüretikler

- Ozmotik diüretik su ve daha az miktarda sodyum ve potasyum kaybını artırır.

Bir ozmotik diüretik aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır.

- ✓ Plazma proteinlerine ve dokulara bağlanmazlar.
- ✓ Böbreklerde glomerüllerden hızlıca süzülürler.
- ✓ Tübüllerden reabsorbe edilmezler.
- ✓ Diğer yerlerde farmakolojik etkiye yol açmadıklarından yüksek miktarda verilebilirler.

Mannitol

- Oral yoldan emilmez, iv verilir. Vücutta metabolize edilmez, plazma proteinlerine bağlanmaz. Glisemiği yükseltmez.
- Diüretik olarak kullanıldığında oligüri düzelmiyorsa yinelenmemelidir.
- Enjeksiyon sonrası bulantı, kusma, baş ağrısı, üşüme, polidipsi, göğüste sıkışma görülebilir.

OZMOTİK DİÜRETİK OLARAK MANNİTOL İÇEREN MÜSTAHZARLAR

- MANNİTOL SUDAKİ COZELTİSİ %20
- NEOFLEKS %20 MANNİTOL SUDAKİ COZELTİSİ %20
- POLİFLEKS %20 MANNİTOL SUDAKİ İV SOLUSYONU %20
- BİOFLEKS %20 MANNİTOL ENJEKTABL SOL %20
- LAFLEKS %20 MANNİTOL SOLUSYONU %20

Kaynaklar

- Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji 2. Cilt*, 13. Baskı, Ankara, Pelikan Yayıncılık, 2012.
- Li Moorman R. In Opioids: Whalen K(ed). *Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology*, 6. ed. Çin, Wolters Kluwer, 2015.
- <https://www.tebrp.com>