

## SULINDAK'IN RENAL FONKSİYON ÜZERİNDEKİ FARKLI ETKİNLİĞİ The differential effect of sulindac on renal function

Gönen DENİZ<sup>1</sup>, Şahan SAYGI<sup>2</sup>

**Özet:** Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) yaygın olarak reçeteye yazılan ilaç gruplarından biridir ve özellikle renal yetmezlikli hastalarda renal fonksiyonu kötüleştirirdikleri iyi bilinir. Bu etki bunların renal prostanooidlerin sentezini inhibe etmelerine dayandırılmaktadır. Renal prostanooidler volüm azalması veya hipoperfüzyonlu hastalarda renal kan akımı ve glomerüler filtrasyonun idamesinde önemli rol oynarlar. Genel olarak bütün prostanooid inhibitörlerinin renal toksisite potansiyeli taşıdıkları kabul edilir. Klinik çalışmalar, hepsinde değilse de çoğunda göstermektedir ki, mutad dozlarda oral olarak uygulanan sulindak (bir NSAİİ) renal yetmezlikli hastalarda diğer NSAİİ'lerden daha az zararlı etkiye sahiptir. Sulindak'ın bu etkisinin mekanizması onun redoks tabiatı ve özel metabolizmasına dayanır. Sulindak bir ön ilaç (sulfoksid) olup karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından aktif sülfür ve inaktif sulfon metabolitlerine metabolize olur. Aktif sülfür formu böbrekte karma fonksiyonlu oksidazlar tarafından inaktive edilebilirler. Bu nedenle sulindak renal prostanooidlerin sentezini diğer siklooksijenaz inhibitörlerinden daha az derecede inhibe eder gözükmektedir. Ancak sulindakın bu yönde diğer NSAİİ'lerden daha emniyetli olup olamayacağı henüz açık değildir.

**Anahtar Kelimeler:** Siklooksijenaz, Sulindak

**Abstract:** Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) are one of the most commonly prescribed groups of drugs and are well known to deteriorate renal function especially in patients with renal failure. This effect has been attributed to inhibition of renal prostanooid synthesis by NSAIDs. Renal prostanooids play a major role in maintaining renal blood flow and glomerular filtration rate in patients with renal disease, volume depletion, or hypoperfusion. Generally it is assumed that all prostanooid inhibitors possess potential renal toxicity. Most but not all clinical studies showed that sulindac (a NSAID) administered orally in conventional doses had less deleterious effects than other NSAIDs in patient with renal failure. The mechanism of this effect is based on the redox nature and special metabolic pathway of sulindac. It is a prodrug (sulfoxide) metabolized to its active sulfide and inactive sulfon metabolites in the liver by microsomal enzymes. Active sulfide form can be inactivated by mixed-function oxidases in the kidney. Therefore sulindac appears to inhibit the synthesis of renal prostanooids to a lesser degree than other cyclooxygenase inhibitors. However it is not yet clear whether sulindac will be safer in this respect than other NSAIDs.

**Key Words:** Cyclooxygenase, Sulindac

Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) sıklıkla reçeteye yazılan ve reçete dışı kullanımı da

yüksek olan bir ilaç grubudur. NSAİİ'nin yaş, hastalık, doz ve süre dikkate alınmadan rastgele kullanımı kişilerde önemli yan etkilere sebep olmaktadır. Bunlardan nefrotoksik ve hepatotoksik etkileri ile gastrointestinal kanal ve kemik iliği üzerindeki etkileri dikkatle takip edilmesi gereken önemli yan etkileridir (1-4).

Gülhane Askeri Tıp Akademisi 06018 ANKARA  
Farmakoloji, Doç.Dr.<sup>1</sup>, Toksikoloji, Doç.Dr.<sup>2</sup>.

Geliş tarihi: 28 Temmuz 1997

NSAİİ'lerin genel olarak renal toksisite potansiyeline sahip oldukları ve bu etkilerinin renal prostanooidlerin sentezini inhibe etmeleriyle ilgili olduğu kabul edilmektedir (4,5,6,7). Renal prostanooidler bazı fizyopatolojik durumlarda renal fonksiyonun hemodinamik olarak sürdürülmesinde önemli rol oynayan endojen maddeler olup membran fosfolipitlerinden oluşan arasıdonik asitten siklooksijenaz enzim etkisiyle sentezlenirler. NSAİİ'lar ise birer siklooksijenaz enzim inhibitörleri olup prostanooidlerin sentezini inhibe edici özelliğe sahiptir (3,8).

NSAİİ'larla tedavide görülen en ciddi problem akut renal yetmezliktir. Böbrekler esasen ilaç toksisitesine vücudun diğer organlarına göre çok daha hassas organlardır. Yüksek kan akımına maruz kalması, geniş bir endotel yüzey alanına sahip olması, vücut sıvılarındaki konsantrasyonlarını kontrol etme yeteneğinin ve metabolik aktivitesinin olması böbreklerin çok kolay etkilenebileceğinin delilleridir.

Nefrotoksisite, ilaç toksisitesinin %7'sini kapsar. İngiltere'de ilaç kaynaklı akut renal yetmezliğin geçen üç yıl içinde çok arttığı ve bu artışın özellikle yaşlı hastalarda NSAİİ ilaç kullanımına bağlı olduğu saptanmıştır. Fransa'da %18,4 sıklık gösteren akut renal yetmezlik olgularının %37'sinin NSAİİ ilaç kullanımına bağlı olduğu görülmüştür (9). Bu ilaçlar normal kişilerde renal fonksiyonu pek bozamaz, ancak tuz diyeti uygulananlar ile kardiyak yetmezlikli veya sirozlu hastalarda ciddi yan etkiler oluşturabilirler (2). Özellikle romatoid artritli, yaşlı ve renal yetmezlikli hastalar bu grup ilaçların nefrotoksik etkilerine karşı aşırı duyarlıdır. NSAİİ'ların böbrek üzerinde oluşturdukları toksik etkilerin ciddiliği nedeniyle uzun süredir renal siklooksijenaz enzim inhibitör etkisi en az olan NSAİİ türlerinin geliştirilmesine çalışılmıştır. Son zamanlarda indometasine benzer yapı ve terapötik profile sahip bir ilaç olan sulindak, renal siklooksijenaz enzim inhibitör etkisinin çok az olmasının görülmesiyle birlikte renal toksisite açısından emniyetli bir ilaç olarak kabul edilmeye başlanmıştır (2,6,10).

#### **Eikozanoidler (Araşidonik asit metabolitleri):**

Eikozanoidler yirmi karbonlu yağ asitlerinden türeyen ve güçlü biyolojik etkinlikleri olan endojen maddelerdir. Eikozanoidlerin sentezinde kullanılan yağ asitlerinin kaynağı hücre membranındaki fosfolipitler olup bunlar fosfolipaz A2 enzim etkisiyle arasıdonik asit ve diğer yağ asitlerine dönüşür, bu asitler siklooksijenaz enzim etkisiyle siklik endoperoksitlere, lipoksijenaz enzim etkisiyle lipit peroksitlere dönüşürler. Bu iki son üründen de farklı enzimler etkisiyle aşağıdaki farklı etkin maddeler oluşur (11) ;

#### **1. Siklooksijenaz ürünleri (prostanooidler)**

a-Prostaglandinler (PG): PGD2, PGE, PGF2, hemen hemen bütün dokularda sentezlenir.

b-Prostasiklinler : Prostaglandinlerin aksine bütün hücrelerde değil esas olarak damar endotel ve düz kas hücrelerinde sentezlenirler. Vücuttaki ana prostasiklin PGI2 dir.

c-Tromboksanlar (TX): Çoğunlukla trombositlerde sentez edilmeleri ile prostaglandinlerden ayrılırlar. Bütün damar yataklarında güçlü vazokonstriksiyon etkiye sahiptirler (Örneğin, tromboksan A2).

#### **2. Lipoksijenaz ürünleri.**

Bu maddelerin lokositler, mast hücreleri ve trombositler gibi kısıtlı sayıda hücre türü tarafından oluşturuldukları gösterilmiştir.

Genel olarak antiinflamatuvar analjezik ilaçların hemen hepsi siklooksijenaz enzim inhibitörü olarak tanımlanırlar.

#### **Renal prostanooidler:**

Renal prostanooid sentezi hem kortekste hem de medullada cereyan eder. Renal bölgede değişen miktarlarda PGE2, PGD2, , PGF2, ve TxA2 sentezlenir. Majör kortikal prostanooid PGI2 olup renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı üzerinde önemli fizyolojik etkiye sahip vazodilatör etkili bir maddedir. Majör metaboliti 6 - keto - PGF1 olup,daha ileri majör metaboliti ise 2,3 dinor 6 - keto-PGF1 dir. Majör meduller prostaglandin ise PGE2 dir (3,7,11).

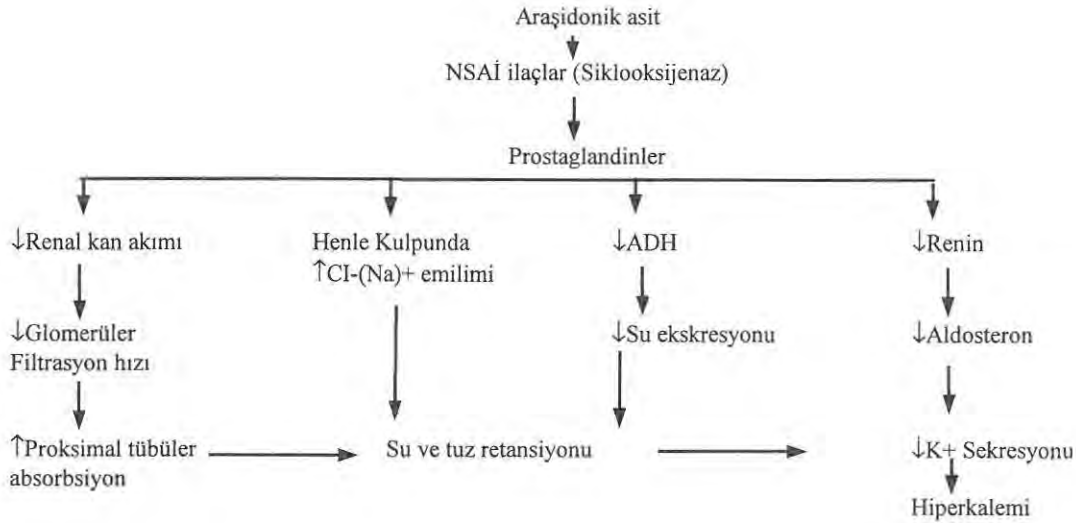
Siklooksijenaz aktivitesi ve bu aktivitenin

oluşturduğu ürünler böbreğin tamamına üniform bir şekilde dağılmamıştır (Tablo I). Çünkü siklooksijenazlar böbrekte farklı lokalizasyonlar gösterir. Prostanoid sentezinin renal seviyede farklı bölümlerde oluşma kavramı çeşitli NSAİİ'lerin çok yönlü renal etkilerini incelemek ve açıklamak açısından önem taşır (3). Kortekste sentez edilen

prostanoidler kortikal fonksiyonu, medullada sentez edilenler ise medüller fonksiyonu regüle ederler. Çünkü medulla ve korteks arasında vasküler ilişki eksikliği vardır (12). PGI<sub>2</sub>, damardan zengin olan kortekste medulladan daha fazla bulunur. Kortekste, arter ve arterioller glomerüller prostanoid sentezinin en fazla yapıldığı sahalardır (11).

**Tablo I.** Prostanoidlerin böbrekte dağılımı ve etkileri

Alan	Prostanoidler	Etkisi
Damarlar	PGI <sub>2</sub>	Vazodilatasyon
Glomerüller	PGI <sub>2</sub> TxA <sub>2</sub>	GFH'nı sürdürür " düzeltir
Tübüller	PGI <sub>2</sub> PGE <sub>2</sub>	Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> itrahını artırır
Toplayıcı kanallar	PGE <sub>2</sub> PGF <sub>2</sub>	NaCl ve H <sub>2</sub> O itrahını artırır
İnterstisyel doku	PGE <sub>2</sub>	Vazodilatasyon, Natriürez, Diürez



**Şekil I.** Siklooksijenazın NSAİİ'lara bağlı inhibisyonu sonucu, renal fonksiyonlarda görülen değişiklikler

PGI2, PGE2, ve PGD2 vazodilatör etkili olup renal kan akımını artırır. Özellikle PGI2 nin glomerüler filtrasyon hızının idamesinde rolü büyüktür, aynı zamanda böbreklerde renin salgılanmasını stimüle eden esas prostanoid olduğu iddiası yaygındır. PGI2, PGE2, ve PGD2 daha düşük derecede olmak üzere PGF2 tübüllerde Na<sup>+</sup> ve Cl<sup>-</sup> reabsorbsiyonunu inhibe ederek tuz itrahını artırır (11). Esasen prostanoidlerin glomerüler filtrasyon üzerindeki etkileri karmaşıktır, çünkü bunlar renin salınımını da artırdıklarından dolayı anjiyotensin II oluşumunun artmasına neden olabilirler. Halbuki bu ikisinin glomerüler filtrasyon hızı üzerindeki etkileri zıttır. Ancak genel olarak NSAİİ'lar renal kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını azaltıcı etki gösterirler. Anjiyotensin II, noradrenalin ve sempatik sistem stimülasyonu vasküler tonusu artırır, ancak bu oluşan vazokonstriktör etki ile vazodilatör prostanoidler arasında negatif feedback mekanizma mevcut olup vazokonstriktörlerin artışına prostanoid sentez artışına cevap verilmektedir.

Renal ve sistemik vasküler dilatasyonun, glomerüler filtrasyon hızının, renal kan akımının su ve elektrolit dengesinin, adrenerjik transmisyonunun ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin normal modülasyon ve idamesinde prostanoidlerin büyük önem taşıdığı bir gerçektir (13).

Fizyolojik şartlarda renal vazodilatör prostanoid sisteminin klinik yönden aktif olmadığı farzedilmektedir. Ancak konjestif kalp yetmezliği, kanama şoku, endotoksin şoku, hipovolemi, karaciğer sirozu, nefrotik sendrom durumlarında ve özellikle düşük sodyum diyeti veya diüretik tedavisi altındaki hastalarda bu sistemin klinik önemi ortaya çıkmaktadır. Bu gibi durumlarda sempatik sistem ve renin-anjiyotensin sistem aktivitesinin arttığı gözlenir (8,14). Bu aktivite artışına paralel olarak dolaşan kanda düzeyi artan vazokonstriktör maddelere karşı renal kan akımını normal düzeyde tutmak ve kompanse etmek için vazodilatör etkili renal prostanoidlerin sentezi artar (15). Bu gibi kimselerde NSAİİ'ların kullanılması halinde prostanoid sentezi azalır ve dekompanseasyon neticesi böbrek yetmezliği oluşabilir. O halde renal

fonksiyonun sürdürülmesi için renal siklooksijenaz aktivitesi, dolayısıyla renal prostanoid sentezine ihtiyaç vardır (11). Normal bireylerde NSAİİ'lara bağlı renal toksisite sıklığı klinik olarak pek fazla olmamakla birlikte bazı hasta grupları, örneğin diüretik kullanan yaşlı hastalar, potansiyel risk taşırlar (16-17). Çünkü bu hastalarda yaşa bağlı glomerüler filtrasyon hızının azaldığı (9), ayrıca aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklı yaşlılarda mikrovasküler bozuklukların gelişebileceği ve buna bağlı olarak damar çeperinin prostasiklin üretme kapasitesinin azalacağı, Na<sup>+</sup> azalmasıyla birlikte renin-anjiyotensin sisteminin aktive olacağı varsayılır. Renal kan akımının ve glomerüler filtrasyon hızının idamesinde önemli rolü olan renal prostanoidlerin sentezini inhibe eden bir ilacın (bir NSAİİ) kullanılması halinde kompensatuvar mekanizmalar bozulur, renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı azalmasına bağlı olarak diüretiklerin natriüretik etkileri azalır. Yaşlı hastalarda NSAİİ'a bağlı renal fonksiyon azalması reversibl olup ilaç kesilmesini takiben bir hafta içinde geriye dönüş olur. Aksi halde renal kan akımı normalin altına düşebilir, bu durumda da azotemi, oligüri ve akut tübüler nekroz gelişebilir.

Bu ilaçlar su ve elektrolit dengesini bozarak su ve Na<sup>+</sup> birikimi ile birlikte ödeme sebebiyet verirler, bu durum renal yetmezlikli kişilerde daha belirgin ortaya çıkar. Glomerüler nefritli kişilerde üriner 6-keto PGFI (prostasiklin itrah ürünü) itrahının azalması bu kişilerde prostasiklin itrahının azaldığını ifade eder. Bunlara ibuprofen verildiğinde serum kreatininde artış ve renal kreatinin itrahında azalma görülmektedir. İşte bu nedenlerle analjezik olarak ekstrarenal dokularda siklooksijenazı inhibe edebilen, ancak intrarenal siklooksijenazı etkilemeyen bir ilaca daima ihtiyaç duyulmuştur. Ancak genel bir kanı olarak hemen hemen bütün prostanoid inhibitörlerinin az da olsa renal toksisite potansiyeline sahip oldukları görüşü yaygındır (18-20).

#### **Sulindak:**

NSAİİ içeren reçetelerin %10'unda bulunduğu ifade edilen Sulindak (4) bir NSAİİ olup, yapıcı



indometasine benzer. Diğerlerinden farklılığı bir indol türevi değil inden türevi olmasıdır. Yapısında bir (SO-) grubu taşıması nedeniyle ilaç olarak kullanılan bu tabii şekli "sulindak sülfoksit" diye adlandırılır ve bu şekli biyolojik olarak inaktiftir (21,22,23).

Sulindak, bir ön ilaç olan sulindak sulfoksit şeklinde oral alımını takiben mide ve ince barsağın üst bölümünden hızlı bir şekilde absorbe edilir. Özellikle hepatik ve muhtemelen renal hücrelerde redüksiyona uğrayarak, sulindak sülfür metabolitine dönüşür. Bu dönüşüm reversibl olup sülfür şekli tekrar sülfokside dönüşebilir (18,19,24,25). Sulindak sulfoksit yine aynı bölgelerde oksidasyona uğrayarak sülfon metabolitine değişir, ancak bu olay irreversibldir. Ön ilaç ve metabolitleri arasındaki bu biyotransformasyona aracılık eden enzim sistemleri, metabolik dönüşüm için önemli bölgeler olan karaciğer ve böbrek hücrelerinde yaygın dağılım gösterir. Bu mevkilerde görev alan enzimler sırasıyla karaciğer mikrozomal enzimleri ve böbrek karma fonksiyonlu oksidatif enzimlerdir. Sulfoksit şeklinin sülfüre dönüşümünde mikrozomal enzimler yanında, "thioedoxin dependent sulfoxide reductase" in katalizör etkisi mevcuttur (26). Sulindak'ın bu üç formu vücutta bir denge halinde bulunurlar. Sadece sulindak sülfür aktif olup, sulfoksit ve sulfon metaboliti inaktiftir, yani sadece sülfür şekli prostanoid sentezini inhibe edici etkiye sahiptir. Sulindak'ın renal siklooksijenazı pek fazla etkilememesi, yani prostanoidlerin renal sentezini bozmaması aktif sülfür türevinin böbrekte karma fonksiyonlu oksidatif enzimler tarafından inaktif sulfoksit ve sulfon formlarına okside edilmesine bağlanmaktadır. Gerçekte renal siklooksijenaz bu ilacın etkin şekli olan sulindak sülfüre diğer ilaçlara karşı olduğundan daha az duyarlı değildir (17,22,27).

Siklooksijenaz inhibitör etkisi yönünden sulindaktan 500 defa daha kuvvetli olan aktif sülfür metabolitinin özellikle renal seviyede inaktivasyonu nedeniyle, sulindak'ın siklooksijenaz aktivitesini inhibe edici etkisinin renal seviyede çok az olmasının doğal olduğu ifade edilmektedir (12).

Oral alımı takiben %90'ı absorbe edilir, bir saat sonra plazma pik konsantrasyonuna erişir, iki saat içinde ise sülfür metaboliti gözükür (28). Bilinen bu üç form, türlere göre değişen ancak orantılı konsantrasyonlarda olmak üzere plazmada tespit edilir (26). Aktif sülfür formunun plazma proteinlerine bağlanma affinitesi diğerlerine göre çok yüksektir (21,29). Ayrıca bu üç form renal dokuda bulunmakla beraber, sülfür formu venaya veya üriner akıntıya geçmeden önce inaktivasyona uğramaktadır (28). Kullanılan sulindakın yaklaşık %50'si sulindak sülfoksit ve onun sülfon metabolitinin glukuronid konjugatları halinde böbreklerden itrah edilir, aktif sülfür metabolitinin renal itrahi ihmal edilir denecektir, %25'i de sülfür ve sülfon metaboliti halinde feçeste gözükür (21). Diğer NSAİİ'ların aksine sulindak tedavisinden sonra idrarda sulindakın aktif metabolitine raslanmaz. Halbuki diğer NSAİİ'ların hem kendisi hem de metabolitleri idrarda gözükür. Sulindakın major itrah formu sulfon şeklindedir. Miller ve ark. (26) tavşan ve fare böbreklerine radyoaktif sulindak sülfoksit ve sulindak sülfür perfüze etmişler, idrar ve perfüzatta inaktif formlar çok yüksek seviyede tespit edilmiş (sülfoksit ve sülfon), ancak sulindak sülfüre ise hemen hemen raslanmamıştır (29). Sulindakın renal prostanoid sentezini pek fazla bozmaması veya aktif sülfür formunun idrara ancak ihmal edilir miktarlarda geçebilmesi, böbreklerdeki dikkat çekici sülfür metabolizması yanında, muhtemelen bu aktif metabolitinin plazma proteinlerine kuvvetle bağlanması nedeniyle aktivite gösterememesine de bağlanmaktadır (23). Sulindak esasen prostanoid sentez inhibitörlerinin bütün yan etkilerine sahiptir. Bununla beraber aktif metabolitinin renal itrahinin az olmasına bağlı olarak bu etkileri daha değişik ve daha az olmaktadır (21). Sulindak renal ve ekstrarenal siklooksijenaz aktivitesini inhibe etme açısından diğer NSAİİ'lerden farklı görünmekle beraber, bu etkisinin relatif olduğu kabul edilmektedir. Sulindak selektif bir siklooksijenaz inhibitörü NSAİİ olarak, bu etkisini sadece ekstrarenal seviyede belirgin olarak gösteriyor, ancak intrarenal seviyede etkin şekli sülfür formunun inaktivasyonu nedeniyle bu mevkideki siklooksijenazlara fazla etkili olamıyor (30,31,32,33).

Çalışmaların büyük bir kısmı özellikle mutad dozlarda oral kullanılan sulindakın renal fonksiyon üzerinde önemli bir yan etkisinin olmadığını vurgulamaktadır (17,34). Ciabattone ve ark. (30) tarafından kronik glomerüler hastalığı olan 25 kadında yedi gün sulindak, yedi gün ibuprofen tedavisi uygulanmış, ibuprofen glomerüler filtrasyon hızı ve renal kan akımında azalma yaparken, sulindak renal fonksiyon üzerinde ve prostanoid itrahında anlamlı bir etki göstermemiştir. Bir diğer çalışmada 400mg/gün dozlarında kullanılan sulindakın prostanoid itrahını suprese ettiği ve sodyum retansiyonuna sebep olduğu belirtilirken, bu tür etkinin minimal seviyede olduğu ifade edilmiştir (18).

Aspirin bir nonselektif siklooksijenaz inhibitörü olarak renal prostanoidlerin sentezini belirgin şekilde inhibe etmektedir. Bunların sentez ve itrahının şiddetle artmasıyla karakterize olan Bartter's sendromunda sulindakın NSAİİ'lar arasında tercih edilen tek ilaç oluşu, sulindakın renal seviyede prostanoid sentez inhibitör etkisinin pek fazla olmadığını düşündüren bir başka kanıt olabilir (35). Sulindak dışındaki NSAİİ'ların antiinflatuvar dozlarda kullanıldığında renal prostanoid sentezini %50 ye varan oranlarda azalttığı ifade edilmektedir (12).

## SONUÇ

Kronik glomerulonefrit, sistemik lupus eritematoz, konjestif kalp yetmezliği, nefrotik sendrom ve asitli hepatik sirozu bulunan hastalarda böbrek fonksiyonunun idamesi için renal prostanoidlerin kritik bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle prostanoid sentez inhibitör etkisine sahip NSAİİ'ların bu tür hastalarda dikkatle kullanılması zorunludur. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki sulindak diğer NSAİİ'ların aksine özellikle renal prostanoidlerin sentezini pek etkilemiyor, kronik glomerulonefritli ve lupus eritematosuslu hastalarda renal fonksiyonu bozmuyor, ancak asitli sirozlu hastalarda bu ilaçların kullanılması renal fonksiyonu negatif yönde etkiliyor (6,16,29). Eikozanoidler ve metabolitlerinin seviye ölçümlerinin zorluğuna ve

bütün çalışmaların aynı fikirde olmamasına rağmen (5,17), çalışmaların çoğu sulindakın renal vazodilatör prostanoidlerin sentezini pek inhibe etmediğini göstermektedir (7,8,29). Bununla birlikte özellikle renin, noradrenalin ve ADH seviyesi yüksek asitli hepatik sirozu bulunan hastalarda sulindak, tavsiye edilen dozlarda (400mg/gün) renal prostanoid sentezini inhibe etmektedir (6).

Esasen sulindak'ın renal siklooksijenaz üzerindeki inhibitör etkisi diğer non-steroid antiinflatuvar ilaçlardan farklı değildir, renal siklooksijenaz enzimi diğerlerine olduğu gibi sulindakta da duyarlıdır. Ancak aktif formu olan sülfür türevinin böbrekte karma fonksiyonlu oksidazlar tarafından inaktivasyonu nedeniyle sulindak renal prostanoid sentezini pek inhibe edemiyor. Bu bakımdan sulindakın renal seviyedeki bu farklı etkinliğinin relatif olduğu görülmektedir.

Sulindakın renal prostanoidler üzerinde negatif bir etkisinin varlığı ve yokluğu ile ilgili bazı uyumsuz gözlemlerin sebebi çeşitli hastalık durumlarında sulindakın farklı farmakokinetik özellik göstermesine bağlanmaktadır (27). Bu nedenle sulindakın bu durumlarda yeterli dozlarda kullanılması halinde gerçekten renal prostanoid sentezi ve böbrek fonksiyonu üzerindeki negatif etkisinin olup olmadığına dair, özellikle farmakokinetiği düzeyinde, daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu vurgulamak gerekir.

## KAYNAKLAR

1. Miller LG, Prichard JG. Current issues in NSAID therapy. *Primary Care* 1990;17: 589-601.
2. Murray MD, Brater DC. Renal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1993; 33: 435-65.
3. Stillman MT, Shlesinger PA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug nephrotoxicity. *Arch Intern Med* 1990; 150: 266-270.
4. Tarazi EM, Harter JG, Zimmerman HJ, Ishak GK, Eaton RA. Sulindac-associated hepatic

- injury. *Gastroenterology* 1993; 104: 569-574.
5. Minuz P, Barrow SE, Cockcroft JR, Ritter JM. Effects of NSAIDs on prostacyclin and thromboxane biosynthesis in patients with mild essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 519-526.
  6. Quintero E, Gines P, Arroyo V, Rimola A, Camps J. Sulindac reduces the urinary excretion of prostaglandins and impairs renal function in cirrhosis with ascites. *Nephron* 1986; 42: 298-303.
  7. Sahloul MZ, Kiek R, Icanovich P, Mujais K. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and antihypertensives. *Nephron* 1990; 56: 345-352.
  8. Sedor JR. Effects of sulindac and indomethacin on renal prostaglandin synthesis. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36: 85-91.
  9. Robinson DC, Millares M. Acute and Chronic Renal Diseases. In: Eric Herfindal (ed), *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 5th Ed. Williams and Wilkins, New York 1992, pp 347-371.
  10. Ahern MS, Wetheral M, Leslie A, James RH. A comparison of ketoprofen SR and Sulindac in the elderly with rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pract* 1992; 46: 229-233.
  11. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi yönünden Tıbbi farmakoloji 3. cilt. 6. baskı, Feryal Matb. Ankara 1993, pp 2987-3008
  12. Pope JE, Anderson JA, Felson DT. A metaanalysis of the effects of NSAIDs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1983; 153: 477-484.
  13. Oates JA. Antagonism of antihypertensive drug therapy by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Hypertension* 1988; 2: 4-6.
  14. Ciabattoni G, Cinotti GA. Effects of sulindac and ibuprofen in patients with chronic glomerular disease. *New Engl J Med* 1984; 310: 279-283.
  15. Roberts DG, Gerber jG, Nies AJ. Comparative effects of sulindac and indomethacin in humans. *Clin Res* 1984; 32: 72.
  16. Adams DH, Howie AJ, Michael J, McConkey B, Bacon PA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and renal failure. *Lancet* 1986; 1: 57-60.
  17. Blackshear JL, Dawidman M, Stillman MT. Identification of risk for renal insufficiency from NSAIDs. *Arch Intern Med* 1983; 143: 1130-1134.
  18. Houston JC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives. *Am J Med* 1991; 17: 42-47.
  19. Oates JA, Fitzgerald GA, Branch RA, Jackson EK, Knapp HR, Roberts JL. Clinical implications of prostaglandin and thromboxane A2 formation. *N Engl J Med* 1984; 310: 563-572.
  20. Kimberly RP, Bowden RE, Keiser HR, Plotz PH. Reduction of renal function by newer nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1987; 64: 804-807.
  21. James BL, Shigehiro K. Inflammation and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. In: Smith CM, Reynard AM (eds), *Textbook of Pharmacology*. W B Saunders Company, New York 1992, pp 417-418.
  22. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 2. Cilt, 7. Baskı, Feryal matbaası, Ankara 1995, pp 1990-1991.
  23. Shen TY. Discovery and characterization of sulindac and its metabolites. Raven Press, New York 1976, pp 1-8.
  24. Barreiro EJ, Lima ME. The synthesis and anti-inflammatory properties of a new sulindac analogues synthesized from naturel safrole. *J Pharm Sci* 1992; 81: 1219-1222.
  25. Weinblatt MT. Drug interactions with NSAID's. *Scand. J Rheumatology* 1989; 93: 7-10.
  26. Miller MJS, Bednar MM, Mc Giff JC. Renal metabolism of sulindac: Functional Implications. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 231:449-456.
  27. Skinner MH, Mutterperl R, Zeitz HS. Sulindac inhibits bumetanide-induced sodium and water excretion. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 542-546.
  28. Insel PA. Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents. In: Goodman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds), *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th Ed. Pergamon press, New York 1990, pp 638-681.

29. Laffi G, Daskalopoulos G, Kronborg I, Hsueh W, Gentilini P. Effects of sulindac and ibuprofen in patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1986; 90: 1982-1987.
30. Ciabattoni G, Boss A, Patrignani P, Catella F, Patrono C. Dose-dependent inhibition of extra-renal prostacyclin production by sulindac in man. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 41: 380-383.
31. Bertani T, Benigni A, Cuttillo F, Rocchi G, Morelli C. Effect of aspirin and sulindac in rabbit nephrotoxic nephritis. *J Lab Clin Med* 1986; 107: 261-268.
32. Ciabattoni G, Pugliese F, Cinotti GA, Patrono C. Renal effects of anti-inflammatory drugs. *Eur J Rheumatol* 1980; 3: 210-221.
33. Mystry CD, Lote CJ, Gokal R, Currie WJC, Mallick NP. Effects of sulindac on renal function and prostaglandin synthesis in patients with moderate chronic renal insufficiency. *Clinical Science* 1986; 70: 501-505.
34. Swainson CP, Griffiths P. Acute and chronic effect of sulindac on renal function in chronic renal disease. *Pharmacol Ther* 1985; 37: 298-300.
35. Brater CD, Anderson S, Baird B, Campbell W. Effects of ibuprofen, naproxen, and sulindac on prostaglandins in men. *Kidney Int* 27; 1985: 66-73.