

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NON-STEROİD ANTI-İNFLAMATUAR İLAÇLARLA İLİŞKİLİ
AKUT BÖBREK HASARI OLAN HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi
Dr.İdris YILDIZ

Trabzon-2019

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NON-STEROİD ANTI-İNFLAMATUAR İLAÇLARLA İLİŞKİLİ
AKUT BÖBREK HASARI OLAN HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi
Dr.İdris YILDIZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Şükrü ULUSOY

Trabzon-2019

TEŐEKKÖR

Bu tezin oluŐumuna katkıları olanlara: BaŐta tez danıŐmanım Sayın Prof. Dr. Şükrü ULUSOY olmak üzere tüm Nefroloji Ünitesi üyelerine, araştırmanın tüm aŐamalarında her türlü desteği koŐulsuz sağladıkları için teşekkür ederim.



ÖZET

Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlarla İlişkili Akut Böbrek Hasarı Olan Hastaların Değerlendirilmesi

Amaçlar: Non-steroid antiinflatuar ilaç ilişkili akut böbrek hasarı gelişmiş olan hastaların komorbid durumları ve bu durumların ABH prognozuna katkısının tespit edilmesi ve NSAİİ ilişkili ABH hastalarda hastalığın şiddeti ile kronik böbrek hastalığı(KBH) ilişkisinin tespit edilmesi amaçlandı.

Metod: KTÜ Tıp Fakültesi Nefroloji Bölümü gözetiminde 01.01.2013-31.12.2017 tarihleri arasında takip edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların akut böbrek hasarı KDIGO kriterlerine göre 3 evreye ayrıldı. Evre1:serum kreatinin değerinin %50-%99 aralığında artışı veya serum kreatinin değerinin ≥ 0.3 mg/dl artışı. Evre2: Serum kreatinin değerinin %100-%199 aralığında artışı.Evre3: Serum kreatinin değerinin %200 ve üzerinde artışı veya serum kreatinin değerinin ≥ 4 mg/dl artışı. Hastaların akut böbrek hasarına girmeden önceki ve akut böbrek hasarından 90 gün sonraki eGFR değerleri hesaplandı. Hastalar kronik böbrek hastalığı açısından KDIGO kriterlerine göre 5 evreye ayrıldı. Evre 1 : eGFR ≥ 90 mL/dk/1.73m² ,Evre 2: eGFR 60 ile 89.9mL/dk/1.73m² aralığında ,Evre 3: eGFR 30 ile 59.9mL/dk/1.73m² aralığında,Evre 4: eGFR 15 ile 29.9mL/dk/1.73m² aralığında,Evre 5 : eGFR < 15 mL/dk/1.73m².İstatistik olarak Ki-kare testi, Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı ve gruplar arasındaki fark belirlenmesinde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar: Toplamda 177 hasta değerlendirildi.(ortalama yaş 63; %52.5 kadın).Kadınlarda ve obez hastalarda daha şiddetli akut böbrek hasarı saptandı($p: 0,042$, $p: 0,036$). Hastaların çoğu (70 hasta ,%46.7) ilkokul mezunu idi. Toplamda 118 (%66.7) hasta ile en sık kullanılan NSAİİ diklofenak idi. Birden fazla farklı NSAİİ kullanımı , oral alım eksikliği ve kusma şikayetleri olanlarda ($p: 0.02$, $p:0,044$, $p:0.035$) anlamlı derecede daha şiddetli akut böbrek hasarı, KBH ve koroner arter hastalığı(KAH) olanlarda ($p:0,039$, $p:0.035$) anlamlı derecede daha hafif şiddette akut böbrek hasarı geliştiği saptandı. HD ihtiyacını anlamlı derece artıran tek hastalık konjestif kalp yetmezliği (KKY) ($p:0.02$) idi. Toplamda 3 hasta septik şok nedeni ile exitus oldu (%1,6). Hastaların ABH sonrası takiplerinde KBH'nın tüm

evrelerinde eGFR de azalma saptandı. Bazal eGFR ile kıyaslandığında ABH epizodundan 90 gün sonra bakılan ortalama eGFR düşüklüğü 7,6 mL/dk/1.73m² idi. Bazal eGFR değeri daha fazla olan hastaların daha şiddetli (p:0.001) akut böbrek hasarına girdiği ve takiplerde evre arttıkça daha fazla eGFR düşüklüğü (p:0.015) olduğu saptandı.

Tartışma: NSAİİ ilişkili akut böbrek hasarı geleneksel, seçici olmayan NSAİİ veya siklooksijenaz-2 (COX-2) spesifik NSAİİ'lerin herhangi bir sınıfı ile oluşabilir. Tekrarlayan akut böbrek hasarı epizodlarının KBH'a yol açması olasıdır. Çalışmamızda eGFR değeri normal olan %16.6 hastada akut böbrek hasarı epizodu sonrası KBH geliştiği saptanmıştır. Bilinen KBH ve KAH olan hastaların daha hafif şiddette akut böbrek hasarı geçirdiği ve takiplerinde daha az eGFR düşüklüğü olduğu saptanmıştır. Bu sonuç doktorların ve hastaların bilinen böbrek hasarı olan veya böbrek hasarı için riskli olan hastalarda muhtemelen daha düşük dozda ve daha kısa sürede NSAİİ kullanma eğiliminde olduğu ile ilişkili olabilir. NSAİİ ilişkili akut böbrek hasarı ve KBH ilişkisi hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Non-Steroidal anti-inflamatuar ilaçlar, akut böbrek hasarı, kronik böbrek hastalığı, eGFR

SUMMARY

Evaluation of Patients with Acute Renal Injury Associated with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs

Objectives: We aimed to determine the comorbid status of patients with non-steroidal antiinflammatory drug-induced acute renal injury and to determine the contribution of these conditions to the prognosis of AKI and determine the relationship between the severity of the disease and chronic kidney disease (CKD) in patients with NSAID-related AKI.

Methods: The files of the patients who were followed between 01.01.2013 and 31.12.2017 under the supervision of the Department of Nephrology of KTU Medical Faculty were retrospectively reviewed. Patients with acute renal injury were divided into three stages according to the KDIGO criteria. Stage 1: an increase in the serum creatinine value by 50% to 99%, or an increase in the serum creatinine value ≥ 0.3 mg / dl. Stage 2: an increase in the serum creatinine value in the range of 100% to 199%. Stage 3: an increase in serum creatinine value of 200% or more, or an increase in serum creatinine value of ≥ 4 mg / dl. eGFR values of the patients before acute renal injury and 90 days after acute renal injury were calculated. The patients were divided into 5 stages according to KDIGO criteria for chronic kidney disease. Stage 1: eGFR ≥ 90 mL / min / 1.73m^2 , Stage 2: eGFR 60 to 89.9 mL / min / 1.73m^2 , Stage 3: eGFR 30 to 59.9 mL / min / 1.73m^2 , Stage 4: eGFR 15 to 29.9 mL/min/ 1.73m^2 , Stage 5: eGFR <15 mL/min/ 1.73m^2 . Chi-square test, Mann Whitney U test and Kruskal Wallis test were used for statistical analysis and $p < 0.05$ was considered statistically significant in the difference between the groups.

Results: A total of 177 patients were evaluated. (mean age 63; 52.5% women). More severe acute renal injury was detected in women and obese patients ($p: 0.042$, $p: 0.036$,). Most of the patients (70 patients, 46.7%) were primary school graduates. Most commonly used NSAID is diclofenac (118; 66.7%). Patients with more than one NSAID, lack of oral fluid intake and vomiting ($p: 0.02$, $p: 0.044$, $p: 0.035$) had significantly more severe acute kidney injury. The patients who had CKD, and coronary artery disease (CAD) were detected significantly less severe acute kidney injury ($p: 0.039$, $p: 0.035$). The only disease that significantly increased

the need for hemodialysis was congestive heart failure (CHF) (p: 0.02). A total of 3 patients died from septic shock (1.6%). eGFR decreased in all stages of CKD in patients during the follow-up period after AKI. The mean eGFR decrease at 90 days after ABH episode compared with basal eGFR was 7.6 mL / min / 1.73m². Patients with greater basal eGFR values had more severe (p: 0.001) acute kidney injury and more eGFR decreased following acute renal injury (p:0.015).

Discussion: NSAID-associated acute renal injury can occur with any class of conventional, non-selective NSAIDs or cyclooxygenase-2 (COX-2) specific NSAIDs. Recurrent acute renal injury episodes are likely to lead to CKD. In our study, it was found that 16.6% of patients with normal eGFR developed CKD after an episode of acute kidney injury. It has been found that patients with known CKD and CAD have less severe acute kidney injury and less eGFR decline in follow-up. This result is may be related to the fact that physicians and patients tend to use NSAIDs at a lower dose and in less time in patients with known kidney injury or who are at risk for kidney injury. Further studies are needed on NSAID-related acute kidney injury and CKD.

Key Words: Non-steroidal anti-inflammatory drugs, acute kidney injury, chronic kidney disease, eGFR

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Renal Prostaglandın Ekspresyonu ve Fonksiyonu	2
2.2. Non-Steroidal Anti-İnflamatuar İlaçlar ve Siklooksijenaz.....	2
2.3. Farmakoloji	3
2.4. NSAİİ İlaçların Elektrolit Komplikasyonları	3
2.4.1. Hiperkalemi	3
2.4.2. Hiponatremi	4
2.4.3. Ödem.....	4
2.4.4. Hipokalemi ve Renal Tübüler Asidoz	5
2.5. NSAİİ'ler ve Kan Basıncı	5
2.6. NSAİİ Ve Akut Böbrek Hasarı	6
2.6.1. Epidemiyoloji	6
2.6.2. Risk Faktörleri	7
2.6.3. Akut Böbrek Hasarı Mekanizması.....	7
2.6.4. Önleme.....	9
2.6.5. Klinik ve Labaratuar Bulguları	10
2.6.6. Tanı	11
2.6.7. Tedavi	11
2.7. NSAİİ Neden Olduğu AİN ve Nefrotik Sendrom.....	12
2.8. NSAİİ'ler ve Kronik Böbrek Hastalığı Riski	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15

3.1. Hastalar.....	15
3.2. Metod	15
3.3. İstatistiksel Yöntemler.....	16
3.4. Araştırmanın Etik Yönü	16
4. BULGULAR	17
4.1. Yaş ve cinsiyet	17
4.2. Eğitim düzeyi	18
4.3. Fizik muayene bulguları.....	19
4.3.1. Beden Kitle İndeksi	19
4.3.2. Kan Basıncı.....	20
4.4. Kullanılan NSAİİ ve Sayısı	21
4.5. Labaratuar Değerleri	22
4.5.1. Yatış Labaratuar Değerleri.....	22
4.5.2. Taburculuk Labaratuar Değerleri.....	24
4.6. Sıvı Kaybı Durumları	24
4.7. Birlikte Kullanılan İlaçlar.....	25
4.8. Ek Hastalıklar	26
4.9. Kontrast Maruziyeti.....	27
4.10. Hemodiyaliz İhtiyacı	27
4.11. Exitus Olan Hastalar.....	27
4.12. Akut Böbrek Hasarı Evreleri.....	28
4.13. Akut Böbrek Hasarı ile eGFR İlişkisi	31
4.14. Takipler	32
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR	39
7. KAYNAKLAR	41

KISALTMALAR LİSTESİ

AA	: Araşidonik Asit
ABH	: Akut Böbrek Hasarı
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AİN	: Akut İntersiyel Nefrit
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokörü
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
COX	: Siklooksijenaz
DM	: Diyabetes Mellitus
eGFR	: Tahmini Glomeruler Filtrasyon Oranı
Hb	: Hemoglobin
HD	: Hemodiyaliz
HT	: Hipertansiyon
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KB	: Kan Basıncı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
LDH	: Lomber Disk Hernisi
NSAİİ	: Non-steroidal Anti-inflamatuar İlaç
PG	: Prostaglandin
Plt	: Platelet
RA	: Romatoid Artrit
RTA	: Renal Tübüler Asidoz
WBC	: Beyaz kan hücreleri

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. NSAİİ İlişkili Renal Sendromlar.....	6
Tablo 2. NSAİİ İlişkili Akut Böbrek Hasarı Riskini Artıran Durumlar.....	7
Tablo 3. Hastaların Yaş, BKİ, Sistol ve Diyastol Değerleri.....	21
Tablo 4. Hastaların Yatış Değerleri	23
Tablo 5. Hastaların Yatış Labaratuar Değerleri ile Akut Böbrek Hasarı Derecesi ve Hemodiyaliz İhtiyacı Arasındaki İlişki.	23
Tablo 6. Hastaların Taburculuk Değerleri.....	24
Tablo 7. Hastaların Yaş, Cinsiyet, Eğitim Durumu, BKİ, Kan Basıncı Değerleri, NSAİİ Sayısı, Oral Alım Eksikliği, Kusma, İshal, Enfeksiyon-Sepsis, KBH, DM, HT, KKY, KAH, Gut, RA, LDH, Nefrolitiazis, Malignite, ACE-ARB, Diüretik, Antibiyotik, Metformin, ve Kontrast Alımının Akut Böbrek Hasarı Evreleri ve Hemodiyaliz İhtiyacı Üzerindeki Etkisi.....	28
Tablo 8. Akut Böbrek Hasarı Evreleri ile eGFR İlişkisi	31
Tablo 9. ABH Öncesi Evreleme ile Bazal eGFR İlişkisi	33
Tablo 10. ABH Sonrası Evreleme ile Bazal eGFR İlişkisi	33

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. NSAİİ İlişkili Akut Böbrek Hasarı Patofizyolojisi	9
Şekil 2. Yaş Dağılımı	17
Şekil 3. Hastaların Cinsiyet Dağılımı.....	18
Şekil 4. Hastaların Eğitim Durumu	19
Şekil 5. Hastaların Beden Kitle İndeksi Dağılımı	20
Şekil 6. Hastaların Kullandıkları NSAİİ Dağılımı	22
Şekil 7. Sıvı Kaybı Durumları.....	25
Şekil 8. NSAİİ ile Birlikte Kullanılan İlaçlar.....	26
Şekil 9. Ek Hastalıklar.....	26
Şekil 10. Evrelere Göre ABH Epizodu Sonrası eGFR Değişikliği.....	34

1. GİRİŞ

Akut böbrek hasarı (ABH), böbrek fonksiyonlarının aniden azalması sonucunda kan üre, keratinin ve diğer nitrojen atık ürünlerinin retansiyonu ve ekstraselüler volüm ve elektrolit disregülasyonu ile karakterize bir durumdur. Akut böbrek hasarı prerenal, renal ve postrenal olmak üzere çeşitli etyolojik sebeplere bağlı olarak oluşmaktadır. Bunlar arasında prerenal ve renal akut böbrek hasarına sebep olan non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler),analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar özellikleri nedeni ile birçok durumda yaygın olarak kullanılan ilaçlardır.

Çalışmamızda 01. 01.2013-31.12.2017 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bölümü gözetiminde takip edilen herhangi bir non-steroid antiinflamatuvar ilaç kullandıktan sonra akut böbrek hasarı gelişmiş olan hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak demografik özellikler, fizik muayene bulguları, labaratuvar verileri,eşlik eden hastalıklar,birlikte kullandığı ilaçlar, diğer kolaylaştırıcı durumlar belirlendi.Bu özelliklerin ABH seyri ve prognoza katkısının tespit edilmesi, NSAİİ ilişkili ABH hastalarda hastalığın şiddeti ile KBH ilişkisinin tespit edilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Renal Prostaglandin Ekspresyonu ve Fonksiyonu

Prostaglandinler (PG'ler), hücre zarı fosfolipidlerinden sentezlenen lipidlerdir. Fosfolipaz A2'nin enzimatik aktivitesi aracılığıyla, lipidler sırasıyla siklooksijenaz (COX) veya lipoksijenaz enzimlerinin mevcudiyetinde bir PG veya lökotrien prekürsörüne dönüştürülen araşidonik aside (AA) dönüştürülür. AA'nın PG öncüllerine dönüştürülmesinden sorumlu enzimler COX-1 ve COX-2'dir. PG'ye özgü sentazlar tarafından ortak bir prekürsörden sentezlenen beş PG (PGD2, PGE2, PGF2, PGI2 ve tromboksan A2) vardır (1).

Böbrekte, COX'lar glomerüller ve vasküler endotelyum, medüller ve kortikal toplayıcı tübüller ve medüller interstisyel hücreler dahil olmak üzere birçok bölgede lokal olarak üretilir. COX-1, çoğu dokuda her yerde eksprese edilirken, COX-2 ekspresyonu, bazal seviyelerde düşük olmakla birlikte, akut veya kronik inflamasyon ve diğer fizyolojik düzensizliklerdeki stimülasyon ile artar (1). Tübüller baskın olarak PGE2'yi sentezlerken, glomerüller PGE2 ve PGI2'yi sentezler (2).

Renal PG'ler öncelikle böbreklerdeki vazodilatörlerdir. Anjiyotensin II, norepinefrin, vazopressin veya endotelin tarafından uyarılan vazokonstriksiyondan kaynaklanan hipotansiyon ve azalan renal perfüzyon ortamında, renal perfüzyonu sürdürmek ve iskemiye en aza indirmek için PG sentezi artmaktadır (3, 4).

Böbrek hemodinamiğini modüle etmenin yanı sıra, PG'ler de renin sekresyonunu artırır (5, 6), arginin vazopressinin su tutucu etkilerini antagonize eder (4, 7) ve sodyum atılımını artırır (8, 9).

2.2. Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar ve Siklooksijenaz

Non-Steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), dünya çapında kullanılan en yaygın ilaç sınıflarından birini temsil etmektedir (10). NSAİİ'ler, siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek, prostaglandin (PG) sentezinin bastırılması yoluyla antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkiler gösterir.

Gastrointestinal sistem ve böbrekler, NSAİİ'lerin kullanımı ile ilişkili istenmeyen klinik olaylar için önemli hedeflerdir (11).

Seçici olmayan NSAİİ'ler hem COX-1'i hem de COX-2'yi inhibe eder (12). COX-1 esas olarak renal hemodinami ve glomerüler filtrasyon hızının (GFR) kontrolünde görev yaparken, COX-2 fonksiyonları öncelikle tuz ve su atılımını etkiler (13). Bu enzimlerin her birinin veya her ikisinin bloke edilmesi böylelikle böbrek fonksiyonları üzerinde farklı etkilere sahip olabilir.

2.3. Farmakoloji

Dünya çapında NSAİİ ler arasında kimyasal yapısı belirlenmiş olan 6 major sınıf içerisinde 20 den fazla farklı non-steroid antiinflamatuvar ilaç mevcuttur. Bu ilaçların dozları, ilaç etkileşimleri ve bazı yan etkileri farklıdır. Çoğu NSAİİ ler tam absorbe olur, karaciğerde önemsiz miktarda ilk geçiş metabolizmasına uğrar, serum proteinlerine sıkıca bağlanırlar ve az miktarda dağılım hacmi mevcuttur.

NSAİİ ilaçlar karaciğerde CYP2C8, 2C9, 2C19 ve glukronidasyon ile karaciğerde dönüşüme giderler. Yarılma ömrü değişkendir fakat genelde kısa etkili (<6 saatten kısa olanlar; ibuprofen, diklofenak, ketoprofen ve indometazin) ve uzun etkili (>6 saat olanlar naproksen, selekoksib, meloksikam, nabumeton ve piroksikam) olarak ayrılırlar. Hipoalbuminürlü hastalarda (siroz ya da aktif romatoid artrit vb.) ilaçların serbest serum konsantrasyonu daha yüksek olabilir. Diğer ilaçlar gibi, ortalama yarı ömrü daha uzun olan NSAİİ lerin aktif metabolitleri daha fazla enterohepatik sirkülasyonu mevcuttur (14-16).

2.4. NSAİİ İlaçların Elektrolit Komplikasyonları

2.4.1. Hiperkalemi

NSAİİ'lerin hiperkaleminin gelişimini kolaylaştıran iki etkisi vardır:

- Normalde lokal olarak üretilen prostaglandinler tarafından kısmen aracılık edilen renal renin sekresyonunu azaltırlar ve anjiyotensin II ile indüklenen aldosteron salınımını bozarlar (17-19).

- Aldosteron sekresyonunda ortaya çıkan düşüş, plazma potasyum konsantrasyonunu yükseltmeye eğilimli olan idrar potasyum atılımını azaltacaktır.

Diğer taraftan, hiperkalemik etki iki durumda daha belirgindir:

- Glomerüler filtrasyon hızında NSAİİ ile indüklenen bir azalma varsa, toplayıcı tübüllerdeki sodyum ve su dağılımının azalması ile birlikte potasyum salınımının azalmasına neden olabilir veya
- Anjiyotensin inhibitörleri ve potasyum tutucu diüretikler gibi plazma potasyumunu artıran diğer ilaçların eşzamanlı kullanımı hiperkalemik etkinin daha belirgin olmasına neden olur (18).

Diğer risk faktörlerin yokluğunda, NSAİİ orta ve şiddetli hiperkalemi gelişimine yol açmazlar .Ancak hiperkalemi riski NSAİİ ile birlikte ACE, ARB alımı veya radyokontrast maruziyeti ile orantılı olarak artar (20).

2.4.2. Hiponatremi

NSAİİ'ler, prostaglandinlerin antidiüretik hormon aktivitesi üzerindeki normal inhibitör etkisini azaltır ve dolayısıyla serbest su atılımını azaltabilir (21, 22). NSAİİ ile indüklenen su tutulumu hiponatremiyi indükleyebilir veya kötüleştirir (17, 23). NSAİİ'ler ayrıca yaşlı erişkinlerin tiyazid diüretik kaynaklı hiponatremiye duyarlılıklarını artırabilir (24).

2.4.3. Ödem

Prostaglandinlerin, hem seçici olmayan hem de siklooksijenaz (COX) seçici NSAİİ'ler ile sodyum geri emilim üzerindeki inhibitör etkisinin ortadan kaldırılması, sodyum retansiyonuna yol açabilir. Uzun süreli tedavi ile, sağlıklı bireyler 0.5 ile 1 kg kadar bir kilo alma oranına sahipken, altta yatan kalp yetmezliği veya sirozlu hastalarda sodyum ve su retansiyonu daha belirgin olabilir (18, 25). NSAİİ'ler ayrıca kalp yetmezliğini de şiddetlendirebilir, bu da muhtemelen sodyum tutulumundan ziyade sistemik vazokonstriksiyon indüklediği artyük artışından kaynaklanır (26).

2.4.4. Hipokalemi ve Renal Tübüler Asidoz

Derin hipokalemiye (1 mmol/L kadar düşük serum potasyumu) bağlı ibuprofen kaynaklı renal tübüler asidoz (RTA) olan birkaç hasta bildirilmiştir (27, 28). Çoğu vaka, ibuprofen-kodein kombinasyon ürünlerinin reçetesiz satışın mevcut olduğu Avustralya'da tanımlanmıştır ve hepsi olmasa da, çoğu aşırı dozda ibuprofen almıştır. Etkilenen hastalar hiperkloremik metabolik asidoz, idrar pH > 5.5 ve RTA tanısıyla uyumlu düşük idrar anyon açığı ile başvurmuştur. İbuprofenin kesilmesi günler içinde tam biyokimyasal iyileşmeye neden olmuştur. İbuprofen'in RTA'yı indüklediği mekanizma bilinmemektedir.

2.5. NSAİİ'ler ve Kan Basıncı

PG'ler, vasküler tonus ve renal sıvı ve elektrolit transportu üzerindeki etkileri ile kan basıncı homeostazına katkıda bulunur. NSAİİ'ler normotansif bireylerde kan basıncını çok az artırır veya hiç artışa neden olmazlar (29). Bununla birlikte, selektif olmayan NSAİİ ve COX-2 inhibitörleri hipertansif kişilerde sistemik kan basıncını artırabilir. Kan basıncındaki ortalama artış 1.5mmHg'dir, ancak bu değer oldukça değişkendir (30, 31). Ek olarak, NSAİİ kullanımı, hipertansif bireylerde, kalsiyum kanal blokerleri dışındaki tüm antihipertansif ilaçların etkisini azaltabilir (32).

Prohipertansif etki doza bağlıdır ve muhtemelen sodyum atılımını azaltan ve intravasküler volümü arttıran böbreklerdeki COX-2'nin inhibisyonunu içerir (32). COX-2'nin inhibisyonu renal medüller kan akışını ve sodyum atılımını azaltır, anjiyotensin II'ye vazokonstriktif yanıtı artırır (33) ve kan basıncını yükseltir (34).

ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri, efferent renovasodilatörlerdir ve fonksiyonel, ancak reversibl renal yetmezliğe neden olabilirler, bu da NSAİİ 'lerle birlikte afferent renovasostriksiyonu indükleyerek daha da kötüleşebilir. NSAİİ kullananlarda gözlenen kan basıncının artması, hastaların yaşına, kullanılan NSAİİ dozuna ve artmış kan basıncını kontrol etmek için reçete edilen ilaçlara bağlıdır (35).

2.6. NSAİİ ve Akut Böbrek Hasarı

Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar hemodinamik aracılı akut böbrek hasarının çeşitli farklı formlarına sebep olan bir ilaç grubudur. Bu etkiler; elektrolit ve asit baz bozukluğu, nefrotik sendrom, papiller nekroz ve akut intersisyel nefrit (AİN) gibi durumlara neden olur. NSAİİ renal tutulumları Tablo 1’ de mevcuttur.

Tablo 1. NSAİİ ilişkili Renal Sendromlar(25).

Akut böbrek hasarı(hemodinamik aracılı veya akut tübüler nekroz)
Akut interstisyel nefrit
Nefrotik sendrom(minimal değişiklik hastalığı veya membranöz nefropati)
Hiponatremi
Hiperkalemi / tip 4 renaltübüler asidoz
Hipertansiyon /ödem
Akut papiller nekroz
Kronik tubulointersisyel nekroz/analjezik nefropati
Üroepitelyal kanser

ABH, geleneksel, seçici olmayan NSAİİ veya siklooksijenaz-2 (COX-2) spesifik NSAİİ'lerin herhangi bir sınıfında ortaya çıkabilir(36).

2.6.1. Epidemiyoloji

NSAİİ alan çok sayıda hasta nedeniyle (tahmini olarak yılda 70 milyondan fazla reçeteli ve 30 milyardan fazla reçetesiz) 2.5 milyondan fazla hasta yılda nefrotoksik bir olay yaşamaktadır (37). Bu da NSAİİ kullanan tüm hastaların yaklaşık %1 ile %5'ine denk gelmektedir (38). Ayrıca akut böbrek hasarı olan hastaların da % 19 unda, düzenli NSAİİ kullanımı bildirmiştir (39). Bir araştırmaya göre, % 15'e kadar ABH vakasının NSAİİ'lerden kaynaklandığı saptanmıştır; 65 yaşın üzerindeki hastalarda bu oran% 25'ten fazla olabilir (40).

2.6.2. Risk Faktörleri

NSAİİ ilaçların ABH oluşturma riskini arttıran çeşitli faktörler saptanmıştır. Tablo 2’ de NSAİİ bağlı ABH oluşma riskini arttıran kolaylaştırıcı faktörler bulunmaktadır

Tablo 2. NSAİİ ilişkili Akut Böbrek Hasarı Riskini Artıran Durumlar(41).

Sıvı kaybı: kusma,diyare,sepsis,kanama
İlaçlar: diüretikler, ACE inhibitörleri, ARB, kalsinörin inhibitörleri
Siroz
Konjestif kalp yetmezliği
Nefrotiksendrom
Hiperkalsemi (şiddetli)
Kronik böbrek hastalığı
Renal arter stenozu
İleri yaş

NSAİİ ile indüklenen ABY için risk faktörleri arasında kronik böbrek hastalığı (KBH); agresif diürez, kusma veya ishalden hacim kaybı veya kalp yetmezliği, nefrotik sendrom veya siroza bağlı efektif arteriyel hacim azalması; ve şiddetli hiperkalsemi ile diüretikler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB'ler) dahil olmak üzere bazı ilaçlar olarak sıralanabilir.

KBH olan daha yaşlı hastalar arasında NSAİİ kullanıcıları, NSAİİ'leri kronik olarak kullanmayan hastalarla karşılaştırıldığında, zamanla böbrek fonksiyonunda bozulmaya daha yatkındır ve daha yüksek dozlarda NSAİİ'ler, böbrek fonksiyonlarında azalma riskiyle daha fazla ilişkilidir (42).

2.6.3. Akut Böbrek Hasarı Mekanizması

NSAİİ ler analjezik ve antiinflamatuvar etkinliklerini Siklooksijenaz (COX) enzimlerinin inhibisyonu ile gösterirler. Siklooksijenaz (COX) enzimlerinin inhibisyonu sonrası Prostaglandin (PG) sentezinde azalma, reversibl böbrek

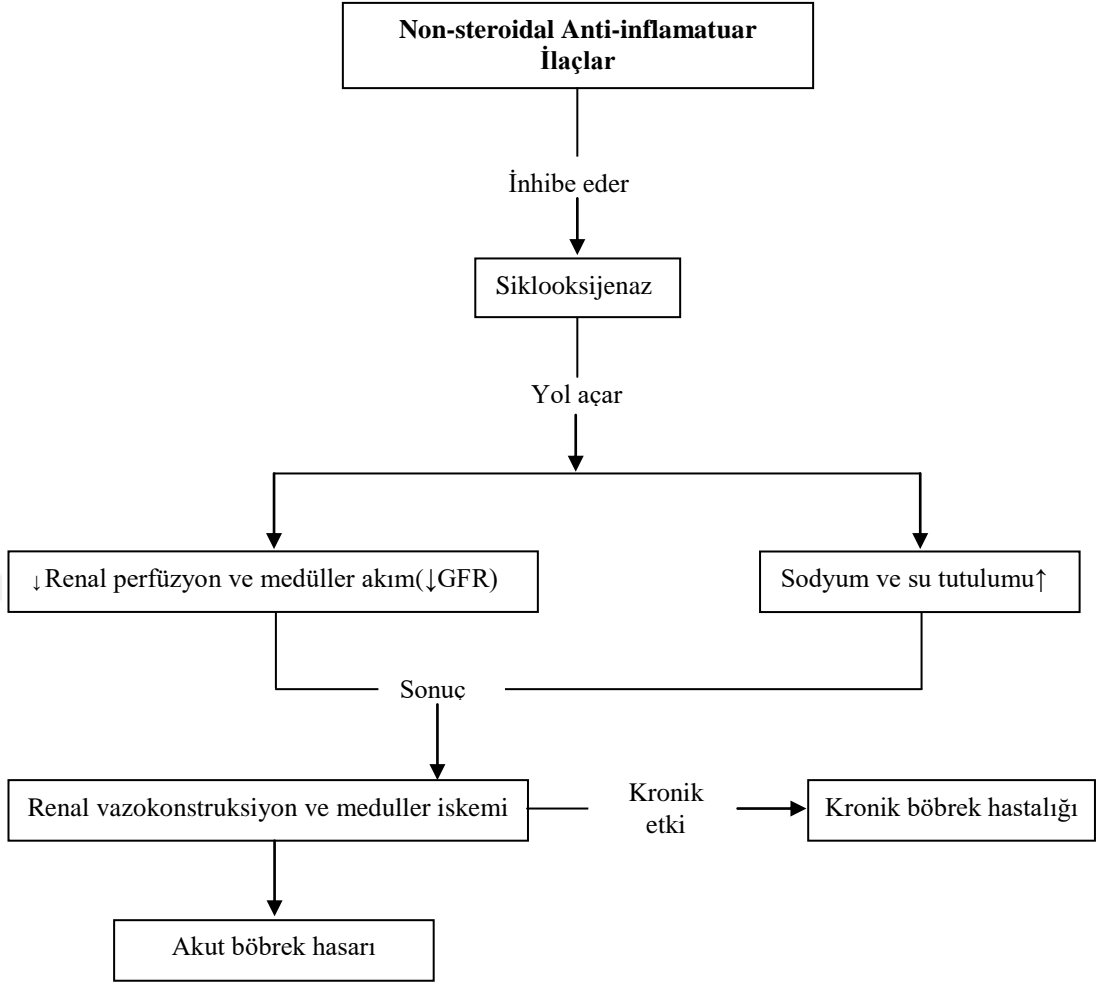
iskemisine, glomerüler hidrostatik basıncın azalmasına ve ABH 'a yol açabilir (17, 43, 44). Bu, NSAİİ aracılığıyla renal vazodilatasyonun sonlanması ile gerçekleşir. Sağlıklı hastalarda, PG'ler renal hemodinamide çok az rol oynar. Bununla birlikte, glomerüler filtrasyon oranını (GFR) korumaya yönelik olarak uzamış renal vazokonstrüksiyonda PG sentezi artmaktadır. PG sentezi aşağıdaki durumlarda artmıştır (17, 25, 43).

- Kronik böbrek hastalığı (KBH), özellikle evre 3 veya daha ileri (yani tahmini GFR (eGFR) <60 mL / dak / 1,73 m²)
- Agresif diürez, kusma veya ishalden hacim kaybı
- Kalp yetmezliği, nefrotik sendrom veya siroza bağlı efektif arteriyel hacim kaybı
- İleri yaş
- Renal arteriolar vazokonstriksiyonla birlikte ciddi hiperkalsemi

Böyle durumlarda PG'ler, preglomerüler direnci azaltarak renal kan akışını ve GFR'yi korurlar.

PG-aracılı afferent vazodilatasyonun NSAİİ ile indüklenmiş inhibisyonu ve peritübüler kan akışında azalma, iskemik akut tübüler nekroz riskini artırır veya aminoglikozitler, amfoterisin B, hidroksietil nişasta ve radyo-kontrast gibi diğer nefrotoksinlerin indüklediği tubuler hasar riskini artırır (45, 46).

Aşağıdaki Şekil 1'de NSAİİ ilaçlara bağlı akut böbrek hasarı patofizyolojisi bulunmaktadır.



Şekil 1. NSAİİ ilişkili Akut Böbrek Hasarı Patofizyolojisi (47).

2.6.4. Önleme

NSAİİ ile indüklenen ABH'ı önlemek için KBH, konjestif kalp yetmezliği veya karaciğer sirozu gibi yüksek riski bulunan hastalarda seçici ve seçici olmayan NSAİİ'lerden mümkün olduğu kadar kaçınılmalıdır (48). ACE inhibitörleri, anjiyotensin II-reseptör blokerleri ve β -blokerleri gibi bazı ilaçlar NSAİİ ile ilişkili böbrek komplikasyonlarını artırabilir (35).

NSAİİ lerin düşük eGFR olan tüm hastalarda (örn. EGFR <60 mL/dak /1,73 m²) kronik kullanımından kaçınılmalı, hafif düşüklük (örn. eGFR 60 ile 89 mL/dak/1.73 m² aralığında) olan ve diğer komorbid durumları veya kalp yetmezliği, siroz veya nefrotik sendrom dahil olmak üzere risk faktörleri olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (41).

Risk altındaki hastaların, "mümkün olan en kısa sürede" NSAİİ'nin "en düşük etkili doz" unun kullanılması ve böbrek fonksiyonu, sıvı retansiyonu ve elektrolit anormalliklerinin izlenmesi de dahil olmak üzere koruyucu önlemler alması önerilir (49).

NSAİİ'lerin aralıklı kullanımı bile, düşük eGFR' li hastalarda ABH riski oluşturabilir ve "güvenli" doz veya NSAİİ kullanım süresi tanımlanmamıştır. Sınırlı NSAİİ kullanımının kaçınılmaz olduğu düşük eGFR'si olan hastalar için, hastaya riskin bildirilmesi ve NSAİİ alımından sonra düzenli kreatinin takibi gereklidir (41). Risk altındaki hastalarda kullanımı en aza indirmeye yönelik çabalara rağmen, KBH olan birçok hasta NSAİİ'leri kullanmaya devam etmektedir (50).

Klinisyenler ve hastalar NSAİİ'lerle eşzamanlı olarak kullanıldığında hemodinamik olarak aracılık edilen ABH riskini artırabilecek ilaçların farkında olmalıdırlar (41).

Hastalar radyokontrast veya diğer nefrotoksik ilaç uygulamaları içeren prosedürlerden önce NSAİİ'ler almamalıdır (51).

2.6.5. Klinik ve Labaratuar Bulguları

Hastalar genellikle, ilişkili olmayan bir problemin bir değerlendirmesi sırasında rastlantısal olarak tespit edilen plazma kreatinininde artış ile ortaya çıkarlar. Plazma kreatinin konsantrasyonundaki artış genellikle, tedavinin ilk üç ile yedi gününde gerçekleşir; bu da, kararlı durumdaki ilaç düzeylerinin elde edilmesi için gerekli olan zaman ve dolayısıyla prostaglandin sentezinin maksimum inhibisyonu için gereken süredir (52). Bununla birlikte, kreatininindeki artış herhangi bir noktada ortaya çıkabilir.

Hastalarda serum kreatinin düzeyi yüksekliği ile birlikte az miktarda (<500 mg) proteinüri vardır veya hiç yoktur. NSAİİ alımından 3-7 gün sonra proteinüri ve hematüri yokluğu ile birlikte granüler ve epitelyal hücre döküntüleri varlığı iskemik hasarı gösterir (53).

İdrar sedimenti hyalin silindirler içerebilir ve eğer akut tübüler nekroz (ATN) gelişirse, renal tübüler epitelyal hücre döküntüleri, böbrek tübüler epitel hücreleri veya granüler silindirler olabilir. Hemodinamik olarak aracılık edilen akut böbrek

hasarı'nda beyaz kan hücreleri (WBC) ve döküntüleri görülmez ve varsa akut interstisyel nefrit (AİN) düşündürür (41).

Yeni başlayan, 24 saat içinde >1 g olan proteinüri; NSAİİ ilaçların komplikasyonu olarak glomerulonefrit varlığını, özellikle minimal değişiklik hastalığını düşündürmelidir (53).

2.6.6. Tanı

NSAİİ'lerle ilişkili hemodinamik olarak aracılık edilen ABH'nın tanısı, diğer ABH formlarına benzerdir Tanı, yakın zamanda NSAİİ kullanımının öyküsü, önemli proteinüri (<500 mg / gün) ve hematüri olmaması ve orta şiddette idrar sediment varlığı ile akla gelir. ABH'lı tüm hastalardan, genellikle olası bir tıkanıklığı dışlamak için bir renal ultrason istenir. Eğer geçmişinde, düzenli veya subakut veya kronik NSAİİ alımı mevcutsa; tanı konduğu anda ilaç kesimi sonrası böbrek fonksiyonlarının düzelmesi durumunda genellikle diğer pahalı testlerden kaçınılır.

Böbrek fonksiyonlarının düzelme süresi, altta yatan böbrek hastalığına ve böbrek hasarını artırıcı herhangi bir ek faktöre (örneğin akut tübüler nekroz) bağlı olabilir. Hasar gerçekte hemodinamik ve NSAİİ kullanımı nedeniyle ise, iyileşme 24 ile 72 saat içinde başlamalıdır. NSAİİ'lerin kesilmesine rağmen iyileşme ya da düzelmenin başarısız olması durumunda, klinik gidişata bağlı olarak üç ile yedi gün içinde biyopsi yapılması gerektirmelidir. Akut interstisyel nefrit (AİN) özellikleri olan veya nefrotik düzeyde proteinüri olan glomerüler lezyonda, dismorfik kırmızı kan hücreleri veya kırmızı kan hücre döküntüleri ile birlikte hematüri olan hastalarda da biyopsi yapılabilir (41).

2.6.7. Tedavi

NSAİİ ile ilişkili hemodinamik olarak aracılık edilen akut böbrek hasarı'nın tedavisi diğer ABH formlarından farklı değildir. Presipite edici ajan derhal durdurulmalıdır. Hacim resisütasyonu, hipovolemi durumlarında sağlanmalı ve kan basıncı, nabız, idrar çıkışı ve diğer parametreler dahil olmak üzere hacim durumunun yeniden değerlendirilmesine dayanarak sürdürülmelidir. Renal replasman tedavisi

nadiren gereklidir, ancak başlangıçta şiddetli ABH oluştuğunda ve ciddi elektrolit ve asit-baz düzensizlikleri olduğunda gerekebilir (41).

2.7. NSAİİ Neden Olduğu AİN ve Nefrotik Sendrom

Non-Steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) minimal değişiklik hastalığı veya membranöz nefropatiye bağlı nefrotik sendromla birlikte T lenfositlerden oluşan interstisyel infiltrat içeren AİN'e neden olabilirler(25,54,55). Bu bozukluk muhtemelen herhangi bir seçici olmayan NSAİİ tarafından indüklenebilir. Selektif siklooksijenaz (COX) -2 inhibitörlerinin de bu hasar paterni ile ilişkili vaka raporları da vardır. NSAİİ'lerin AİN ve nefrotik sendroma nasıl yol açtığı bilinmemektedir (56).

Etkilenen hastalar tipik olarak hematüri, piyüri, beyaz hücre döküntüleri, proteinüri ve plazma kreatinin konsantrasyonunda akut bir artış ile karşımıza çıkarlar. Alerjik reaksiyonun tüm özellikleri (ateş, kızarıklık, eozinofili ve eozinofilüri) tipik olarak yoktur, ancak bu bulgulardan bir veya daha fazlası mevcut olabilir. Spontan iyileşme genellikle tedavinin kesilmesinden sonra birkaç hafta ile birkaç ay içinde ortaya çıkar (25, 54). NSAİİ'nin neden olduğu AİN olduğundan şüphelenilen hastalarda tüm NSAİİ'lerin sonlandırılması gerekir. Topikal olarak uygulanan NSAİİ'ler de sistemik olarak emilebildiğinden dolayı sonlandırılmalıdır (57). Kortikosteroid tedavisinin bu durumda faydalı olduğuna dair kesin kanıt yoktur. Bununla birlikte, böbrek yetmezliği NSAİİ sonlandırıldıktan sonra bir ya da iki haftadan fazla devam eden hastalarda prednizon tedavisi düşünebilir(59). Bu hastalarda,daha sonra NSAİİ kullanımından kaçınmalıdır. Tekrar kullanım ile relaps meydana gelebilir (60).

2.8. NSAİİ'ler ve Kronik Böbrek Hastalığı Riski

Analjezik nefropati, kafein, kodein ve/veya barbitüratlar gibi merkezi etkili bağımlılık uyandırıcı maddelerle birlikte en az iki analjezik içeren (örn.aspirin, asetaminofen, fenasetin veya pirazolonlar) ilaçların uzun yıllardır günlük kullanımdan kaynaklanan yavaş ilerleyen kronik böbrek hastalığıdır. Analjezik

nefropati, kapiller skleroz, renal kortikal atrofi, kronik interstisyel nefrit ve / veya papiller skleroz / nekroz / kalsifikasyon ile karakterizedir. Analjezik nefropatisi olan bir grup hastada, üroepitel ya da transizyonel hücre karsinomu gelişebilir. Analjezik nefropati, kontrast madde olmadan bilgisayarlı tomografi taraması ile doğru bir şekilde teşhis edilebilir veya dışlanabilir(58). Analjezik nefropatili hastalarda renal papiller nekroz geliştiği ibuprofen (61), tolmetin (62), indometasin (63), benoksaprofen (64) ve naproksen (65, 66) de dahil olmak üzere geleneksel NSAİİ lerin kullanıldığı çalışmalarda bildirilmiştir.

Analjezik kullanım ile KBH gelişimi arasındaki olası ilişkiyle ilgili epidemiyolojik literatürün geniş bir incelemesi yapılmıştır(67,68). Büyük miktarlarda NSAİİ'lere maruz kalmak, bazı vakalarda muhtemelen KBH'ı tetikleyebilir, ancak etkilenen hastaların yüzdesi,yazılan reçetelerin sayısına göre küçüktür.

Büyük epidemiyolojik çalışmalar başlangıçta sağlıklı bireyler arasında kronik NSAİİ kullanımı ile KBH arasında inandırıcı bir ilişki göstermeyi başaramamıştır. 2000 yılında, fenasetin içermeyen karışımların KBH a katkıda bulunan rolüne ilişkin belirsizliği ele almak için, Almanya, İsviçre ve Avusturya'daki düzenleyici otoriteler tarafından seçilen bir bilim adamı kurulu ve ilaç endüstrisi mevcut kanıtları gözden geçirdi. Komite, fenasetin içermeyen analjezik karışımların nefropatiye yol açtığı hipotezini destekleyecek veya çürütecek yeterli veri olmadığı sonucuna varmıştır (69).

NSAİİ'ler, ilaca bağlı akut interstisyel nefritin (AİN) yaygın nedenleridir. NSAİİ ile indüklenen AİN gelişen hastalar kronik interstisyel nefritte bağlı KBH için risk altındadır. Tübüler atrofi, interstisyel granülom ve belirgin interstisyel hücre infiltrasyonu dahil olmak üzere biyopsi bulguları kronisitenin prediktörüdür (70).

NSAİİ kullanımı önceden var olan böbrek hastalığı olan hastalar arasında progresyona neden olabilir. Kümülatif doz ve eGFR düşüşü arasında net bir doğrusal ilişki kaydedilmiştir. NSAİİ ile ilişkili KBH mekanizması bilinmemektedir; bununla birlikte, tekrarlayan akut böbrek hasarı (ABH), KBH'a yol açabilir veya kronik NSAİİ alımı, ilişkili fibrozis veya kronik papiller nekrozu olan ve tanı konmayan AİN'i destekleyebilir (42, 71).

Klinisyenlerin NSAİİ kullanımı ile KBH'ın ilerlemesi arasındaki ilişki den haberdar olmaları önemlidir. e-GFR kullanımı klinisyenlerin KBH farkındalığını artırabilir ve NSAİİ kullanımını azaltabilir (72).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Yapılan çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bölümü gözetiminde takip edilen 18-95 yaş aralığındaki, herhangi bir non-steroid anti-inflamatuar ilaç kullandıktan sonra akut böbrek hasarı (akut böbrek yetmezliği) gelişmiş olan toplamda 177 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı.

3.2. Metod

Hastaların demografik özellikler (Yaş, Cinsiyeti, Eğitim Durumu), fizik muayene bulguları (BKİ, Tansiyon), laboratuvar verileri (BUN, Kreatinin, Na, K, Hb, WBC, Platelet), sıvı kaybı durumları (Oral Alım Eksikliği, Kusma, Enfeksiyon-Sepsis, İshal), eşlik eden hastalıklar (KBH, DM, HT, KKY, KAH, Gut, RA, LDH, Nefrolitiazis, Malignite), birlikte kullandığı ilaçlar (ACE-ARB, Diüretik, Antibiyotik, Metformin), Kontrast Alımı ve Hemodiyaliz İhtiyacı belirlendi.

Hastaların eGFR (mL/dk/1.73m²) hesaplamasında MDRD formülü kullanıldı. Hastaların bazal eGFR (mL/dk/1.73m²), akut böbrek hasarı sırasındaki eGFR (mL/dk/1.73m²) değerleri ve akut böbrek hasarından 90 gün sonrasındaki eGFR (mL/dk/1.73m²) değerlerine bakıldı.

Hastaların akut böbrek hasarı KDIGO kriterlerine göre 3 evreye ayrıldı (73);

Evre 1: Serum kreatinin değerinin bazale göre %50-%99 aralığında artışı veya serum kreatinin değerinin ≥ 0.3 mg/dl artışı

Evre 2: Serum kreatinin değerinin bazale göre %100-%199 aralığında artışı

Evre 3: Serum kreatinin değerinin bazale göre %200 ve üzerinde artışı veya serum kreatinin değerinin ≥ 4 mg/dl artışı

Hastaların yukarıda sayılan komorbid durumları ile akut böbrek hasarı şiddeti ve hemodiyaliz ihtiyacı arasındaki ilişki araştırıldı.

Hastaların akut böbrek hasarı geçirmeden hemen önce bakılan eGFR (mL/dk/1.73m²) değerlerine göre hastalar kronik böbrek hastalığı açısından KDIGO kriterlerine göre 5 evreye ayrıldı (74).

Evre 1: eGFR ≥ 90 mL/dk/1.73m²

Evre 2: eGFR 60 ile 89.9mL/dk/1.73m² aralığında

Evre 3: eGFR 30 ile 59.9mL/dk/1.73m² aralığında

Evre 4: eGFR 15 ile 29.9mL/dk/1.73m² aralığında

Evre 5: eGFR <15mL/dk/1.73m²

Bilinen kronik böbrek hasarı kanıtı olan ve bazal eGFR değeri <90 mL/dk/1.73m² olan hastalar KBH olarak değerlendirildi. Bilinen kronik böbrek hasarı kanıtı olmayan ve bazal eGFR değeri <60 mL/dk/1.73m² olan hastalar KBH olarak değerlendirildi.

Hastaların evrelerine göre akut böbrek hasarından 90 gün sonrası bakılan eGFR değerleri arasındaki fark belirlendi. Hastaların akut böbrek hasarı şiddeti ve bazal eGFR düşüşü ve KBH ilişkisi araştırıldı.

3.3. İstatistiksel Yöntemler

Elde edilen verilerin istatistik değerlendirilmesi SSPS23.0 for Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi.

Sürekli değişkenlerin gruplarını karşılaştırmada; bağımsız iki farklı grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında; Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız ikiden fazla grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında; Kruskal Wallis testi yapıldı.

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemede ise Ki-kare testi kullanıldı.

Gruplar arasındaki fark belirlenmesinde p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.4. Araştırmanın Etik Yönü

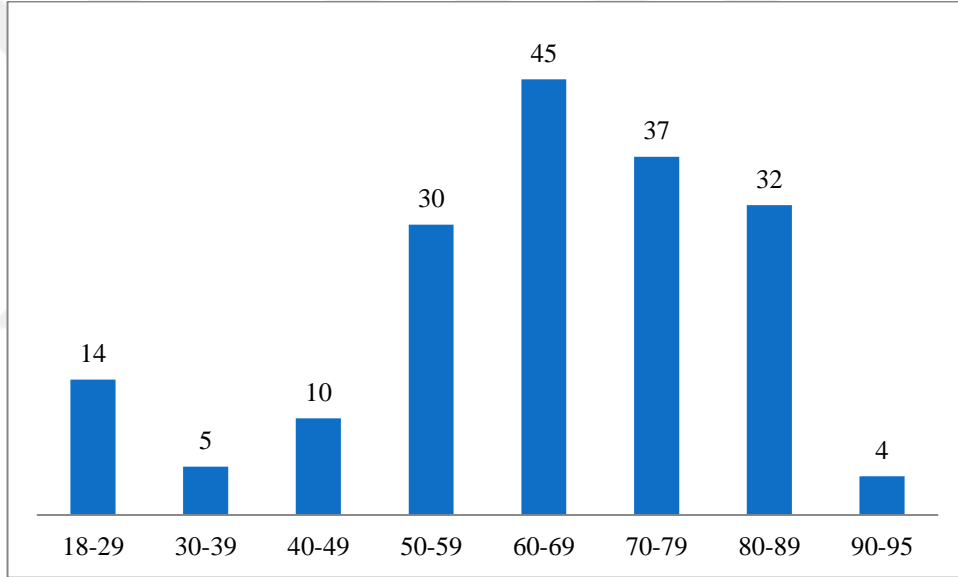
Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan 04/12/2017 tarihli 674 sayılı onayı alındı.

4. BULGULAR

4.1. Yaş ve cinsiyet

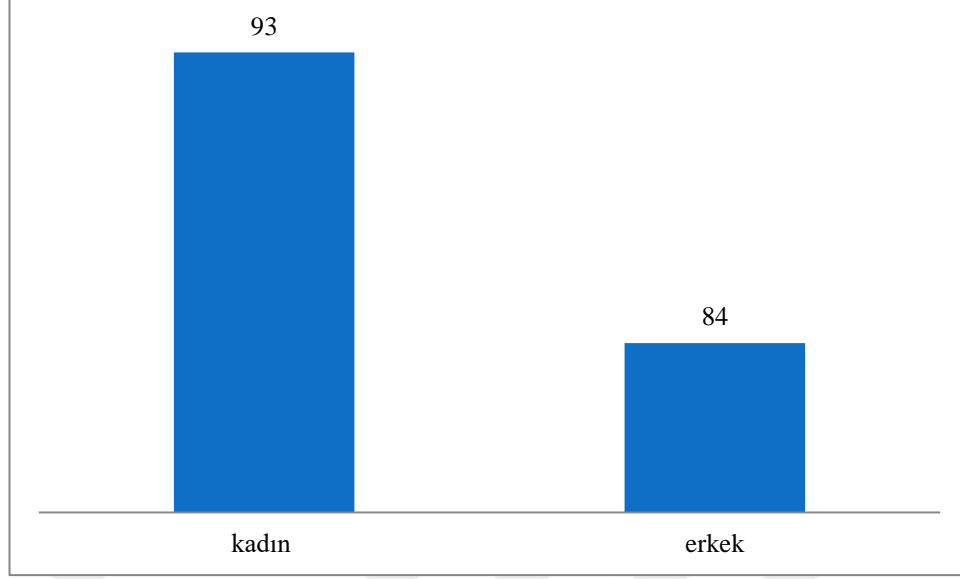
Çalışmaya 177 non-steroid anti-inflamatuar ilaçlarla ilişkili akut böbrek hasarı tanısıyla takip edilen hasta alındı.

Hastaların 84'ü erkek (%47,5), 93 i kadın (%52,5) olarak saptandı. Hastaların yaş ortalaması $63,46 \pm 17,939$ (18-95) olmakla birlikte 95 hasta ≥ 65 yaş (%53,7) 82 hasta <65 (%46,3) yaş olarak saptandı. Hastalar en sık 60-70 yaş aralığında idi. Hastaların yaş dağılımı aşağıdaki Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Yaş Dağılımı

Hastalar ≥ 65 yaş ve <65 yaş olarak iki gruba ayrıldı. Yaş artışı ile akut böbrek hasarı evreleri ($p:0,25$) ve hemodiyaliz ihtiyacı arasında ($p:0,433$) anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 7). Hastaların cinsiyet dağılımı aşağıdaki Şekil 3'de gösterilmiştir.

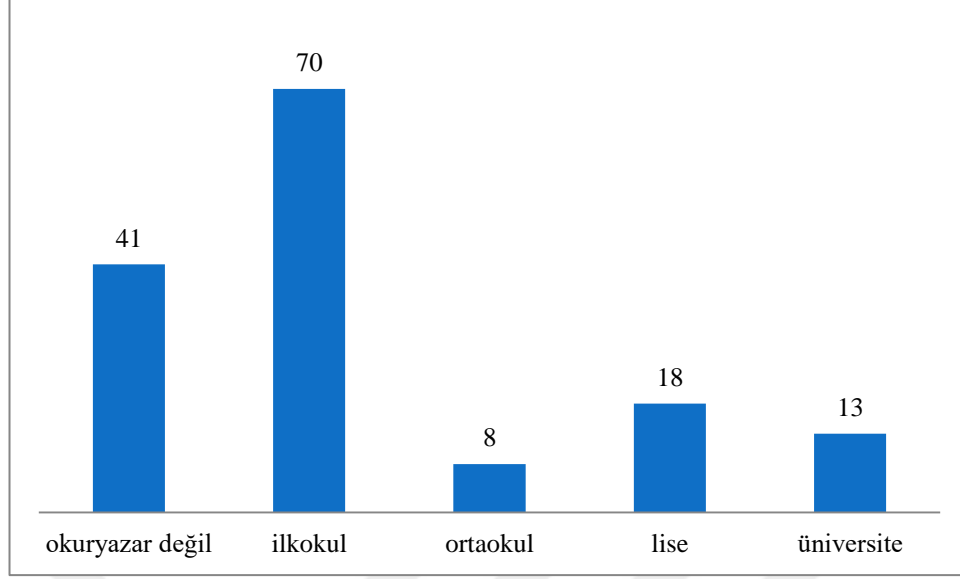


Şekil 3. Cinsiyet Dağılımı

Hastaların cinsiyet farklılığının akut böbrek hasarı evreleri ile anlamlı derecede ($p: 0,042$) ilişkisi saptandı (Tablo 7). Evre arttıkça kadın hasta oranlarında anlamlı derecede artış mevcuttu. Hastaların cinsiyet farklılığı ile hemodiyaliz ihtiyacı arasında anlamlı derecede ($p:0,837$) bir ilişki bulunamadı.

4.2. Eğitim Düzeyi

Hastaların 41'i (%27,3) okur-yazar değil, 70'i (%46,7) ilkokul, 8'i (%5,3) ortaokul, 18'i (%12) lise ve 13'ü (%8,7) üniversite mezunuydu. Hastaların eğitim durumu dağılımı aşağıdaki Şekil 4'de belirtilmiştir.



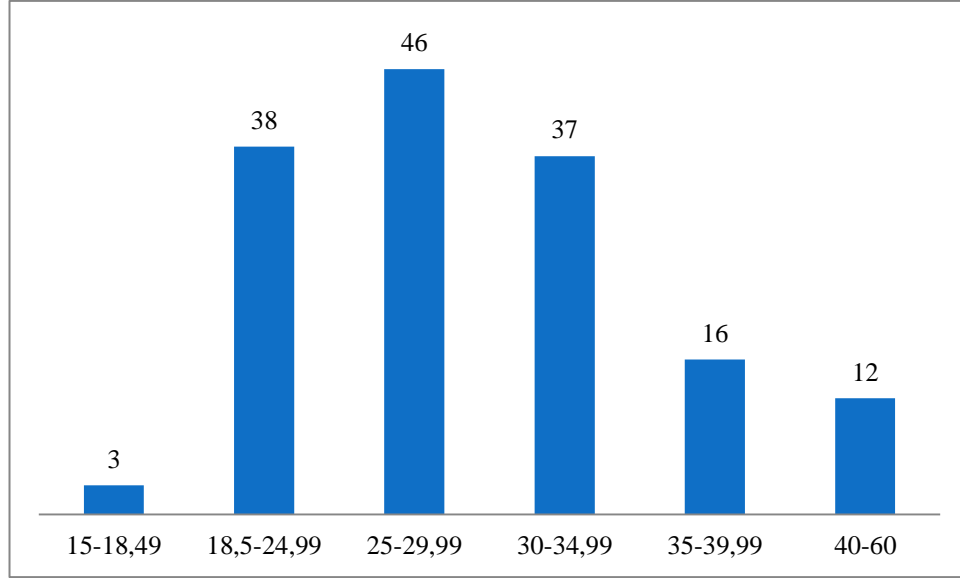
Şekil 4. Eğitim Durumu

Hastalar eğitim durumu açısından 3 gruba ayrıldı (okur-yazar değil, ilkökul ve ortaokul, lise ve üniversite mezunu). Eğitim durumu ile akut böbrek hasarı derecesi (p:0.822) ve hemodiyaliz ihtiyacı (p:0,523) arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 7).

4.3. Fizik Muayene Bulguları

4.3.1. Beden Kitle İndeksi

Hastaların beden kitle indeksleri ortalama $29,374 \text{ kg/m}^2 \pm 8,19$ (min: $15,43 \text{ kg/m}^2$, max: $59,16 \text{ kg/m}^2$) olarak saptandı. Hastaların BKİ dağılımı Şekil 5'te belirtilmiştir.



Şekil 5. Beden Kitle İndeksi Dağılımı

Obez hastalar ($BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) obez olmayan ($BKİ < 30 \text{ kg/m}^2$) hastalar ile karşılaştırıldı. Obezite ile akut böbrek hasarı derecesi ($p: 0,036$) arasında anlamlı derecede bir ilişki saptandı. Obezite ile hemodiyaliz ihtiyacı ($p:1$) arasında anlamlı derecede bir ilişki bulunamadı (Tablo 7).

4.3.2. Kan Basıncı

Hastaların yatışta ortalama kan basıncı değerleri sistolik $122,34 \text{ mmHg}$ ($\pm 20,47$) ve diyastolik $73,23 \text{ mmHg}$ ($\pm 12,8$), ortalama arteriyel basıncı $89,6 \text{ mmHg}$ idi.

Hastaların %24,9 unda tanı anında sistolik kan basıncı $\geq 140 \text{ mmHg}$ %14,7 side tanı anında diastolik kan basıncı $\geq 90 \text{ mmHg}$ olarak saptandı.

Tanı anında sistolik hipertansiyon saptanan hastalar ile akut böbrek hasarı evreleri ($p:0,659$) ve hemodiyaliz ihtiyacı ($p:0,363$) açısından anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 7).

Tanı anında diyastolik hipertansiyon saptanan hastalar ile akut böbrek hasarı evreleri ($p:0,679$) ve hemodiyaliz ihtiyacı ($p:1$) açısından anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 7).

Hastaların yaş, beden kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri Tablo 3'te belirtilmiştir (ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri).

Tablo 3. Hastaların Yaş, BKİ, Sistolik ve Diyastolik KB Değerleri

		Yaş	BKİ	Sistol	Diastol
N	Geçerli	177	152	177	177
	Eksik	0	25	0	0
Ortalama		63,46	29,7863	122,34	73,23
Standart sapma		17,939	7,57103	20,478	12,804
Minimum		18	15,43	71	40
Maksimum		95	59,16	180	110

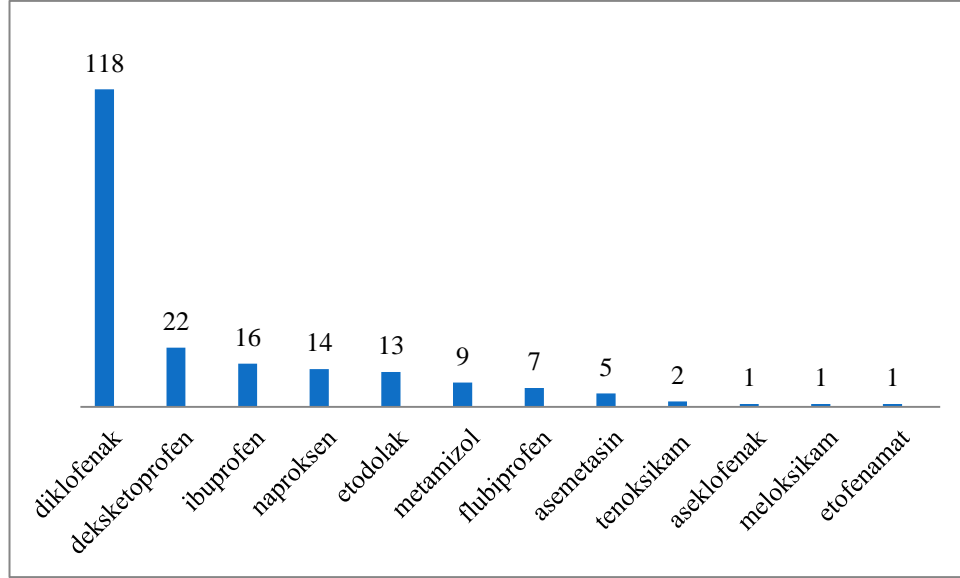
4.4. Kullanılan NSAİİ ve Sayısı

Hastaların 147'si (%83) tek NSAİİ, 26'sı (%14,6) iki farklı NSAİİ, 2 şer hasta ise 3 ve 4 farklı NSAİİ birlikte kullanmıştır.

Hastaların 118'i (%66,7) ile en sık kullanılan NSAİİ diklofenak, sonrasında 22 hasta (%12,4) ile deksketoprofen, 16 (%9) hasta ile ibuprofen, 14 hasta (%7,9) ile naproksen ve 13 hasta ile (%7,3) etodolak gelmekteydi. Toplamda 12 farklı NSAİİ kullanımı mevcuttur.

Tek NSAİİ kullanan hastalar ile birden fazla farklı NSAİİ kullanan hastalar akut böbrek hasarı evreleri ve hemodiyaliz ihtiyacı açısından karşılaştırıldı.

Birden fazla farklı NSAİİ kullananlarda daha şiddetli akut böbrek hasarı geliştiği saptandı (p: 0.02). Hemodiyaliz ihtiyacı ile birden fazla farklı NSAİİ kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p:289). Hastaların kullandıkları NSAİİ ilaçlar aşağıdaki Şekil 6'da belirtilmiştir.



Şekil 6. NSAİİ Dağılımı

Diklofenak kullanan hastaların ortalama arteriyel basınç değeri 88,64mmhg, deksketoprofen kullanan hastaların ortalama arteriyel basınç değeri 89,69mmhg, ibuprofen kullanan hastaların ortalama arteriyel basınç değeri 89,87mmhg, naproksen kullanan hastaların ortalama arteriyel basınç değeri 97,76mmhg olarak saptandı.

Diklofenak kullanan hastaların ortalama arteriyel basınç değerleri, toplam hastaların ortalamasından hafif düşük, deksketoprofen, ibuprofen, kullanan hastaların ortalama arteriyel basınç değerleri, toplam hastaların ortalamasından hafif yüksek naproksen kullanan hastaların ortalama arteriyel basınç değerleri, anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p:009).

4.5. Labaratuar Değerleri

4.5.1. Yatış Labaratuar Değerleri

Hastaların yatışta ortalama Hb: 11.248 g/dL ($\pm 2,22$), WBC: 11.070 / μ L (± 5.969), Platelet: 243.192/ μ L (± 118.076) BUN:46,91mg/dL ($\pm 25,82$) Kreatinin: 2,64mg/dL ($\pm 1,66$), Sodyum: 135,55mEq/L ($\pm 4,58$) Potasyum: 4,66mEq/L ($\pm 0,81$), eGFR:30,214mL/min/1.73 m² ($\pm 14,46$) olarak saptanmıştır.

Hastaların yatış labaratuvar değerleri Tablo 4’de gösterilmiştir (ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri).

Tablo 4. Hastaların Yatış Değerleri

	BUN	Kreatinin	Na	Potasyum	Hb	WBC	Plt	eGFR
Geçerli	177	177	177	177	177	177	177	177
Eksik	0	0	0	0	0	0	0	0
Ortalama	46,9153	2,6498	135,55	4,6621	11,248	11070,17	243192,09	30,2145
Standart Sapma	25,82477	1,66460	4,580	0,81672	2,2252	5969,177	118076,522	14,46520
Minimum	11,00	1,05	122	3,00	6,9	2630	15000	4,50
Maksimum	162,00	9,88	146	8,00	17,8	56900	696000	66,52

Akut böbrek hasarı evreleri ile yatış labaratuvar değerlerinden BUN ($p<0.005$), kreatinin ($p<0.005$) anlamlı derece yüksek, eGFR ($p<0.005$), Na($p:0.032$) anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo 5).

Hastalarda akut böbrek hasarı evre 1’den evre 3’e doğru gidildiğinde yatış sodyum değerleri düşme eğiliminde olduğu saptanmıştır.

Hemodiyaliz ihtiyacı olan hastalarda, olmayanlara oranla yatış labaratuvar değerlerinden BUN ($p<0.005$), kreatinin ($p:0.006$) anlamlı derece yüksek, eGFR ($p:0.007$), Na ($p:0.045$) anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Tablo 5).

Hastaların yatış labaratuvar değerleri ile hemodiyaliz ihtiyacı ve akut böbrek hasarı arasındaki ilişki aşağıdaki Tablo 5’de gösterilmektedir.

Tablo 5. Yatış Labaratuvar Değerleri ile Akut Böbrek Hasarı Derecesi ve Hemodiyaliz İhtiyacı Arasındaki İlişki

Yatış değerleri	X±SD	Toplam Hasta sayısı	Hemodiyaliz İhtiyacı p	ABH Evreleri p
BUN	46,91 ±25,82 mg/dL	177	<0,005	<0,005
Kreatinin	2,64±1,66 mg/dL	177	0,006	<0,005
NA	135,55 ±4,58 mEq/L	177	0,045	0,032
K	4,66 ±0,81 mEq/L	177	0,513	0,152
WBC	11.070±5.969 / μ	177	0,945	0,89
Hb	11,248±2,22 / μ	177	0,199	0,112
Plt	243.192±118.076 / μ	177	0,121	0,721
eGFR	30,2±14,4	177	0,007	<0,005

4.5.2. Taburculuk Labaratuar Değerleri

Hastaların taburculukta ortalama HB: 10,74g/dL(\pm 1,99), WBC: 9.468/ μ L (\pm 8.366), Platelet: 257.958/ μ L (\pm 111.941) BUN: 24,36mg/dL (\pm 15,77) Kreatinin: 1,15mg/dL (\pm 0,65), Sodyum: 136,4mEq/L (\pm 3,71) Potasyum: 4,22mEq/L (\pm 0,54), eGFR:74, 16mL/min/1.73 m² (\pm 32,8) olarak saptandı.

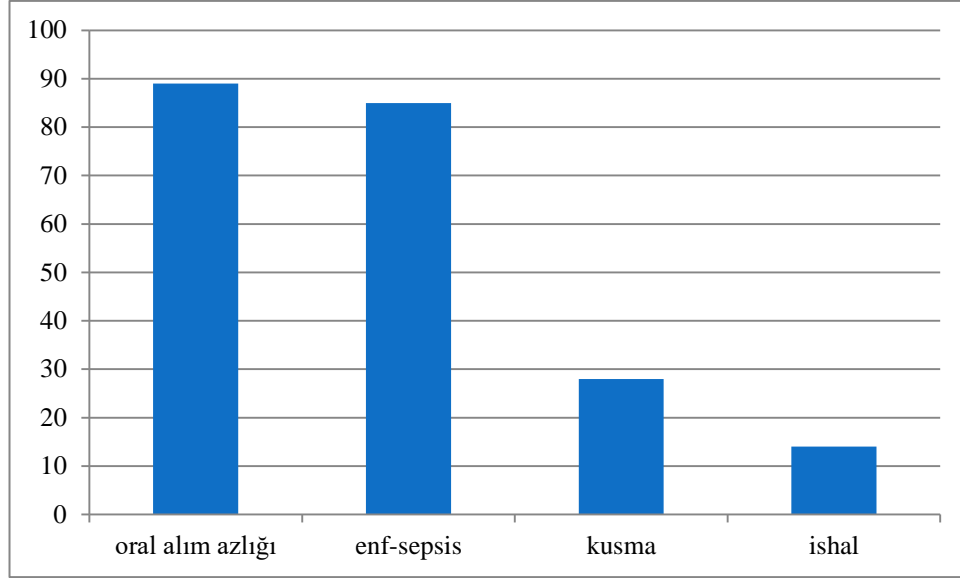
Hastaların taburculuk labaratuar değerleri Tablo 6’da gösterilmiştir (ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri).

Tablo 6. Hastaların Taburculuk Değerleri

	BUN	Kreatinin	Na	Potasyum	Hb	WBC	Plt	eGFR
Geçerli	169	177	173	174	145	145	145	177
Eksik	8	0	4	3	32	32	32	0
Ortalama	24,3669	1,1512	136,4046	4,2201	10,74	9468,21	257958,6207	74,16
Standart Sapma	15,77242	,65013	3,71489	,54060	1,995	8366,434	111941,75543	32,800
Minimum	5,00	,41	124	2,90	6	1610	25000,00	11
Maksimum	148,00	5,44	145	7,10	18	92500	616000,00	187

4.6. Sıvı Kaybı Durumları

Hastaların 89 unda (% 50,2) oral alım azlığı, 85 inde (% 48) enfeksiyon – sepsis, 28 inde (% 15) kusma, 14 ünde (% 7,9) ishal mevcuttu . Sıvı kaybı durumları Şekil 7’de gösterilmiştir.



Şekil 7. Sıvı Kaybı Durumları

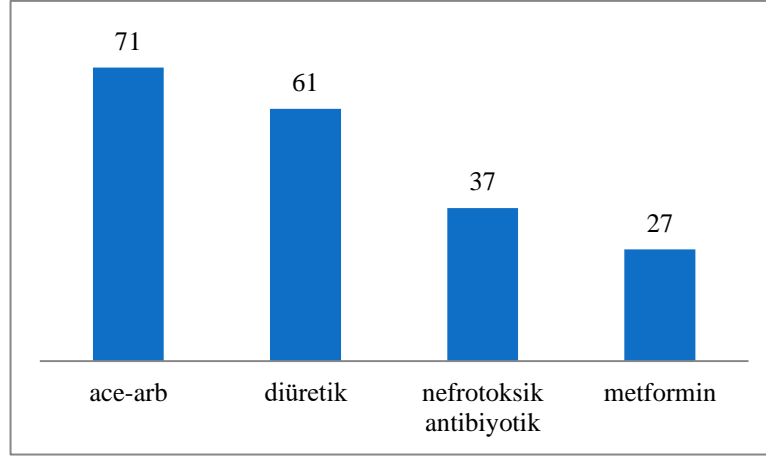
Oral alım azlığı ve kusma ile akut böbrek hasarının şiddeti arasında anlamlı derecede bir ilişki saptandı. (p: 0,044, p: 0,035). Enfeksiyon-sepsis ve ishal ile akut böbrek hasarının şiddeti arasında anlamlı derece ilişki saptanmadı (p:0,207, p: 0,231), (Tablo 7).

Sıvı kaybı durumları ile hemodiyaliz ihtiyacı arasında anlamlı derecede bir ilişki bulunamadı (oral alım azlığı p: 0,605, kusma p: 0,925, ishal p: 0,337, enfeksiyon-sepsis p:1), (Tablo 7).

4.7. Birlikte Kullanılan İlaçlar

Hastaların 71'inde (% 40,1) ACE-ARB kullanımı, 61'inde (% 34,4) diüretik kullanımı, 37'sinde (% 20,9) nefrotoksik antibiyotik kullanımı, 27'sinde (% 15,2) metformin kullanımı mevcuttu.

ACE-ARB ile birlikte diüretik kullanan toplamda 49 hasta (%27.7) mevcuttu. Birlikte kullanılan ilaçlar Şekil 8'de gösterilmiştir.

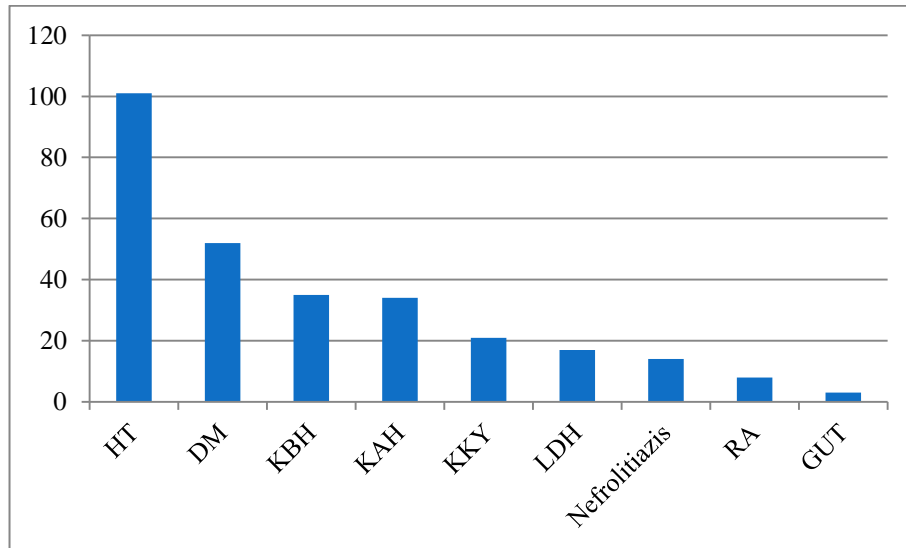


Şekil 8. Birlikte Kullanılan İlaçlar

Birlikte kullanılan ilaçların akut böbrek hasarı şiddeti ile anlamlı bir ilişkisi saptanmadı (ACE-ARB p: 0,92, diüretik p: 0,633, nefrotoksik antibiyotik p: 0,312, metformin p: 0,931), (Tablo 7).

4.8. Ek Hastalıklar

Hastaların 101'inde (% 57) HT, 52'sinde (% 29,3) Diyabet, 35'inde (% 19,7) KBH, 34'ünde (% 19,2) KAH, 21'inde (% 11,8) KKY, 17'sinde (% 9,6) Lomber Disk Hernisi, 14'ünde (% 7,9) Nefrolitiazis, 8'inde (% 4,5) RA, 3'ünde (% 1,6) Gut mevcuttu. Ek hastalıklar Şekil 9'da gösterilmiştir.



Şekil 9. Ek Hastalıklar

Ek hastalıklar içerisinde sadece KBH ve KAH ile akut böbrek hasarı derecesi arasında ters bir ilişki saptandı (p:0,039, p:0,035). HT (p: 0,353), DM (p: 0,682), KKY (p: 0,788), LDH (p: 0,122), Nefrolitiazis (p: 0,376), RA (p: 1), Gut (p: 0,236), ile anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 7).

Ek hastalıklar içerisinde sadece KKY ile hemodiyaliz ihtiyacı arasında anlamlı bir ilişki saptandı (p: 0.02). HT (p: 0,974), DM (p: 0,143), KBH (p: 0,501), KAH (p: 1), LDH (p: 1), Nefrolitiazis (p: 1), RA (p: 1), Gut (p: 1), ile anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 7).

4.9. Kontrast Maruziyeti

Hastaların 21'inde (%11,8) kontrast maruziyeti ile birlikte NSAİİ kullanımı mevcuttu. Kontrast maruziyetinin akut böbrek hasarı evreleri (p:0,625) ve hemodiyaliz ihtiyacı (p:1) ile anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 7).

4.10. Hemodiyaliz İhtiyacı

Toplamda 177 hasta içerisinde 15 hastada (% 8,5) hemodiyaliz ihtiyacı olmuştur. Hemodiyaliz ihtiyacı olan hastalarda yatış laboratuvar değerlerinden BUN (p<0.005), Kreatinin (p: 0.006) anlamlı derece yüksek, eGFR (p:0.007), Na (p:0.045) anlamlı derecede düşük bulundu. Hemodiyaliz ihtiyacını artıran tek hastalık KKY (p: 0.002) olarak saptandı (Tablo 5, 7).

4.11. Exitus Olan Hastalar

Akut böbrek hasarı saptanan 3 hasta exitus oldu (% 1,6). Exitus olan hastaların ikisinde hemodiyaliz ihtiyacı oldu ve exitus olmadan önce akut böbrek hasarı devam etti. Eksitus olan 3 hastaya da septik şok tanısı ile yoğun bakımda takip edildi. Bir hastada oral alım eksikliği, KBH, ishal; bir hastada oral alım eksikliği, kusma, nefrotoksik antibiyotik kullanımı, diüretik kullanımı, ACE-ARB kullanımı; bir hastada ise karsinom, DM, KBH ve metformin kullanımı mevcuttu.

4.12. Akut Böbrek Hasarı Evreleri

Hastalar tanı anında akut böbrek hasarı açısından KDIGO kriterlerine göre 3 evreye ayrıldı;

Evre 1: Serum kreatinin değerinin bazale göre %50-%99 aralığında artışı veya serum kreatinin değerinin ≥ 0.3 mg/dl artışı.

Evre 2: serum kreatinin değerinin bazale göre %100-%199 aralığında artışı.

Evre 3: serum kreatinin değerinin bazale göre %200 ve üzerinde artışı veya serum kreatinin değerinin ≥ 4 mg/dl artışı.

Tanı anında KDIGO evre 1 olan 56 hasta (%31.6), KDIGO evre 2 olan 58 hasta (%32.8) ve KDIGO evre 3 olan 63 hasta (%35.6) mevcuttu.

Hastaların komorbid durumları ile akut böbrek hasarı şiddeti ve hemodiyaliz ihtiyacı arasındaki ilişki Tablo'7 de gösterilmektedir.

Tablo 7. Hastaların Yaş, Cinsiyet, Eğitim Durumu, BKİ, Tansiyon Değerleri, NSAİİ Sayısı, Oral Alım Eksikliği, Kusma, İshal, Enfeksiyon-Sepsis, KBH, DM, HT, KKY, KAH, Gut, RA, LDH, Nefrolitiazis, Malignite, ACE-ARB, Diüretik, Antibiyotik, Metformin ve Kontrast Alımının Akut Böbrek Hasarı Evreleri ve Hemodiyaliz İhtiyacı Üzerindeki Etkisi

	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Toplam	P	HD ihtiyacı			
						Yok	Var	Toplam	P
Yaş									
65 yaş altı	21	28	33	82		77	5	82	
65 yaş üstü	35	30	30	95	0,25	85	10	95	0,433
Toplam	56	58	63	177		162	15	177	
Cinsiyet									
Erkek	34	26	24	84		76	8	84	
Kadın	22	32	39	93	0,042	86	7	93	0,837
Toplam	56	58	63	177		162	15	177	
Eğitim durumu									
Okuryazar değil	11	14	16	41		37	4	41	
İlkokul-ortaokul	23	27	28	78	0,822	72	6	78	0,523
Lise-üniversite	12	8	11	31		30	1	31	
Toplam	46	49	55	150		139	11	150	
BKİ									
<30	32	20	35	87		80	7	87	
>30	15	27	23	65	0,036	59	6	65	1
Toplam	47	47	58	152		139	13	152	

Tablo 7'nin Devamı

Sistolik HT(≥ 140 mmhg)									
Yok	44	44	45	133	0,659	120	13	133	0,363
Var	12	14	18	44		42	2	44	
Toplam	56	58	63	177		162	15	177	
Diyastolik HT(≥ 90 mmhg)									
Yok	46	51	54	151	0,679	138	13	151	1
Var	10	7	9	26		24	2	26	
Toplam	56	58	63	177		162	15	177	
NSAİİ sayısı									
Tek	53	54	49	147	0,02	136	11	147	0,289
Birden fazla	3	13	14	30		26	4	30	
Toplam	56	58	63	177		162	15	177	
Oral alım eksikliği									
Yok	35	28	25	88	0,044	82	6	88	0,605
Var	21	30	38	89		80	9	89	
Toplam	56	58	63	177		162	15	177	
Kusma									
Yok	53	46	50	149	0,035	137	12	149	0,925
Var	3	12	13	28		25	3	28	
Toplam	56	58	63	177		162	15	177	
İshal									
Yok	54	53	56	163	0,231	150	13	163	0,337
Var	2	5	7	14		12	2	14	
Toplam	56	58	63	177		162	15	177	
Enf-sepsis									
Yok	34	30	28	92	0,207	84	8	78	1
Var	22	28	35	85		78	7	68	
Toplam	56	58	63	177		162	15	177	
ACE-ARB kullanımı									
Yok	33	34	39	106	0,92	98	8	106	0,79
Var	23	24	24	71		64	7	71	
Toplam	56	58	63	177		162	15	177	
Diüretik kullanımı									
Yok	34	40	42	116	0,633	105	11	116	0,704
Var	22	18	21	61		57	4	61	
Toplam	56	58	63	177		162	15	177	
Antibiyotik kullanımı									
Yok	48	45	47	140	0,312	130	10	140	0,315
Var	8	13	16	37		32	5	38	
Toplam	56	58	63	177		162	15	177	

Tablo 7'nin Devamı

Metformin kullanımı									
Yok	47	50	53	150	0,931	137	13	150	1
Var	9	8	10	27		25	2	27	
Toplam	56	58	63	177		162	15	177	
KBH									
Yok	42	44	57	143	0,039	131	11	142	0,501
Var	14	15	6	35		31	4	35	
Toplam	56	58	63	177		162	15	177	
DM									
Yok	38	40	47	125	0,682	117	8	125	0,143
Var	18	18	16	52		45	7	52	
Toplam	56	58	63	177		162	15	177	
HT									
Yok	24	21	31	76	0,353	69	7	76	0,974
Var	32	37	32	101		93	8	101	
Toplam	56	58	63	177		162	15	177	
KKY									
Yok	48	52	56	156	0,788	146	10	156	0,02
Var	8	6	7	21		16	5	21	
Toplam	56	58	63	177		162	15	177	
KAH									
Yok	39	49	55	143	0,035	131	12	143	1
Var	17	9	8	34		31	3	34	
Toplam	56	58	63	177		162	15	177	
Gut									
Yok	54	57	63	174	0,236	159	15	174	1
Var	2	1	0	3		3	0	3	
Toplam	56	58	63	177		162	15	177	
RA									
Yok	54	54	61	169	1	154	15	169	1
Var	2	4	2	8		8	0	8	
Toplam	56	58	63	177		162	15	177	
LDH									
Yok	47	55	58	160	0,122	146	14	160	1
Var	9	3	5	17		16	1	17	
Toplam	56	58	63	177		162	15	177	
Nefrolitiazis									
Yok	50	54	59	163	0,376	149	14	163	1
Var	6	4	4	14		13	1	14	
Toplam	56	58	63	177		162	15	177	

Tablo 7'nin Devamı

Karsinom									
Yok	45	43	53	141	0,39	128	13	141	0,739
Var	11	15	10	36		34	2	36	
Toplam	56	58	63	177		162	15	177	
Kontrast alımı									
Yok	48	53	55	156	0,625	142	14	156	1
Var	8	5	8	21		20	1	21	
Toplam	56	58	63	177		162	15	177	

4.13. Akut Böbrek Hasarı ile eGFR İlişkisi

Hastaların akut böbrek hasarı öncesi ve sonrası bakılan eGFR değerleri ile akut böbrek hasarı evreleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Tablo 8'de evre 1, evre 2 ve evre 3 akut böbrek hasarı tanısı konan hastaların ortalama bazal eGFR, akut böbrek hasarı anındaki eGFR ve akut böbrek hasarından 3 ay sonra bakılan eGFR değerleri bulunmaktadır.

Tablo 8. Akut Böbrek Hasarı Evreleri ile eGFR İlişkisi

ABH evreleme	N	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum	
Bazal eGFR	1	54	77,7083	22,15321	24,68	124,34
	2	57	87,4354	24,51519	42,67	138,92
	3	63	98,2017	32,29567	29,02	212,14
	Total	174	88,3148	28,10078	24,68	212,14
Akut böbrek hasarı anındaki eGFR	1	56	43,2643	11,37996	14,00	66,52
	2	58	31,0905	9,79975	13,46	56,03
	3	63	17,8083	8,93715	4,50	44,32
	Total	177	30,2145	14,46520	4,50	66,52
ABH sonrası eGFR	1	51	74,5131	23,01978	23,09	124,34
	2	55	78,1353	24,02252	17,39	126,18
	3	59	88,4753	30,17496	8,95	163,90
	Total	165	80,7130	26,63544	8,95	163,90

Evre 1 akut böbrek hasarı gelişen hastaların ortalama bazal eGFR değeri 77,7 ($\pm 22,1$) mL/dk/1.73m², akut böbrek hasarı sırasındaki eGFR değeri 43,2($\pm 11,3$)

mL/dk/1.73m², akut böbrek hasarından sonraki bakılan eGFR değeri 74,5 (±23) mL/dk/1.73m² olarak saptandı.

Evre 2 akut böbrek hasarı gelişen hastaların ortalama bazal eGFR değeri 87,4 (±24,5) mL/dk/1.73m², akut böbrek hasarı sırasındaki eGFR değeri 31 (±9,7) mL/dk/1.73m², akut böbrek hasarından sonraki bakılan eGFR değeri 78,1 (±24) mL/dk/1.73m² olarak saptandı.

Evre 3 akut böbrek hasarı gelişen hastaların ortalama bazal eGFR değeri 98,2 (±32,2) mL/dk/1.73m², akut böbrek hasarı sırasındaki eGFR değeri 17,8 (±8,9) mL/dk/1.73m², akut böbrek hasarından sonraki bakılan eGFR değeri 88,4 (±30,1) mL/dk/1.73m² olarak saptandı.

Akut böbrek hasarı evreleri ile bazal eGFR arasında (p:0.001) ve takip eGFR arasında (p:0.015) anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

4.14. Takipler

Hastalarda KDIGO'nun KBH sınıflandırması kullanılarak akut böbrek hasarı geçirmeden hemen önce bakılan eGFR (mL/dk/1.73m²) değerlerine göre 5 evreye ayrıldı (74).

Evre 1: eGFR ≥ 90 mL/dk/1.73m²

Evre 2: eGFR 60 ile 89.9 mL/dk/1.73m² aralığında

Evre 3: eGFR 30 ile 59.9 mL/dk/1.73m² aralığında

Evre 4: eGFR 15 ile 29.9 mL/dk/1.73m² aralığında

Evre 5: eGFR <15 mL/dk/1.73m²

Hastaların evrelerine göre akut böbrek hasarından 90 gün sonrası bakılan eGFR değerleri arasındaki fark belirlendi. Hastalarda ortalama eGFR azalışı 7,6 mL/dk/1.73m² olarak saptandı.

Hastaların evrelerine göre bazal eGFR değerleri ve akut böbrek hasarından 90 gün sonra bakılan eGFR değerleri Tablo 9 ve 10'da gösterilmektedir.

Tablo 9. ABH Öncesi KBH Evreleme'si ile Bazal eGFR İlişkisi

		N	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum
ABH öncesi evreleme	Evre 1	78	113,0385	19,87332	91,14	212,14
	Evre 2	73	74,7681	8,35810	60,15	89,73
	Evre 3	21	49,4290	6,22564	37,81	57,25
	Evre 4	2	26,8500	3,06884	24,68	29,02
	Total	174	88,3148	28,10078	24,68	212,14

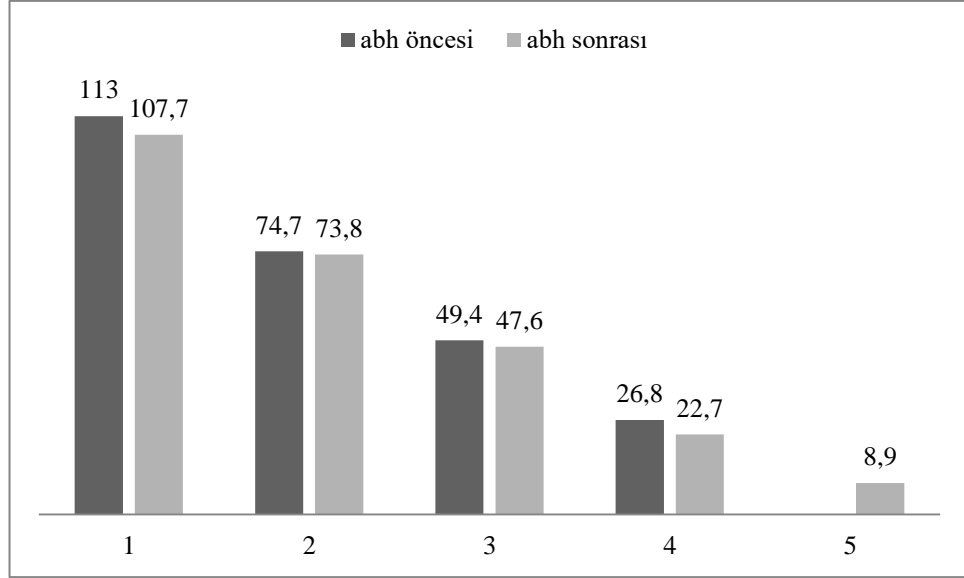
Tablo 10. ABH Sonrası KBH Evreleme'si ile Bazal eGFR İlişkisi

ABH sonrası evreleme	N	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum
Evre 1	63	107,7375	14,65782	90,29	163,90
Evre 2	68	73,8568	7,86948	61,26	89,22
Evre 3	30	47,6933	7,59535	31,66	58,60
Evre 4	3	22,7267	5,16459	17,39	27,70
Evre 5	1	8,9500	.	8,95	8,95
Total	165	80,7130	26,63544	8,95	163,90

Hastaların bazal eGFR değerlerine göre akut böbrek hasarından 90 gün sonrası bakılan eGFR değerlerinde tüm evrelerde azalma olduğu saptandı.

Toplamda 13 hastanın (%16,6) eGFR değerleri normal iken akut böbrek hasarı sonrası Evre 2 olduğu saptanmıştır. Sadece 1 hasta Evre 2 iken akut böbrek hasarı sonrası Evre 5D olarak devam etmiştir.

Şekil 10'da hastaların KDIGO KBH evrelemesine göre ABH epizodu sonrası takiplerdeki eGFR değişikliği mevcuttur.



Şekil 10. KBH evrelerine Göre ABH Epizodu Sonrası eGFR Değişikliği

Akut böbrek hasarı sonrası takiplerde tüm evrelerde eGFR değerlerinde düşme saptanmakla birlikte ortalama eGFR düşüşü oransal olarak en fazla Evre 4' te saptanmıştır (%15).

5. TARTIŞMA

Akut böbrek hasarı (ABY), saatler-günler içinde böbrek fonksiyonlarının bozulması ve glomerüler filtrasyon hızında azalmayla seyreden bir tablodur. NSAİİ ilişkili ABH, geleneksel, seçici olmayan NSAİİ veya siklooksijenaz-2 (COX-2) spesifik NSAİİ'lerin herhangi bir sınıfı ile oluşabilir.

KBH olan yaşlı hastalar arasında, kronik olarak NSAİİ kullanıcılarının NSAİİ kullanmayan hastalarla karşılaştırıldığında; zaman içinde böbrek fonksiyonlarında bozulma olasılığı daha yüksektir ve yüksek dozda NSAİİ kullanımı böbrek fonksiyonlarında azalma riski ile ilişkilidir (42).

Verena Schneider ve arkadaşlarının Kanada da 1999–2002 yılları arasında yaptıkları 121,722 hastayı içeren bir vaka kontrol çalışmasında, tedavinin başlangıcı ile 30 gün içinde seçici ve seçici olmayan NSAİİ'ler ile 4,228 hastada (%1,48) akut böbrek yetmezliği ile hastaneye yatan hasta saptanmıştır. Her iki grupta da akut böbrek yetmezliği açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hastaların ortalama yaşı 78,1 ve % 53,9'u kadın olarak saptanmıştır (75).

Sara Moding ve arkadaşı İsveç te yaptıkları 1798 yaşlı hastayı içeren bir çalışmada, çalışma grubundaki kişilerin yaklaşık yüzde 6'sında (n: 105) NSAİİ kullanıyordu.. Eğitim düzeyi ve yaş artışının steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların kullanımını etkilemediğini saptamıştır (76).

Bizim yaptığımız retrospektif çalışmamızda ise kontrol grubumuz yoktu ve ABH insidansı değerlendirilemedi. Hastaların komorbid durumları ile akut böbrek hasarı şiddeti, hemodiyaliz ihtiyacı ve ABH epizodu sonrası hastaların böbrek fonksiyonlarındaki düşüş ve KBH ilişkisi araştırılmıştır.

Akut böbrek hasarı geçiren ve hastaneye yatan NSAİİ ilişkili ABH olan 177 hastanın %52,5 kadın ve ortalama yaş 63 ve en sık 60-69 yaş aralığında olarak saptanmıştır. Hastaların çoğu (%53,6) \geq 65 yaş olmalarına rağmen yapılan diğer çalışmaların çoğundan daha genç yaşta akut böbrek hasarı saptanmıştır. Hastaların %42'si obez (BKİ \geq 30),%30 u kilolu (BKİ: 25-29 aralığında) olarak saptanmıştır. Kadın cinsiyet ve obez olan hastaların daha şiddetli akut böbrek hasarı geçirdiği saptanmıştır (sırası ile p:0.042 ve p: 0,036). NSAİİ ile indüklenen ABH olan hastaların çoğunun eğitim düzeyi düşüklüğü (hastaların %27,3'ü okur-yazar değil,

%46,7 si ilkokul mezunu, geriye kalan kısmı (%26) ise ortaokul, lise ve üniversite mezunu) mevcut idi.

Bu çalışmanın eksikliklerinden biri hastaların kullandıkları NSAİİ kümülatif doz hesabı yapılamamasıdır. Fakat kullanılan NSAİİ ilaçlar bakımından hastalar bir ve birden fazla farklı NSAİİ kullanan hastalar olarak değerlendirildiğinde birden fazla farklı NSAİİ kullanan hastalar daha şiddetli akut böbrek hasarı geçirdiği saptanmıştır (p:0.02). Bu sonuç muhtemelen yüksek dozda NSAİİ maruz kalan hastaların daha şiddetli ABH geçirmesi ile ilişkilidir.

Hastaların 118'i (%66,7) ile en sık kullanılan NSAİİ diklofenak olarak saptanmıştır, sonrasında 22 hasta (%12,4) ile deksketoprofen, 16 (%9) hasta ile ibuprofen, 14 hasta (%7,9) ile naproksen ve 13 hasta ile (%7,3) etodolak gelmektedir. Toplamda 12 farklı NSAİİ kullanımı mevcut idi.

Pope JE ve arkadaşlarının yaptığı elli dört çalışma dahil edildiği bir meta analizde NSAİİ 'lerin ortalama arteriyel kan basıncı üzerindeki etkileri yalnızca hipertansif kişilerde bulunmuştur. Bunların arasında indometasin ve naproksen, ortalama arteriyel kan basıncındaki en büyük artışlarla (indometasin için 3,59 mm Hg, naproksen için 3,74 mm Hg) ilişkili bulunmuştur(77).

Bizim çalışmamızda hastaların yatışta tansiyon değerleri sistolik 122,34mmhg ve diyastolik 73,23mmhg ve ortalama arteriyel basınç 89,6mmhg saptanmıştır. Diklofenak kullanan hastaların ortalama arteriyel basınç değeri 88,64 mmhg, deksketoprofen kullanan hastaların ortalama arteriyel basınç değeri 89,69 mmhg, ibuprofen kullanan hastaların ortalama arteriyel basınç değeri 89,87mmhg, naproksen kullanan hastaların ortalama arteriyel basınç değeri 97,76mmhg olarak saptanmıştır.

Diklofenak kullanan hastaların ortalama arteriyel basınç değerleri, toplam hastaların ortalamasından hafif düşük, deksketoprofen, ibuprofen, kullanan hastaların ortalama arteriyel basınç değerleri, toplam hastaların ortalamasından hafif yüksek olmakla birlikte naproksen kullanan hastaların ortalama arteriyel basınç değeri anlamlı derecede (8,16mmhg, p:0.009) yüksek saptanarak Pope JE ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu gelmiştir. İndometazin kullanan hastamız bulunmamaktadır.

Çalışmamızda daha şiddetli ABH geçiren ve hemodiyaliz ihtiyacı olan hastalarda, yatış labaratuvar değerlerinden BUN, Kreatinin anlamlı derece yüksek, eGFR, anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Hastalarda akut böbrek hasarı evre 1 den evre 3 e doğru gidildiğinde yatış sodyum değerleri düşme eğiliminde olduğu (p: 0.032), ayrıca yatışta sodyum değeri düşüklüğü hemodiyaliz ihtiyacını anlamlı derecede artırdığı saptanmıştır (p:0.045).

Sıvı kaybı durumlarından oral alım azlığı ve kusma ile akut böbrek hasarının şiddeti arasında anlamlı derecede bir ilişki saptanmakla birlikte (sırası ile p: 0,044, kusma p:0.035) hemodiyaliz ihtiyacını anlamlı derecede artırmadığı saptanmıştır.

Ek ilaç kullanımı ile akut böbrek hasarının şiddeti ve hemodiyaliz ihtiyacı arasında anlamlı derecede bir ilişki bulunamamıştır.

Toplamda 177 hasta içerisinde 15 hastada (% 8,5) hemodiyaliz ihtiyacı olmuştur. NSAİİ kullanan hastalarda hemodiyaliz ihtiyacını anlamlı derecede artıran tek hastalık ise KKY olarak bulunmuştur.

Toplamda 3 hasta exitus olmuştur (% 1,6). Exitus olan hastaların üçünde de enfeksiyon –sepsis mevcuttu ve septik şok nedeni ile exitus olarak değerlendirildi. Exitus olan iki hastanın exitus olmadan önce hemodiyaliz ihtiyacı oldu.

Çalışmamızda bilinen KBH ve KAH olan hastalarda anlamlı derecede daha az şiddette akut böbrek hasarına girdiği saptanmıştır. (sırası ile p:0.039 ve p:0.035). Bu sonuç muhtemelen doktorların ve hastaların bilinen böbrek hasarı veya böbrek hasarı riski olan hastalarda daha düşük dozda ve daha kısa sürede NSAİİ kullanma eğiliminden kaynaklanabilir.

NSAİİ ile ilişkili KBH'nin mekanizması bilinmemektedir; bununla birlikte, tekrarlayan akut böbrek hasarı epizodlarının KBH'a yol açması olasıdır veya kronik NSAİİ alımının, önceden böbrek hastalığı olan hastalar arasında ilerlemeye neden olabilir.

Katherine Gooch ve arkadaşlarının Kanada da yaptığı retrospektif bir çalışmada NSAİİ uygulanan 10.184 yaşlı erişkin hastanın ortalama 2.75 yıl boyunca böbrek hastalığının ilerlemesini incelemiştir. Tahmini GFR'de (eGFR;> 15 mL / dak / 1.73 m² düşüş olarak tanımlanmış) hızlı bir azalma hastaların % 13.3'ünde gözlenmiştir. Yüksek kümülatif NSAİİ kullanımı, eGFR'de NSAİİ kullanmayanlara göre yüzde 26'lık bir hızlı düşüş riski ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, tanımlanmış

günlük NSAİİ dozundaki her 100 birimlik artış, eGFR'de 0.08 mL / dak / 1.73 m²'lik bir düşüş ile ilişkili saptanmıştır. Kümülatif doz ve eGFR azalması arasında açık bir doğrusal ilişki kaydedilmiştir (42).

Bizim çalışmamızdaki hastaların takiplerinde ortalama eGFR düşüklüğü 7,6 mL/dk/1.73m² olarak saptanmıştır. Akut böbrek hasarı sonrası takiplerde tüm evrelerde bazal eGFR değerlerinde düşme saptanmıştır. Kronik böbrek hasarı olan hastalar arasında ise ortalama eGFR düşüşü oransal olarak en fazla Evre 4 te saptanmıştır (%15).

eGFR değeri normal olan 78 hastanın 13'ü evre 1 iken akut böbrek hasarı sonrası takiplerde evre 2 geliştiği saptanmıştır. Başka bir deyişle eGFR değeri normal olan %16.6 hastada akut böbrek hasarı epizodu sonrası kronik böbrek hastalığı gelişmiştir. Sadece 1 hasta evre 2 iken akut böbrek hasarı sonrası evre 5D olarak takip edilmiştir. Bazal eGFR değeri daha fazla olan hastaların daha şiddetli akut böbrek hasarına girdiği (p:0.001) ve takiplerde evre 1'den evre 3'e doğru daha fazla eGFR düşüklüğü olduğu saptanmıştır (p:0.015) . NSAİİ ilişkili akut böbrek hasarı ve KBH ilişkisi hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Li Wei ve arkadaşlarının İskoçya da yaptığı bir çalışmada eGFR uygulamasından sonra non-steroid anti-inflamatuar ilaç reçete yazma oranları anlamlı derecede azaldığı ve hastaların böbrek fonksiyon değerlerinde iyileşme olduğunu saptamıştır (72).

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde ise 01.06.2016 tarihinden itibaren eGFR uygulaması yapılmaktadır. Bilinen KBH ve KAH olan hastaların daha az şiddette akut böbrek hasarı geçirmesi, eGFR değerleri düşük olan hastalarda daha az şiddette akut böbrek hasarı saptanması eGFR uygulamasının klinisyenler için akut böbrek hasarının engellenmesi açısından faydalı bir uygulama olduğu sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇLAR

- Akut böbrek hasarı geçiren hastaların çoğu >65 yaş olmakla birlikte yaş artışı ile hasarın şiddeti ve hemodiyaliz ihtiyacı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
- Kadın cinsiyet, obezite ve birden fazla farklı NSAİİ kullanımı olan hastalar daha şiddetli akut böbrek hasarı geçirdiği saptanmıştır.
- Hastaların eğitim düzeyi düşük olmakla birlikte akut böbrek hasarı şiddeti ve HD ihtiyacı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
- Hastaların 118'i (%66,7) ile en sık kullanılan NSAİİ diklofenak tır. Naproksen kullanan hastaların ortalama arteriyel basınç değeri toplam hastaların ortalamasından anlamlı derece yüksek saptanmıştır.
- Daha şiddetli ABH geçiren ve hemodiyaliz ihtiyacı olan hastaların yatışta BUN, Kreatinin anlamlı derece yüksek, eGFR, Sodyum değerleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur.
- Oral alım azlığı ve kusma ile akut böbrek hasarının şiddeti arasında anlamlı derecede bir ilişki saptanmakla birlikte (sırası ile p: 0,044, kusma p:0.035) hemodiyaliz ihtiyacını anlamlı derecede artırmadığı saptanmıştır.
- Toplamda 15 hastada (%8.5) hemodiyaliz ihtiyacı olmuştur. Hemodiyaliz ihtiyacını anlamlı derecede artıran tek hastalık ise KKY olarak saptanmıştır.
- Toplamda 3 hasta exitus olmuştur (% 1,6). Exitus olan hastaların ikisinde hemodiyaliz ihtiyacı olmuştur ve exitus olmadan önce akut böbrek hasarı devam etmiştir. Eksitus olan 3 hastaya da septik şok tanısı konmuştur ve yoğun bakımda takip edilmiştir.
- KBH ve KAH olan hastalar anlamlı derecede daha az şiddette akut böbrek hasarına girdiği saptanmıştır (sırası ile p:0.039 ve p:0.035).
- ABH epizodundan 90 gün sonraki takiplerinde ortalama eGFR düşüklüğü 7,6 mL/dk/1.73m² olarak saptanmıştır, hastalar arasında ise ortalama eGFR düşüşü oransal olarak en fazla Evre 4 te saptanmıştır (%15).

- Bazal eGFR değeri normal olan %16.6 hastada akut böbrek hasarı epizodu sonrası kronik böbrek hastalığı gelişmiştir. Sadece 1 hasta evre 2 iken akut böbrek hasarı sonrası evre 5D olarak takip edilmiştir.
- Bazal eGFR değeri daha fazla olan hastaların daha şiddetli akut böbrek hasarına girdiği (p:0.001) ve takiplerde evre 1 den evre 3 e doğru daha fazla eGFR düşüklüğü olduğu saptanmıştır (p:0.015) .



7. KAYNAKLAR

1. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998; 12:1063.
2. Bonvalet JP, Pradelles P, Farman N. Segmental synthesis and actions of prostaglandins along the nephron. *Am J Physiol* 1987; 253:F377.
3. Chou SY, Dahhan A, Porush JG. Renal actions of endothelin: interaction with prostacyclin. *Am J Physiol* 1990; 259:F645.
4. Yared A, Kon V, Ichikawa I. Mechanism of preservation of glomerular perfusion and filtration during acute extracellular fluid volume depletion. Importance of intrarenal vasopressin-prostaglandin interaction for protecting kidneys from constrictor action of vasopressin. *J Clin Invest* 1985; 75:1477.
5. Freeman RH, Davis JO, Villarreal D. Role of renal prostaglandins in the control of renin release. *Circ Res* 1984; 54:1.
6. Ito S, Carretero OA, Abe K, et al. Effect of prostanoids on renin release from rabbit afferent arterioles with and without macula densa. *Kidney Int* 1989; 35:1138.
7. Hébert RL, Jacobson HR, Breyer MD. PGE₂ inhibits AVP-induced water flow in cortical collecting ducts by protein kinase C activation. *Am J Physiol* 1990; 259:F318.
8. Ling BN, Kokko KE, Eaton DC. Inhibition of apical Na⁺ channels in rabbit cortical collecting tubules by basolateral prostaglandin E₂ is modulated by protein kinase C. *J Clin Invest* 1992; 90:1328.
9. Satoh T, Cohen HT, Katz AI. Intracellular signaling in the regulation of renal Na-K-ATPase. I. Role of cyclic AMP and phospholipase A₂. *J Clin Invest* 1992; 89:1496.
10. Singh, G.; Triadafilopoulos, G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J. Rheumatol.* 1999, 56, 18–24.
11. Gambaro, G.; Perazella, M.A. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. *J. Intern. Med.* 2003, 253, 643–652.
12. Harris, R.C. COX-2 and the Kidney. *J. Cardiovasc Pharmacol.* 2006, 47, S37–S42.
13. Weir, M.R. Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs. *Cleve. Clin. J. Med.* 2002, 69 (Suppl. 1), SI-53–SI-58
14. Anon. Drugs for pain. Treatment guidelines from the Medical Letter; 2013. 11:31.

15. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: A systematic review. *Drug Saf* 2012; 35:1127.
16. Lexicomp Online. Copyright © 1978-2019 Lexicomp, Inc. All Rights Reserved.
17. Oates JA, FitzGerald GA, Branch RA, et al. Clinical implications of prostaglandin and thromboxane A₂ formation (2). *N Engl J Med* 1988; 319:761.
18. Schlondorff D. Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney Int* 1993; 44:643.
19. Campbell WB, Gomez-Sanchez CE, Adams BV, et al. Attenuation of angiotensin II- and III-induced aldosterone release by prostaglandin synthesis inhibitors. *J Clin Invest* 1979; 64:1552.
20. Lafrance JP, Miller DR. Dispensed selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of moderate to severe hyperkalemia: a nested case-control study. *Am J Kidney Dis* 2012; 60:82.
21. Kramer HJ, Glänzer K, Düsing R. Role of prostaglandins in the regulation of renal water excretion. *Kidney Int* 1981; 19:851.
22. Walker RM, Brown RS, Stoff JS. Role of renal prostaglandins during antidiuresis and water diuresis in man. *Kidney Int* 1982; 21:365.
23. Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, et al. Prostaglandins in severe congestive heart failure. Relation to activation of the renin--angiotensin system and hyponatremia. *N Engl J Med* 1984; 310:347.
24. Clark BA, Shannon RP, Rosa RM, Epstein FH. Increased susceptibility to thiazide-induced hyponatremia in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5:1106.
25. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1984; 310:563.
26. Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, Stricker BH. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2002; 162:265.
27. Ng JL, Morgan DJ, Loh NK, et al. Life-threatening hypokalaemia associated with ibuprofen-induced renal tubular acidosis. *Med J Aust* 2011; 194:313.
28. Page CB, Wilson PA, Foy A, et al. Life-threatening hypokalaemia associated with ibuprofen-induced renal tubular acidosis. *Med J Aust* 2011; 194:614.
29. Warner TD, Mitchell JA. COX-2 selectivity alone does not define the cardiovascular risks associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 2008; 371:270.

30. Grover SA, Coupal L, Zowall H. Treating osteoarthritis with cyclooxygenase-2-specific inhibitors: what are the benefits of avoiding blood pressure destabilization? *Hypertension* 2005; 45:92.
31. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121:289.
32. White WB. Cardiovascular effects of the cyclooxygenase inhibitors. *Hypertension* 2007; 49:408.
33. Qi, Z.; Hao, C.M.; Langenbach, R.I.; Breyer, R.M.; Redha, R.; Morrow, J.D.; Breyer, M.D. Opposite effects of cyclooxygenase-1 and -2 activity on the pressor response to angiotensin II. *J. Clin. Invest.* 2002, 110, 61–69.
34. Cheng, Y.; Wang, M.; Yu, Y.; Lawson, J.; Funk, C.D.; Fitzgerald, G.A. Cyclooxygenases, microsomal prostaglandin E synthase-1, and cardiovascular function. *J. Clin. Invest.* 2006, 116, 1391–1399.
35. Hörl WH. *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Kidney.* Pharmaceuticals (Basel) 2010; 3:2291.
36. Wolfgang C. Winkelmayr, Sushrut S. Waikar, Helen Mogun, Daniel H. Solomon . Nonselective and Cyclooxygenase-2-Selective NSAIDs and Acute Kidney Injury. *The American Journal of Medicine* (2008) 121, 1092-1098
37. Green GA. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2. *Clin Cornerstone* 2001; 3:50.-->37
38. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999; 106:13S.-->38
39. Lipworth L, Abdel-Kader K, Morse J, Stewart TG, Kabagambe EK, Parr SK², Birdwell KA, Matheny ME, Hung AM², Blot WJ, Ikizler TA, Siew ED . High prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug use among acute kidney injury survivors in the southern community cohort study. *BMC Nephrol.* 2016 Nov 24;17(1):189. PMID:27881100→39
40. Kleinknecht D, Landais P, Goldfarb B. Pathophysiology and clinical aspects of drug-induced tubular necrosis in man. *Contrib Nephrol* 1987;55:145–58.
41. Randy Luciano and Mark A Perazella, NSAIDs: Acute kidney injury (acute renal failure). © 2019 UpToDate Topic 7230 Version 21.0
42. Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, et al. NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am J Med* 2007; 120:280.e1.
43. Patrono C, Dunn MJ. The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Int* 1987; 32:1.

44. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, García Rodríguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:531.
45. Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, et al. Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int* 1991; 40:632.
46. Perazella MA. Renal vulnerability to drug toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1275.
47. Guilhaume Nobre Cavalcanti Lucas, Ana Carla Carneiro Leitão, Renan Lima Alencar, Rosa Malena Fagundes Xavier, Elizabeth De Francesco Daher, Geraldo Bezerra da Silva Junior. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.)* 2018 DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0107
48. Patino, F.G.; Olivieri, J.; Allison, J.J.; Mikuls, T.R.; Moreland, L.; Kovac, S.H.; Juarez, L.; Person, S.; Curtis, J.; Saag, K.G. Nonsteroidal antiinflammatory drug toxicity monitoring and safety practices. *J. Rheumatol.* 2003, 30, 2680–2688.
49. Ković SV, Vujović KS, Srebro D, Medić B, Ilic-Mostic T. Prevention of Renal Complications Induced by Non- Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Curr Med Chem.* 2016;23(19):1953-64. PMID:26861001
50. Plantinga L, Grubbs V, Sarkar U, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use among persons with chronic kidney disease in the United States. *Ann Fam Med* 2011; 9:423.
51. Weisbord SD, Bruns FJ, Saul MI, Palevsky PM. Provider use of preventive strategies for radiocontrast nephropathy in high-risk patients. *Nephron Clin Pract* 2004; 96:c56.
52. Whelton A, Stout RL, Spilman PS, Klassen DK. Renal effects of ibuprofen, piroxicam, and sulindac in patients with asymptomatic renal failure. A prospective, randomized, crossover comparison. *Ann Intern Med* 1990; 112:568.
53. Saadur Rahman, Anthony Malcoun. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, Cyclooxygenase-2, and the Kidneys. *Prim Care.* 2014 Dec;41(4):803-21. doi: 10.1016/j.pop.2014.09.001. Epub 2014 Nov 4.
54. Abraham PA, Keane WF. Glomerular and interstitial disease induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Nephrol* 1984; 4:1.
55. Warren GV, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Minimal change glomerulopathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Kidney Dis* 1989; 13:127.
56. Alper AB Jr, Meleg-Smith S, Krane NK. Nephrotic syndrome and interstitial nephritis associated with celecoxib. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:1086.

57. Andrews PA, Sampson SA. Topical non-steroidal drugs are systemically absorbed and may cause renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:187.
58. De Broe, M.E.; Elseviers, M.M. Over-the-counter analgesic use. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 20, 2098–2103.
59. Neilson EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int* 1989; 35:1257.
60. Mohammed EP, Stevens JM. Recurrence of Arthrotec-associated nephrotic syndrome with re-challenge. *Clin Nephrol* 2000; 53:483.
61. Atta, MG.; Whelton, A. Acute renal papillary necrosis induced by ibuprofen. *Am. J. Ther.* 1997, 4, 55–60
62. Wortmann, D.W.; Kelsch, R.C.; Kuhns, L.; Sullivan, D.B.; Cassidy, J.T. Renal papillary necrosis in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr.* 1980, 97, 37–40.
63. Mitchell, H.; Muirden, K.D.; Kincaid-Smith, P. Indamethacin-induced renal papillary necrosis in juvenile chronic arthritis. *Lancet* 1982, 2, 558–559.
64. Erwin, L.; Boulton, Jones J.M. Benoxaprofen and papillary necrosis. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1982, 285, 694. *Pharmaceuticals* 2010, 3 2320
65. Caruana, R.J.; Semble, E.L. Renal papillary necrosis due to naproxen. *J. Rheumatol.* 1984, 11, 90–91.
66. Kovacevic, L.; Bernstein, J.; Valentini, R.P.; Imam, A.; Gupta, N.; Mattoo, T.K. Renal papillary necrosis induced by naproxen. *Pediatr. Nephrol.* 2003, 18, 826–829.
67. McLaughlin JK, Lipworth L, Chow WH, Blot WJ. Analgesic use and chronic renal failure: a critical review of the epidemiologic literature. *Kidney Int* 1998; 54:679.
68. van der Woude FJ, Heinemann LA, Graf H, et al. Analgesics use and ESRD in younger age: a case-control study. *BMC Nephrol* 2007; 8:15.
69. Feinstein AR, Heinemann LA, Curhan GC, et al. Relationship between nonphenacetin combined analgesics and nephropathy: a review. Ad Hoc Committee of the International Study Group on Analgesics and Nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58:2259.
70. Schwarz A, Krause PH, Kunzendorf U, et al. The outcome of acute interstitial nephritis: risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 2000; 54:179.
71. Thakar CV, Christianson A, Himmelfarb J, Leonard AC. Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2567.

72. Wei L, MacDonald TM, Jennings C, et al. Estimated GFR reporting is associated with decreased nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing and increased renal function. *Kidney Int* 2013; 84:174.
73. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:8.
74. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:S1.
75. Schneider V, Lévesque LE, Zhang B, Hutchinson T, Brophy JM. Association of selective and conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs with acute renal failure: A population-based, nested case-control analysis. *Am J Epidemiol.* 2006 Nov 1;164(9):881-9. Epub 2006 Sep 27.
76. Modig S, Elmståhl S. Kidney function and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs among elderly people: a cross-sectional study on potential hazards for an at risk population. *Int J Clin Pharm.* 2018 Aug;40(4):870-877. doi: 10.1007/s11096-018-0598-8. Epub 2018 Feb 19.
77. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med.* 1993 Feb 22;153(4):477-84.