

DICLOFENAC SODIUM VE HYOSCINE N. BUTYLBROMIDE'NİN İZOLE İNSAN URETERAL DÜZ KASLARINDAKİ ETKİLERİ

EFFECTS OF DICLOFENAC SODIUM AND HYOSCINE N.BUTYLBROMIDE ON ISOLATED HUMAN URETRAL SMOOTH MUSCLE

SİVRİKAYA, A., KALYONCU, N., AYDIN, A., ÖZGÜR, G.K.

ÖZET

Bu çalışma izole insan üreter halkaları üzerinde gerçekleştirilmiştir. (40 mM) KCl ile dokularda hem spontan fazık kasılmalar hem de tonik kasılmalar oluşturuldu. Bir prostaglandin sentez inhibitörü, diklofenak sodyum (Voltaren) (10^{-8} - 10^{-4} M) ve bir parasemptik sistem antagonisti, hysin-N-butil bromid (Buskopan)(10^{-8} - 10^{-4} M) bu önceden kasılmış üreter segmentlerine uygulandı ve izometrik değişimler kaydedildi. Her iki ilacın gevşetici etkileri kıyaslandığında voltaren için ortalama gevşeme maksimum etkinin % 43.19 ± 9.15 , buskopan ise % 2.03 ± 0.41 olarak bulundu. Aradaki fark istatistiki yönden anlamlıdır ($p < 0.05$).

Bizim çalışma gösterdi ki; diklofenak sodyum renal kolik tedavisinde buskopandan çok daha etkin olabilir.

SUMMARY

The pain associated with ureteral obstruction is caused by a rise in intraluminal pressure above the obstruction which produces an increase in tension of the ureteral smooth muscle. A reduction in pressure will result in decreased tension and relief of pain.

In this study we used a prostaglandin synthesis inhibitor, diclofenac sodium (Voltaren) and antimuscarinic drug; hyoscine N-butylbromide (Buscopan) to decrease ureteral tension and compared their effects on isolated human ureteric smooth muscle. Mean relaxation obtained by diclofenac sodium and hyoscine N-butylbromide were respectively 43.19 % and 2.03 %.

Our study showed that diclofenac sodium may be more potent than hyoscine N-butylbromide in the treatment of renal colic.

GİRİŞ

Acil servislerde hekimlerin en sık karşılaştığı ürolojik problemlerin başında böbrek ve üreterlerden kaynaklanan kolik ağrıları gelmektedir. Genellikle taş hastalığında karşımıza çıkan kolik ağrıları akut obstrüktif bir patolojinin belirtisidir ve üreteral obstrüksiyon ile ilgili ağrı, obstrüksiyon bölgesinin üst kısmında intraluminal basınçta artma ile oluşturulur.

Herhangi bir etkenle oluşturulan basınçtaki azalma, pelvik ve üreteral duvar düz kas gerilimini azaltır ve ağrının ortadan kalkmasına neden olur.

Ağrının oluşmasında düz kas gerilimindeki artmanın rol oynadığı düşünüldüğünden araştırmalar üreterlerdeki kontraktıl mekanizmalar üzerinde yoğunlaşmıştır. Obstrüktif bölgede sentez edilip salınan prostaglandinler (PG) renal kan akımını artırmak suretiyle ve

antidiüretik hormonun etkisini önleyerek diürezis ve basıncı daha da yükseltir. Ayrıca peristaltik aktiviteyi de artırır. Prostaglandin sentez inhibitörleri düz kas gerilimini artıracak olan prostaglandin sentezini durdurarak ağrının giderilmesinde etkin olabilir.

Diğer taraftan antimuskarinik ilaçlarda muskarinik reseptör üzerinden olacak üreteral düz kas gerilimindeki artışı önleyebilir. Bu nedenle çalışmamızda geleneksel tedavide kullanılan antimuskarinik ilaçlardan hyosin N-bültibromid (Buskopan) ve son yıllarda kullanımı hızla artan prostaglandin sentez inhibitörlerinden diklofenak sodyum (Voltaren)'un izole insan üreter segmentleri üzerindeki etkileri araştırıldı ve etki potansiyelleri birbirleriyle kıyaslandı.

MATERYAL VE METOD

Çalışmalarımızda 8 böbrek tümörü, 3 non-fonksiyone böbrek, 2 üreteropelvik darlık, 2 veziköüreteral reflü, 1 komplet duplike üreter tanısı ile toplam 16 hastaya (9 erkek, 7 kadın) (4-65 yaşları arasında) yapılan operasyonlar sonucu çıkarılmış insan üreter segmentleri kullanıldı. Operasyonu takiben alınan üreter segmentleri soğutulmuş Krebs-Henseleit solüsyonu içerisine alınıp süratle Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarına ulaştırıldı. Çevre dokulardan temizlenip, aynı solüsyonla yıkanan dokular 2-4 mm'lik halkalar şeklinde dikkatle kesildiler. Her üreterden üç preparat hazırlandı ve çift cidarlı 20 ml'lik rezervuarlara yerleştirildi. Dokuların içinde bulundukları Krebs-Henseleit solüsyonu sürekli olarak % 95 O₂ ve % 5 CO₂ karışımı ile oksijene edildi. Krebs-Henseleit solüsyonu 119 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 1.5 mM MgSO₄, 1.2 mM H₂PO₄, 2.5 mM CaCl₂, 2.5 mM NaHCO₃ 11mM Glikoz içermektedir. Sistemin ısısı Nüve marka BM 101 model kontakt termometreli termostat ile sağlandı.

İlaç uygulamasına geçmeden önce dokuların stabilizasyonu için en az 45 dakika olmak üzere 1 gr'lık gerilim altında istirahat periyodu bırakıldı. Bu süre sonunda dokulara 40 mM KCl solüsyonu uygulanarak üreteral peristaltizm artırılıp tonik kasılmalar oluşturuldu. Kayıtlar güç transdüserleri aracılığıyla Nihon-Kohden marka 4 kanallı poligrafa yapıldı. 10⁻⁸-10⁻⁴M kümülatif kon-santrasyonlarda verilen diklofenak sodyum ve hyosin N-bültibromid'in oluşturduğu gevşemeler

kaydedildi. İstatistiksel analizler için student's t-testi kullanılmış ve anlamlılık 0.05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Test dokuları sisteme monte edildikten sonra 45-60 dakika süreyle yeni ortama uyum sağlamaya bırakıldı. Hiçbir uygulama yapılmamış (intakt) dokuların bazısında spontan ritmik kontraksiyonlar gözlemlenirken diğerleri istirahat geriliminde kaldılar. Spontan hareket gösteren dokulardaki ortalama dakika kontraksiyon sayısı 1.48±0.2 (n=12) olarak saptandı.

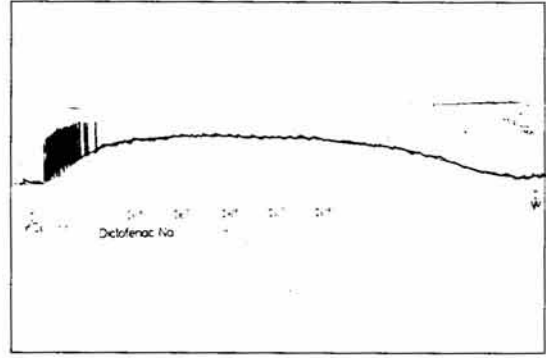
Tipik normal üreteral kontraksiyonlar istirahat geriliminden belirli bir seviyeye çok çabuk yükselip, aynı hızla gevşemeyle karakterize olarak görüldü. Bunun yanı sıra bazı test dokularından atipik ritmik kontraksiyonlar elde edildi. Atipik kontraksiyonlarda istirahat fazından başlayan süratli fırlatma fazını tam bir rölaksasyon izlemekte, prematüre kontraksiyonlarla seyreden rölaksasyon gerçekleşmektedir. Bazısında ise, kontraksiyon amplitüd ve frekanslarında belirgin bir düzensizlik görülmektedir. Deneysel spazmin ve uyarılmış ritmik kontraksiyonların oluşturulması için ön çalışmalarda PGF_{2α}, BaCl₂ ve KCl gibi maddeler kullanıldı. KCl ile alınan sonuçlar daha stabil olduğu için spazmojenik olarak bu maddelerin kullanılması uygun bulundu. PGF_{2α} ve BaCl₂ ile atipik yanıtlar alındı. Ayrıca bu maddelerle elde edilen kontraksiyonu takiben test edilen rölaksan ilacın etkisinden sonra dokular birkaç kez yıkanmasına karşın ve yeterli süre istirahate bırakılmasına rağmen, ikinci kez uygulanan bu kontraktıl ilaçlara yanıt alınamadı. Test dokularının stabilizasyonu sağlandıktan sonra 20 ml'lik organ banyolarına 40mM KCl ilave edildi. Üreterlerde 1260±63.44 (n=30) mg gücünde bir kontraksiyon oluştuktan başka ritmik hareketlerde de belirgin bir artış gerçekleşti. Hiçbir ilaç uygulanmamış dokulardaki (intakt) ortalama dakika kontraksiyon sayısı 1.48±0.2'den 4.86±0.38'e çıktı (P<0.001). Spontan kontraksiyonların görülmediği bazı intakt üreterlerde bile ritmik kontraksiyonlar oluştu. Bunlardan bazıları KCl uygulamasını takip eden ilk 5±0.5 dakikada kendiliğinden ortadan kalkarken diğerlerinde düz kaslarda rölaksasyon oluşturan test ilaçları diklofenak sodyum veya

hyosin N-butilbromid uygulandıktan sonra kayboldular.

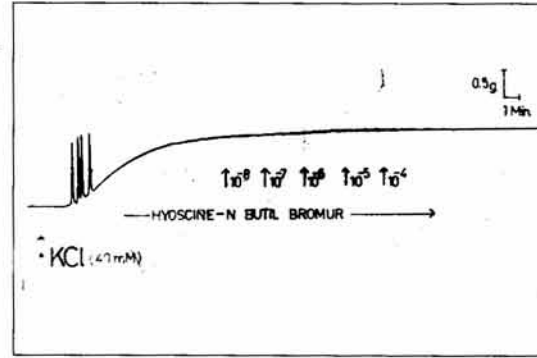
Diklofenak-Na ile elde edilen ortalama rölaksasyon maksimum etkinin % 43.19 olarak saptandı. KCl ile oluşturulan kontraksiyon en güçlü olarak bu ilaçla rölakse edildi (920 ± 206.8 mg). Ancak elde edilen değerler birbirine çok yakın değildi. Ortalamanın standart hatası da konuyu açıklamaktadır. Diklofenak-Na uyarılmış ritmik kontraksiyonları tümüyle inhibe ettikten sonra doku gevşemeden uzun süre kasılı kaldı. İlacın etkisiyle gevşeme ancak 20 ± 2 dakikada maksimum değere ulaştı (Resim 1).

Üreteral rölaksan ilaçlardan diklofenak-Na'nun etkisi hyosin N-butil bromid'in etkisiyle kıyaslandığında aradaki fark istatistiki yönden anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 1).

Hyosin N-Butil Bromid'in rölaksan etkinliği oldukça düşük saptandı. Maksimum etkinin ancak % 2.03'ü oranında bir rölaksasyon oluşturulmasına rağmen uyarılmış ritmik kontraksiyonlar inhibe etti ilacın etkisi altında ancak 43.41 ± 8.55 mg'lık bir gevşeme meydana geldi (Resim 2).



Şekil I: Diklofenak-Na (Voltaren) ile uyarılmış ritmik kontraksiyonlar



Şekil II: Hyosin-N-Butil Bromid (Buscopan) ile uyarılmış ritmik kontraksiyonlar

İlaç	Üreteral rölaksasyon mg $\pm$ SH	Maksimum rölaksasyon yüzdesi	N
Hyosin N-butil bromid	43.41 $\pm$ 8.55	*2.03 $\pm$ 0.41	12
Diklofenak Na	920 $\pm$ 206.8	*43.19 $\pm$ 9.15	12

Tablo 1 10-8-10-4 doz sırasında her iki ilacın izole insan üzerinde oluşturduğu etkilerin mg ve maksimum rölaksasyonun yüzdesi olarak değerlendirilmesi

TARTIŞMA

Obstrüksiyona neden olan taşın üstünde kalan üreter parçasında ve renal pelviste basıncın ve duvar gerginliğinin artması, renal yada üreteral kolik ile sonuçlanır. Basıncın şiddeti obstrüksiyonun derecesine, üreter düz kas tonüsüne ve diürece bağlıdır. Üreter ve renal pelvis basıncında artma prostaglandinlerin sentez ve

sekresyonunun artmasına neden olur. Bu prostaglandinler renal kan akımını artırır ve antidiüretik hormon (ADH)'nin etkisini önler (1,2,3). Böylece diürez artar ve basınç daha da yükselir. Ayrıca prostaglandinler taş çevresinde inflamatuvar ödemin gelişmesinde de rol oynarlar (4,5). Bunlardan prostaglandin E₁ (PGE₁) üreter segmentin deki spontan kontrak-

siyonları inhibe ederken prostaglandin $F_{2\alpha}$ (PGF_{2 α}) ve prostaglandin E_2 (PGE₂) invitro olarak peristaltik aktiviteyi artırır (6,7).

Prostaglandin sentez inhibitörleri üreter veya renal pelvisteki taşın çevresinde oluşan inflamasyona karşı lokal antiinflamatuvar etkisi, renal kan akımını ve diüzezi azaltan aktivitesi yanında üreter düz kas motilitesini de azaltarak üst üriner traktüs üzerine direkt etki gösterirler (8,9,10).

Biz bu çalışmalarımızda invitro olarak izole insan üreteri üzerinde prostaglandin sentez inhibitörlerinden diklofenak sodyumu çalıştık. Bu farmakolojik ajan ile 10^{-8} - 10^{-4} M konsantrasyonlarda rölaksasyon elde ettik. Diklofenak sodyum ile elde edilen ortalama rölaksasyon maksimum etkinin % 43.19 ± 9.15 'u olarak saptandı.

Nitekim izole insan üreteri düz kası üzerinde yapılan çalışmalarda da diklofenak sodyum ile 10^{-5} - 5×10^{-5} mM da, indometasin ile 10^{-5} - 10^{-4} M da rölaksasyon elde edilmiştir (11,12,17,18). Yine invitro olarak koyun ve fare üreterleri üzerinde yapılan çalışmalarda da diklofenak sodyum, indometasin, ASA ve SC-19220 ile rölaksasyonun sağlandığı gösterilmiştir (8,9,10,11,12,13,14,19). İn vivo olarak köpek domuz ve farelerde yapılan araştırmalarda indometasin, ibuprofen, naproxen, RS 37619 ile vazodilatasyonun azaldığını, böylece renal pelvik basıncın ve diüzezin azaldığı bildirilmiştir (13,14,16,20).

İzole çalışmaların (invitro) sonuçlarına karşın, in vivo cevaplarla direkt bir ilişkisi bulunmamaktadır. Bizim çalışmalarımız üst üriner traktün düz kas aktivitesi üzerine diklofenak sodyumun direkt etkisini göstermektedir. Ancak, klinik çalışmalar ve sonuçları da diklofenak sodyum'un renal kolik tedavisinde etkili ve kullanışlı olduğunu göstermektedir.

Her ne kadar insan üreterinin otonom fonksiyonları hakkında bilgilerimiz açıklıkla ortaya konmamış ise de, klinik olarak üreterlerin parasempatik motor innervasyonunun muskarinik reseptörler aracılığı ile olduğu kabul edilir. Bu nedenle üreter koliklerinin tedavisinde antimuskarinik ilaçlar kullanılmaktadır.

Çalışmamızda hyosin N-butyl bromid voltarene oranla çok düşük etkinlik gösterdi. Maksimum etkinin ancak % 2.03 ± 0.41 'i oranında

bir rölaksasyon oluşturmaya rağmen, uyarılmış ritmik kontraksiyonları inhibe etti.

Sonuçlarımızı destekleyen çalışmalardan birinde, izole insan üreteri üzerine muskarine benzer ilaçlar ile kontraktıl cevap araştırılmış ve atropin gibi saf antimuskarinik ilaçların kolikte endike olamayacağı, hyosin N-butyl bromid ya da propantheline gibi ilaçların ise ganligon blokajı ile etkili olabileceği, ancak bu etkisinin de zayıf olduğu bildirilmiştir (21). Yine izole köpek üreteri üzerinde yapılan çalışmalardan birinde, asetilkolin'in üreter kontraksiyonu üzerinde önemli bir rol oynamadığı bildirilirken (22), diğerinde asetilkolin'in üreter duvar tonüsüne bağlı rezistans üzerine çok az etkili olduğu ancak, üreter peristaltizmi ile oluşan rezistansı arttırdığı ifade edilmiştir (23). Buna karşılık, bir diğer köpeklerle yapılan in vivo çalışmada da pelviüreteral bölgede hem muskarinik hem de nikotinik reseptörlerin bulunduğu, üreteral peristaltizmin pacemaker bölgesinin parasempatik sistemin etkisi altında olduğu, üreterlerin ise hem sempatik hemde parasempatik sistem tarafından etkilendiği bildirilmiştir (24). İzole insan üreterinde de aksiyon potansiyel üzerine asetilkolin'in ancak önceden fizostigmin ilavesini takiben eksitator etkisi olduğu gösterilmiştir (25).

İnvitro çalışmamızda elde ettiğimiz diklofenak sodyum'un hyosin-N-butyl bromid'e anlamlı üstünlüğü birçok in vivo çalışma ile de desteklenmiştir ($p < 0.005$).

Klinikte, diklofenak sodyum ile pethidine-hyosin N-butyl bromid kombinasyonu karşılaştırılmış ve sırası ile % 90'a karşılık, % 97.5 başarı elde etmişlerdir. Ancak yan etkilerini göz önüne alarak diklofenak sodyumun üstünlüğünü bildirmişlerdir (26).

Klinik olarak yapılan çalışmalarda çoğunlukla bir başka prostaglandin sentez inhibitörü indometasin 50 mg intravenöz veya 100 mg supozitivar olarak kullanılmıştır. Yada oxycodone-papaverin, pethidine, hyosin N-butyl bromid ile karşılaştırılmış ve kolik tedavisinde prostaglandin sentez inhibitörünün etkili bir ilaç olduğu bildirilmiştir (15,27-34).

SONUÇ

-Etkin rölaksan yanıtın diklofenak sodyum ile alınmış olması, klinik çalışmaların

bulgularımızı desteklemesi prostaglandin sentez inhibitörlerinin kolik ağrılarının tedavisinde etkili olabileceği göstermektedir.

- Hyosin-N-Butil bromid rölaksan etkinliği düşük bir ilaç olarak gözlemlendi. Maksimum etkinin ancak % 2.03'u oranında bir rölaksasyon oluşturdu. Zayıf etkisi yanında yan etkileri de göz önüne alındığında renal kolik ağrı tedavisinde ilk sırada tercih edilemeyeceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- 1) **Bozkırlı, İ.**: Ürogenital sistemin klinik anatomi ve fizyolojisi. Yeni Üroloji. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi yayınları, Ankara pp. 10-12, 1987.
- 2) **Weiss, R.M.**: Physiology and pharmacology of the renal pelvis and ureter. Campbell's urology. WB Saunders Company. Philadelphia, pp 94-123, 1986.
- 3) **Moncada, S., Flower, R.I.**: Prostaglandins, prostacyclin, Tromboxane A₂ and Leukotrienes. Goodman and Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics. Macmillan publishing company. USA, pp. 660-674, 1985.
- 4) **Needleman, P., Corr, P.B., Johnson E.M.**: Drugs used for the treatment of angina: Organic nitrates, calcium channel blockers, and B-adrenergic antagonists. Goodman and Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics. Macmillan publishing company, USA, pp. 806-827, 1985.
- 5) **Ral, T.W.**: Central nervous system stimulants: Goodman and Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics. Macmillan publishing company, USA, pp. 589-604, 1985.
- 6) **Weiner, N.**: Norepinephrine, epinephrine and the sympathomimetic amines. Goodman and Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics. Macmillan publishing company, USA, pp. 145-181, 1985.
- 7) **Weiner, N.**: Atropin, scopolamine and related antimuscarinic drugs. Goodman and Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics. Macmillan publishing company, USA, pp. 130-145, 1985.
- 8) **Lundstam, S., Jonsson, O., Kihl, B., Pettersson, S.**: Prostaglandin synthetase inhibition of renal pelvic smooth muscle in the rabbit. Brit. J. Urol., 57: 390-393, 1985.
- 9) **Thulesius, O., Ugaily-Thulesius, L., Angelo-Khattar, M.**: Generation and transmission of bovine ureteral contractions with special reference to prostaglandins. Acta Physiol Scand, 127: 485-490, 1986.
- 10) **Ai-Ugally, L., Thulesius, O., Angelo-Khattar, M.**: New evidence for prostaglandin induced motility of the ureter. Scand. J. Urol. Nephrol, 20: 225-229, 1986.
- 11) **Cole, R.S., Fry, H.C., Shuttleworth, K.E.D.**: The action of the prostaglandins on isolated human ureteric smooth muscle. Brit. J. Urol., 61: 19-26, 1988.
- 12) **Zwergel, U., Zwergel, T.H., Leis, H.J. et al**: Eicosanoid synthesis in the isolated human renal pelvis, ureter and bladder. Brit. J. Urol., 67: 246-250, 1991.
- 13) **Sjödin, J.G., Holmlund, D.E.W.**: Effects of saline load, roentgen contrast medium and indomethacin on diuresis and pelvic pressure in the acute obstructed kidney. Brit. J. Urol., 54: 446-450, 1982.
- 14) **Sjödin, J.G., Wahlberg, J., Persson, A.E.G.**: The effect of indomethacin on glomerular capillary pressure and pelvic pressure during ureteral obstruction. J. Urol., 127:1017-1020, 1982.
- 15) **Grenabo, L., Holmlund, D.**: The significance of fluid restriction in indomethacin treatment of pain from ureteral stone. Scand J. Urol Nephrol (Suppl) 75: 39, 1983.
- 16) **Persson, A.E.G., Wahlberg, J., Sjöding, J.G.**: The effect of indomethacin on glomerular capillary pressure and renal pelvic pressure in ureteral obstruction. Scand. J. Urol. Nephrol (Suppl) 75: 31-4, 1983.
- 17) **Zwergel, U.E., Zwergel, T.B.H., Neisius, D.A., Ziegler, M.**: Effects of prostaglandin synthase inhibitors on the upper urinary tract. Urol. Res., 18: 429-433, 1990.
- 18) **Angelo-Khattar, M., Thulesius, O., Nilsson, T., Cherian, T.**: Motility of the human ureter, with special reference to the effect of indomethacin. Scand J. Urol. Nephrol., 19: 261-265, 1985.
- 19) **Kimoto, Y., Constantinou, C.E.**: Regional effects of indomethacin, acetylsalicylic acid and sc 19220 on the contractile of rabbit renal pelvis (pacemaker regions pelviuretic junction) J. Urol., 146: 433-438, 1991.
- 20) **Gasparich, J.P., Mayo, M.E.**: Comparative effects of four prostaglandin synthesis inhibitors on the obstructed kidney in the dog. J. Urol., 135: 1088-1090, 1986.
- 21) **Tomiak, R.H., Barlow, R.B., Smith, P.J.B.**: Are there valid reasons for using anti-muscarinic drugs in the management of renal colic. Brit. J. Urol., 57: 498-499, 1985.
- 22) **Yano, S., Ueda, U., Ikegami, K., Mutoh, S., Sakanashi, M.**: Actions of some autonomic drugs on spontaneous contractions of isolated dog ureter. Urol., Int. 39: 100-104, 1984.

- 23) **Morita, T., Wheeler, M.A., Weiss, R.M.:** Effects of noradrenaline, isoproterenol and acetylcholine on ureteral resistance. *J. Urol.*, 135: 1296-1298, 1986.
- 24) **Kondo, S., Morita, T., Sakei, H., Tsuchida, S.O** Effects of autonomic drugs on in vivo recording of electromyograms of canine renal pelvis and ureter. *Urol. Int.*, 40: 260-266, 1985.
- 25) **Kuwahara, M.:** Action potential of isolated human ureter recorded with sucrose gap technique. *J. Urol.*, 129: 430-432, 1983.
- 26) **Khalifa, M.S., Sharkawi, M.A.:** Treatment of pain owing to acute ureteral obstruction with prostaglandin-synthetase inhibitor: A prospective randomized study. *J. Urol.*, 136: 393-395, 1986.
- 27) **Flannigan, G.M., Clifford, R.P.C., Carver, R.A. et al.:** Indomethacin-an alternative to pethidine in ureteric colic. *Brit. J. Urol.*, 55: 6-9, 1983.
- 28) **Sjödén, J.G.:** Clinical experience of indomethacin pain from ureteral stone. *Scand J. Urol. Nephrol. (Suppl.)*, 75: 35-6, 1983.
- 29) **Lehtonen, T., Kellokumpu, I., Permi, J., Sarsila, O.:** Intravenous indomethacin in the treatment of ureteral colic.: A multicenter Pilot Study *Scand J. Urol Nephrol (Suppl)* 75: 37-8, 1983.
- 30) **Edna, T.H., Hesselberg, F., Loe, B.:** Indomethacin in the treatment of ureteral colic: Is fluid restriction necessary. *J. Urol.*, 136: 390-392, 1986.
- 31) **Jönsson, P.E., Olsson, A.M., Petersson, B.A., Johansson, K.:** Intravenous indomethacin and oxycone-papaverine in the treatment of acute renal colic. *Brit. J. Urol.*, 59: 396-400, 1987.
- 32) **Kapoor, D.A., Weitzel, S., Mowad, J.J. et al:** Use of indomethacin suppositories in the prophylaxis of recurrent ureteral colic. *J. Urol.*, 142: 1428-1430, 1989.
- 33) **Cole, R.S. Palfrey, E.L.H., Smith, S.E., Shuttleworth, K.E.D.:** Indomethacin as prophylaxis against ureteral colic following extracorporeal shock wave lithotripsy. *J. Urol.*, 141: 9-12, 1989.
- 34) **Nissen, I., Birke, H., Olsen, J.B., Würtz, E. et al:** Treatment of ureteric colic. Intravenous versus rectal administration of indomethacin. *Brit. J. Urol.*,