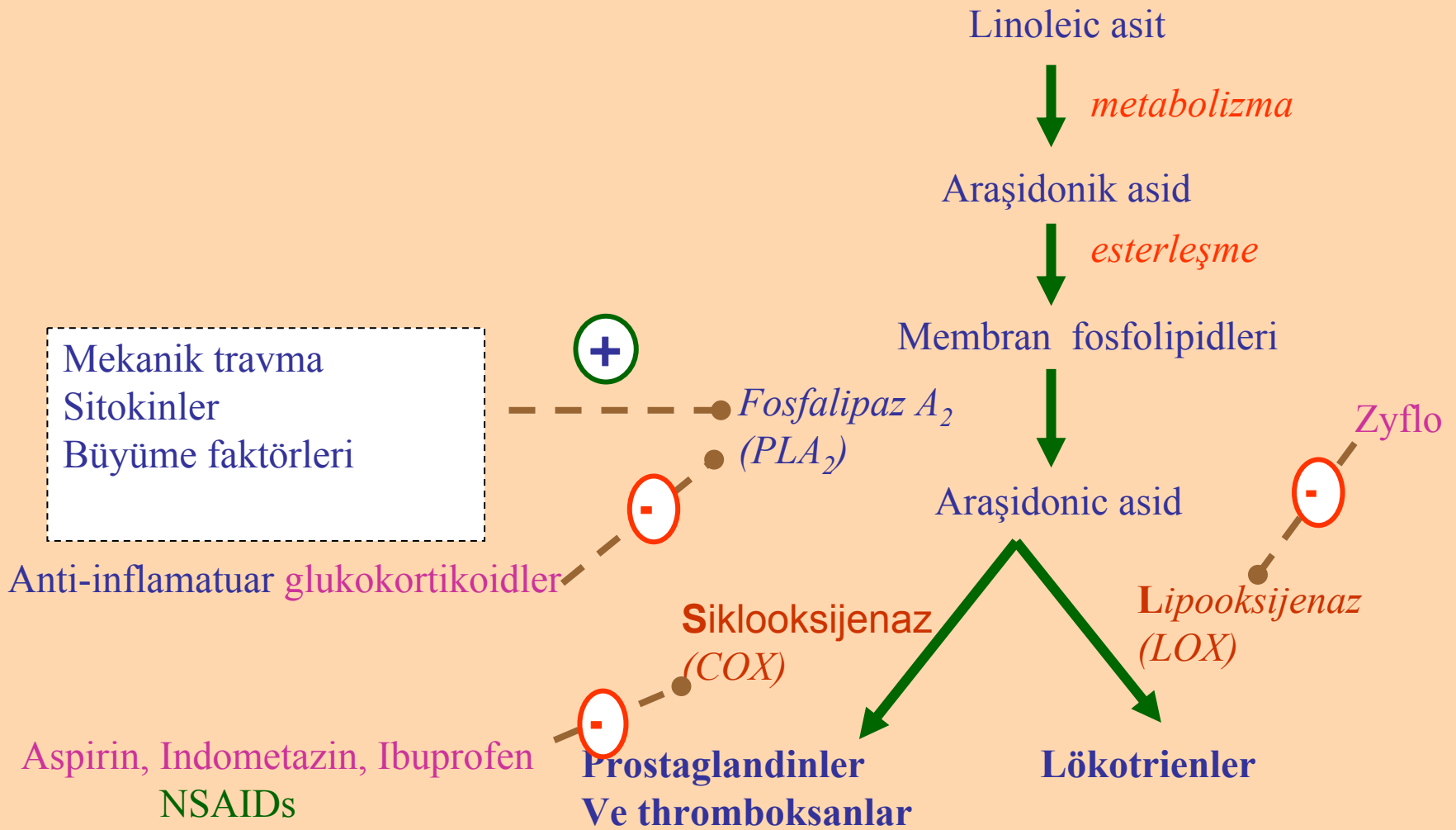


NSAİD ve BÖBREK

Dr. Şükrü ULUSOY
KTÜ Nefroloji Bilim Dalı

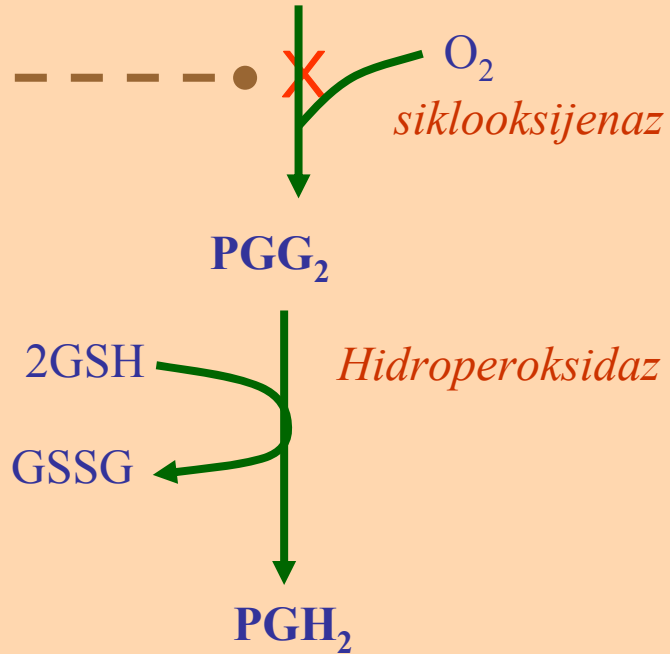
Tarihçe

- 1930 – Goldbatt : Semen'den PG elde edilmesi
- 1950 – Prostaglandinlerin purifikasyonu
- 1971 – John Vane: Aspirin COX üzerinden etki
- 1980 – COX, inflamatuvar sitokinlerle induklenir
- 1991 – COX' un ikinci izoformu : COX – 2
- 2002 – 3. Çeşidi : COX – 3 ?

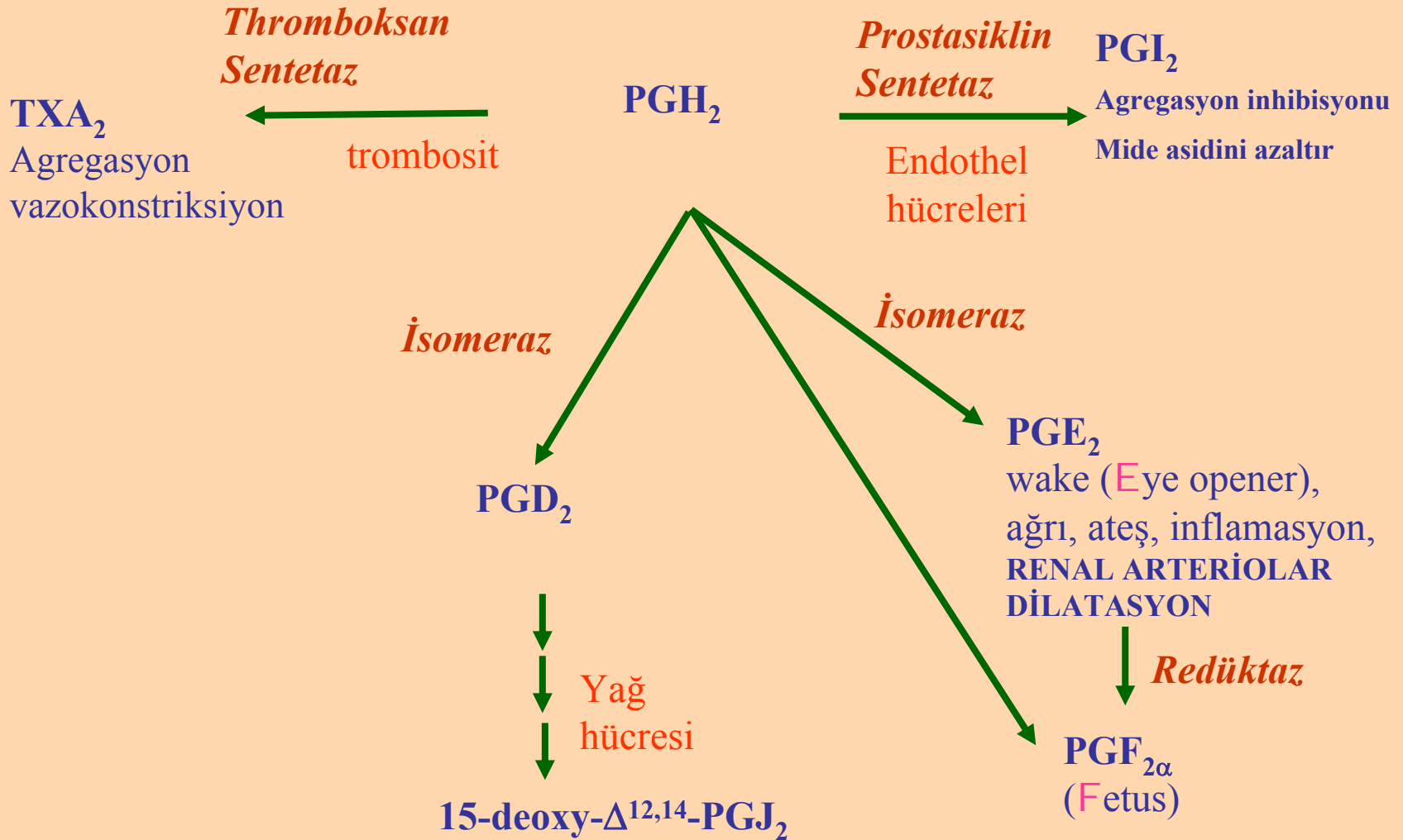


Araşidonik Asid ($\omega 6$)

*aspirin
indometazin
ibuprofen*



*Prostaglandin
endoperoksid
sentetaz*



A. Fizyolojik stimulus

Pıhtılaşma,
Doğum,
GİS ve Renal
Korunma

COX-1

TXA₂
agregasyon

PGF_{2α}
Doğum

Prostasiklin
Pıhtı önlenmesi

Mide mukozası
↓ H⁺, ↑ HCO₃⁻,
↑ mucus

PGE₂
**Böbrek arteriolar
dilatasyon;
Na⁺/H₂O
atılımı**

B. İnflamatuvar stimulus

COX-2
(TNF)

Proteaz

Prostaglandin
PGE₂

Diğer inflamatuvar
mediatörler
(histamine)

İnflamasyon, Ağrı,
Şişlik, kızarıklık,

NSAID Classification

Nonselective COX inhibitors

Acetic acid

Diclofenac
Etodolac
Indomethacin
Sulindac
Tolmetin

Propionic acid

Fenoprofen
Flurbiprofen
Ibuprofen
Ketoprofen
Naproxen
Oxaprozin

Fenamate

Meclofenamate
Meclofenamic acid

Salicylate

Aspirin
Diflunisal

Naphthylalkanone

Nabumetone

Choline magnesium trisalicylate

Salsalate

Oxicam

Piroxicam
Meloxicam

Selective COX-2 inhibitors

Celecoxib
Rofecoxib

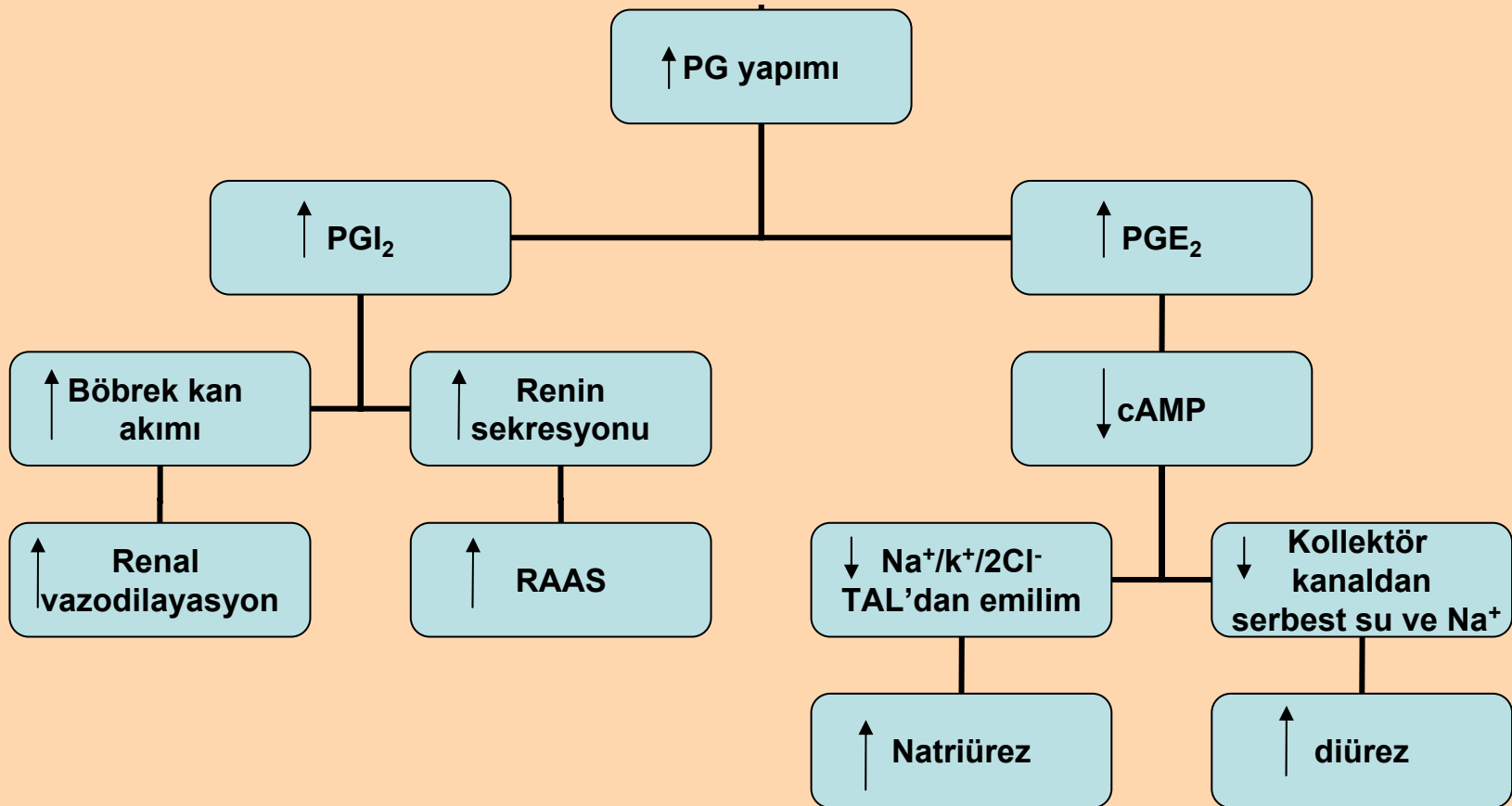
Renal PG Yer ve Fonksiyonları

Yer	Eikosanoid	Etki
Arterioller	PGI_2 , PGE_2	Vazodilatasyon
Glomerül	$\text{PGI}_2 > \text{PGE}_2$ (İnsan) $\text{PGE}_2 > \text{Tromboksan A}_2$ (Rat)	GFR'nin Sürdürülmesi
Tübül	PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$	NaCl ve Su ekskresyonunun arttırılması
İntersitisyel Hücre	PGE_2	NaCl ve Su ekskresyonunun arttırılması. Bölgesel kan akımına etki
Jukstaglomerüler apparatus	PGE_2 , prostasiklin	Renin salınımının stimülasyonu

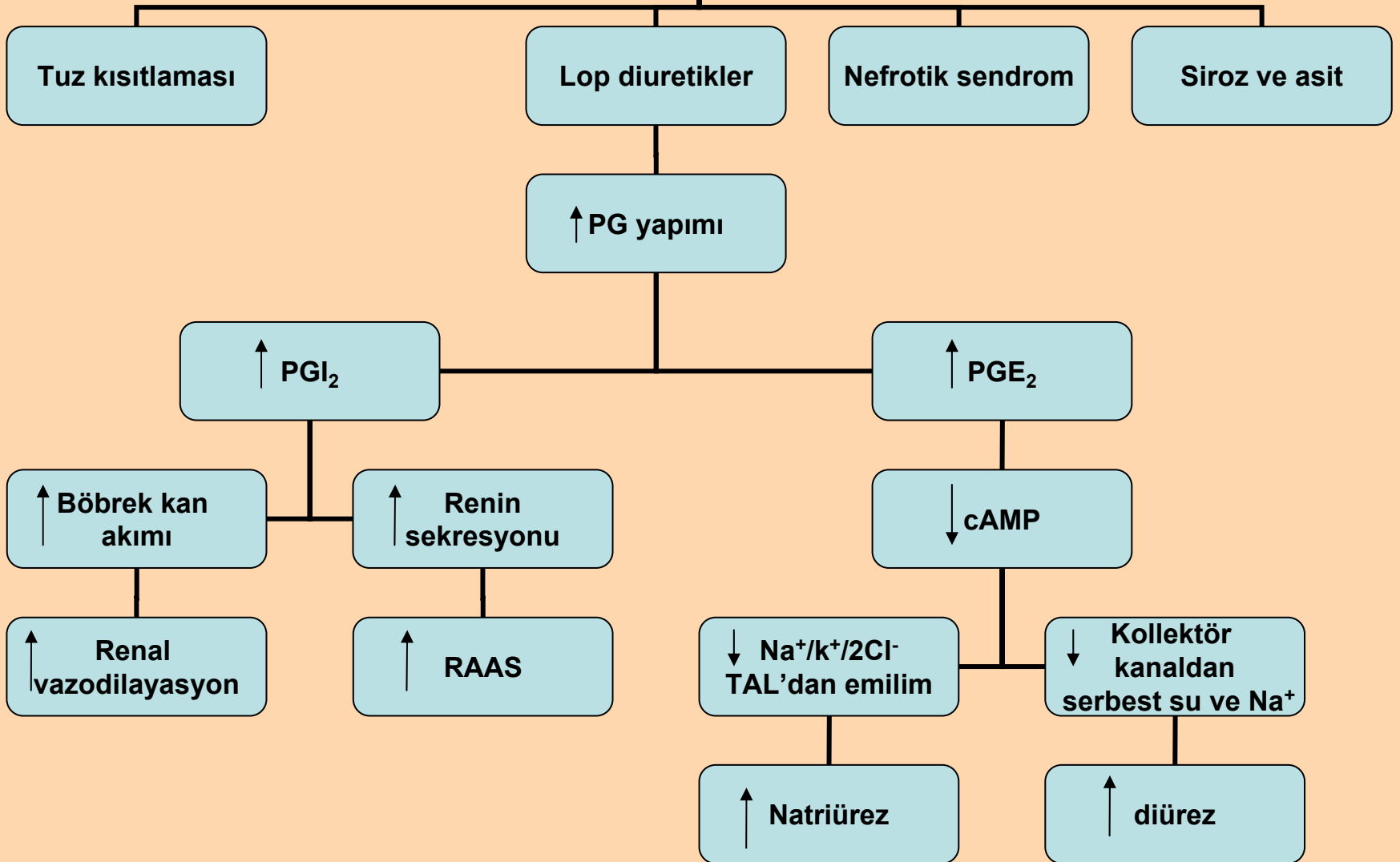
Normal renal hemostazda COX-2'nin rolünü gösteren bulgular

- Yapısal ekspresyon
 - Makula densa (ratlarda)
 - Henlenin çıkan kalın kolunda ki epitelyal hücrelerde
 - Toplayıcı tübül intercalated hücrelerde
 - Renal arterlerin düz kas ve endotellerinde, arteriollerde, venlerde glomerülün viseral epitelial hücrelerinde
- Tuz azalması ile MD ve kalın kolda artmış ekspresyon
- Tuz artması ile birlikte iç medullada artmış ekspresyon
- Vasküler düz kaslarda Anj II aracılı artmış ekspresyon
- Mezangial hücrelerde endotelin aracılı artmış ekspresyon
- Spesifik COX-2 inhibitörlerinin renal disgenez oluşturmaları

PROSTAGLANDİN VE RENAL FİZYOLOJİ



PATOLOJİK DURUMLAR



Glomerüler hastalık

Renal yetmezlik

Hiperkalsemi

Renal prostaglandin

Anj II ↑

Norepinefrin ↓

Kalp yetmezliği

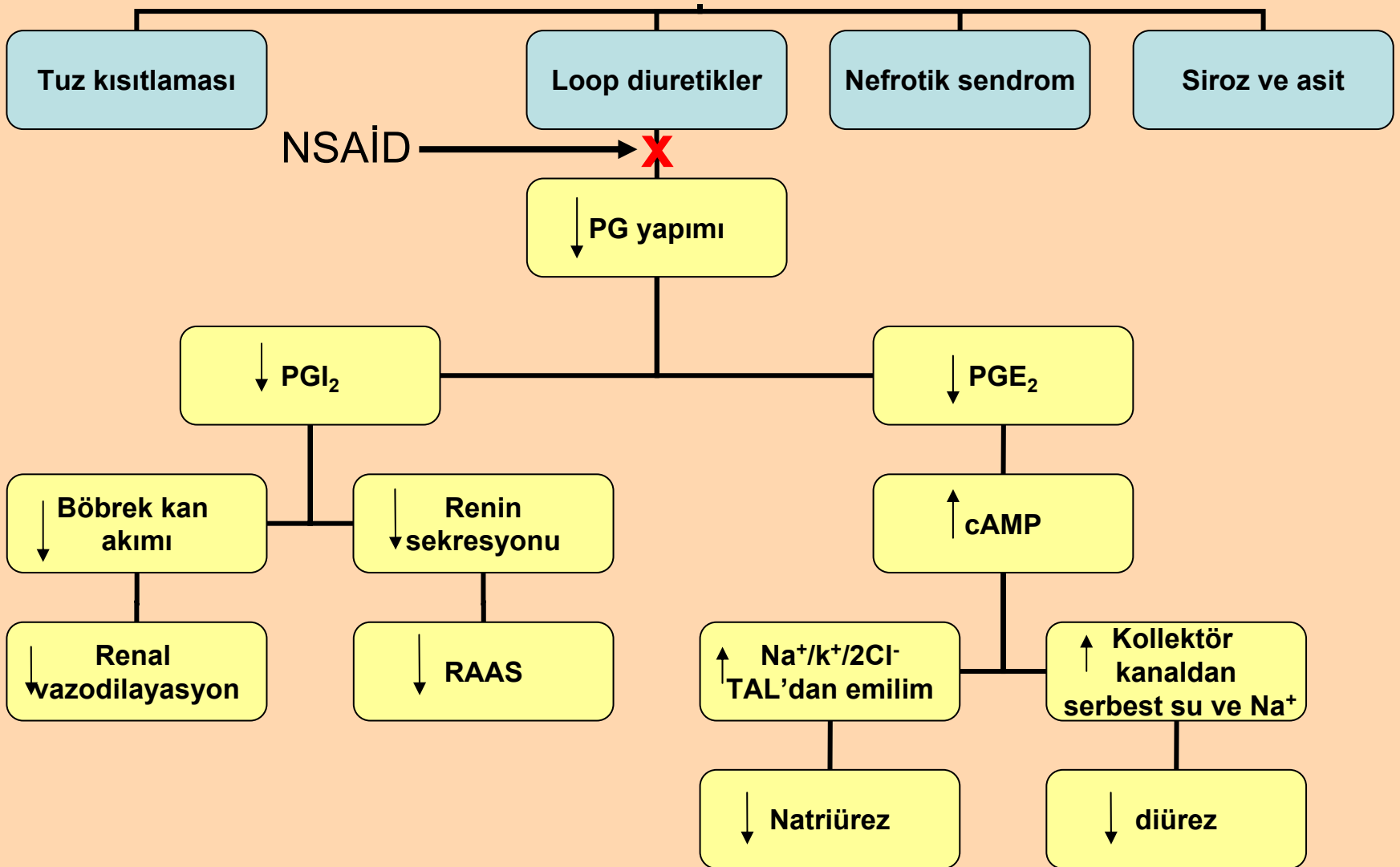
Siroz

volüm ↓

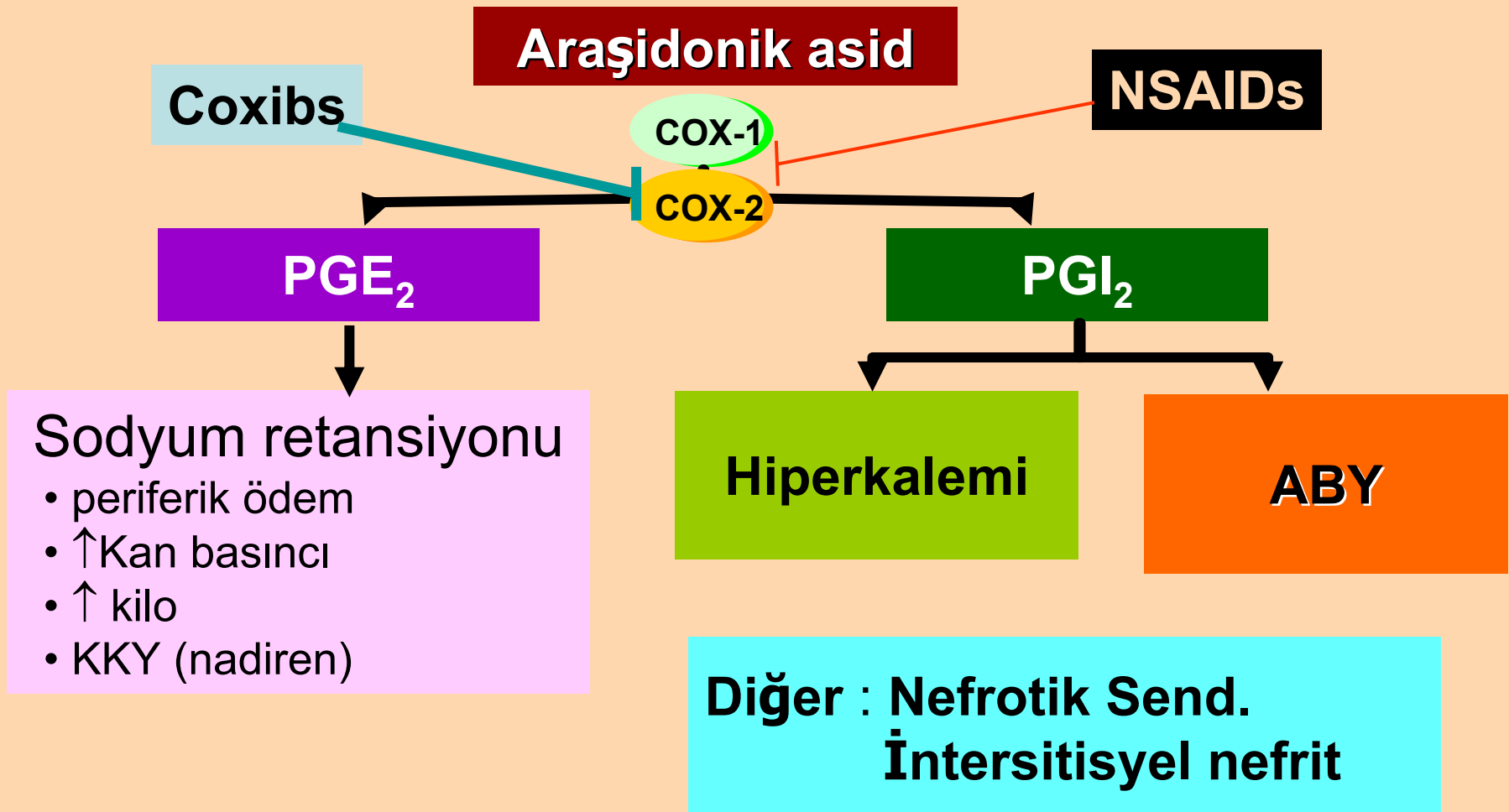
Vazodilatasyon ile renal hemodinami
regülasyonu

Preglomerüler rezistans ↓

GRF arttırılması ve idamesi



NSAIDs & Renal Etki



NSAİD ve BÖBREK

- Hemodinamik aracılı ABY
- Akut TİN ve nefrotik sendrom
- Elektrolit bozuklukları
- Kronik böbrek hastalığı
- Hipertansiyon

Renal yan etkiler

- **İnsidans** **% 1-5**

- **Risk**

Volüm azalması

Düşük kardiyak output

Renal fonksiyonları bozan diğer durumlar

Yaş, sepsisemi, DM, prematurite, vb

NSAİD ve ABY

Prostaglandin inhibisyonu



Renal iskemi



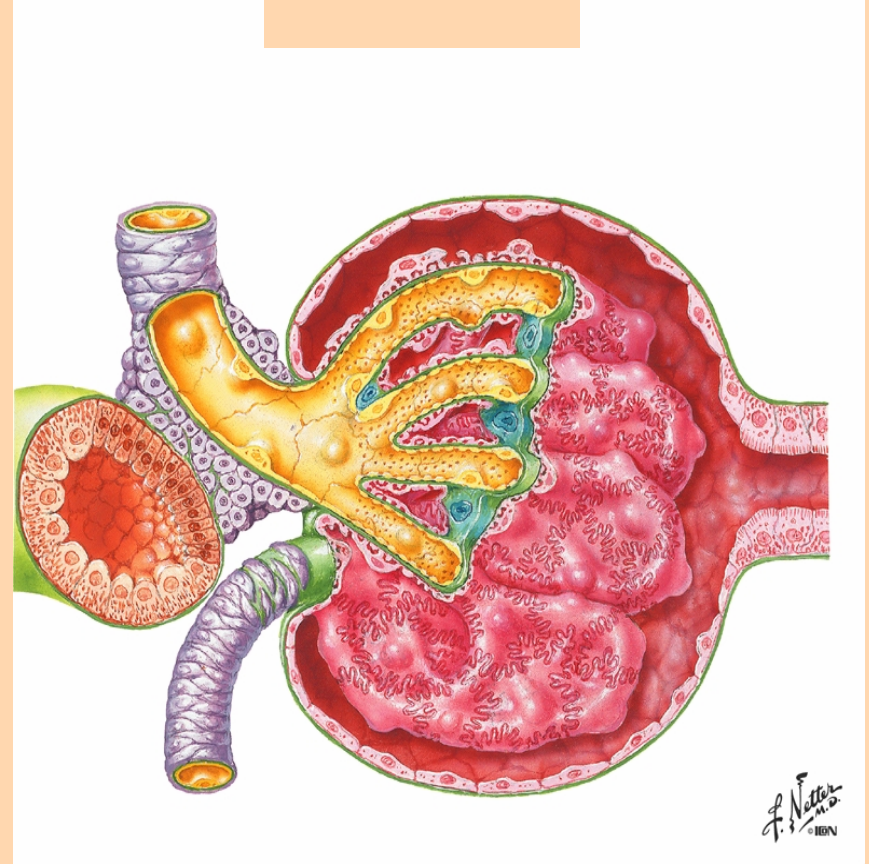
Glomerüler basınç ↓



GFR ↓



ARY



NSAİD ilişkili vazomotor renal yetmezliğin klinik bulguları

Oligüri

İlaç başlandıktan birkaç gün sonra gelişir

Renal yetmezlik ile orantısız hiperkalemi

Düşük fraksiyonel Na^+ atılımı

Genellikle diyaliz gerektirmez

Genellikle geri dönüşümlüdür.

NSAİD ilişkili vazomotor ABY risk faktörleri

Azalmış EPV

KKY

Siroz

Nefrotik sendrom

Sepsis

Hemoraji

Diüretik

3. Boşluğa sıvı kaçıışı

Volüm depleasyonu

Hipotansiyon

Normal veya artmış EPV

KBY

Glomerülonefrit

İleri yaş

Kontrast nefropati

Obstrüktif üropati

Siklosporin

Yaşlıda NSAİD ilişkili nefrotoksistide predispozan faktörler

Renal fonksiyonlarda

GFR ↓

Renal kan akımı ↓

Renal vasküler rezistans ↑

Yaş ilişkili farmakokinetik değişiklikler

Serbest ilaç konsantrasyonu ↑

Hipoalbuminemi

Artmış metabolitler ↓

Total vücut sıvısı ↓

Hepatik metabolizmada ve artmış yarı ömür

NSAİD-ABY

- vaka kontrollü bir çalışmada (121.722)
- kontrole göre

	RR
Nonselektif NSAİD	2.3
Naproksen	2.4
Refocoxib	2.3
celecoxib	1.5

risk artışı vardır

- Retrospektif bir çalışmada (10000) ketorolak tedavisi ile 5 günden az alanlarda kontrole göre ABY riski aynı bulunurken 5 günden fazla alanlarda RR 2.1 bulunmuştur

HANGİ NSAİD ?

- Sulindak, renal prostaglandin sentezine daha az etki etmesi
- Hızlı metabolizma
- Daha az genel siklooksijenaz inhibisyonuna bağlansa da dikkatli kullanılmalıdır
- İdrarda sulindaksülfid çıkarmayan %65 inde düşük risk olurken
- İdrarda sulindak sülfid (+) olanlarda daha yüksek risk bulunmuş

HANGİ NSAİD ?

- Bazı nonselektif NSAİD'ler düşük dozda (aspirin, ibuprofen, sulindak) daha az nefrotoksik ise de yaşlılarda düşük doz aspirinle ve diğer NSAİD ile böbrek fonksiyonlarında azalma olabilir.

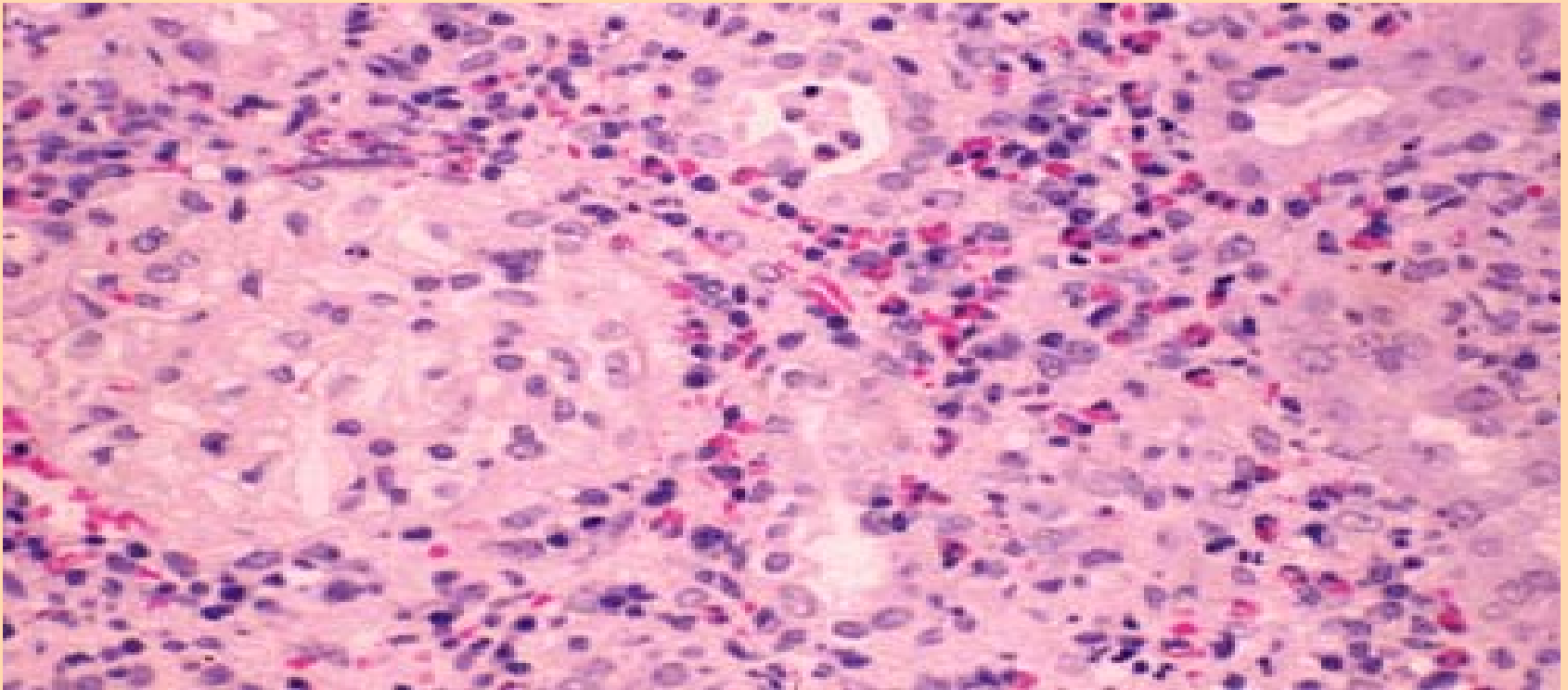
Nefrotik Send AİN NSAİD

- Patofizyoloji tam bilinmiyor.
- NSAİD'lerin siklooksijenajı inhibisyonu sonucu araşidonik asidin lökotrienlere dönüşümünün artması sonucu helper T hücrelerin aktivasyonu olur
- Aktive T toksik lenfokin salınımı olur.

Nefrotik Send AİN NSAİD

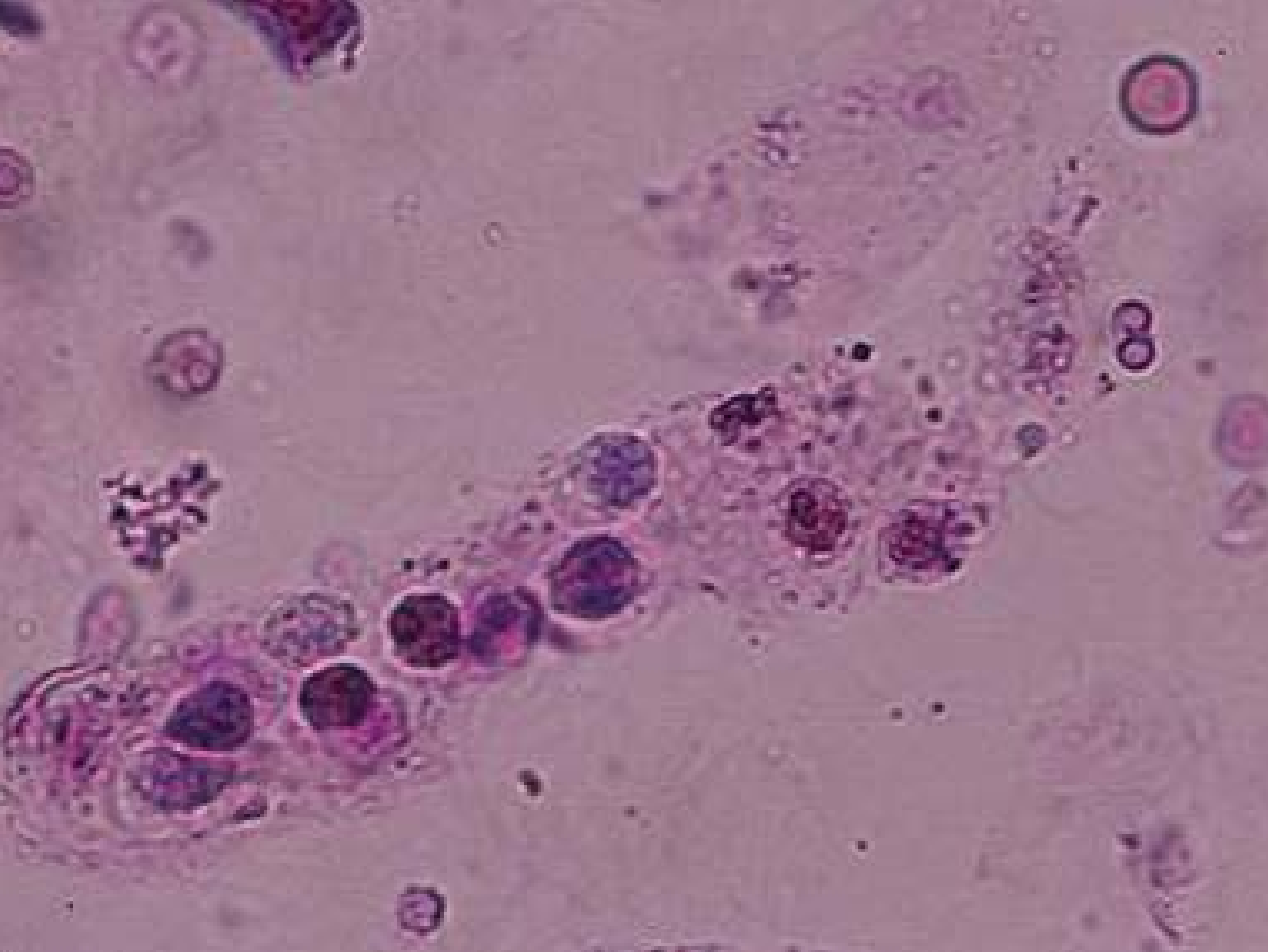
- Tüm NSAİD'lerle olabilir
- Sıklıkla fenoprofen ile gözlenir
- AİN oluşur, T lenfositlerin intersitisyel alanda birikimi vardır.
- Nefrotik Sendrom MDH'ye bağlıdır

Akut İntertisyel Nefrit



Nefrotik Send AİN NSAİD

- Hematüri
- Pyüri
- Lökosit silendir
- Proteinüri
- Kreatinin de akut artış olur
- Ateş, rash, eozinofili, eozinofilüri ‘nin hepsi yoktur ancak bir veya fazlası bulunabilir.
- Terapi kesildikten sonra haftalar ila birkaç ay arasında spontan düzelir



Özellik	NSAİD ilişkili Tin	Tipik ilaç ilişkili Tin
Maruziyet süresi	5 gün ila >1 yıl	5-26 gün
Hipersensitivite	%7-8	% 80
Eozinofili	%17-18	%75-80
Proteinüri 3.5 g/gün	> %90	< %10
Eozinofilüri	%0-5	%80-85
Tepe serum kreatinin	%1,5 >10mg/dl	%3,7 >10mg/dl

Nefrotik Send AİN NSAİD

- Steroid tedavisinin faydası kesin değildir.
- NSAİD kesildikten 1-2 hafta sonra renal yetmezliği devam eden hastalarda düşünülebilir.

NSAİD ve MGN

- NSAİD'e bağlı MDH çoğunlukla görülse de MGN de oluşabilir.
- Sıklıkla diklofenak ile olmakla beraber herhangi bir NSAİD ile oluşabilir.

NSAİD ve MGN

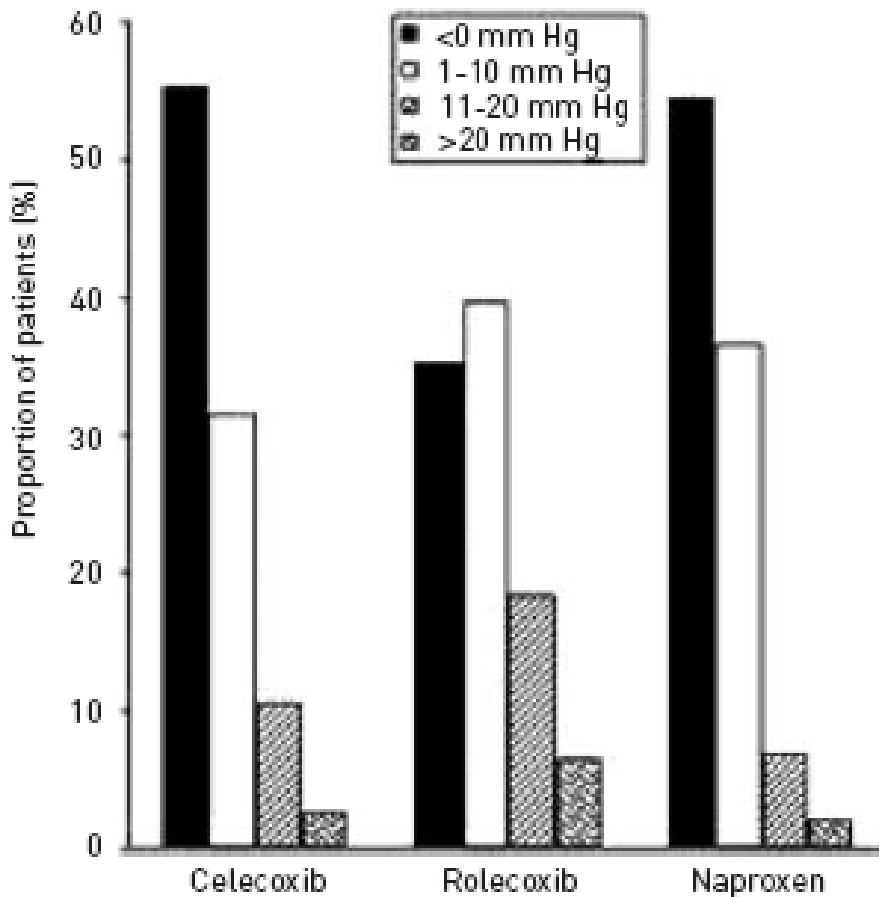
- Tanı için
 - Membranöz GN'in diğer sebeplerinin olmaması
 - İlaç kesilmesi ile haftalar ve aylar içerisinde proteinüride düzelme
 - 5-13 yıl arasında proteinürinin tekrar etmemesi

NSAİD ve HT

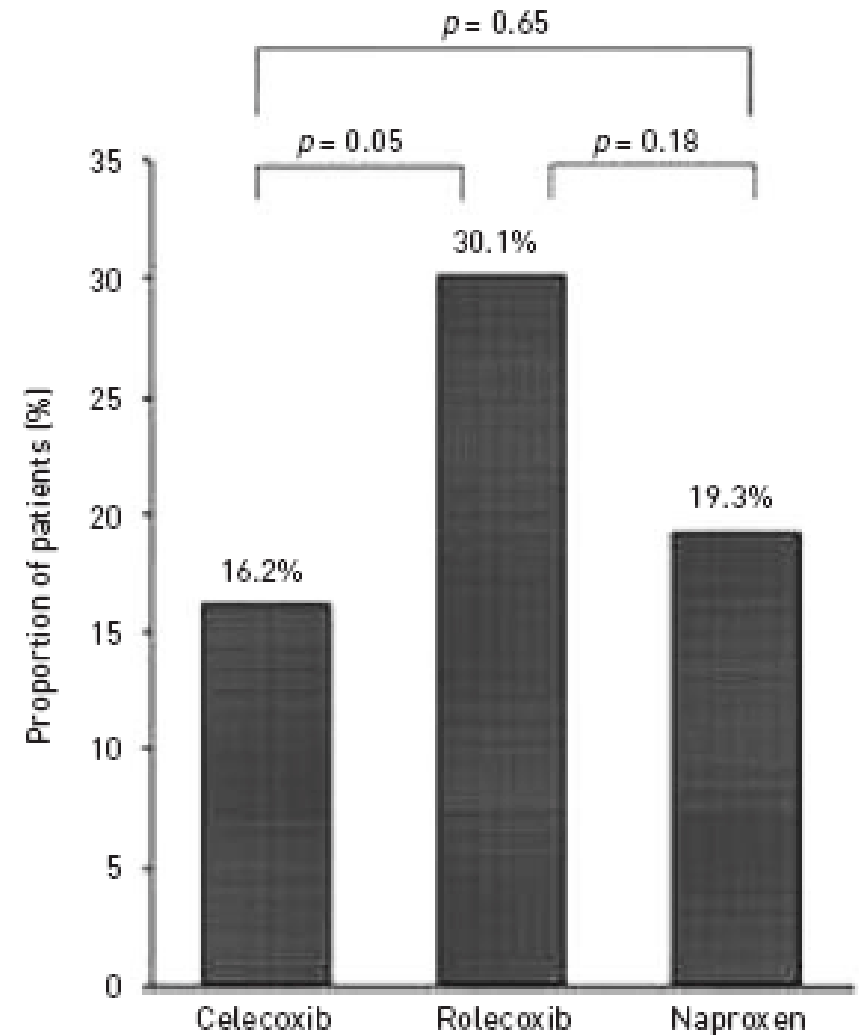
- Prostaglandinin sentezinin azalmasına bağlı vazokonstriktörlerin artışı renal fonksiyonları bozabilir ve alttaki kalp yetmezliği ve hipertansiyonu arttırabilir

NSAID / COX2 inh kan basıncı etkileri

Distribution of changes in ABPM systolic blood pressure at week 6

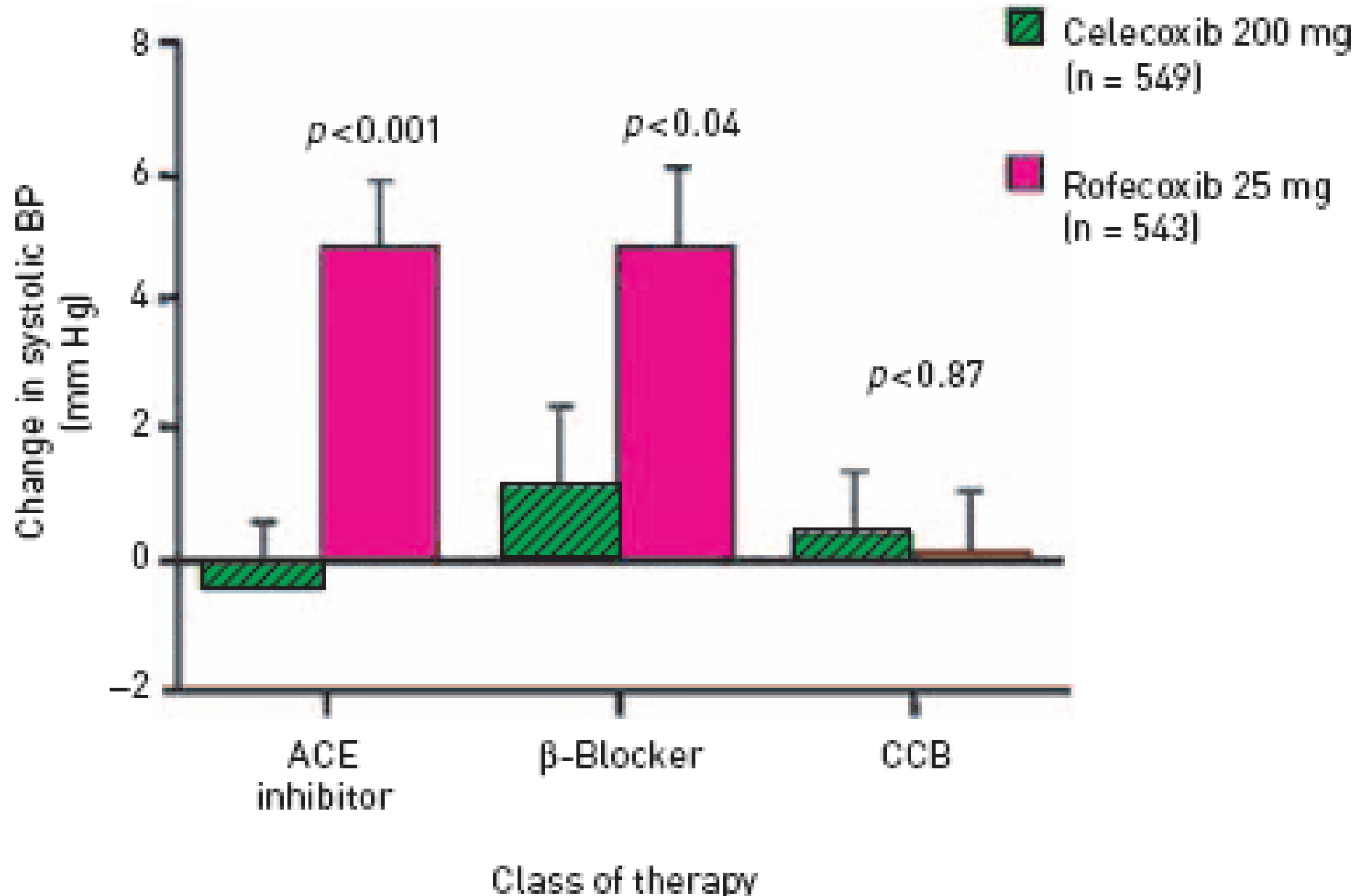


Proportion of normotensive patients who became hypertensive at week 6

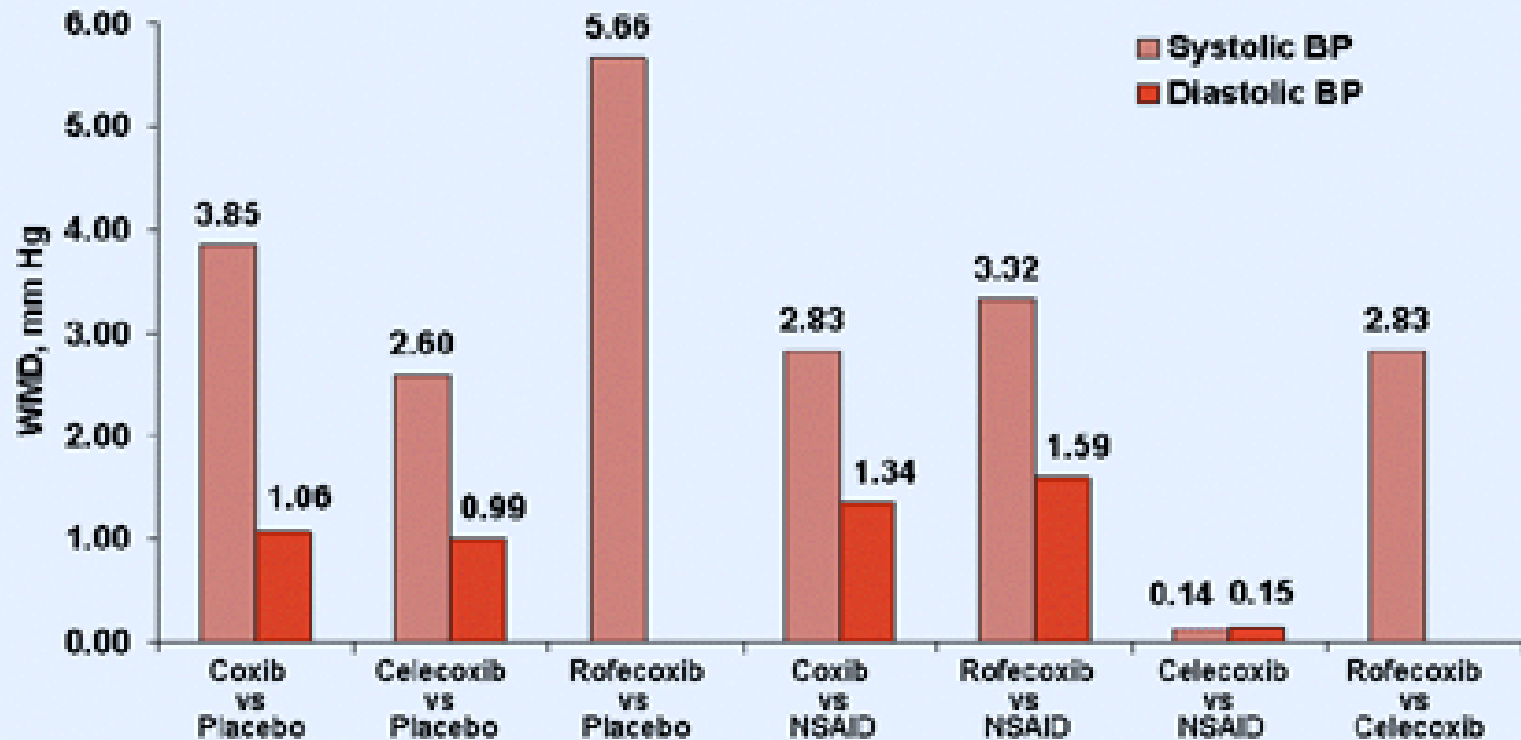


Normotensive: Ambulatory systolic blood pressure <135 mm Hg
Hypertensive: Ambulatory systolic blood pressure \geq 135 mm Hg

Antihipertansiflerle etkileşim



Coxibs & KB Etkisi



WMD = Weighted mean difference.
Aw et al. *Arch Intern Med.* 2005;165:490-496.

**TABLE II—SUMMARY OF CLINICALLY
SIGNIFICANT NSAID DRUG INTERACTIONS**

DRUG	MECHANISM	EFFECT
Anticoagulants	Displacement/ additive effect	Increased anticoagulant activity via displacement. Also, some NSAIDS affect platelet function.
Lithium	NSAIDS inhibit renal elimination of lithium	Elevated serum lithium levels
Antihypertensives	NSAIDS may cause fluid retention and edema	Decreased antihypertensive effects

NSAİD ve Elektrolit Bozukluğu

- Hiperkalemi
- Hiponatremi
- Sıvı retansiyonu

NSAİD kullanımı → Renin ↓

HİPERKALEMİ

K⁺ atılımı ↓ ← Aldesteron ↓ ← Anj II ↓

Renal prostaglandinlerin azalması



ADH inhibisyonu ↓



Serbest su atılımı ↓



Hipervolemi



Hiponatremi

NSAİD ile KBY

- **Papiller nekroz**
- **Medüller kan akımı azalır**

- RA ve OA lilerin NSAİD tedavisi ile 47,5 ayda

1,28 $\xrightarrow{\text{kreatinin}}$ 2,58 mg/dl

NSAİD ve KBY

- Analjezik nefropatisi kombine preparatlarla uzun süre kullanım ile oluşurken
 - Fenesetin ile ilgili
 - Coğrafyaya göre değişik
 - Üroepitelyal tümör riski yüksek

- 259 kronik analjezik kullanan hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada
- 69 papiller nekroz gelişmiş
 - 29 hasta NSAİD
 - 17 hasta tek NSAİD
 - 12 hasta kombine NSAİD
- NSAİD kullanan 38 hastanın 26 sında KBY görülmüş
- Kronik analjezik nefropatisi kadınlarda çok iken
- NSAİD-KBY' de kadın=erkek

- Günlük NSAİD kullanımı ile KBY riski 2 kat yüksek bulunmuştur.
- 10-20 yıl NSAİD alımı ile % 34 papiller nekroz (+)
- 37 hastada kronik intersitisyel Nefrit (+)

NSAİD-KBY ilişkisi

- Yaşlılarda fazla
- Kadın=Erkek
- Şiddetli Renal yetmezlik daha az
- Üriner enfeksiyon daha az
- Ürogenital tümör artışı tanımlanmamış

ÖZET

- NSAID lar masum değil
- Özellikle risklerin varlığında dikkat ve monitorizasyon gereklidir
- İlave ilaç etkileşimi göz önüne alınmalıdır
- Kronik kullanımları mecbur ise yakın böbrek fonksiyon takibi gereklidir.