

Bronş Astımında İn hale Furosemidin Etkisi*

Kürşat Uzun**, Faruk Özer***, Oktay İmecik***

Özet: Son yıllarda inhale furosemidin astımda çeşitli uyarılar ile meydana gelen bronkokonstrüksiyona karşı koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bu amaçla bronkospazm ile polikliniğe başvuran astımlı olgularda inhale furosemidin etkisini araştırmak için randomize tek kör sistemi ile plasebo kontrollü bir çalışma yaptık. Bu çalışmada 25 astımlı olguya inhale furosemid, kontrol grubu 10 astımlı olguya ise inhale % 0.9 serum fizyolojik (SF) uygulandı. İn hale furosemid alan olgularımızın yaş ortalaması 33±12 olup 7 erkek, 18 kadın ve toplam 25 olgudan oluşmaktaydı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 29±5 olup 5 erkek ve 5 kadından oluşmaktaydı.

Bronkospazm ile polikliniğe başvuran bronş astmalı olgulara solunum fonksiyon ölçümünü takiben furosemid grubuna (20mg) furosemid, kontrol grubuna %0.9 SF (5cc) inhale ettirildi. İnhalasyondan sonra 1, 5, 15, 30, 60 dk ve 4. saat'te FVC, FEV1, FEV1/FVC, PEF ve MMEF değerlerini içeren solunum fonksiyon testleri yapıldı. Her iki grubun ilaç öncesi solunum fonksiyon değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu.

Elde edilen değerlere göre furosemid inhasyonu öncesi ve sonrası 1, 5,15,30 ve 60 dk FVC, FEV1, PEF ve MMEF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu. FEV1/FVC değerlerinde furosemid inhasyonu öncesi ile 1.dk arasında istatistiksel anlamlılık olmamakla beraber 5, 15, 30 ve 60.dk'lar arasında anlamlılık mevcuttu. Bununla beraber tüm parametrelerin inhasyon öncesi değerleri ile 4. Saat'teki değerleri arasında istatistiksel anlamlılık yoktu. Plasebo verilen kontrol grubunda ise inhale SF öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktu.

Sonuç olarak kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda inhale furosemidin bronş astmalı olgularda anlamlı bir etkisinin olduğunu gördük.

Anahtar kelimeler: Astım, furosemid, diüretik

Son yıllarda bronş astımının patogenezi hakkındaki bilgilerin artması bu hastalığa karşı alternatif klinik yaklaşımları ortaya çıkarmaktadır (1).

Bronş astımında hava yolu inflamasyonu merkezi bir rol oynar. Bundan dolayı astımın tedavisinde yaygın olarak kabul edilen proflaktik yaklaşım antiinflamatuvar ajanların kullanılmasıdır. Ayrıca zaman zaman deneysel olarak inhale steroidlere ek olarak diğer ajanlar kullanılmaktadır. Bunlar metotrakseit, troleondromycin, siklosporin, altın, immünoglobulin, hidroksiklorokuin, dapson, magnezyum sülfat, heparin ve furosemid (2-5).

Bir loop diüretiği olan furosemid astımlı olgularda inhasyon yolu ile uygulandığında eksersiz, allerjen, soğuk hava hiperventilasyonu, metabisülfid, distile su, adozin 5 monofosfat, lizin-aspirin, %4.5NaCl ve sis-duman gibi uyarılar sonucu meydana gelen bronkospazmı önlediği bildirilmiştir. Buna karşılık metakolin, histamin ve PGF -2 alfa ile meydana gelen

*Bu makalenin bir kısmı XXIV. Ulusal TUSAD Kongresinde sunulmuştur.

**Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fak. Göğüs Hast. ABD, Van

***Selçuk Üniv. Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları ABD, Konya

Yazışma adresi: Yrd.Doç.Dr. Kürşat UZUN

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fak. Göğüs Hast. ABD, VAN

bronkokonstrüksiyonda etkili olmadığı gösterilmiştir (3,6).

İnhale furosemidin etki mekanizması tam bilinmemekle beraber muhtemelen epitel ve inflamatuvar hücrelerde NA/K/Cl kotransportunu veya karbonik anhidraz enzimini inhale ettiği ileri sürülmektedir (7). Bir diğer etki mekanizması ise hava yollarında PGE2 gibi bronkoprotektif prostoglandinlerin üretimini artırmasıyla etki etmesidir (7,8). Ayrıca furosemidin sodyum kromoglikat ve nedocromil sodyum gibi inflamatuvar hücreleri etkileyerek antiinflamatuvar etki gösterdiğide bildirilmiştir (9,10). Furosemidin oral kullanımı etkili bulunmamıştır. Ayrıca diğer loop diüretiklerinin (bumetanid, piretanid, etakrinik asit ve torasemid) bronş astımında furosemid'den daha az etkili olduğu gösterilmiştir (6).

Biz çalışmamızda bronkospazm ile polikliniğe başvuran astımlı olgularda inhale furosemidin bronkodilatör etkisinin olup olmadığını araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya bronkospazm ile polikliniğe başvuran 36 astımlı olgu alındı. Ortostatik hipotansiyon tanısı olan bir olgu inhasyon sonrası hipotansif senkop geçirdiğinden dolayı çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya alınan olgular

furosemid ve plasebo olmak üzere iki gruba ayrıldı. Furosemid grubuna alınan 25 olgunun yaş ortalaması $33\pm 12(15-55)$ olup 7 erkek ve 18 kadından oluşmaktaydı. Bu 25 olgunun 15'i daha önce hiç tedavi görmemiş olup yeni tanı alanlardan oluşmaktaydı. Diğer 10 olgu ise bronş astım tanısı ile takip edilen fakat en az 2 haftadır tedavi almayan olgulardan meydana gelmekteydi. Plasebo grubu 10 olgudan oluşup yaş ortalaması 29 ± 5 olup 5 erkek ve 5 kadından oluşmaktaydı. Sigara içme alışkanlığı olguların hiçbirinde yoktu. Tablo I de olguların özellikleri gösterilmektedir.

Tablo I. Olguların demografik özellikleri

	FUROSEMİD	PLASEBO-KONTROL
n	25	10
Yaş	33 ± 12	29 ± 5
Erkek	7	5
Kadın	18	5
FVC (lt)	2.7 ± 0.6	2.19 ± 0.1
FEV ₁ (lt)	1.97 ± 0.5	1.61 ± 0.1
FEV ₁ /FVC (%)	71 ± 8.0	73.8 ± 6.4
PEF (lt/sn)	3.6 ± 1.1	3.2 ± 1
MMEF (lt/sn)	1.44 ± 0.5	1.2 ± 0.4

Olguların ilaç öncesi solunum fonksiyon testleri ölçüldükten sonra randomize tek kör sistemiyle furosemid grubuna 2cc (20mg) furosemid (3cc %09 NaCl ile dilüe edilerek), kontrol grubuna plasebo olarak 5cc %0.9 SF nebulizatör ile olgulara 15 dk süreyle inhale ettirildi. İnhalasyon öncesi her iki grubun solunum fonksiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktu. İnhalasyon sonrası 1dk,

5dk, 15dk, 30dk, 60dk ve 4. saatte solunum fonksiyon test değerleri tekrarlandı. İnhalasyon yoluyla furosemid alan 24 olgu ilaç sonrası bir rahatlama olduğunu ifade etti. Yalnız bir olguda inhalasyon sonrası öksürük şikayetlerinde artma gözlemlendi. Olguların hiçbirinde kayda değer bir yan etki gözlenmedi.

Çalışmanın istatistikleri $p<0.05$ anlamlı kabul edilerek mikrossoft Excel programında "eşleşmeli t testi" ile yapıldı.

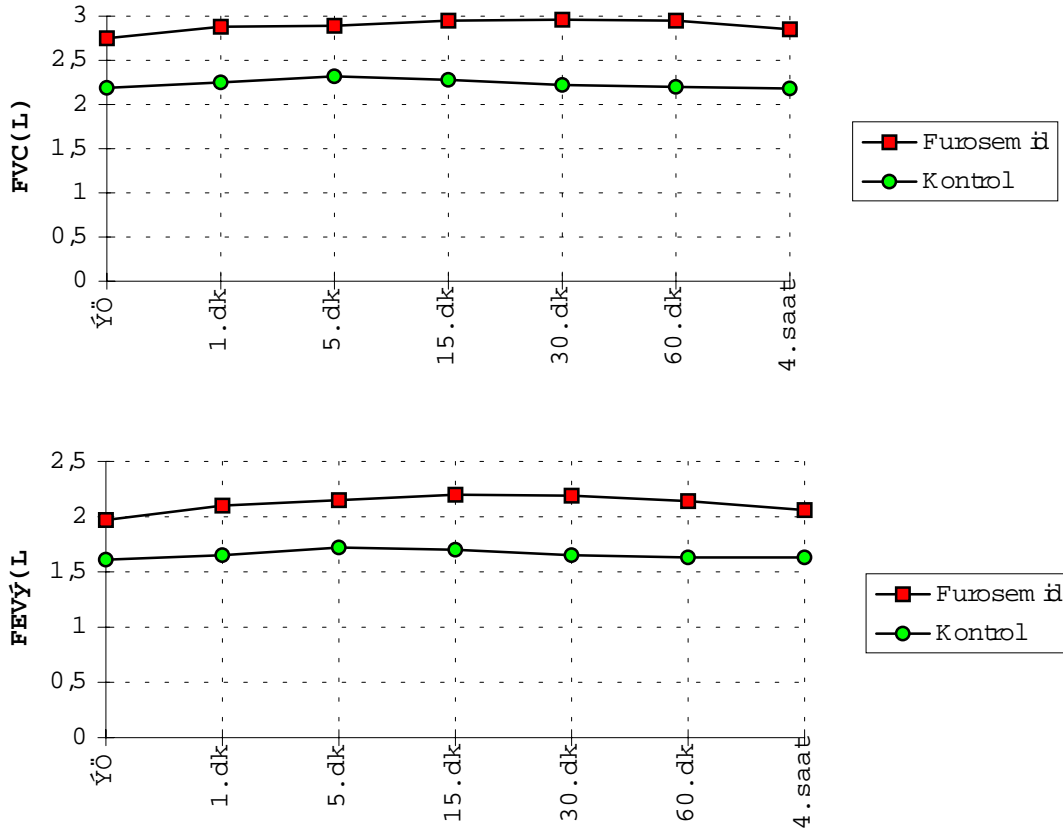
Sonuçlar

Çalışmaya alınan olguların inhalasyon öncesi ve sonrası solunum fonksiyon test değerleri topluca tablo II de gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre furosemid alan grupta FVC, FEV₁,PEF ve MMEF parametrelerinde ilaç öncesi değerleri ile ilaç sonrası 1, 5, 15, 30 ve 60.dk değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu. FEV₁/FVC İlaç öncesi değeri ile 1, 60.dk ve 4. saat değeri arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmaz iken, 5, 15 ve 30.dk değerleri arasında anlamlı derecede yükseklik vardı. Bütün parametrelerin 4.saat değerleri ilaç öncesi değerlerinden yüksek olmakla beraber aralarında istatistiksel anlamlılık yoktu. Plasebo alan kontrol grubunda ise SF inhalasyonu öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktu.

Furosemid inhalasyonundan sonra tüm parametrelerin 5, 15 ve 30.dk larda en yüksek değerlere ulaştığı görülmektedir. FVC ve PEF'in 30.dk'da, FEV₁ ve MMEF'in 15.dk'da, FEV₁/FVC'nin ise 5.dk'da en yüksek değere ulaştığı görülmektedir. Şekil I ve II'de her iki grubun inhale öncesi ve sonrası ortalama solunum fonksiyon değerleri gösterilmektedir.

Tablo II. Furosemid ve kontrol grubunun inhalasyon öncesi ve sonrası 1, 5, 15, 30, 60. Dk ve 4. Saatte ölçülen solunum fonksiyon değerleri.

		İlaç Öncesi	1.dk	5.dk	15.dk	30.dk	60.dk	4.saat
FVC	Furosemid	2.75 ± 0.7	2.88 ± 0.6	2.89 ± 0.7	2.95 ± 0.6	2.96 ± 0.6	2.95 ± 0.6	2.85 ± 0.6
	Kontrol	2.19 ± 0.1	2.25 ± 0.2	2.32 ± 0.2	2.28 ± 0.1	2.22 ± 0.2	2.20 ± 0.2	2.18 ± 0.2
FEV ₁	Furosemid	1.97 ± 0.5	2.10 ± 0.5	2.15 ± 0.5	2.20 ± 0.5	2.19 ± 0.5	2.14 ± 0.6	2.06 ± 0.6
	Kontrol	1.61 ± 0.1	1.65 ± 0.2	1.72 ± 0.2	1.7 ± 0.1	1.65 ± 0.2	1.63 ± 0.3	1.63 ± 0.2
FEV ₁ /FVC	Furosemid	71.1 ± 8.1	74.0 ± 9.6	77.7 ± 9.0	74.7 ± 9.7	74.3 ± 9.4	73.8 ± 9.6	71.9 ± 9.2
	Kontrol	73.8 ± 6.4	71.2 ± 7.2	73.8 ± 9.4	75 ± 7.0	74.8 ± 5.0	73.6 ± 11.9	74.4 ± 8.2
PEF	Furosemid	3.6 ± 1.2	3.82 ± 1.1	4.0 ± 1.1	4.11 ± 1.1	4.14 ± 1.1	4.05 ± 1.1	3.88 ± 1.3
	Kontrol	3.15 ± 1.0	3.25 ± 1.0	3.34 ± 1.2	3.33 ± 1.0	3.28 ± 0.8	3.27 ± 1.2	3.17 ± 1.0
MMEF	Furosemid	1.44 ± 0.5	1.64 ± 0.7	1.75 ± 0.7	1.81 ± 0.7	1.72 ± 0.7	1.70 ± 0.7	1.53 ± 0.6
	Kontrol	1.18 ± 0.3	1.26 ± 0.4	1.38 ± 0.4	1.45 ± 0.4	1.4 ± 0.4	1.37 ± 0.5	1.17 ± 0.4



Şekil 1. Furosemid ve plasebo grubunun inhalasyon öncesi ve sonrası ortalama solunum fonksiyon değerleri

Tartışma

Astmalı olgularda bronş ortamının osmolaritesini etkileyen bir çok uyarıcı bronkokonstrüksiyon meydana getirir. Bu durum hava yolu geçiş sıvısının fizikokimyasal özelliklerinin bronşial reaktiviteyi etkilediğini göstermektedir. Bronşiyal geçiş sıvısının likid ve iyon bileşimi geniş olarak hava yolu epitel hücrelerindeki iyon transport yolu ile düzenlenir. Bronş reaktivitesinde furosemidin etkisindeki ana fikir loop diüretiklerin epitel hücrelerinde bazolateral Na/K/Cl ko-transportunu inhibe etmesidir. Oluşan bu etki osmolar uyarıya karşı meydana gelen bronşiyal cevabı değiştirebilir (11). Yapılan bu çalışmalar inhale furosemidin bronkokonstrüksiyon'a karşı etkili bir koruyucu ajan olduğunu ve bundan dolayıda potansiyel bir anti astmatik ilaç olabileceğini göstermiştir.

Literatürde daha önceki çalışmalarda furosemidin akut klinik durumlarda bronkodilatör etkisi spesifik olarak değerlendirilmemiştir.

Bizde bu çalışmamızda inhale furosemidin bronş astmalı olgularda bronkodilatör etkisini

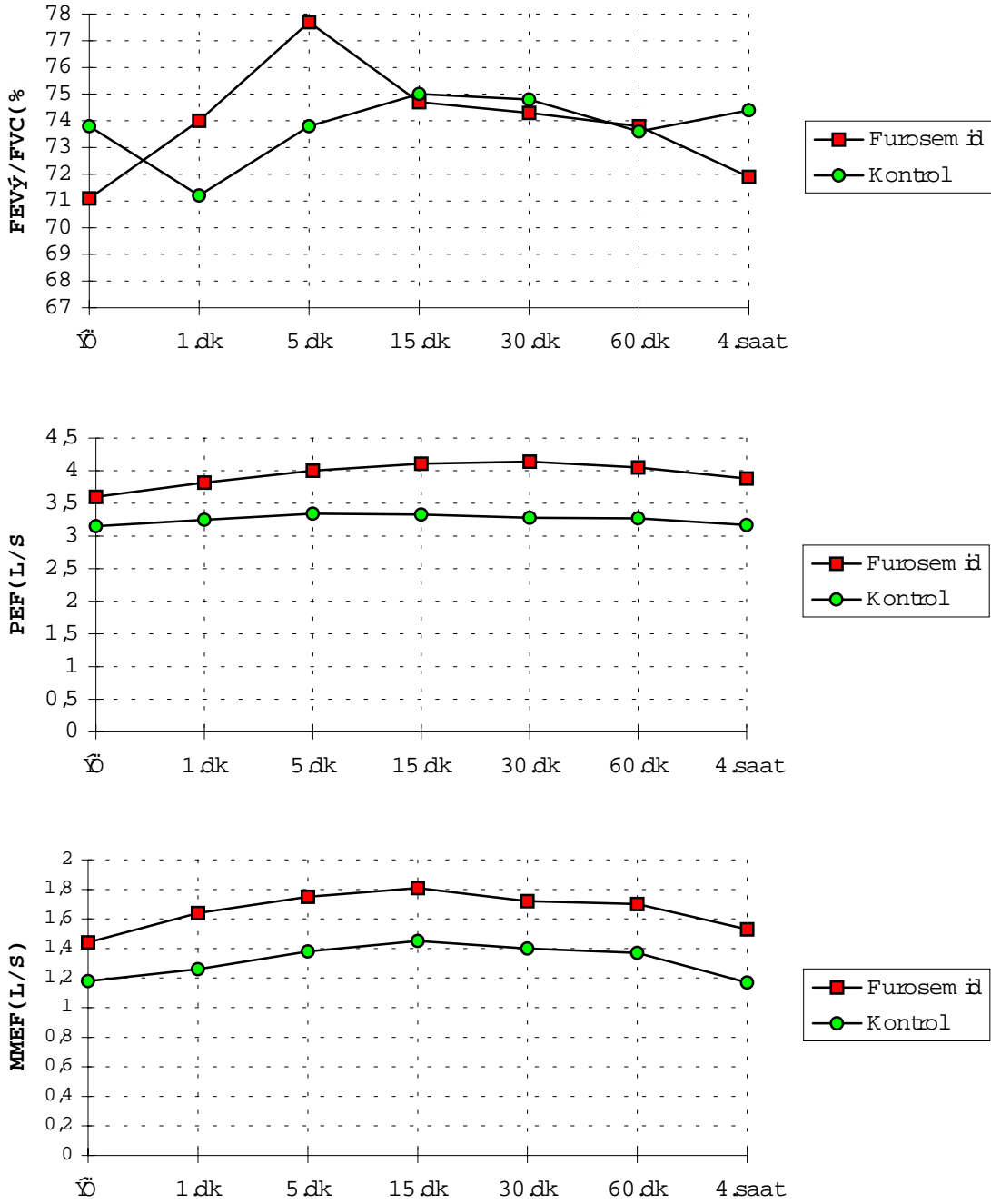
ve astmanın tedavisinde kullanılabilirliğini plasebo kontrol grubuyla karşılaştırarak araştırmayı amaçladık.

Bianco ve ark. 1988 yılında egzersiz'e bağlı astmada yaptıkları çalışmada çeşitli dozlarda (inhale 14, 28mg ve oral 20mg) inhale furosemidin etkisini araştırmış ve koruyucu etkisinin doza bağımlı olduğunu, ayrıca oral etkisinin olmadığını bildirmiştir. Bu koruyucu etkisinin muhtemelen bronş mukozasında lokal etkiye bağlı olarak geliştiğini bildirdiler (12). Cerrahoğlu ve arkadaşları ise egzersize bağlı astmada furosemidin etkili olmadığını gösterdiler (13).

Pavord ve ark. yapmış oldukları çalışmalarda inhale furosemidin etkisinin bronş mukozasında PGE₂ üretimini artırmak suretiyle yaptığını bildirdiler (8,14).

Pye ve ark. diğer loop diüretiklerden etakrinik asidin furosemid ile eşit etkiye sahip olduğunu, piretanid ve bumetanidin etkisinin furosemidden daha az olduğunu gösterdiler (7).

Karpel ve arkadaşları akut atak ile başvuran astmalı olgularda 40 mg inhale furosemid inhale ettirerek bronkodilatör etkisini araştırmışlar.



Şekil II. Furosemid ve plasebo grubunun inhalasyon öncesi ve sonrası ortalama solunum fonksiyon değerleri.

Sonuç olarak solunum fonksiyonlarında çok küçük bir düzelmeye görülmekle beraber istatistiksel olarak anlamlılık olmadığını gösterdiler (6). O'Dannel ve ark. kuru, soğuk hava ile bronkokonstrüksiyon meydana getirdikleri astımlı olgulara 80 mg furosemid inhalasyonu sonucu

FEV₁ değerlerinde anlamlı derecede yükselme tesbit etmişler (15).Karpel ve ark.'nın çalışması olgu seçimi yönünden bizim çalışmamıza benzemektedir. Kullanılan furosemid dozu karpel ve ark.'nın çalışmasında 40 mg iken bizim çalışmamızda 20 mg idi. Bununla birlikte

çalışmamızda kontrol grubuna göre furosemid inhalasyonu öncesi ile sonrası 1, 5, 15, 30, 60.dk değerler arasında istatistiksel olarak FEV₁,FVC,PEF ve MMEF parametrelerinde anlamlı yükseklik mevcuttu.

Yates ve ark. hafif astmalı olgularda furosemidin akut ve kronik etkisini araştırmışlar. Çalışmalarında furosemidin akut etkisinin olduğunu ve kronik etkisinin olmadığını gözlemlediler. MBS (metabisülfid) ile meydana gelen bronkokonstrüksiyonda akut koruyucu etkisinin süresinin 2 saat dan daha az olduğu ve furosemidin 6 saat dan daha sık uygulanması gerektiğini ve 20 mg furosemidin koruyucu etkisinin 10 mg' dan belirgin olarak daha fazla olduğunu bildirdiler (16).

Verdiani ve ark. atopik olgularda antijene karşı meydana gelen erken cevapta furosemidin 5, 10, 15 ve 20 dk'da belirgin etkili olduğu ve 2 saat sonra uygulanan mektakolin den sonra bile bronkokonstrüksiyonu önlediği gösterilmiştir (17).

Bizim çalışmamızda furosemidin etkisinin ilk 5, 15 ve 30 dk'da daha fazla olduğu ve 30.dk'dan sonra azalma gösterdiği gözlenmiştir.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda plasebo grubuyla karşılaştırıldığında inhale furosemidin akut dönemde solunum fonksiyonlarında anlamlı düzelme gösterdiği gözlenmiştir.

Effect of inhale furosemide in bronchial asthma

Abstract: *Inhaled furosemide has been recently shown to produce a significant protective effect against the bronchoconstriction induced in asthmatic subjects by several indirect stimuli. For this reason, we investigated the effect of furosemide in treating acute asthma. Thirty-five patients who presented to outpatients department with acute exacerbations of asthma were entered into this study. They were blindly randomized to receive one of two regimens: 1- inhaled furosemide (20mg)(n=25); 2- inhaled %0.9 NaCl (5cc) (n=10). The study was a placebo-controlled and single-blind. Avaraged age of furosemide group was 33±12 (male:7, female:18) and in control group was 29±5 (male:5, female:5).*

We measured pulmonary function tests (FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, PEF and MMEF) at entry (time 0) and 1, 5, 15, 30, 60 min and 4 hours after inhalation. There weren't statistically differences between prefurosemide and control group pulmonary function tests. There were statistically significant differences between prefurosemide and postfurosemide FVC, FEV₁, PEF and MMEF. There was no statistically difference between baseline FEV₁/FVC and 1 min, but there were significant differences between baseline FEV₁/FVC and 5, 15, 30 and 60 min. However, there were not differences between baseline pulmonary function tests and 4 hours in furosemide

group. In placebo group, there were not significant differences between preinhalation and post inhalation.

In conclusion, we show that inhaled furosemide is effective in asthma.

Key words: *Asthma, furosemide, diuretic*

Kaynaklar

1. Bone RC. Goals of asthma management. Chest 1996; 109:1056-65
2. Janssen LJ. Effects of nedocromil, cromolyn, and furosemide on Ca²⁺, Cl⁻, and K⁺ currents in canine airway smooth cells. ALA/ATS Internal Conference, May 16-21, San Francisco 1997
3. Barnes PJ. Airway pharmacology. in: Murray JF, Nadel JA. editors. Textbook of Respiratory Medicine. second edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994; 285-311
4. Moss RB. Alternative pharmacotherapies for steroid-dependent asthma. Chest 1995; 107:817-25
5. Ceyhan B, Celikel T. Effect of inhaled heparin on methacoline-induced bronchial hyperreactivity. Chest 1995; 107: 1009-12
6. Karpel JP, Dworkin F, Hager D et al. Inhaled furosemide is not effective in acute asthma. Chest 1994; 106: 1396-1400
7. Pye S, Pavord I, Wilding P et al. A comparison of the effects of inhaled furosemide and ethacrynic acid on sodium-metabisulfite-induced bronchoconstriction in subjects with asthma. Am J Crit Care Med 1995; 151: 337-9
8. Pavord ID, Wisniewski A, Tattersfield. Inhaled furosemide and exercise induced asthma: evidence of a role for inhibitory prostanoids. Thorax 1992; 47: 797-800
9. Barnes PJ. Diuretics and asthma. Thorax 1993; 48:195-196
10. Lockhart A, Slutsky AS. Furosemid and loop diuretics in human. Chest 1994; 106: 244-49
11. Bianco S, Pieroni, Refini RM et al. İnhaled loop diuretics as potential new anti-asthmatic drug. Eur Respir J 1993; 6: 130-134
12. Bianco S, Vaghi A, Robuschi M et al. Prevention of exercise-induced bronchoconstriction by inhaled furosemide. The Lancet 1988; 30: 252-255
13. Cerrahoğlu K, Kartaloğlu Z, İlvan A ve ark. Effect of inhaled furosemide in exercise induced asthma. The Med Bull of Heybeliada 1995; 1(2): 50-53
14. Pavord I, Holland E, Baldwin D et al. Effect of diuretics on allergen-induced contractions of passively sensitized human bronchi in vitro. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1164-9
15. O'Donnell WJ, Rosenberg M, Niven RW et al. Acetazolamide and furosemide attenuate asthma induced by hyper ventilation of cold, dry air. Am Rev Respir Dis 1990; 146:1518-23
16. Yates DH, O'Connor, Yılmaz G et al. Effect of acute and chronic inhaled furosemide on bronchial

Uzun ve ark.

- hyperresponsiveness in mild asthma. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 2173-5
17. Verdiani P, Carlo SD, Baronti A et al. Effect of inhaled furosemide on the early response to antigen and subsequent change in airway reactivity in atopic patients. Thorax 1990; 45: 377-381