

DERLEME MAKALE

Yaşar Yıldırım¹
Zülfükar Yılmaz¹
A. Veysel Kara¹
Ali Kemal Kadiroğlu¹
M. Emin Yılmaz¹

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, Diyarbakır

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Yaşar Yıldırım
DÜTF Nefroloji Bilim Dalı, Diyarbakır
Email: yyil11@yahoo.com

Geliş Tarihi: 03.12.2014
Kabul Tarihi: 04.08.2015

Konuralp Tıp Dergisi
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralpgeneltip@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar ve Böbrek

ÖZ

Non-steroid antiinflatuar ilaçlar sıklıkla kronik ve akut ağrı ve inflamasyonda analjezik ve anti-inflatuar ilaç olarak kullanılırlar. Glomerüler kapillerler, vaza rekta ve tübüler fonksiyonlar üzerine etkili olan prostoglandinlerin sentezini inhibe ederler. Hiperkalemi, hiponatremi, ödem ve hipertansiyon gibi önemli komplikasyonlara yol açabilirler. İleri yaş, dehidratasyon, kusma, diüretikler, ACE/ARB tedavisi, kalp yetmezliği, nefrotik sendrom, siroz ve kronik böbrek hastalığı gibi durumlarda NSAİ kullanımı akut böbrek hasarı açısından bir risk faktörüdür. Akut interstisyel nefrit ilaç dozuna bağımlı değildir ve immünolojik inflamatuvar reaksiyon ve kreatinin klirensinde azalma ile karakterizedir. Klasik bulguların yanında, glomerüller etkilenebilir ve minimal değişiklik hastalığı veya membranöz glomerulonefrit gelişebilir. Analjezik nefropatisi interstisyel nefrit ve papiller nekrozla karakterizedir. NSAİ'ların metabolitleri böbrekte oksijen basıncının en düşük olduğu renal medullada birikir ve vazokonstriksiyona yol açarak renal parenkimal perfüzyonu bozarlar. Zaman içerisinde fark edilmeden papiller nekroz, glomerüler skleroz, interstisyel fibrozis ve kortikal atrofi gelişebilir.

Anahtar Kelimeler: Non-steroid anti-inflatuar ilaçlar, hipertansiyon, analjezik nefropatisi.

Nonsteroid Anti-inflammatory Drugs and Kidney

ABSTRACT

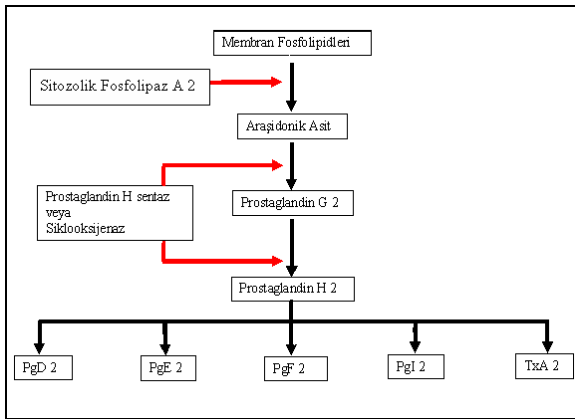
Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are often used in the treatment of chronic and acute pain and inflammation as an analgesic and anti-inflammatory agent. They inhibit the synthesis of prostaglandins which have influence on glomerular capillaries, vasa recta and tubular functions. They lead to significant complications such as hyperkalemia, hyponatremia, edema and hypertension. Usage of NSAIDs is a risk factor for acute kidney injury in some conditions such as advanced age, dehydration, vomiting, diuretics, ACE/ARB therapy, heart failure, nephrotic syndrome, cirrhosis and chronic kidney disease. Acute interstitial nephritis is not dependent on the drug dose and it is characterized by immunological inflammatory reaction and a decrease in creatinine clearance. Besides the classical findings, glomerules can be involved and minimal change disease or membranous glomerulonephritis can develop. Analgesic nephropathy is characterized by interstitial nephritis and papillary necrosis. Metabolites of NSAIDs are accumulated in renal medulla which has lowest oxygen pressure in kidney and they disrupt the renal parenchymal perfusion by vasoconstriction. Respectively, papillar necrosis, glomerular sclerosis, interstitial fibrosis and cortical atrophy can develop insidiously.

Keywords: Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs, Hypertension, Analgesic Nephropathy.

GİRİŞ

Nonsteroid Antienflamatuvar İlaçlar

Prostaglandinler: Prostaglandinler (PG), hücre membranı fosfolipidlerinden sentezlenen lipidlerdir. Fosfolipaz A2 aktivitesi ile hücre membranı fosfolipidlerini araşidonik asid'e çevirir daha sonra siklooksijenaz (COX) enzimi araşidonik asid'i PG dönüştürür. Bu hormonlar glomerüller, vasküler endotelium, medüller alan ve daha az miktarda olmak üzere kortikal toplayıcı tübül hücreleri ve renomedüller interstisyel hücreleri içeren böbreğin çeşitli bölgelerinde üretilirler. Genel olarak tübüller PGE2 sentezlerken glomerüller hem PGE2 hem de prostasiklin üretirler(şekil 1). Renal prostaglandinlerin önemli lokal fonksiyonları vardır fakat sistemik aktiviteleri daha azdır çünkü bunlar pulmoner dolaşımında hızlı bir şekilde metabolize edilirler(1,2).



Şekil 1. Prostaglandinlerin sentez aşamaları

İki farklı COX enzimi tanımlanmıştır. Birincisi değişen oranlarda birçok dokuda sentezlenirken, ikincisi genelde birçok dokuda tespit edilemez ancak inflamasyon durumlarında artar. COX-1; kat görevlisi olarak tanımlanan bu enzim, normal hücre işlemleri düzenler (gastrik sitoproteksiyon, vasküler homeostasis, platelet agregasyonu ve böbrek fonksiyonları gibi) ve hormonlar veya büyüme faktörleri tarafından uyarılırlar (3).

COX-2'in temel olarak böbrekte düşük düzeylerde sunumu vardır ve erişkinlerde böbrekler üzerindeki etkisi de bilinmemektedir. Bununla beraber COX 2 gen delesyonu olan hayvanların displastik tübüllere ve immatür glomerüllere sahip oldukları dolayısıyla COX 2 geninin böbrek gelişimi üzerine büyük bir etkisi olduğu ifade edilmektedir. Buna karşılık, COX-1 geni olmayan farelerde yapılan çalışmada ise minimal böbrek anormalliği olduğu tespit edilmiş (4,5).

Renal prostaglandinlerin hem vasküler hem de tübüler aksiyonları vardır. Bu etkilerini yedi-transmembran reseptör ailesi ile birleşen ve G-proteininden oluşmuş farklı hücre yüzey reseptörlerini aktive ederek gösterirler. Bu reseptörlerin farklı subtipleri oluşur ve belli bir prostaglandin bu reseptörle birleşir, aksiyonunu gerçekleştirir. PGE(2), renal hemodinamikler ile tuz

ve su atılımını modüle eder. E-prostanoid (EP) reseptörlerin intrarenal dağılımları ve fonksiyonları kısmen karakterize edilmiştir ve her birinin farklı rolleri vardır. EP(1) esas olarak toplayıcı kanalda eksprese olur ve Na⁺ emilimini inhibe eder ve natriüzezi sağlar. EP(2) reseptör vasküler reaktiviteyi regüle eder ve EP(2) reseptör-knockout ratlar tuz duyarlı hipertansiyona sahiptirler. EP(3) reseptör de damarlarda aynı zamanda henlenin kalın çıkan kolunda ve kollektör kanalda yerleşiktir ve vazopressinin uyardığı tuz ve su transportunu antagonize eder. EP(4) mRNA glomerülde ve toplayıcı kanalda eksprese olur ve glomerüler tonu ve renin salınımını regüle eder. Ayrıca PGE2 kapasitesi iki yönlüdür. Vasküler tonu ve epiteliyal transportu EP1-3 ile konstrüktör, EP2-4 ile dilatör etki gösterir. PGE2 tampon gibi davranır, fizyolojik düzensizliklere aşırı yanıt verilmesini önler. PGE2, cAMP üretimi için bağlanmış bir reseptörle juxtaglomeruler apparattan renin salgılanmasını uyarır. Dilatör ve konstrüktör PGE2 reseptörleri de aynı zamanda glomerüler vasküler tonu modüle ettikleri kadar vaza rektanin konstrüktör tonunu da modüle ederler. PGE2, EP1-EP3 reseptörler aracılığıyla henlenin çıkan kalın kolunda ve toplayıcı kanalda NaCl emilimini doğrudan inhibe eder (6).

Prostaglandinlerin renal etkileri: Renal prostaglandinler (PGF2a ve thromboxane hariç) esas olarak vazodilatördürler. Bazal durumda renal sekresyonları nispeten düşük olduğundan renal perfüzyonun düzenlenmesi üzerine bir rollerinin olmadığı ileri sürülmektedir. Bununla beraber, prostaglandin sentezi çoğunlukla glomerüllerde olan angiotensin 2, norepinefrin, vazopressin (V1 reseptör yoluyla etki eder) ve endotelin gibi vazokonstrüktörler tarafından arttırılır. Bu hormonların her biri fosfatidil inozitol döngüsünü aktive ederek, pozisyon 2'de araşidonik asid içeren diaçilgliserol formasyonuna yol açarlar. Araşidonik asid fosfolipaz 2 ile diaçilgliserolden salınır. Prostaglandinlerin başlattığı vazodilatasyon kısmen nörohormonal vazokonstrüksiyona karşı gelişir ve renal iskeminin derecesini azaltır (7-9).

Prostaglandinlerin sistemik etkileri: Renal prostaglandinlerin vazodilatör aktiviteleri aynı zamanda sistemik vasküler rezistansı da düşürür. Bundan dolayı diüretik, β-adrenerjik bloker veya ACE inhibitörü gibi bir antihipertansif ajan kullanan hipertansif bir hastaya nonselektif bir nonsteroid antiinflamatuvar (NSAI) ilaç uygulandığında sistemik kan basıncı 3-5 mmHg ile 5-10 mmHg kadar yükselebilir (10). NSAI ilacın indüklediği vasküler rezistanstaki artış, ileri kalp yetmezliği olan hastalarda ilave kötüleştirici etki oluşturur. Yani, Afterload'daki artış kardiak kontraktilitede ve kardiak output'ta ileri azalmaya yol açar (11).

Renin sekresyonu: Distal tübülün ilk kısımlarındaki makula densa hücreleri ve afferent glomeruler arterioldeki baroreseptörlerin lokal üretilen prostaglandinler tarafından uyarılmasıyla

renin sekresyonu gerçekleşir. Bu yanıt NSAİ ilaçlarca bloklanır (12) ve prostaglandin sentez inhibisyonu hiporeninemik hipoaldosteronizme yol açabilir, idrara K atılımı azalabilir. Bu işlemin net etkisi plazma K konsantrasyonu normal bireylerde 0.2 meq/L (13) ve böbrek yetmezlikli bireylerde 0.6 meq/L artışa neden olabilir (14), ve daha nadiren aşikar hiperkalemi gelişebilir (15).

ADH'nin etkisinin antagonize edilmesi:

ADH renal prostaglandin üretimini artırır sonra onun hem hidrosmotik hem de vasküler etkilerini antagonize eder(16). Bu ilişki klinikte belirsiz olmakla beraber NSAİ ilaç uygulanması inhibitör prostaglandin etkisini uzaklaştırır, olasılıkla ADH'ya bağlı su geri emilimini artırır ve idrar osmolalitesini 200 mosmol/kg'da geçen bir düzeye kadar çıkarır(39). Dolayısıyla su retansiyonu plazma Na⁺ konsantrasyonunun da bir azalmaya yol açabilir. Ancak bu olay çok büyük bir olasılıkla volüm azalmasına veya uygunsuz ADH sekresyonu sendromuna bağlı ADH'nın suprese edilemediği klinik durumlarda meydana gelebilir. Normal bireylerde plazma Na⁺ konsantrasyonundaki ilk düşme ADH sekresyonunu azaltacak, dolayısıyla su retansiyonu olasılığını minimize edecektir.

Sodyum ekskresyonu:

Renal prostaglandinlerin aynı zamanda natriüretik etkileri de vardır. Bu etkilerini henlenin çıkan kalın kolunda ve toplayıcı kanallarda Na⁺ geri emilimini azaltarak gösterirler (18). Eğer prostaglandinler Na⁺ atılımını arttırmıyorsa, o zaman üretimleri arttığında yine aynı şeyi yapacaklardır. Dolayısıyla prostaglandinlerin bazal şartlarda küçük etkileri varken hipovolemik durumlarda angiotensin II'nin, norepinefrinin ve olasılıkla endotelinin renal vazokonstriktif etkileri gibi Na⁺ retansiyonunu düzenlemede rolü vardır (19). Sonuç olarak NSAİ ilaçla prostaglandin sentezini inhibe etmek, hem glomerüler filtrasyonu hızını(GFR) azaltarak hem de tübüler geri emilimi artırarak daha fazla Na⁺ retansiyonuna neden olabilir ve ödemli hastalarda diüretik tedaviye yanıtı sınırlandırabilir (20).

Net Na⁺ atılımının düzenlenmesine ilaveten medullada üretilen prostaglandinler volüm kaybı durumlarında henlenin çıkan kalın kolundaki hücreleri iskemik hasarlanmadan korumak için yardım eder. Medulla, oksijenin ters akım değişimine bağlı olarak çok düşük PO₂ değerine sahiptir. Bu nisbi hipoksi, hipovolemi durumlarında renal perfüzyonun azalmasıyla şiddetlenir. Henlenin çıkan kalın kolunda NaCl geri emiliminin azalmasıyla prostaglandinler bu hücrelerin enerji gereksinimlerini azaltırlar böylelikle oksijen dağılımındaki azalmayı daha iyi tolere edilebilir hale getirmeye çalışırlar (21). Prostaglandinlerin etkileri ve olası ilaç komplikasyonları tablo 1'de özetlendi.

Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar:

NSAİ ilaçların yaygın kullanılmasına bağlı intrarenal etkileri önemli klinik olumsuzluklara sahiptir. Çoğu NSAİ ilaçlar nonselektif olup hem COX-1 hem de COX-2'yi inhibe ederler ve tanımlanan renal toksisiteyi bu ajanlara bağlıdır. Bununla beraber COX-2 selektif inhibisyon yapan

NSAİ ilaçlarda mevcut olup benzer analjezik ve antiinflatuar aktivite gösterir ancak bunların belirgin daha az gastroduodenal toksisitesi vardır (21).

Tablo 1. Prostaglandinlerin etkileri ve olası ilaç komplikasyonları

Ang II ve norepinefrinin yaptığı renal vazokonstriksiyonu düzeltir, renal kan akımını ve GFR'yi korur	Renal vazokonstriktörlerin arttığı durumlarda akut böbrek hasarı
Sistemik vazokonstriksiyonu antagonize eder	Hipertansif hastada kan basıncını artırabilir, kalp yetmezliğinde artmış afterload'a bağlı CO'u kötüleştirir
Renin sekresyonunu artırır	Hiporeninemik hipoaldosteronizme bağlı hiperkalemi
ADH'nin etkisini antagonize eder	ADH'nin su tutucu etkisini potansiyalize eder, olasılıkla hiponatremi gelişimine önyak olur
Etkili volüm azalması durumunda Na atılımını artırabilir	Ödemli durumlarda çok yoğun Na tutulmasına önyak olabilir, diüretiklere yanıtı bozabilir

Normal bireylerde bu nonselektif NSAİ ilaçların net klinik etkileri renal perfüzyonu bozmamaları olup anjiotensin II ve norepinefrin sekresyonunun arttığı özellikle hipovolemik durumlarda, geri dönüşlü akut böbrek yetersizliği ve renal iskemiyeye yol açabilir. Bu hipovolemik durumlar gerçek sıvı kayıpları olabileceği gibi siroz ve konjestif kalp yetmezliği gibi efektif dolaşım hacminin azaldığı durumlara eşlik eden ödematöz tablolardır. Alttı yatan hastalığın şiddetinin artması, en azından başlangıçta anjiotensin II, norepinefrin ve ADH'dan oluşan üç hipovolemik hormonun sekresyonunu ve renal prostaglandinleri artırır (22,23).

Non-steroid antiinflatuar ilaçlarla ilişkili renal sendromlar: *Elektrolit bozukluklar (hiponatremi, hiperkalemi); Ödem; Hipertansiyon; Akut böbrek hasarı; Akut İnterstisyel Nefrit ve Kronik İnterstisyel Nefrit (Analjezik Nefropatisi)*

Hiponatremi: NSAİ ilaçlar antidiüretik hormonun(ADH) aktivitesi üzerindeki prostaglandinlerin normal inhibitör etkilerini inhibe ederek, serbest su ekskresyonunu azaltırlar. Uygunsuz ADH sekresyonu sendromu gibi yüksek ve nispeten bastırılmayan seviyelerle veya şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda olduğu gibi etkili hacim azalmasıyla ilişkili durumlarda NSAİ ilacın indüklediği su retansiyonu hiponatremiyi kötüleştirir (24).

Hiperkalemi: NSAİ ilaçlar iki şekilde hiperkalemi gelişimine neden olur. İlk olarak lokal üretilen prostaglandinlerin aracılığıyla renal renin sekresyonunu azaltırlar, ikinci olarak anjiotensin II'nin indüklediği aldosteron salınımını bozarlar. Dolayısıyla idrarla potasyum atılımı azalır ve plazma potasyum konsantrasyonu artarak hiperkalemi gelişir (25).

Ödem: Prostaglandinlerin, sodyum geri emilimi üzerindeki inhibitör etkilerinin hem nonselektif hem de COX selektif NSAİ ilaçlar tarafından kaldırılması, sodyum retansiyonuna neden olur. Uzayan tedaviler sağlıklı bireylerde 0,5 – 1 kg kadar ağırlık artışına neden olabilir. Bununla

beraber altta yatan kalp yetmezliği veya siroz gibi hastalıklarda çok daha belirgin olabilir (26).

Hipertansiyon: Ağrı ve inflamasyonu azaltmak için yeterli dozda kullanılan tüm NSAİ ilaçlar hem normotansif hem de hipertansif bireylerde kan basıncını artırırlar. Bu artış değişik oranlarda olabileceği gibi ortalama SKB/DKB:3/2 mmHg şeklindedir. Ayrıca kalsiyum kanal blokerleri hariç diğer tüm antihipertansif ilaçların etkinliğini de azaltırlar. Bu prohipertansif etkinlikleri doz bağımlıdır ve olasılıkla böbrekte sodyum atılımının azaldığı ve intravasküler hacmin arttığı COX 2 inhibisyonu ile ilişkilidir (27).

Akut böbrek hasarı: Renal prostaglandinlerin bazal fizyolojik şartlarda nasıl çalıştıkları hakkında bilgi yukarıda verildi. NSAİ ilaçların COX enzimlerini inhibe etmeleriyle beraber prostaglandin sentezinde azalma olması glomeruler hidrolik basınçta (glomerüler filtrasyonun major itici gücü) düşme ve akut böbrek hasarı gibi geri dönüşümlü bir renal iskemiyeye yol açabilir (28). Bu NSAİ ilaçların renal vazodilatasyonu azaltmalarına bağlı olarak meydana gelir. Sağlıklı bireylerde prostaglandinlerin renal hemodinamikler üzerinde küçük rolleri vardır. Bununla beraber uzamış renal vazokonstriksiyon durumlarında glomerüler filtrasyonu korumak için prostaglandin sentezi artar. Ayrıca aşağıda belirtilen durumlarda da PG sentezi artarak, renal kan akımını ve preglomeruler rezistansı azaltarak GFR'yi korumaya çalışır. Ancak bu durum glomerüler kapiller permeabilitenin anlamlı azaldığı glomerüler hastalıklarda GFR'yi idame ettirmek için artan PG üretimi ve fonksiyonundan farklıdır. Bu durum aynı zamanda yüksek riskli grubu oluşturmaktadır (29).

- *Kronik böbrek hastaları, özellikle evre 3 ve sonrası*
- *Agresif diüretik tedavi, kusma ve diyare sonrasında hacim azalması*
- *Kalp yetmezliği, nefrotik sendrom ve siroza bağlı efektif arteriyel hacim azalması*
- *İleri yaş*
- *Şiddetli hiperkalsemiye bağlı renal arteriolar vazokonstriksiyon*

NSAİ ilaçları indüklediği PG aracılı afferent vazodilatasyonun inhibisyonu ve peritubuler kan akımında azalma aynı zamanda iskemik akut tubuler nekroz veya aminoglikozid, amfoterisin B, hidroksietil starch ve radyokontrast madde gibi ilaçlara bağlı tubuler hasar riskini de artırır (30).

Akut İnterstisyel Nefrit (AIN): Kreatin klirensinde azalma ve böbrek interstisyumunda esasen T lenfositleri içeren inflamatuvar infiltrasyonla karakterize bir renal lezyondur. Sıklıkla ilaçlara bağlı meydana gelir. Ayrıca, otoimmün hastalıklar, diğer sistemik hastalıklar

(SLE, sjöngren ve sarkoidoz vb) ve böbreği tutan bir grup enfeksiyonlarda (*leptospiroz, legionella, streptokokkal* organizmalar gibi) da meydana gelebilir. Bunların içinde ilaçlar etyolojik nedenin % 75'ni oluşturur. İlaçlar içinde de beta-laktam antibiyotikler ve NSAİ ilaçlar ön plana çıkmaktadır (31). İlaça bağlı AIN gelişimi doz bağımlı olmayıp aynı veya benzer ilaçla ikinci kez karşılaşmada tekrarlayabilir. NSAİ ilaç sonrası AIN gelişimi için latent period üç – beş gün olabileceği gibi 18 ay sonra da olabilir (32). Bu hastalar genellikle yaşlı kişilerdir ve sadece AIN gelişmez beraberinde akut böbrek yetmezliğinin eşlik ettiği nefrotik sendromda gelişebilir. Böbrek biyopsisinde akut tubulointerstisyel lezyonlarla beraber glomerüllerde minimal değişiklik hastalığı bulguları da görülür. AIN esas olarak NSAİ ilaca gecikmiş bir hipersensitivite yanıtıdır. Nefrotik sendrom ise prostaglandinlerin ve diğer hormonların aracılık ettiği glomerüler permeabilitedeki değişikliklere bağlı gelişir (33).

Analjezik Nefropatisi: Kronik İnterstisyel nefrit ve papiller nekroz ile karakterizedir. Kronik interstisyel nefrit; interstisyel fibrozis, makrofaj ve lenfositik infiltrasyon, tubuler atrofi ile beraber tubulointers tisyumun ilerleyici skarlaşmasıyla karakterize bir histopatolojik durumdur. NSAİ ilaçların yüksek dozda ve uzun süreli kullanımı bu hastalığın nedenidir. NSAİ ilaçları sıklıkla kronik baş ağrısı, kas ağrısı ve artriti olan özellikle kadın hastalar kullanılmaktadır. Bu hastalık Amerika Birleşik Devletlerinde, Son Dönem Böbrek Hastalığının %1-3'ünden sorumludur. Böbrek hasarının oluştuğu yer, NSAİ ilaçların toksik metabolitlerinin biriktiği ve düşük oksijen basıncı içeren henlenin medüller bölgesi, vaza rekta ve toplayıcı kanallardan oluşan renal medulladır. Burada biriken metabolitler vazodilatör prostaglandin sentezini inhibe ederler, medüller kan akımını ve glutasyon seviyesini azaltırlar, sonuçta oksidan ve iskemik medüller hasarlanmayı artırırlar. Bu hastalıkta gelişen major patolojik değişiklik renal papiller nekrozdur. Bunun da sebebi medullayıda içeren enfarktüs ve trombozistir. Tubuler atrofi, interstisyel fibrozis, glomeruler sklerozis ve mononükleer hücreli infiltrasyonlar nekrotik papilla üzerine kronik interstisyel nefritin sekonder kortikal değişiklikleridir (34).

Sonuç olarak, NSAİ ilaçlar akut ve kronik ağrı ile inflamasyonda sıklıkla kullanılırlar. Glomerüler ve tubuler fonksiyonlar üzerine önemli etkileri olan prostaglandinlerin sentezini inhibe ederek hiperkalemi, hiponatremi, ödem, hipertansiyon, akut böbrek hasarı, akut interstisyel nefrit ve analjezik nefropatisi gibi önemli komplikasyonlara yol açarlar.

KAYNAKLAR

1. Bonvalet JP, Pradelles P, Farman N et al. Segmental synthesis and actions of prostaglandins along the nephron. Am J Physiol 1987; 253 (3 Pt 2): F377.

2. Farman N, Pradelles P, Bonvalet JP et al. PGE2, PGF2 alpha, 6-keto-PGF1 alpha, and TxB2 synthesis along the rabbit nephron. *Am J Physiol* 1987; 252 (4 Pt 2):F53.
3. DeWitt DL, Meade EA, Smith WL et al. PGH synthase isoenzyme selectivity: the potential for safer nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Med* 1993; 95 (2A): 40S-44S.
4. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998;12(12):1063-1073.
5. Morham SG, Langenbach R, Loftin CD, et al. Prostaglandin synthase 2 gene disruption causes severe renal pathology in the mouse. *Cell* 1995; 83(3):473-82.
6. Breyer MD, Jacobson HR, Breyer RM et al. Functional and molecular aspects of renal prostaglandin receptors. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7(1): 8-17.
7. Scharschmidt LA, Dunn MJ. Prostaglandin synthesis by rat glomerular mesangial cells in culture. Effects of angiotensin II and arginine vasopressin. *J Clin Invest* 1983;71(6): 1756-64.
8. Chou SY, Dahhan A, Porush JG et al. Renal actions of endothelin: interaction with prostacyclin. *Am J Physiol* 1990; 259 (4 Pt 2): F645-52.
9. Schor N, Ichikawa I, Brenner BM et al. Glomerular adaptations to chronic dietary salt restriction or excess. *Am J Physiol* 1980; 238(5): F428-36.
10. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153 (4): 477-84.
11. Dzau VJ. Renal and circulatory mechanisms in congestive heart failure. *Kidney Int* 1987;31(6):1402-15.
12. 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.
13. Ruilope LM, Garcia Robles R, Paya C, et al. Effects of long-term treatment with indomethacin on renal function. *Hypertension* 1986; 8(8): 677-84.
14. 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(8): 568-76.
15. Zimran A, Dramer M, Plaskin M, Hershko. Incidence of hyperkalaemia induced by indomethacin in a hospital population. *Br Med J* 1985; 291(6488): 107-8.
16. 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 (2 Pt 2): F318-25.
17. Kramer HJ, Glänzer K, Düsing R. Role of prostaglandins in the regulation of renal water excretion. *Kidney Int* 1981; 19(6): 851-9.
18. Ling BN, Kokko KE, Eaton DC et al. 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(4): 1328-34.
19. Zeidel ML, Brady HR, Kone BC, et al. Endothelin, a peptide inhibitor of Na⁽⁺⁾-K⁽⁺⁾-ATPase in intact renaltubular epithelial cells. *Am J Physiol* 1989; 257(6 Pt 1): C1101-7.
20. Brater DC. Analysis of the effect of indomethacin on the response to furosemide in man: Effect of dose of furosemide. *J Pharmacol Exp Therap* 1979; 210(3): 386-90.
21. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999; 282(20): 1929-33.
22. Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Camps J, et al. Evidence that renal prostaglandins are involved in renal water metabolism in cirrhosis. *Kidney Int* 1984; 26(1): 72-80.
23. Mettauer B, Rouleau JL, Bichet D, et al. Sodium and water excretion abnormalities in congestive heart failure. Determinant factors and clinical implications. *Ann Intern Med* 1986; 105(2):161-7.
24. Walker RM, Brown RS, Stoff JS et al. Role of renal prostaglandins during antidiuresis and water diuresis in man. *Kidney Int* 1982; 21(2): 365-70.
25. Campbell WB , Gomez-Sanchez CE, Adams BV, Schmitz JM , Itskovitz HD. Attenuation of angiotensin II- and III-induced aldosterone release by prostaglandin synthesis inhibitors. *J Clin Invest* 1979; 64(6): 1552-7.
26. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1984; 310(9): 563-72.
27. White WB. Cardiovascular effects of the cyclooxygenase inhibitors. *Hypertension* 2007; 49(3):408-18.
28. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(3):531-9.
29. Clive DM, Stoff JS et al. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1984; 310 (9): 563-72.
30. Perazella MA. Renal vulnerability to drug toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(7): 1275-83.
31. Rossert JA, Fischer EA. Acute interstitial nephritis. In: *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2, Johnson RJ, Feehally J. (Eds), Philadelphia: Mosby Elsevier Limited, 2003; Vol 1:769.
32. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1984; 310 (9): 563-72.
33. Kleinknecht D. Interstitial nephritis, the nephrotic syndrome, and chronic renal failure secondary to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin Nephrol* 1995;15(3):228-35.
34. Nangaku M, Fujita T. Chronic Interstitial Nephritis. Chapter 59. In: *Comprehensive Clinical Nephrology*, Johnson RJ, Floege J, Feehally J (Eds), Philadelphia: Elsevier Limited, 2007;703-16.