

Akut Böbrek Yetmezliği ve Non-Steroid Antiinflatuar İlaçlar

Acute Renal Failure and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs

Tansu Sav

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, Kayseri

2006;15 (Ek / Supplement 1) 43-47

Non-steroid antiinflatuar (NSAİ) ilaçların böbrek üzerinde ciddi yan etkileri vardır. Akut böbrek yetmezliği bu yan etkilerin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır.

NSAİ ilaçların böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkilerini açıklayan bazı mekanizmalar bilinmesine rağmen, en çok kabul gören mekanizma siklooksijenaz (COX) yolunun son ürünlerinden olan PGE₂ ve PGI₂ gibi vazodilatatör prostaglandinlerin bu ilaçlarla bloke edilmesidir. Moleküler çalışmalar siklooksijenazın iki izoformu olduğunu göstermiştir. Bazal durumlarda böbrekten ve diğer organlardan eksprese edilen COX1 ve inflamasyon durumlarında eksprese edilen COX2. COX2'nin makula densa ve medulladan salındığı da gösterilmiştir. COX2'nin inhibisyonu renal fonksiyonlarda akut azalmayı ortaya çıkarılmaktadır (1).

NSAİ ilaçların çoğu karaciğerde hepatik oksidasyon ve glukuronidasyon ile metabolize edilir. Küçük aktif bileşikler idrarla elimine olur.

NSAİ ilaçlar albümine bağlanır. Azalan serum albümin düzeyleri serbest plazma konsantrasyonlarını ve potansiyel toksik etkilerini artırır. Bu etki hipotalbüminemik ve üremik hastalarda daha da belirginleşir. Bozulmuş karaciğer fonksiyonları olan hastalarda

serbest ve total NSAİ ilaç düzeyleri artar, yarı ömürleri uzar ve doruk konsantrasyonlara ulaşırlar (2).

Prostaglandin sentezi, fosfolipidlerin araziidonik aside dönüşmesiyle başlar (Şekil 1). Temel renal prostaglandinler prostasiklin (PGI₂), tromboksan (TXA₂) ve PGE₂'dir. PGE₂ ve PGF_{2α} interstisyel hücrelerde, prostasiklin ise kortikal arteriyoller ve glomerüllerde sentezlenir. ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokleri ilaç kullanımında eferent arteriyoller dilatasyon meydana gelir. İlave olarak NSAİ ilaç kullanımı ile aferent arteriyoller vazokonstriksiyon meydana geleceğinden, glomerüler filtrasyon basıncı ve hızı azalır (3).

NSAİ ilaçlar akut böbrek yetmezliğini iki farklı şekilde yapabilir:

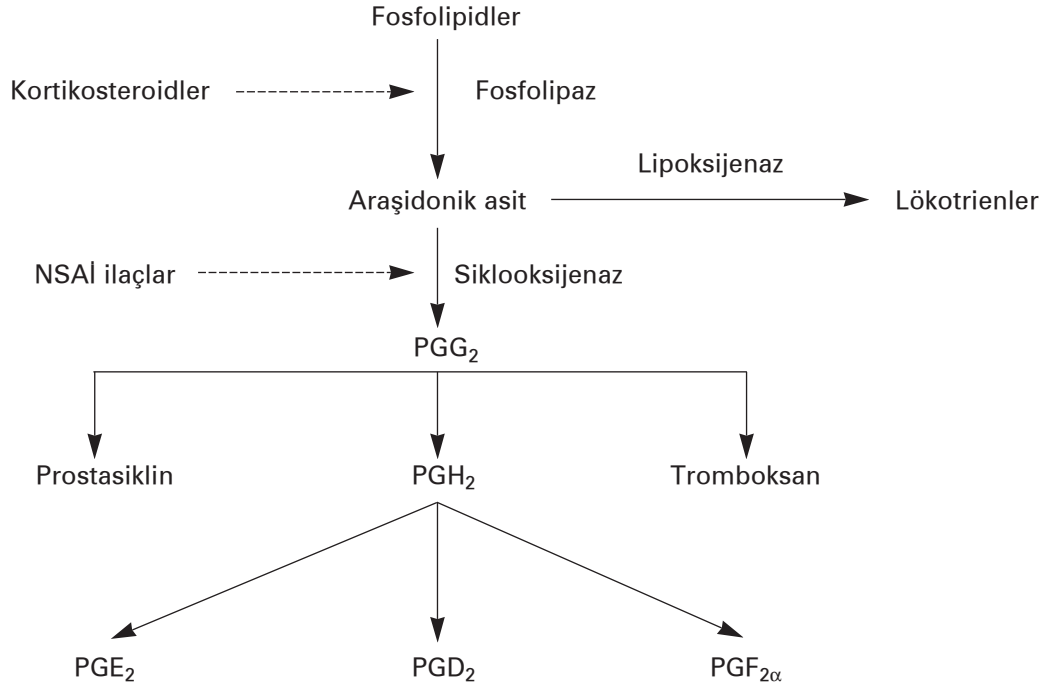
- Hemodinamik değişikliklere yol açarak,
- Akut interstisyel nefrite yol açarak (sıklıkla nefrotik sendromla ilişkilidir).

Her iki neden de prostaglandin sentezinin NSAİ ilaçlar tarafından azaltılması ile direkt ilişkilidir.

Hemodinamik Değişikliklere Bağlı ABY

Prostaglandinler temel olarak vazodilatatör etkili olmalarına rağmen, normal insanlarda renal hemodinamiklerin düzenlenmesinde temel bir rol oynamazlar. Çünkü bazal prostaglandin sentez hızı nispeten düşüktür. Aksine bu hormonların salınımı (özellikle prostasiklin ve prostaglandin E2) altta yatan glomerüler hastalık, böbrek yetmezliği, hiperkalsemi gibi durumlarda ve anjiyotensin II ve norepinefrin gibi vazokonstriktörler tarafından artırılır. Efektif volüm depleksiyonuna yol açan durumlarda bu hormonların salınımı artar.

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Tansu Sav
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli ve Diyaliz Hastanesi, Talas, Kayseri
Tel: 0 (352) 437 93 49
Faks: 0 (352) 437 58 07
E-posta: tsav@erciyes.edu.tr



Şekil 1. Fosfolipidler ve Araşidonik asit metabolizması.

Birçok durumda vazodilatatör prostaglandinler preglomerüler rezistansı azaltarak renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızını korurlar. Bu durum prostaglandinleri antagonize eden vazokonstriktör etkili anjiyotensin II ve norepinefrinin efektif volüm depresyonuna yol açtığı durumlarda önem kazanır. Glomerüler hastalıkta glomerüler filtrasyon hızının idamesi prostaglandin sentezindeki artış ile sağlanır.

Prostaglandin sentezinin NSAİ ilaçlarla inhibisyonu reversibl renal iskemiye, glomerüler basınçta azalmaya ve akut böbrek yetmezliğine yol açabilir. Plazma kreatinin konsantrasyonunda artış tedavinin 3-7. günlerinde görülür. İlaç konsantrasyonu kararlı düzeye ulaştığında prostaglandin sentezinin inhibisyonu da maksimum olur.

Akut böbrek yetmezliği tüm NSAİ ilaçlarla gelişebilir. Parenteral analjezikler de bu etkiye sahiptir. Özellikle ketorolak diğer NSAİ ilaçlara göre daha nefrotoksiktir. Düşük doz aspirin, düşük doz ibuprofen ve belki sulindak daha emniyetli gibi görünmektedir. Çünkü bu ilaçlar renal prostaglandin sentezini daha az etkilerler. Aspirin ile glomerüler siklooksijenaz inhibisyonu kısmi ve geçicidir. İbuprofen de çoğu hastada emniyetlidir; ancak hipovolemik hastalar yine de risklidir. Özellikle yaşlı hasta-

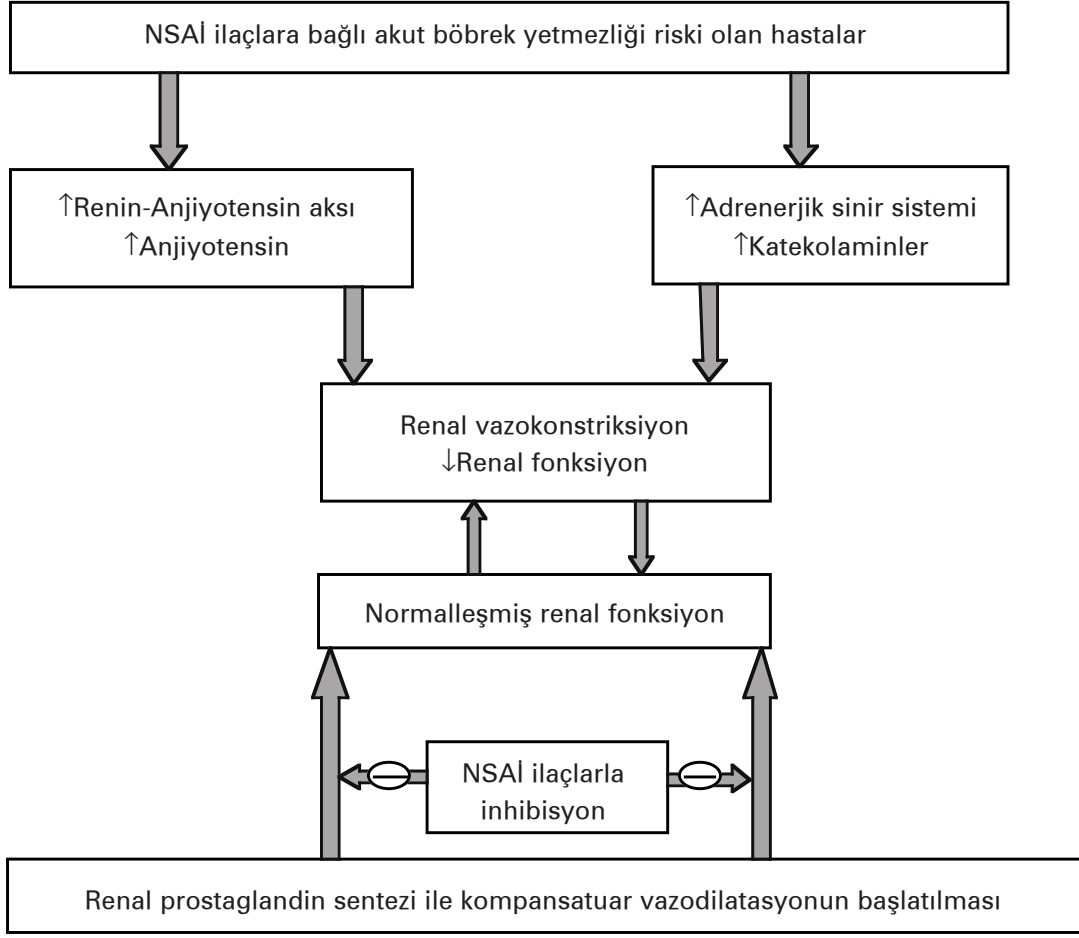
larda düşük doz aspirin bile renal fonksiyonlarda geri dönüşlü ve ılımlı bir azalmaya yol açabilir. Sulindakın renal prostaglandin sentezini daha az etkilemesinin hızlı renal metabolizmasına ve daha az siklooksijenaz inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Sulindak bazı vakalarda glomerüler filtrasyon hızını azaltabileceğinden, bu ilaç kullanılırken hastalar izlenmelidir (4).

NSAİ ilaç kullanımında akut hemodinamik böbrek yetmezliğine yol açan nedenler:

- Hipovolemi ve azalmış renal perfüzyon
 - Konjestif kalp yetmezliği
 - Asit oluşmuş siroz
 - Hipotansiyona yol açan kanamalar
 - Ciddi yanıklar
 - Yeni geçirilmiş cerrahi veya hastalık
 - Azalmış kan volümü (diüretik kullanımı, diyare, gastrointestinal kayıplar vb.)
- Alta yatan renal hastalık (3).

Akut İnterstisyel Nefrit ve Nefrotik Sendrom

NSAİ ilaçlarla ilişkili akut böbrek yetmezliğinin bu tipinin iki komponenti vardır: özellikle T lenfositlerin interstisyel infiltrasyonu ile giden akut in-



Şekil 2. Prostaglandinlerin kompensatuar etkileri.

terstiyel nefrit ve minimal değişiklik hastalığı ile ilişkili nefrotik sendrom. NSAİ ilaçlara bağlı tübülo-interstiyel nefrit erken başlangıçlıdır ve çoğu zaman allerjik reaksiyonun klinik kanıtları vardır. Bu nedenle akut böbrek yetmezliği nedeni açıklanamayan hastalarda NSAİ ilaç hikâyesi dikkatle sorgulanmalıdır. Renal siklooksijenazın inhibisyonu arazişik asit metabolizmasında lipoksijenaz yolunun ve lökotrienlerin üretiminin stimülasyonuna yol açar. Bu maddeler lenfositler için kemotaktik özellik gösterirler. Prostaglandinlerin ayrıca immünomodülatuar etkileri vardır. İnhibe edildiğinde proinflatuar ve profibrojenik medyatörlerin ekspresyonunda artış ile tübülointerstiyel hasar ve fibroz ortaya çıkabilir (2).

Bu bozukluk özellikle fenoprofen ile oluşur; ancak diğer NSAİ ilaçlarla da ortaya çıkabilir. COX-2 inhibitörlerinin de bu tip bozukluğa yol açtığı, olgu

sunumları şeklinde bildirilmektedir.

Etkilenen hastalarda hematüri, piyüri, lökosit silendirleri, proteinüri ve plazma kreatinin konsantrasyonunda akut artış tipik olarak vardır. Ateş, cilt döküntüsü, eozinofili ve eozinofilüri gibi allerjik reaksiyon bulguları nadiren olabilir. Spontan iyileşme haftalar içinde veya tedavi kesildikten aylar sonra bile olabilir (4).

Nefrotik sendrom ve akut interstiyel nefrit tedavinin herhangi bir zamanında ortaya çıkabileceği gibi, aylar veya yıllar sonra bile gelişebilir. İlaç kesildikten sonra genellikle düzelir. Schwarz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 64 akut interstiyel nefritli hastanın biyopsisi incelenmiş ve bunların %85'inin ilaç kullanımına bağlı olduğu gösterilmiştir. Suçlanan ilaçlar arasında NSAİ ilaçlar da yer almaktadır. NSAİ ilaçlara bağlı akut böbrek yetmezliği gelişimi sonrası kronikleşme eğilimi, önceden renal

hasarı olan, uzun süreli ilaç kullanan, semptomların silik olduğu, histolojik olarak tübüler atrofi bulgularının olduğu, interstisyel granülomların bulunduğu ve interstisyel infiltrasyonun yoğun olduğu hastalarda daha belirgin olarak görülmüştür (5).

Normal renal fonksiyonlara sahip ve uygun hidrate edilen hastalar NSAİ ilaçların renal yan etkileri açısından risk altında değildir. Bu ilaçlara bağlı renal fonksiyonlarda bozulma ilaca, farmakolojik etkinin süresi ve dozuna ve özellikle alıcının sağlık durumuna bağlıdır. Artmış renin aktivitesi veya kronik böbrek yetmezliği gibi prostaglandin bağımlı durumlarda, özellikle NSAİ ilaçlara bağlı renal toksik etkiler görülür.

NSAİ ilaçlara bağlı ortaya çıkan renal sendromlar siklooksijenaz (COX) inhibisyonunun sonucudur ki, bu durum prostaglandinlerin kompensatuar etkileyle düzenlenir (Şekil 2) (7).

NSAİ ilaçlara bağlı en sık renal yan etki sıvı retansiyonudur. Hastaların %5'inde bu etki ortaya çıkar (8). Klasik NSAİ ilaçlarla ortaya çıkan idrarla sodyum atılımında geçici azalma COX2 inhibitörleriyle aynı oranda görülür (9,10).

NSAİ ilaçlara bağlı sıvı retansiyonu hiponatremi ile kendini gösterir. Bu ilaçlar aynı zamanda kıvrım diüretiklerinin diürez yapıcı etkisini de bozabilirler.

Ödem, NSAİ ilaç kullanımında, özellikle tedavinin ilk haftasında, yatkınlığı olan kişilerde ortaya çıkar. Bu etki ilaç kesildiğinde geri dönüşlüdür. Periferik ödemin klinik etkileri hastaların %5'inde ortaya çıkar.

NSAİ ilaç kullanımında hiperpotasemi beklenen bir komplikasyon değildir. Prostaglandinler olmasa bile, potasyum dengesini birçok faktör etkilediği için, potasyum normal düzeylerde tutulur. Yine de yüksek riskli hastaların %46'sında, ilaç kesildiğinde düzelen hiperpotasemi ortaya çıkar. Bu grupta önceden renal hasarı olan, kalp yetmezlikli, diyabetli, multipl miyelomlu, dışarıdan potasyum desteği alan, potasyum tutucu diüretik ve ACE inhibitörü kullanan hastalar yer alır (6).

NSAİ ilaçlara bağlı renal etkiler büyük oranda doza bağımlıdır. Ortaya çıkan böbrek yetmezliği oral kullanımın yanı sıra topikal ya da intramüsküler yoldan kullanımda bile olabilir (11,12).

Kleinknecht ve arkadaşları, 398 akut böbrek yetmezlikli hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, %36.9 hastanın NSAİ ilaç kullandığını belirlemişlerdir. Hastaların üçte biri diyaliz ihtiyacı gösterirken, %71.4 hasta renal fonksiyonlarını tekrar kazanmıştır.

Bu hastaların biyopsilerinde, 25 hastada akut tübüler nekroz bulguları izlenirken, 21 hastada akut interstisyel nefrit tespit edilmiştir (13).

NSAİ ilaçlara bağlı renal toksisite insidansı bilinmemektedir. Huerta ve arkadaşları, 50-84 yaş arasındaki 386 916 hastada NSAİ ilaç kullanımına bağlı akut böbrek yetmezliği gelişimi riskini kullanmayanlara göre 3 kat fazla bulmuşlardır. Göreli risk ise %3.2 idi. Bu risk ilaç kullanımı kesildiğinde azalmaktadır. Ayrıca uzun süreli ve yüksek doz ilaç kullanımı da akut böbrek yetmezliği riskini hafifçe artırmaktadır. NSAİ ilaçlarla birlikte kullanılan diüretikler ya da kalsiyum kanal blokerleri ABY riskini artırmaktadır (14).

İntrauterin olarak veya postnatal NSAİ ilaca maruziyet (anne sütü, patent duktus arteriozus tedavisi sırasında ya da oral verilmesi ile) prostaglandin sentezinin inhibisyonuna yol açabilir. Bu fetus ya da çocukta akut böbrek yetmezliği, tuz ve su retansiyonu ve hiperkalemiyle sonuçlanabilir (3).

COX2 selektif inhibitörler özellikle prostaglandine bağımlı renal perfüzyonu olan hastalarda nefrotoksik olabilir. Bir çalışmada, rofekoksib ile indometasinin renal etkileri karşılaştırılmış ve indometasinin GFR'yi azalttığı, rofekoksibin ise etkilemediği gösterilmiştir (9). Yaşlı ve renal fonksiyonları ılımlı bozulmuş 60 hastada yapılan bir çalışmada ise rofekoksibin GFR'yi indometasine göre daha belirgin azalttığı gösterilmiştir (10). Çalışmalar ışığında, selektif COX inhibitörlerinin böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda daha az nefrotoksik oldukları söylenebilir (15).

Sonuç olarak, selektif ya da non-selektif NSAİ ilaçlar kullanılırken, özellikle riskli hastalar yakın takip edilmeli, bu ilaçların olası renal yan etkileri iyi bilinmeli ve şüphe edilen durumlarda ilaç kullanımı sonlandırılmalıdır. Mutlak kullanım endikasyonu olduğunda, daha az nefrotoksik olduğu bilinen ajanlar tercih edilmelidir.

Kaynaklar

1. Richard V Paul, David W Plath. The renal circulation. In: Massry SG, Glassock RJ, Textbook of Nephrology. 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2001, pp:43-55.
2. Wai Y Tse, Dwomoa Adu. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, van Ypersele C. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 3rd Edition. Oxford University Press Inc., New York. 2005. pp:1049-1059.
3. Deepak K Malhotra, William L Henrich. Nephropathies of the nonsteroidal antiinflammatory agents. In: Massry SG, Glassock RJ, Textbook of Nephrology. 4th Edition. Lippincott

- Williams & Wilkins. 2001, pp: 921-925.
4. Burton D Rose. NSAIDs: Acute renal failure and nephritic syndrome, www.UpToDate.com
 5. Schwarz A, Krause PH, Kunzendorf U, Keller F, Distler A. The outcome of acute interstitial nephritis: risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 2000 Sep;54(3):179-90.
 6. Marc E De Broe. Drug induced nephropathies. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, van Ypersele C, Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 3rd Edition. Oxford University Press Inc., New York. 2005. pp:2581-2599.
 7. Whelton A, Watson AJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. In: ME De Broe, GA Porter, WM Bennett, GA Verpooten (Eds), *Clinical Nephrotoxins-Renal Injury from Drugs and Chemicals*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1998. pp. 203-216.
 8. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999;106:13-24.
 9. Catella-Lawson F, McAdam B, Morrison BW, Kapoor S, Kujubu D, Antes L, Lasseter KC, Quan H, Gertz BJ, FitzGerald GA. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;289(2):735-41.
 10. Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, Ryan CF, Buechel KL, Lambrecht LJ, Pinto MB, Dilzer SC, Obrda O, Sundblad KJ, Gumbs CP, Ebel DL, Quan H, Larson PJ, Schwartz JI, Musliner TA, Gertz BJ, Brater DC, Yao SL. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;133(1):1-9.
 11. Pearce CJ, Gonzale FM, Wallin JD. Renal failure and hyperkalemia associated with ketorolac tromethamine. *Archives of Internal Medicine* 1993;153:1000-1002.
 12. O'Callaghan CA, Andrews PA, Ogg CS Renal disease and use of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 1994; 308(6921):110-1.
 13. Kleinknecht D, Landais P, Goldfarb B. Analgesic and non-steroidal anti-inflammatory drug-associated acute renal failure: a prospective collaborative study. *Clin Nephrol*. 1986;25(6): 275-81. Erratum in: *Clin Nephrol* 1987;27(1):46.
 14. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis* 2005;45(3):531-9.
 15. Gambaro G, Perazella MA. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and non-selective cyclooxygenase inhibitors. *J Intern Med* 2003;253(6):643-52.