UYUŞTURUCU MADDELER VE NEFROTOKSİSİTE

DR ALPER ALP
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, NEFROLOJİ KLİNİĞİ
21.10.2017

SINIFLAMA

- **NARKOTİKLER (OPİYOİDLER)**

  Eroin, kodein, morfin, metadon,fentanil…

- **DEPRESANLAR**

  Barbitüratlar(fenobarbital,…), Benzodiazepinler (alprazolam, diazepam), meprobamat, metakualon, Gamma-Hidroksibütirik asit, flunitrazepam.

- **UYARICILAR**

  Amfetaminler, Metamfetamin, Kokain, Khat (Katin ve Katinonlar).

- **HALUSİNATİFLER**

  Halüsinatif mantarlar, LSD, ecstasy, ketamin, marijuana,peyote-mescaline, Psilocybin..

SUNUM PLANINDAKİ MADDELER

- Marijuana (Kanabis)
- Sentetik kanabinoidler
- Ecstacy (MDMA)
- N-BZP
- Eroin
- Metadon
- Kokain
- Katoninler
- Toluen

- Uyuşturucu bağımlılığı tüm dünyada ve ülkemizde çok önemli ve yaygın bir halk sağlığı sorunu.

- Böbreklerde yüksek filtrasyon
- Böbreklerden ekskresyon → Renal komplikasyonlar

- Glomerüler, interstisyel ve renal vasküler etkilenme.

- Akut-Geri dönebilir böbrek hasarı/kronik-SDBY

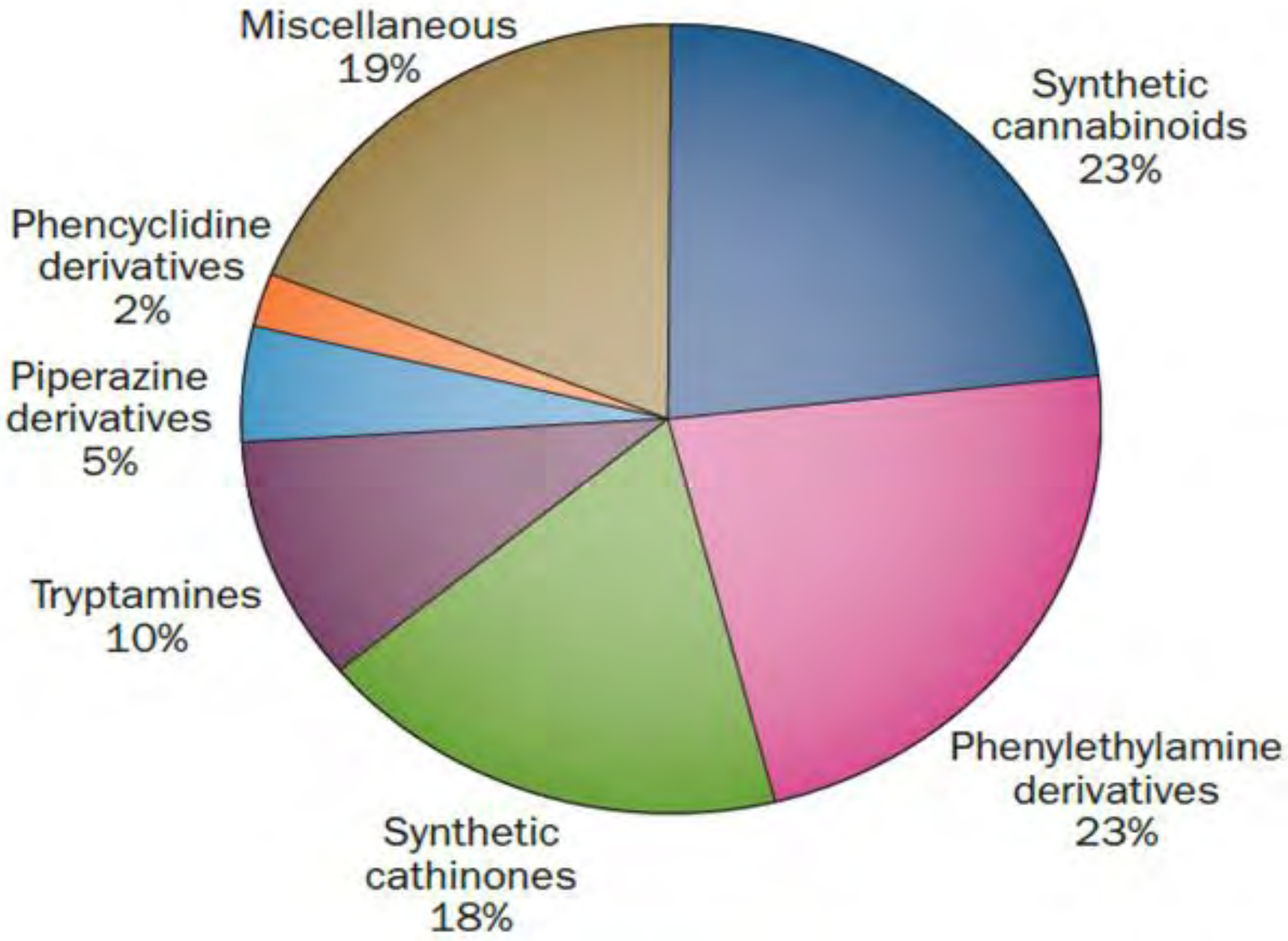
- Böbreklerden eliminasyonu esnasında ya da direkt toksik etki/sistemik etkiye sekonder.

- Son yıllarda bilinen ve yaygın kullanımı olan tarihsel narkotik maddelerin yerine psiko-aktif etkili yeni maddeler piyasaya girmiştir. (“yasal kafa yapıcı maddeler” (legal highs), “tasarım maddeler” (designer drugs), “bitkisel kafa yapıcı maddeler” (herbal highs), “araştırma kimyasalları”)
- Avrupa Birliği, 2012, 236 yeni psikoaktif ilaç tanımlanmış (2005 bu sayı 14!)

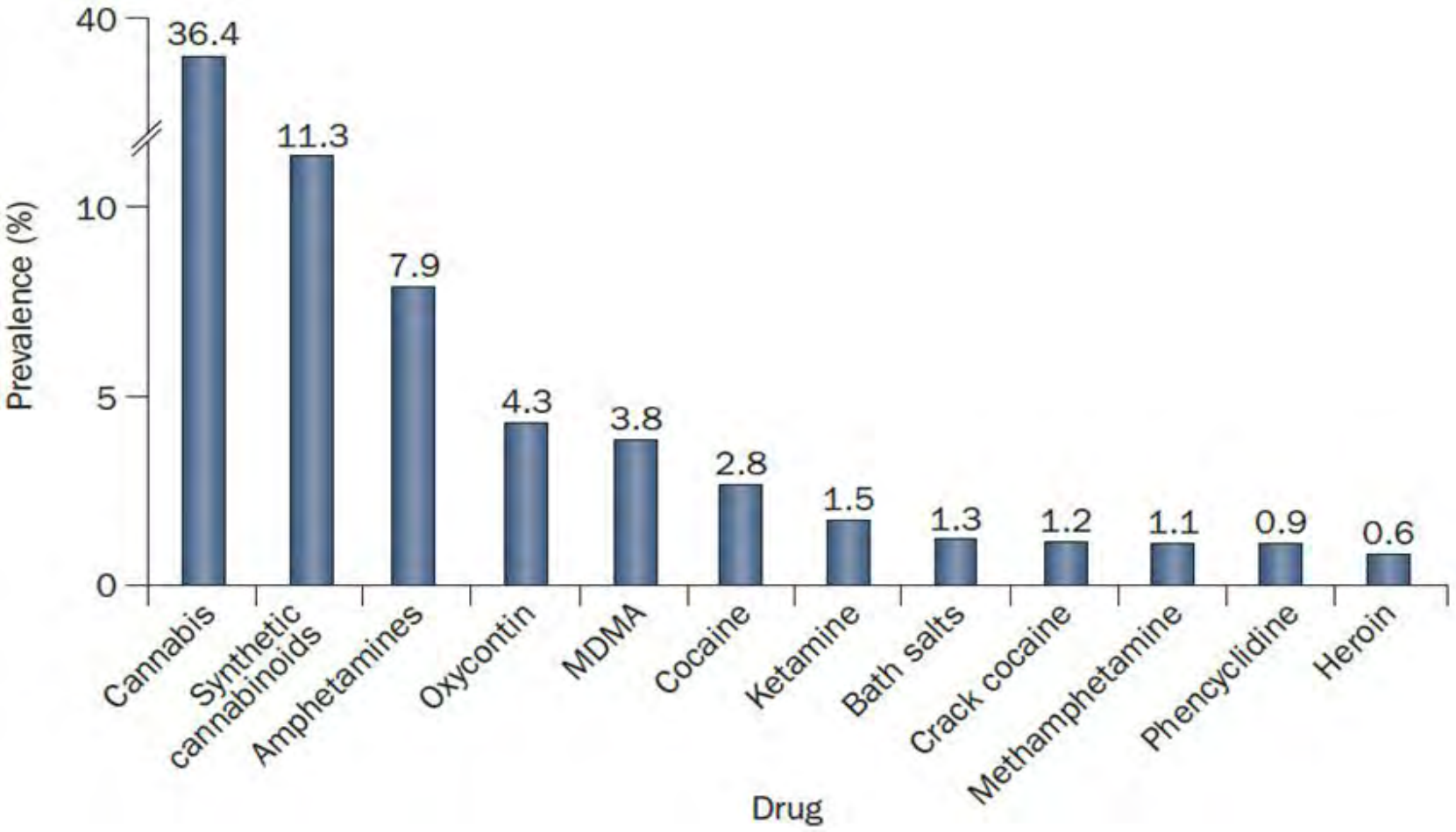
- Merkezi sinir sisteminde etkisini gösteren ve beynin işlevlerini değiştirerek algıda, ruh hâlinde, bilinçlilikte ve davranışta geçici değişikliklere neden olan kimyasal maddelerdir.

- Bu maddeler “Banyo tuzu”, “Bitki gübresi”, “Koku giderici”, “Sadece araştırma içindir”, “İnsanların tüketimi için değildir”, “Tütsü”, “Havuz temizleyici” ve benzeri ibareler içeren paketler içerisinde satışa sunulmaktadırlar.

2012 USA YENİ TASARIM İLAÇLARIN DAĞILIMI



LİSE ÖĞRENİMİNDEKİ ÖĞRENCİLER ARASINDA (17-18 YAŞ) UYUŞTURUCU MADDE KULLANIM SIKLIĞI PREVALANSI, USA, 2013.



United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2013. *www.unodc.org* [online], http://www.unodc.org/unodc/secured/wdr/wdr2013/World_Drug_Report_2013.pdf (2013).

UYUŞTURUCU MADDELERE EKLENEN ADİTİFLER

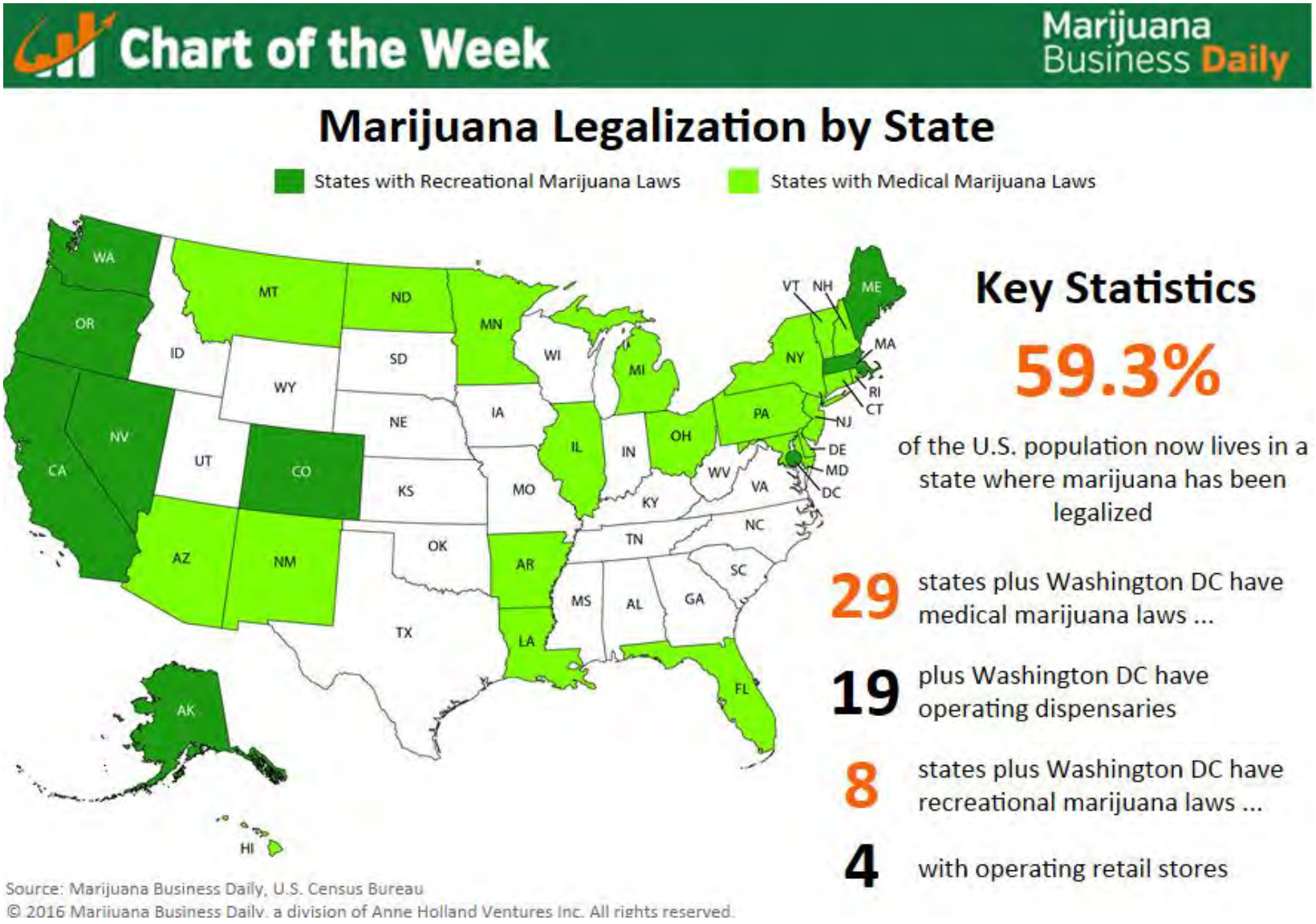
- ✓ Kinin
- ✓ Alprozolam, Diazepam
- ✓ Mannitol
- ✓ PPI
- ✓ Glukoz
- ✓ Prokain
- ✓ Kafein
- ✓ Inositol
- ✓ Lidokain
- ✓ Nişasta içerikli maddeler
- ✓ Metapirilen
- ✓ Sükroz
- ✓ Asetil prokain
- ✓ Dekstroz
- ✓ Skopolamin
- ✓ Parasetamol
- ✓ Fenobarbital
- ✓ Metakualon
- ✓ Beta blokerler

Uyuşturucu Maddelerin Renal Etkileri
Serum elektrolit anormallikleri
Akut Böbrek Hasarı
Kronik Böbrek Hasarı
Hipertansiyon
RABDOMİYOLİZ
Asemptomatik proteinüri/ hematüri

Marijuana (esrar)

- (Δ9-THC, tetrahidrokanabinol) psikoaktif bileşik.
- hint keneviri bitkisinden (Cannabis Sativa) elde edilir.
- Akut etkileri; öfori, gevşeme, zaman algısında öznel yavaşlama, analjezi, bellek ve problem çözmede zorluklar, ataksi, taşikardi, sistolik hipertansiyon, postural hipotansiyon, iştah artışı, anksiyete, paranoid düşünceler ve depresyondur.
- Günümüzde tıbbi amaçla kullanılan kanabinoid içeren bazı ilaçlar bulunmaktadır: Dronabinol(Marinol ve Syndros), nabilone (Cesamet), Nabiximols (Sativex).
- MS spastisitesi -rijiditesi ve ağrıyı azaltmak için onay almıştır. AIDS kaşeksisi, nöropatik ağrı, aşırı aktif mesane, **kanser ağrısı , KT ilişkili bulantı ve kusma,** ve Tourette sendromunda da iyi sonuçlar bildirilmiştir.

LEGAL KANABİS KULLANIMI, USA



- Deneysel çalışmalarda renal fonksiyonlar için zararlı ve faydalı olduğuna dair yayınlar mevcut.

- 1 yıllık izlemde renal hasarlanma marijuana ilişkisi net gösterilememiş.

Mark A. Ware et al. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). The Journal of Pain, 2015.16;12:1233-1242.

- Kadavradan renal tx sonrası kronik marijuana kullanıcısında De-novo post transplant membranöz GN.

Bohatyrewicz M et al. Membranous glomerulonephritis may be associated with heavy marijuana abuse. Transplant Proc. 2007; 39: 3054-3056.

- İzole keyif amaçlı marijuana kullanma öyküsü olan renal tx'li hastalarda graft fonksiyonları kullanmayanlarla anlamlı fark göstermiyor.

Greenan G et al.: Recreational marijuana use is not associated with worse outcomes after renal transplantation. Clin Transplant . 2016;30:1340–1346.

- Spontan renal arter diseksiyonu.

Jun-Yang Lou et al. Spontaneous renal artery dissection in a cannabis user. Vascular Medicine. 2015, Vol. 20(4) 379–380.

- Hipofosfatemi

Cadman PE. Hypophosphatemia in users of cannabis. Am J Kidney Dis. 2017;69(1):152-155.

SENTETİK KANABİNOİDLER

- Kannabinoid reseptör (CB1 –CB2) tam agonistleridir. Yapısal olarak esrardaki aktif bileşen THC'ye benzeyen ama kimyasal yapısı farklı deneysel bileşenlerdir.

- Temel olarak 5 tipi var,

  #JWH (John W. Huffman)-018
  #JWH-073, JWH-200
  #CP (Cyclohexyl Phenol)-47
  #CP-497
  #Cannabicyclohexanol ,
  fakat sayıları her geçen gün artmaktadır.

- Afiniteleri THC'den 800 kat fazladır.

- Dolayısıyla etki büyüklüğü, olumsuz etki sıklık ve şiddeti de THC'den fazladır. Etkileri daha hızlı başlar.

- Kolay ulaşılabilir/göreceli olarak ucuz/rutin idrar toksikolojik taramalarında saptamak güç.
- Bağımlılık ve fiziksel yoksunluğa yol açabildiği bildirilmiştir.
- 13.02.2011'de resmi gazetede yayınlanan yazıyla ülkemizde yasaklı maddeler kapsamına alınmışlardır.
- Ülkemizde sıklıkla Bonzai/Jamaika/Jamaican Gold…Avrupa ve ABD'de Spice, K2, Genie….
- USA 'da iki çalışma;

*2010/University of Florida öğrencileri/anket/hayatında en az bir kez kullanma %8.

*2011/12.sınıflar arasında/anket/son 12 ayda SK kullanım oranı %11,4.

Hu X et al. College students and use of K2: an emerging drug of abuse in young persons.Subst Abuse Treat Prev Policy. 2011. 11; 6:16.

Johnston LD et al. Monitoring the Future National Survey Results on Drug Use, 1975-2012, Volume I: Secondary School Students, Ann Arbor, MI, Institute for Social Research, University of Michigan, 2013.

- Somatik ve otonomik etkiler bulantı, kusma, sıcak basması, kserostomi, HT, tremor,taşikardi vs…
- Nöropsikiyatrik etkiler; anksiyete, mood değişiklikleri, halüsinasyonlar, hafıza kaybı,psikomotor ajitasyon,nöbet,intihar eğilimi vs…
- Özellikle iskemik kalp hastalığı öyküsü olanlarda vasküler reaktivite ve disfonksiyon.

SK VE BÖBREK

- Son yıllarda renal etkileri daha fazla tanımlanmaya başlanmıştır.
- En sık renal komplikasyon ABH'dir.
- Renal hasar mekanizması net değil.
- ATN en önde gelen sebep. Bununla birlikte ATN gelişimi için klasik hemodinamik kollaps, hipotansiyon veya hipovolemik durumu her zaman eşlik etmeyebilir.
- Negatif inotrop etkileri renal kan akımındaki etkilerden sorumlu olabilir.

- Rabdomiyoliz ve kanabinoid hiperemezis sendromu sık.
- Direkt toksik etki de suçlanmış.
- Özellikle XLR11 ve UR-144 N-pentanoik asit metabolitleri renal hasarlı vakaların idrar ve kan örneklerinde saptanmıştır.
- Renal biyopsi literatürde az. ABH'nin "prerenal" doğası bunda etken.
- Biyopsi sonuçları genelde ATN. Daha nadir TIN ve kresentik GN de mevcut.
- Çok nadiren hipokalemi ve HT de saptanmış.

SK VE BÖBREK

- **Kanabinoid hiperemezis sendromu**

- ✓ Intraktable bulantı+kusma+
- ✓ Allen ve ark. 2004 yılında ilk defa tanımlamışlardır.
- ✓ “Hiperemetik hidrofilik sendrom” olarak da isimlendirilir.
- ✓ Kronik kullanıcılarda daha sık.
- ✓ Özellikle sabahları olan periyodik kusma atakları+karın ağrısı+sıcak duş alma isteği triadı.
- ✓ Prerenal böbrek hasarı gelişebilir.
- ✓ ATN en sık rastlanılan bulgu.

- **Rabdomiyoliz**
  - ✓ Direkt toksik etki?
  - ✓ Hipokalemi?
  - ✓ Hipertermi?

- **Tübülointerstisyel Nefrit**
  - ✓ Direkt toksik etki
  - ✓ Kimyasal additifler veya ağır metaller
  - ✓ Bazı vakalarda TIN eşlik eden tübüler oksalat kristalleri belirtilmiş.

doi: 10.5262/tndt.2017.1001.20 Olgu Sunumu/Case Report

A New Enemy of the Kidneys: Synthetic Cannabinoids

Böbrekler İçin Yeni Bir Düşman: Sentetik Kannabinoidler

ABSTRACT

Exposure to many different types of substances and drugs may cause acute kidney injury. Beyond the historical well-known ones, we have been experiencing some new, potentially dangerous molecules in recent years and unfortunately among the young population. In this paper, we have presented a case who, following synthetic cannabinoid (Bonsai) use, developed acute kidney injury, received temporary hemodialysis therapy, and fully recovered during follow-up.

KEY WORDS: Synthetic cannabinoids, Acute kidney injury, Hemodialysis

Alper ALP[1]
Hakan AKDAM[2]
Ayşe Gül ÖRMECİ[3]
İbrahim METEOĞLU[3]
Emel CEYLAN[4]
Alparslan ÜNSAL[5]
Yavuz YENİÇERİOĞLU[2]

RAPID COMMUNICATION

Synthetic cannabinoids in the kidneys

ALPER ALP[1]*, HAKAN AKDAM[2], BANU YILMAZ AVCIOĞLU[1], SIBEL ERSAN[1]

[1]Nephrology, Tepecik Education and Research Hospital, Izmir, Turkey

[2]Department of Nephrology, School of Medicine, Adnan Menderes University, Aydin, Turkey

TABLE 1 Recently reported cases of SC-RAKI (between 2013 and 2016).

Author	Age	Peak creatinine (mg/dL)	Peak creatinine kinase (U/L)	RRT	Renal biopsy	Renal pathology	ESRD
Sweeney et al.[16]	27	2.2	57,050	No	No	Rhabdomyolysis	No
Argamany et al.[17]	27	13.88	> 40,000	No	No	Rhabdomyolysis	No
Zhao et al.[18]	39	9.7	148,643	HD	No	Rhabdomyolysis	No
Elçioğlu et al.[12]	28	6.5	191	No	Yes	Acute tubular necrosis	No
Ukaigwe et al.[11]	38	4.78	??	No	No	Prerenal (CHS)	No
Gudsoorkar et al.[4]	26	8.1	2,337	HD	No	Not specified	No
Sherpa et al.[5]	45	3.06	301,901	CRRT	No	Rhabdomyolysis	No
Kamel et al.[22]	65	5.6	Normal	HD	Yes	TIN, calcium oxalate crystals	?
Kazory et al.[21]	22	7.05	338	No	Yes	Acute tubular necrosis	No
Habboushe et al.[23]	26	3.21	Not specified	No	No	CHS	No
Thornton et al.[24]	26	7.74	Normal	No	Yes	Rare globally sclerotic glomeruli, no evidence of acute glomerular disease	No

ECSTASY (3,4-METHYLENEDIOXYMETHAMPHETAMINE[MDMA]) VE AMFETAMİN TİPİ UYARICILAR

- Sentetik/ilk üretimi 1914
- Ayrıca **MDA** (3,4-methylenedioxyamphe-tamine), **MDEA** (3,4-methylenedioxyethylamphe-tamine) ve **metamfetamin** gibi tipleri de var.
- SSS ve sempatik sinirlerde nöroaktif hormon reuptake engellerler.
- Saf değiller. Kafein, parasetamol, inorganik kimyasallar, inorganik tuzlar gibi ek maddeler eklenebiliyor.(paramethoxyamphetamine (PMA), dextromethorphan, caffeine, methamphetamine and ketamine)
- Toksisitesi overdose veya idiyosenkrotik olabilir.
- Biyokimyasal etkileri; Serotonin sendromu-sempatomimetik etkiler-arjinin vazopressin salınımının arttırılması kombinasyonu

GENEL TOKSİK ETKİLER

- Nöbet-Psikoz-Halüsinasyon-Felç-Hiperaktivite-Ağız kuruluğu-Susama hissinde artış-Anksiyete-Tremor
- ***Hipertermi/Hiperpireksi***
- Pulmoner/Sistemik hipertansiyon
- ***Akut böbrek hasarı- hipotonik hiponatremi (AVP!)-Rabdomiyoliz***
- Hepatosellüler hasar
- Kardiyovasküler kollaps/hipotansiyon-Kardiyomyopati-İskemik kalp hastalığı-Taşikardi-Aritmi-Ani ölüm
- DIK

RENAL ETKİLER

Hiponatremi

- En sık görülen renal komplikasyon akut semptomatik hiponatremi. Çoğunlukla genç kadınlarda ve tek doz alımı-genellikle de ilk kullanım-sonrası görülebilir.
- Tipik olarak 130 mEq/L altındadır ve 100 mEq/L'ye kadar düşük saptanabilir. Dilüsyonel hiponatremidir.
- Amfetaminler susama hissini↑ ve ağız kuruluğuna yol açarak su alımının ↑.
- Hipertermiye veya aşırı harekete bağlı fazla terlemeyle olan sıvı ve su kaybı.
- Aşırı sıvı alımı(kısmen psikojenik) veya hipotonik içecek tüketimi.
- Serebral ödem, nöbet, koma, herniasyon, ölüm.

AVP sekresyonu

- ↑ AVP düzeylerine bağlı böbrekten serbest su ekskresyonunun bozulması hiponatremi!!

- Gönüllülerde düşük doz MDMA (40 mg; "sokak dozu" 100 mg civarında) AVP seviyelerinde birkaç saat içinde belirgin artış yaptığı gösterilmiştir. Hiponatremi ve eş zamanli idrar osmolalitesinde ↑

Henry JA et al. Low-dose MDMA ("ecstasy") induces vasopressin secretion. Lancet. 1998;351:1784.

- MDMA ve metabolitleri SSS'de serotonin ↑ nörohipofizde AVP↑

Iovino M, Steardo L. Effect of substances influencing brain serotonergic transmission on plasma vasopressin levels in the rat. Eur J Pharmacol. 1985;113:99–103.

- MDMA medullar toplayıcı kanallardaki aquaporin 2 kanallarına direkt etki-ADH seviyelerinden bağımsız -su reabsorbsiyonunu ↑

- Kadınlardaki hiponatreminin sıklığının sebebi östrojenin serebral membran Na-K-ATPaz aktivitesini inhibe etmesi.
- Östrojenin AVP stimülasyonu ve susama eşiğinde değişiklikler.
- Kadınların böbrekleri AVP'ye daha duyarlı.
- Bu pompa ciddi hiponatreminin osmotik şifte yol açmasının karşısındaki primer defans mekanizmasıdır.

AKUT BÖBREK HASARI

- ABH için en önemli sebep non-travmatik rabdomiyolize bağlı akut tübüler nekroz (ATN).
- CK >100,000 U/l olabilir.
- Rabdomiyoliz; hipertermi, aşırı aktivite, nöbetler, ya da MDMA'nın kas hücrelerine olan direkt toksik etkisi.
- Hipertermi fatal seyirli olabilir.

*Serotonin/dopamin/NE arasındaki kompleks etkileşimler sonucu.

*>42 ˚C ciddi mortalite ve morbiditeye yol açar. <40 ˚C genellikle iyileşme görülür

*Hipotansiyon, hepatik yetmezlik, kardiyovasküler kollaps, intrakraniyal kanama, ve ölüme yol açabilir.

- MDMA bağlı doku hasarı;

  *artmış OS ve mitokondriyal disfonksiyon

  *ROS ↑ ve glutatyon deplesyonu olabilir.

- MDMA deneysel olarak vasküler etkileri tanımlanmış.Koroner ve kutanöz damarlarda vazokonstrüksiyon ve malign HT.

- MDMA-ilişkili hepatoksisitenin yolaçtığı hepatorenal sendrom da ABH yapabilir.

- ABH için diğer sebepler; mesane boynu obstrüksiyonu ve malign HT.

- Bir vakada izole proksimal tübül disfonksiyonu, saptanan hastada geçici glikozüri,fosfatüri ve solüt diürezi görülmüştür.

Kwon, C., Zaritsky, A. & Dharnidharka, V. R. Transient proximal tubular renal injury following ecstasy ingestion. *Pediatr. Nephrol.* 18, 820–822 (2003).

- Metamfetamin kullanıcısı aynı donörden yapılan renal tx'li 2 hastada nakilden 1 yıl sonra erken graft (***vasküler tromboz ve fibrinoid nekroz***) kaybı.

Hurault de Ligny, B. et al. Early loss of two renal grafts obtained from the same donor: role of ecstasy? Transplantation 2005;80:153–156.

- Cape Town,SA/Metamfetamin kullanan 47 erişkin/renal biyopsi 24 hasta . 12 hastada Hipertansif değişiklikler ,

6 malign HT bulguları

6 (25.0%) SDBY.

Mezanjiyokapiller GN (MCGN) tip 1 14 hastada saptanmış.

Eliminasyon veya yabancı antijenlerin temizlenme defektine bağlı kronik antijenemiden kaynaklandığı düşünülmüş.[Tümü IgM ve C3 için pozitif. 9 hastada IgG pozitif ve 7 hastada IgA boyanma pozitif.

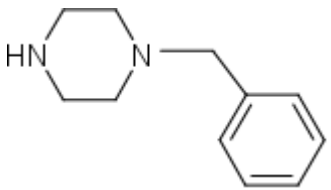
Metamfetamin kullanımı ***ciddi HT ,MCGN ve KBH*** ile ilişkili.

ESW Jones et al. Hypertension, end-stage renal disease and mesangiocapillary glomerulonephritis in methamphetamine users.S Afr Med J 2015;105(3):199-201.

- ✓ 10 günlük MDMA kullanımı sonrası gelişen nekrotizan vaskülopati ve uzun dönemde ***KBH progresyonu***.

Bingham C, Beaman M, Nicholls AJ, et al. Necrotizing renal vasculopathy resulting in chronic renal failure after ingestion of methamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine (‘ecstasy’) Nephrol Dial Transplant. 1998;13:2654–2655.

1 N-BENZİLPİPERAZİN (BZP)



- Piperazin bazlı SSS stimülanıdır.
- İki derivatif; N-benzylpiperazine(BZP) /trifluromethylphenylpiperazine (TFMPP).
- A2, Nemesis, Frenzy, Charge Herbal, Black Pepper Extract, Herbal Ecstasy, Good Stuff, Legal X..
- Nöroaktif bileşiklerin salınmasına yol açarlar (serotonin, dopamin ve NE salınımı)
- Termoregülasyonda değişiklikler ve otonomik disfonksiyona sebep olurlar (AVP, kortizol ve ACTH salınımı!)
- Sentetik (doğal değil)

- Ecstasy benzeri etki.
- Standart dozlarda bile yan etkiler görülebiliyor.
- 250 mg üzeri dozlarda toksisite sık; anksiyete, ajitasyon, HT, taşikardi, palpitasyon, başağrısı, nöbet, tremor,halüsinasyon, ateş, göğüs ağrısı…
- 500 mg üzeri fatal olabilir.
- Bazı BZP ve trifluromethylphenylpiperazine (TFMPP), metabolitleri idrarda toksikokinetik olarak saptanabilir.Fakat düzeylerin klinik korelasyonu yok.
- 2002 den beri USA ‘da kullanımı yasak.
- Yeni Zelanda(2007-5 milyon)

- **Nörolojik**

Serotonin syendromu,nöbet, intrkranial kanama, extrapiramidal etykiler,deliryum,..

- **Sıvı elektrolit**

Hiponatremi,dehidratasyon, hiperkalemi,metabolik asidoz.

- **Kardiyovasküler**

Taşikardi, hipertansiyon, akut koroner sendrom,disritmiler

- **Respiratuar**

Non kardiyojenik pulmoner ödem, pulmoner granulom, azalmış pulmoner fonkisyon,vasküler obliterasyon, pulmoner HT,kor pulmonale

- **Kas-iskelet**

Bruksizm, çene kaslarında kasılma, ***rabdomyoliz***

- **GIS**

Bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, hepatotoksisite

- **Renal**

Üriner retansiyon, ABH, TIN, MPGN.

RENAL ETKİLER

- ✓ Direkt tübüler etkiye sekonder ABH?

Mohammed Alansari, David Hamilton. Nephrotoxicity of BZP-based herbal party pills: a New Zealand case report. NZMJ.2006, Vol 119 No 1233.71-73.

- ✓ Rabdomiyoliz

Paul Gee et al. Multiorgan failure from 1- benzylpiperazine ingestion – legal high or lethal high?, Clinical Toxicology, 2010;48:3, 230-233.

- ✓ Artmış mesane tonusu →üriner retansiyon
- ✓ Mikroskopik hematüri, sterilpiyüri, proteinüri ve ABH tablosu.Renal bx mezenjiyal proliferatif GN.

Berney-Meyer, L. et al. Nephrotoxicity of recreational party drugs. Nephrology (Carlton) 2012; 17, 99–103.

- ✓ Hipertermiye bağlı ATN.

- Aşırı terleme, artmış fiziksel aktivite, termoregülasyondaki değişiklikler, taşipne, aşırı sıvı kaybına bağlı → **Dehidratasyon**

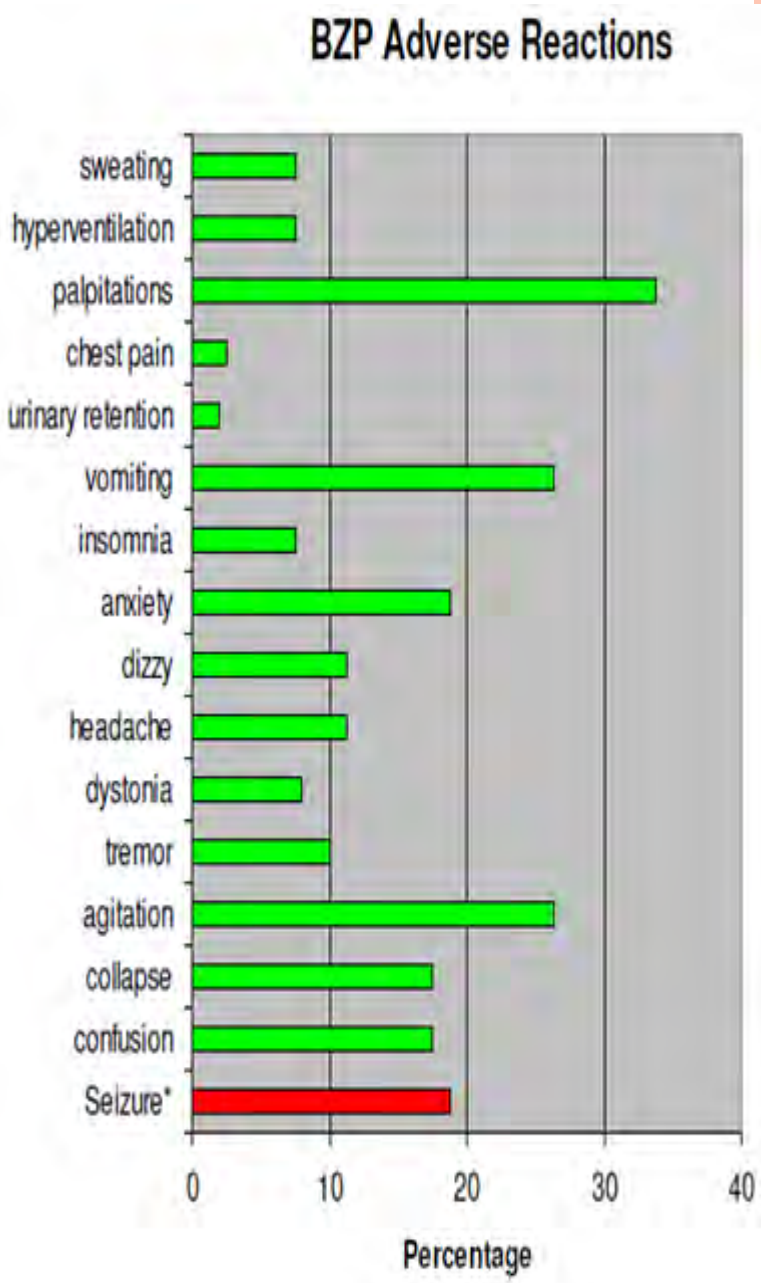
- **Hiponatremi** (aşırı sıvı alımı ve bozulmuş serbest su klirensi)

- 1 yıl boyunca haftadalık BZP kullanan bir vakada hematüri, steril piyüri, ve proteinüri nedeniyle renal bx **Akut TIN**.

- Nisan-Eylül 2005,Prospektif,6 aylık gözlemsel bir çalışma,

61 hastada BZP-bazlı bitkisel ilaçların toksik etkileri değerlendirilmiş;

- ✓ 1 hastada ciddi hiponatremi (Na 118 mmol/L)
- ✓ 2 hastada üriner retansiyon
- ✓ 2 hastada ciddi resp ve metabolik asidoz!



Gee et al. Toxic effects of BZP-based herbal party pills in humans: a prospective study in Christchurch, New Zealand. The New Zealand medical journal 118(1227):U1784 · 2006.

- Yeni Zelanda, Retrospektif, 178 BZP kullanan hasta,

- ✓ 2 hastada hipertermi ve multiorgan yetmezlik,
- ✓ 2 hastada ciddi hiponatremi,
- ✓ 2 hastada ağır metabolik asidoz.

GEE et al. Toxicity from the recreational use of 1-benzylpiperazine. profile of the designer stimulant BZP. Clinical Toxicology (2008) 46, 802–807.

Opiyoidler/Narkotikler

Derivation	Opioid
From opium	Opium, morphine, codeine, thebaine
Semisynthetic	Heroin, hydrocodone, hydromorphone, oxycodone
Synthetic	Methadone, propoxyphene, meperidine, fentanyl

EROİN

- Diyaliz tedavisi gerektiren SDBY'ne sebep olması açısından önemli.
- Glomerüler anormallikler 1970li yıllarda ilk defa saptanmış.

*Hızlı ilerleyen azotemi

*Proteinüri/nefrotik sendrom kliniği.

*Eroin bağımlılarında minimal glomerüler değişiklikler, fokal MPGN, glomerüler BM'da fokal kalınlaşmalar , mezenjiyumda PAS+ boyanma non spesifik gibi tanımlamalar.

- Herhangi bir klinik bulgusu olmayan bağımlılarda bile morfolojik değişiklikler saptanabilir.

- HAN tanımı; uzamış eroin maruziyetini takiben ortaya çıkan, tedaviye yanıt vermeyen ve tipik olarak da SDBY'ye 6-48 ayda ilerleme gösteren massif proteinüri ve azotemi.

Box 1. Histopathological findings in HAN.

- FSGS (mainly black adult drug adddicts in the US)
- Lympho-monocytic MPGN (most frequently in Europe)
- Minimal glomerular changes
- Basement membrane thickening
- PAS-positive mesangial deposits, consisting of Ig and complement (e.g., IgA, IgG, IgM, C3, C1q)
- IgA-deposits in the mesangium (IgA nephropathy; primarily in HIVAN)
- Interstitial nephritis – focal and diffuse
- Drug-induced rhabdomyolysis and myoglobinuric renal failure
- Renal amyloidosis following suppurative skin lesions after 'skin-popping'
- Vasculitis
- Granulomatous nephritis (rare)

RENAL ETKİLER

- ***GLOMERÜLONEFRİTLER***

- ✓ Klinik olarak IV eroin bağımlılığında böbrek bulguları normal fonksiyonlu minimal idrar sediment anormalliklerinden nefrotik sendroma ve SDBY'ne çeşitlilik gösterir.

- ✓ FSGS, MPGN, MDH, membranöz nefropati tanımlanmış.

- ✓ HEP B (MEMBRANÖZ GN,..)

- ✓ HEP C (MPGN, MEMBRANÖZ GN,..)

- Eroinin aktif metaboliti morfinin renal parankimal hücrelerde direkt sitotoksik etkisi, mezenjiyal hücrelerde ve glomerüler hücrelerde hiperplazi. Singhal *et al.* Morfinin mesenjiyal ekpansiyonda direkt rol oynadığını göstermişler.(IL-6)

- USA AfroAmerikan ⇒ opiat bağımlılarında predominant lezyon FSGS. Mezenjiyal ekspansiyon!

- Morfolojik olarak opiyat-ilişkili FSGS diğer FSGS tiplerine benzer.

- Avrupa, Beyazlarda ⇒ MPGN(lenfomonositik)

- Enfeksiyonlar sık görülür (BAKT.ENDOKARDİT,POST-STAF,POST-STREPT. GN,…)
- İmmun aracılıklı endokardit ilişkili glomerülonefritler!!
- Lokal cilt altı abseler → Staf Aureus ilişkili GN.

- **İNTERSTİSYEL NEFRİT**

✓ Diffüz ve mikrofokal interstisyel nefrit. Lokalize interstisyel fibrozis eşlik eder.

✓ Mikrokistik değişiklikler(tübüler).

✓ Granülomatoz interstisyel nefrit.

- **AMİLOİDOZ**

✓ Kronik kullanım. Kronik enfeksiyonlarla ilişkili.

✓ AA tip.

✓ Amiloidozlu vakaların daha yaşlı, daha uzun süre eroin kullanan, subkutan süpüramatöz lezyonlara (abse, ülserasyon,vs..) sahip.

✓ Renal amiloidoz sıkılıkla ‘skin-poppers’ (subkutan enjeksiyon)

Tan AU, Cohen AH, Levine BS. Renal amyloidosis in a drug user. J. Am. Soc. Nephrol. 1995; 5; 1653–1658.

‘’SKIN POPPING’’

- ✓ **RENAL ENFARKT**
- ✓ **RABDOMİYOLİZ**

Gupta et al. Rhabdomyolysis, Acute Kidney Injury and Transverse Myelitis Due To Naive Heroin Exposure.Saudi J Kidney Dis Transpl 2011;22:1223-1225.

- ✓ **Eroin kristal nefropatisi**

Bautista et al. Heroin crystal nephropathy. Clin Kidney J (2015) 8: 339–342.

- 19 beyaz, eroin bağımlısı, renal biyopsi;

  13 MPGN,
  2 kronik TIN,
  2 akut proliferatif GN,
  1 amiloidoz,
  Granülamatöz GN VE interstisyel nefrit.

- Tüm hastalarda HCV+, 1 hasta Hbsag+ , 3 hasta HIV+

- HCV etkisi?

do Sameiro Fario et al.Nephropathy associated with heroin abuse in Caucasian patients. Nephrol Dial Transplant 18: 2308–2313, 2003.

METADON

- Sentetik mü-opioid reseptör agonisti.
- İdrar Ph'ına bağlı (ph <6 iken klirens ↑) olarak 40%'ı böbreklerden eliminasyona uğrar.
- Toksisitesi doz ilişkilidir.
- Metadon toksisitesine bağlı böbrek hasarı önemli bir mortalite ve morbidite sebebi.
- ABH genellikle rabdomiyoliz ilişkilidir.
- Opiyoitler uzamiş immobilite(koma/kompartman sendromu), direk toksik etkiler, kas spazmları, uzamış hipoksemiye sekonder ***rabdomiyoliz*** yapabilirler.
- Hipotansiyon, bradikardiye bağlı renal kan akımında azalma ve GFR'de düşme sonucu ***iskemik ATN*** olabilir.

- Solunumu depresyonu ve pulmoner ödem → Renal hipoksi!

- ***Üriner retansiyon*** → mesane obstrüksiyonu, hidronefroz ve postrenal böbrek hasarına yol açabilir.

- ***Renal lipidozis***

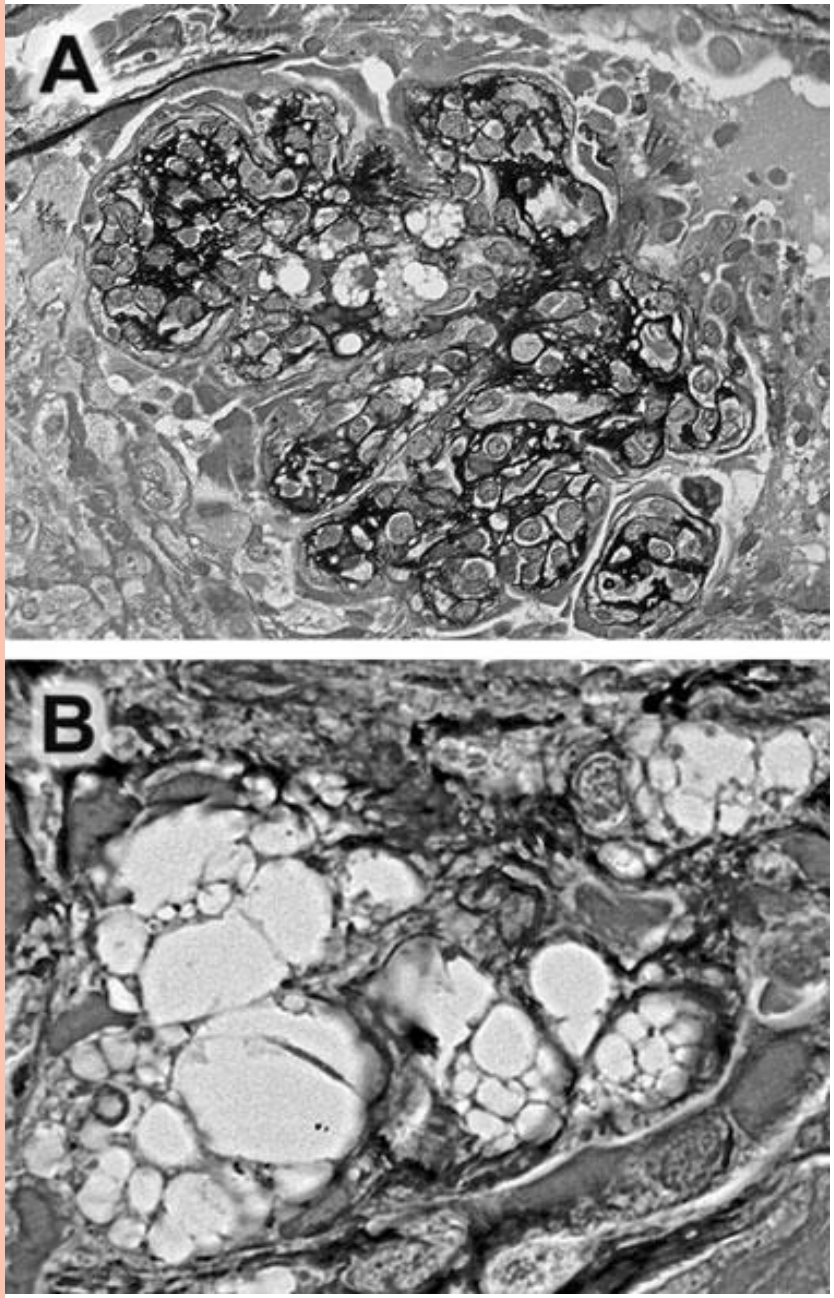
  Birçok hastalıkta görülebilir.

  Glomerüler ve tübüler.

  Metadon ve narkotik ilaç kullanımında+

  Proteinüri ve bozulmuş renal fonksiyon

Porubsky S et al. Renal lipidosis in patients enrolled in a methadone substitution program. Arch Pathol Lab Med. 2014 ;138(5):689-93.



GLOMERÜLER LİPİT BİRİKİMİ

-EZİLMİŞ MORFİN SÜLFAT GRANÜLLERİ

-KODEİN TABLET,VEYA ADDİTİF OLARAK KULLANILAN LİMON SUYU, ASETİK ANHİDİRT, SODYUM BİKARBONAT.

-HEMOPTİZİ VEYA PULMORENAL SENDROM.

- ***Renal amiloidoz***

  *Sekonder amiloidoz.Kronik enjeksiyon.

  *IV kullanıma sekonder tekrarlayan cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları.

- Gebelerde kullanıma bağlı fetüste böbrek gelişiminde yetersizlik.

OKSİMORFON

- ✓ TTP-like renal hastalık
- ✓ Ocak 2012-Aralık 2015, IV oksimorfon kullanan 165 hasta,

  ABH prevalansı %47.8,

  ABH tanılı hastaların %59.4 renal fonkisyonlarda düzelme,

  %56.9 yoğun bakım izlemi,

  %13.9 SDBY progresyon,

  %7.6 ölüm.

Alex K. Bonnecaze et al, Acute kidney injury is common with intravenous abuse of extended release oral oxymorphone and delayed renal recovery rates are associated with increased KDIGO staging. Nephrology (Carlton). 2017 Aug 12.[Epub ahead of print]

KOKAİN (BENZOYL METHYLECGONINE)

- Serotonin-NE-dopamin reuptake inhibitor (triple)
- Alkaloid, *Erythroxylum coca* yapraklarından elde edilir.
- Uyarıcı/iştah baskılayıcı/anestetik
- Plazma ve KC kolinesterazlarıyla suda çözünebilen metabolitlerine metabolize olur.
- USA müzmin kokain kullanıcısı 1.5 milyon; 26-34 yaş 25 milyon kişinin en az bir kez denemiş olduğu
- Akut ve kronik kullanımı birçok komplikasyonla ilişkili.
- SSS, Kalp, akciğer, böbrek, GIS, kas-iskelet sistemi başta olmak üzere neredeyse tüm sistemler.

- Tüm dünyadaki total kokain tüketimini;

  %50 USA,

  %25 Avrupa (İspanya),

  %25 Diğer.

- USA ve Avrupa'da marijuanadan sonra en sık 2. uyuşturucu madde(5.3 milyon kişi 2008).

- Avrupa'da giderek artan sıklık.

- İlaç ilişkili ölümlerin muhtemel en sık sebebi.

Table 1. Spectrum of renal injury related to cocaine

Clinical presentation	Established causes	Pathophysiology	Nephropathology
Acute kidney injury [25, 28, 35–44]	Rhabdomyolysis [30, 31]	Skeletal myofibrillar degeneration, muscle ischemia. Necrosis, seizure, hyperpyrexia [32]	Renal vasoconstriction [9, 11], free radical generation [18–21], endothelin receptor activation, direct cytotoxicity, intraluminal cast formation [32, 33]
	Vasculitis [34, 35, 36]	Adulterant as levamisole [34], leukoclastic vasculitis [34, 35]	Myeloperoxidase and anti-proteinase 3 ANCA vasculitis [37], anti-GBM vasculitis [38]
	Thrombotic microangiopathy and malignant HTN [46]	Sympathetic activation [7, 8], platelet activation [13–15, 47], endothelial injury [15]	Aortic thrombosis [38], renal arterial thrombosis [40], dissection [41], microangiopathy
	Infarction [27, 39–41]	Platelet aggregation [27], thromboxane synthesis stimulation [27]	Renal vasoconstriction [9, 11], thrombosis [40, 41], dissection [36]
Chronic kidney disease [26, 29]		Mesangial and glomerular IgG aggregation [24], atherogenesis [27], RAAS activation [27], increased matrix accumulation [28]	Glomerular atrophy, sclerosis [22], periglomerular fibrosis [25], mesangial cell proliferation [23], basement membrane thickening [22], tubular epithelial swelling and necrosis [22]
Hypertension [48, 49]		Sympathetic activation [7, 8], increased endothelin [10], endothelial injury [15], activation of RAAS [27]	Arterial sclerosis, intimal and medial thickness and circumference [25]

KOKAİN NEFROTOKSİK ETKİLER

- Multifaktöriyeldir.

- Hem akut hem de kronik böbrek hasarıyla ilişkilidir.

1)Renal hemodinamide değişiklikler

*Katekolaminlerin geri alımını (özellikle NE)inhibe etmesi ve adrenal medulladan NE ve E salınımıyle ilişkili.

*Direkt olarak vasküler düz kaslarda hücre içine kalsiyum akışını arttırır.

*Vazokonstrüksiyon, endotelyal disfonksiyon

*Platelet aktivasyonu/aggregasyonu ↑ ve trombüs gelişimi.(PF-4 ve β-tromboglobulin overekspresyonu)

*TPAi ↑

*Endotelin 1 ↑

*NO aracılı vazodilatasyonu bozar.

*Prostasiklin ve PGE2 azalma.

*TGF β ↑ endotelyal hücre disfonksiyonu.

2)Glomerüler matrix sentezinde değişiklikler

- ✓ Glomerüler atrofi ve skleroz, mezenjiyal hücre proliferasyonu, kapiller loop trombozu, kapiller bazal membran kalınlaşması,epitelyal hücrelerde şişme ve nekroz, interstisyel hemoraji.

- ✓ Makrofajları etkileyerek IL 6/TGFβ aracılğıyla mezenjşiyal hücre proliferasyonunu düzenler.

- ✓ Mezenjiyumda ve glomerüllerde immunoglobulin G (IgG) agregasyonunu uyarır.

- 40 otopsi yapılan kokain bağımlısı, renal aterojenik hasar,

✓ Kontrol grubuna göre,

*glomerüler hyalinozis

*periglomeürler fibrozis

*interstisyel sellüler infiltrasyon,

*arteriyel skleroz,

*tübüler cast (ns) daha fazla.

Genç olgularda bile yaygın ateroskleroz bulguları, arteriyel kalınlaşma saptanmış.

✓ Kronik hasarlanma+

Di Paolo N et al. Kidney vascular damage and cocaine. Clin Nephrol 1997; 47: 298–303.

- 129 hasta, postmortem çalışma;

Kokain bağımlılarının renal biyopsi bulgularında glomerüler iskemi ve arteriyoskleroz daha fazla.

Buettner M et al.. Nephropathy in illicit drug abusers: a postmortem analysis. Am J Kidney Dis 2014; 63: 945–953.

3)Degradasyon ve OS

*Kokain metabolize olduktan sonra reaktif oksijen ürünler ortaya çıkar. Bu da oksidatif strese, Hİ glutatyon deplesyonuna ve hücre ölümüne yol açar. Özellikle Norkokain metaboliti (nitroksit,nitrozoniyum, iminyum)

*Kokain SOD aktvitesini arttır.

4)Aterogenezin indüksiyonu

*RAAS aktivasyonu.

*Adventistal mast hücrelerin kokain tarafından stimülasyonu, ve buna bağlı histamin, prostaglandin D2 ve lökotrien C4-D4 ve vazokonstrüksiyon oluşumu.

*Aterosklerozun diğer risk faktörlerine sahip olmayan kişilerde ciddi ateroskleroz görülebilir.

5)Tübüler etki

Kronik kokain kullanımına bağlı;

- ✓ Tübüllerde dilatasyon
- ✓ proksimal ve distal tübüllerde nekroz
- ✓ Tübül hücrelerinde karyoreksis, vakuolizasyon, sitoplazmik eozinofili?? yapabildiği gösterilmiş.

KOKAİN VE BÖBREK HASARI

- Malign HT
- ABH
  - *Rabdomiyoliz
  - *Vaskülit
  - *Enfarkt
  - *TIN
  - *TMA
- KBH

AKUT BÖBREK HASARI

1. Rabdomiyoliz (ATN);

- Nontravmatik: Kokain direkt toksisistesi:akut miyofibriler dejenerasyon ve vazokonstriksiyona bağlı kas iskemisi+nekroz

- Travmatik: nöbet ve hiperpireksiye bağlı.

2. Vaskülit:

- Kokainin yaklaşık 60-70%'i etkisini potansiyelize etmek için levamizolle karışık halde piyasada bulunur.
- Kokain ilişkili vaskülitie sebep olan moleküldür.
- Bu hastalarda hemen tamamında p-ANCA ,bir kısmında da eşlik eden c-ANCA pozitif.
- Ayrıca ANA pozitifliği ve kompleman düşüklüğü de eşlik eder.

- 30 hasta, levamizolle karışık kokain ilişkili ANCA+ vaskülit

- ✓ 2 hastada ciddi ABH+ (kreat 7.7 mg/dl ve 5.7 mg/dl)

- ✓ Bir tanesine renal bx ➡ pausi-immun fokal nekrotizan ve kresentik GN.

- ✓ RRT Ø

- ✓ Her iki hasta da KBH+ (eGFR <30 ml/min 1.73m2)

Martina M. McGrath et al. Contaminated Cocaine and Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Disease. Clin J Am Soc Nephrol .2011; 6(12): 2799–2805.

3)Renal Enfarkt:

- ✓ Endotelyal etkilere sekonder olduğu düşünülüyor.(vazokonstrüksiyon ve tromboz)
- ✓ Erkek,orta yaş.
- ✓ Sağ böbrek (Poiselle denklemi=Resistance α Length/radius4)

Edmondson et al. Wisconsin medical journal 2004,103,7,66-69.

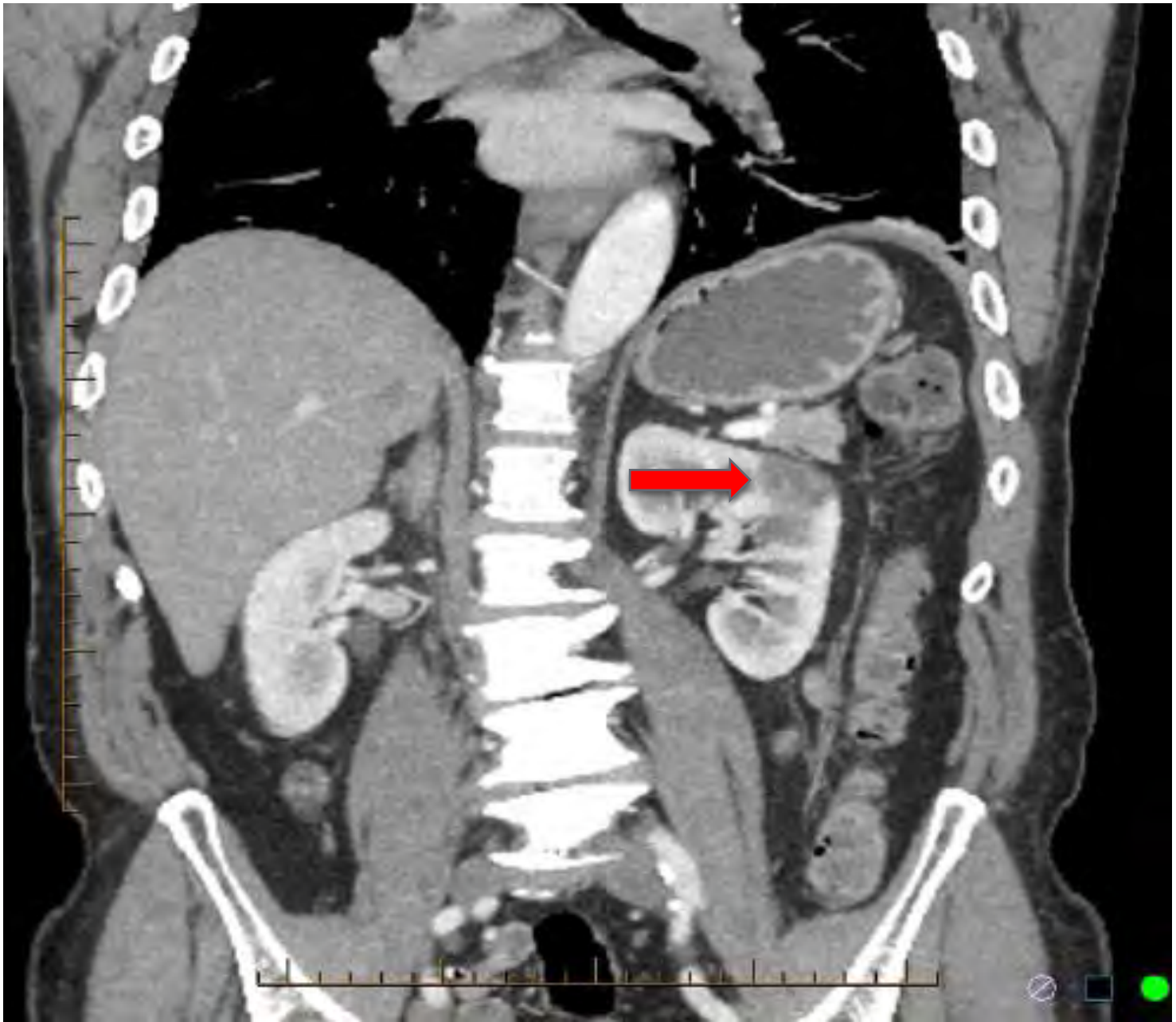
Mochizuki et al. Acute aortic thrombosis and renal infarction in acute cocaine intoxication: a case report and review of literature.

Clin Nephrol. 2003 ;60(2):130-3.

Table 2. Published Case Reports on Cocaine-Induced Renal Infarction.

Year of Publication (Reference)	Age (Years)	Gender	Kidney Involvement	Route of Cocaine Use
1984 (Sharif[14])	32	Male	Right	Intravenous
1987 (Wohlman[15])	32	Male	Right	Intravenous
1990 (Antonovych et al[16])	39	Male	NA	NA
1993 (Kramer and Turner[17])	37	Male	Right	Intravenous
1995 (Goodman and Rennie[18])	37	Male	Right	Nasal
2001 (Saleem et al[19])	25	Male	Right	Nasal
2003 (Mochizuki et al[20])	52	Female	Right	Nasal
2004 (Edmondson et al[21])	40	Male	Right	NA
2005 (Bemanian et al[2])	48	Male	Right	Nasal
2007 (Caramelo et al[22])	27	Male	Left	Intestinal transport
2008 (Furaz et al[23])	36	Male	Bilateral	Nasal
2009 (Madhrira et al[5])	47	Male	Bilateral	Nasal
2009 (Hoefsloot et al[11])	36	Male	Left	NA
2011 (Le Guen et al[13])	24	Male	Bilateral	Nasal
2012 (Fabbian et al[12])	41	Male	Left	Nasal

RENAL ENFARKT CT



4) Akut İnterstisyel Nefrit

Rodrigo Alfaro et al. Cocaine-induced acute interstitial nephritis: A case report and review of the literature. J Nephropathology. 2013; 2(3): 204-209.

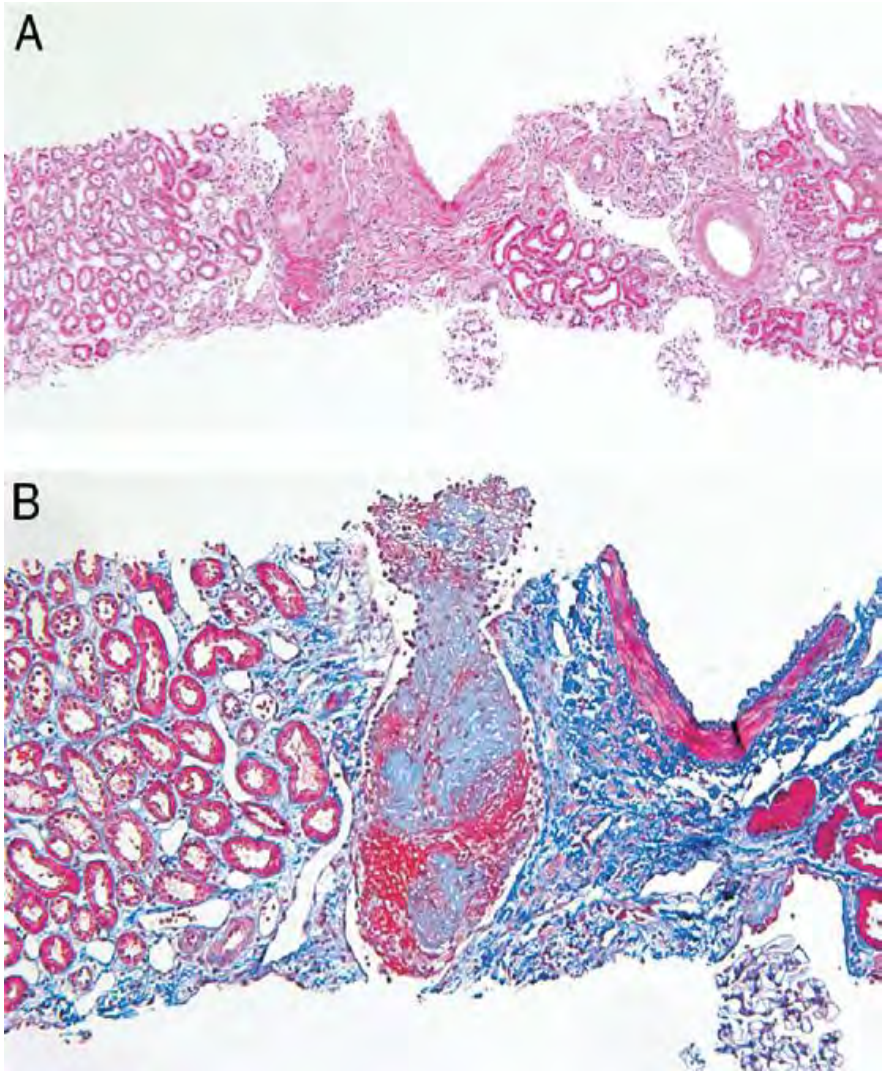
HD+ Steroide yanıt+

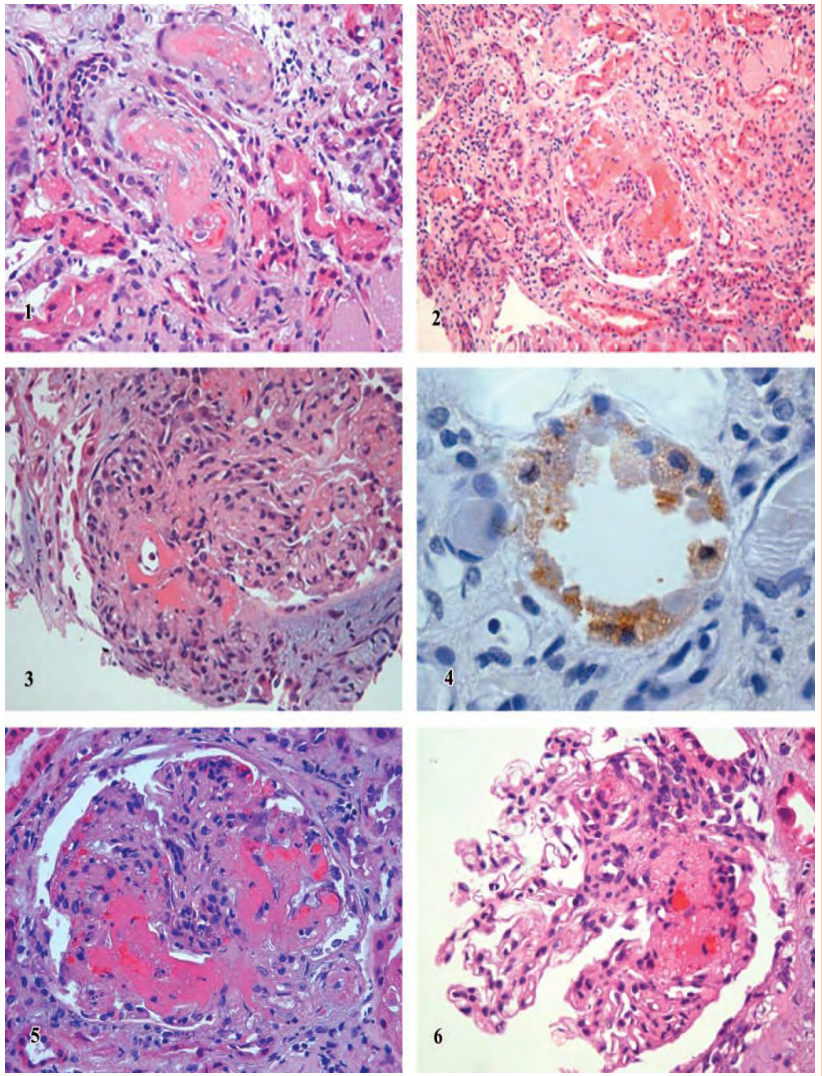
Mohammed Bahaa Aldeen et al. When Coke Is Not Hydrating: Cocaine Induced Acute Interstitial Nephritis.. Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports 2014:30;2,1–4.

Table 1. Clinical Features of Cocaine-Induced Acute Interstitial Nephritis.

Authors (Year)	Alvarez et al (1999)[2]	Decelle et al (2007)[3]	Wojciechowski et al (2008)[4]	Alfaro et al (2013)[5]	Our Case (2013)
Drug	Cocaine	Cocaine	Cocaine	Cocaine	Cocaine
Sex	Male	Male	Male	Male	Male
Age (year)	34	42	38	49	47
Abdominal pain	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Oliguria	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Hematuria	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Proteinuria	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Eosinophiluria	No	No	Yes	No	No
Blood urea nitrogen (mg/dL)	113	332	91	84	63
Creatinine (mg/dL)	Admission: 1.0 Day 6: 12.5	Admission: 20.5 Day 9: 1.7	13	12.8	Admission: 10.89 Day 3: 14.26
Dialysis	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Steroid	No	Yes (intravenous)	Yes (intravenous)	No	Yes (intravenous + oral)
Recovery kidney function	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

KOKAİN İLİŞKİLİ RENAL VEN TROMBOZU&TMA





Vupputuri ve ark. kokain kullanımı CKD için bağımsız bir risk faktörü.

- ✓ Hipertansif kokain kullanıcılarında böbrek fonksiyonlarında azalma riskini 3 kat fazla.
- ✓ Kronik HD programında, kokain kullanma öyküsü olan hastalardaki HT ilişkili SDBY prevalansı ile kullanmayanlar arasındaki fark anlamlı(%89.1 vs % 46.5)
- ✓ Kokain kullananlar daha genç ve diyaliz başlangıcındaki HT süresi daha kısaydı.

Suma Vupputuri et al. The Risk for Mild Kidney Function Decline Associated With Illicit Drug Use Among Hypertensive Men. Am J Kidney Dis.2004;43:629-635.

Kokain KBH+

- ✓ *Jaffe JA, Kimmel PL. Chronic nephropathies of cocaine and heroin abuse: a critical review. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1(4):655-667.*

- ✓ *Norris KC et al. Cocaine use, hypertension, and end-stage renal disease. Am J Kidney Dis. 2001;38(3):523-528.*

Capillary

Some capillary loops were occluded by thrombi

Capillary walls were thinned, variably ruptured, or destroyed

Diffuse thickening of the capillary basement membrane

Capillaries were adherent to Bowman's capsule

15 days

30 days

60 days

90 days

Glomeruli

increased mesangial matrix and decreased epithelial cell number

moderate mesangial cell proliferation

Adhesions to Bowman's capsule and thickening of the capsular basal membrane

deformed and smaller

Human

Medialthickening

Luminal narrowing

Arteriolarsclerosis

interstitialcellularinfiltration

Monunuclear cell infiltrate prevalently in the medullary region

periglomerular fibrosis

Hyalinosis

vessel obstruction

KATİNONLAR (''BATH SALTS'')

- ‘’Bath salts’’ 30’dan fazla katinon derivatiflerine verilen genel bir isimdir.
- Avrupa’da ‘‘plant feeders’’ or ‘‘plant food’’.
- Kokusuz, beyaz/sarı/kahverengi toz, kristal, tablet veya kapsül
- Çin ve Hindistan kökenli.
- Coco Power’’, ‘‘Crack Inside’’, ‘‘EXTC’’, ‘‘Xtacy’’ ‘‘Dynamite’’, ‘‘Euphoria’’, ‘‘Explosion’’, ‘‘Loved Up’’, ‘‘Mind Candy’’, ‘‘Rocket Fuel’’, ‘‘Sextasy’’, ‘‘Torpedo’’….gibi ticari isimler.

- **Mefedron (**4-methylmethcathinone) ‘‘MMCat’’, ‘‘MMC hammer’’, ‘‘Meow/Miaow’’, ‘‘Meph’’, ‘‘Bubles’’, ‘‘Fiskrens’’, ‘‘Ronzio’’, ‘‘Crab’’, ‘‘Diablo XXX’’ ve ‘‘Blow’’

- **MDPV** (3,4 methylenedioxypyrovalerone) ‘‘Magic’’, ‘‘Maddie’’, ‘‘Black Rob’’, ‘‘Super Coke’’, ‘‘PV’’, ‘‘Cloud9’’, ‘‘Powdered Rush’’ ‘‘White Horse’’)

- Metilon

- Naphyrone (naphylopyrovalerone)

Amfetaminlere olan yapısal ve klinik etki benzerlikleri nedeniyle en yaygın kullanılan katinonlardır.

- Etkilerini; serotonin, dopamin ve NE için olan veziküler monoamin taşıyıcıları inhibe ederek gösterirler ve böylece presinaptik NT seviyeleri artar.
- Potent monoamine oxidase (MAO) inhibitörleridir ve MAO-B için artmış selektiviteleri vardır.
- Amfetamin ve MDMA ile kıyaslandığında , nucleus accumbens'de daha fazla serotonin ve dopamin salınımına yol açtıkları gösterilmiştir.
- Amfetaminlere göre daha az lipofilik ve kan beyin bariyerinden daha düşük geçiş.
- Benzer etkileri yaratabilmek için daha yüksek doz madde kullanımı.

- Sentetik katinonlar; khat bitkisinin (Catha edulis) içindeki psikoaktif phenethylalkylamine alkaloid doğal katinonun (S-()-2-amino-1-phenylpropan-1-one), β-ketoanaloglarıdır.
- Standart idrar toksikoloji testleriyle saptanamazlar.
- Mass spectroscopy and gas chromatography spesifik katinonlar için kullanılabilir ama maliyet yüksek/sonuçlar gecikmeli/ayırıcı tanı ve akut dönemdeki tanıda zorluklar.
- Amfetamin-benzeri psikostimülator etkiler; öfori, hiperaktivite, uyanıklık etkiler mevcut.
- Sempatik aşısı uyarılmaya bağlı HT, taşikardi, hipertermi.
- Kronik kullanımları depresyon, anoreksiya, psikoz, koroner vazospazm insidansında artma, gastrit, MI, Hepatotoksisite.
- Nörodavranışsal etkiler; anksiyete, halüsinasyonlar, delüzyonlar, ajitasyon, aggresyon, bruksizm.

RENAL ETKİLER

- Yüksek doz dopamin afferent arteriollerde vazokonstrüksiyon yapar .
- Kaslarda direkt mitokondriyal hasar+sempatik hiperaktiviteye bağlı diffüz hipoperfüzyon sonucu Rabdomiyoliz.
- NE renal kan akımını azaltır ve ciddi vazokonstrüksiyonla ABH.
- Bu renal hemodinamik etkiler kokaine benzer.
- Renal hipoperfüzyon, renal iskemi ve ATN.

- ✓ Hipertermi ve volum kontraksiyonu.
- ✓ Hiponatremi!!
- ✓ Renal tübüler hasar

Am J Kidney Dis. 2012;59(2):273-275

- Ocak 2010-2016 arasında katinon kullanan 81 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş.

- ✓ M (64%, 52/81) /Ort. yaş 34
- ✓ 60 akut intoksikasyon, 21 kronik komplikasyon.
- ✓ Akut intoksikasyonlu hastaların %70'inde CPK ↑
- ✓ 6 hastada rabdomiyoliz ve/veya böbrek hasarı ve 2 hasta ex.

Katrin Romanek et al. Synthetic cathinones in Southern Germany –characteristics of users, substance-patterns, coingestions,and complications. Clin Toxicol (Phila). 2017 ;55(6):573-578.

TABLE. Demographic and clinical characteristics for 35 patients evaluated in emergency departments (EDs) after exposure to drugs sold as "bath salts" — Michigan, November 13, 2010–March 31, 2011

Characteristic	No.	(%)
Sex		
Women	16	(46)
Men	19	(54)
Age group (yrs)		
20–29	22	(63)
30–39	5	(14)
40–49	6	(17)
≥50	2	(6)
Exposure route*		
Injected	22	(63)
Snorted	9	(26)
Ingested	4	(11)
Unknown	5	(14)
Additional drug use†		
Marijuana	10	(29)
Opiates	8	(23)
Benzodiazepines	5	(14)
Cocaine	4	(11)
Amphetamines	2	(6)
Signs and symptoms		
Agitation	23	(66)
Tachycardia	22	(63)
Delusions/hallucinations	14	(40)
Seizure/tremor	10	(29)
Hypertension	8	(23)
Drowsiness	8	(23)
Paranoia	7	(20)
Mydriasis	7	(20)
Disposition§		
Treated in ED and released	15	(43)
Admitted	17	(49)
Dead upon arrival	1	(3)
Left against medical advice	2	(6)

-’’BATH SALT’’ KULLANAN 35 HASTA

-ED BAŞVURUSU

-BİR HASTADA RABDOMİYOLİZ

-RRT YOK.

- ✓ 39 Y. E
- ✓ Rabdomiyolize bağlı ABH.
- ✓ CRRT.

*Regunath et al. Bath salt intoxication causing acute kidney injury requiring hemodialysis. Hemodialysis International 2012; **16**:S47–S49.*

- ✓ 40 Y. E
- ✓ Ani NEA, koagülopati, rabdomiyoliz, böbrek/KC hasarı
- ✓ HD+, ex.
- ✓ İzole MDPV intoksikasyonuna bağlı (Toksikolojik kanıt +)bildirilen ilk ölüm.

Murray BL et al. Death following recreational use of designer drug "bath salts" containing 3,4-Methylenedioxypyrovalerone (MDPV). J Med Toxicol2012 Mar;8(1):69-75.

TOLUEN (TİNER)

- ✓ Aromatik Hidrokarbon
- ✓ Hippurik asite dönüşür.
- ✓ Mikrohematüri, proteinüri ve piyüri.

Streicher HZ et al.Syndromes of toluene sniffing in adults. Ann Intern Med. 1981; 94:758-762.

- ✓ Distal RTA (Tip 1) ve Fankoni sendr.

Moss AH et al. Fanconi's syndrome and distal renal tubular acidosis after glue sniffing. Ann Intern Med. 1980;92(1):69-70.

- ✓ Üriner taş.

Kaneko T et al. Urinary calculi associated with solvent abuse. J Urol. 1992; 147: 1365-1366.

- ✓ Mezanjiyokapiller GN.

Venkataraman G. Renal damage and glue sniffing. Br Med J. 1981; 283: 1467.

- ✓ Goodpasture sendromu.

Bonzel KE et al. Anti-glomerular basement membrane antibodymediated glomerulonephritis due to glue sniffing. Eur J Paediatr.1987; 146: 296-300.

- ✓ Non oligürik ABH
- ✓ Hipokalemi, hipofosfatemi.
- ✓ Hiperkloremik normal AG metabolik asidoz
- ✓ Rabdomiyoliz

DÜZEY TESPİTİ

- Üriner tarama testi iki tip; immunoassay ve gas chromatography–mass spectrometry (GC-MS)

- Immunoassay yönteminde spesifik ilaç veya metabolitinin tespiti için antikorlar kullanılıyor.
- ✓ Başlangıç taraması için ideal.
- ✓ Geniş skalalı tarama şansı ve hızlı sonuç.
- ✓ Yanlış pozitif sonuçlar dezavantaj.

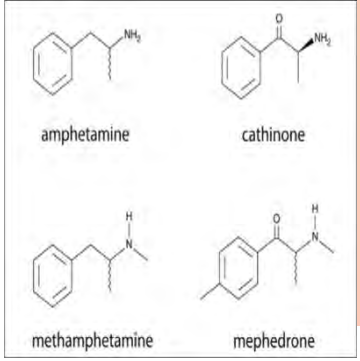
- Gas chromatography–mass spectrometry altın standart.
- ✓ Çok küçük konsantrasyonları ölçebilir.
- ✓ Spesifik maddeyi konfirme eder.
- ✓ En doğru, güvenilir ve sensitif.
- ✓ Dezavantajı test zamanı uzun, pahalı, uzmanlık ister.
- ✓ Bu yüzden IA pozitifse kullanılır.

- İdrar örneği sabah idrarından alınmalı.

TABLE 2. **Length of Time Drugs of Abuse Can Be Detected in Urine**

Drug	Time
Alcohol	7-12 h
Amphetamine	48 h
Methamphetamine	48 h
Barbiturate	
Short-acting (eg, pentobarbital)	24 h
Long-acting (eg, phenobarbital)	3 wk
Benzodiazepine	
Short-acting (eg, lorazepam)	3 d
Long-acting (eg, diazepam)	30 d
Cocaine metabolites	2-4 d
Marijuana	
Single use	3 d
Moderate use (4 times/wk)	5-7 d
Daily use	10-15 d
Long-term heavy smoker	>30 d
Opioids	
Codeine	48 h
Heroin (morphine)	48 h
Hydromorphone	2-4 d
Methadone	3 d
Morphine	48-72 h
Oxycodone	2-4 d
Propoxyphene	6-48 h
Phencyclidine	8 d

UYUŞTURUCU MADDELER VE AKUT BÖBREK HASARI ETİYOLOJİLERİ



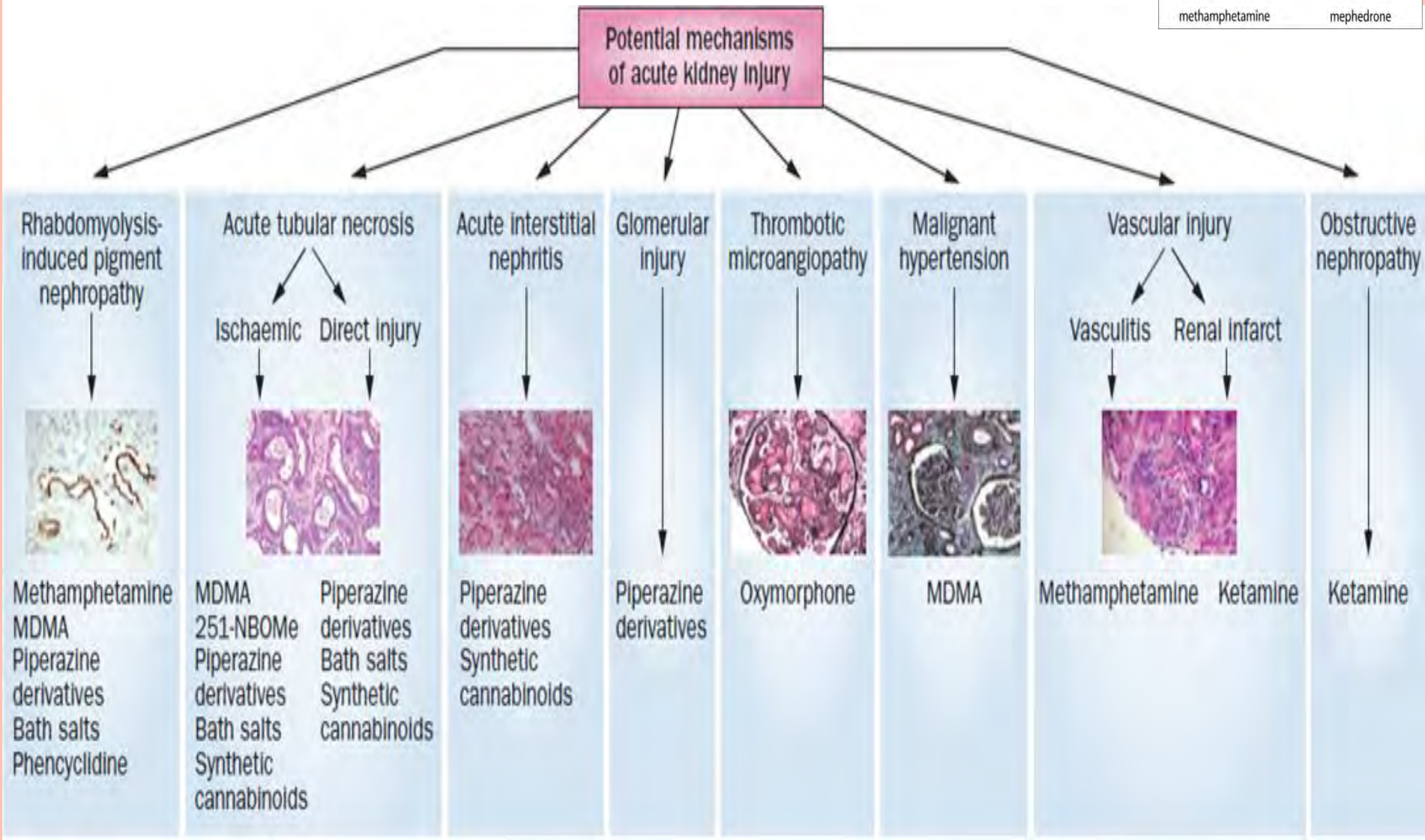


Table 1 | Renal and electrolyte abnormalities associated with recreational use of synthetic drugs

Class	Compound	Renal and electrolyte abnormalities	Level of evidence
Amphetamine derivatives	Methamphetamine	Prerenal AKI, ATN	Case report,[13,15] case series[14]
		Rhabdomyolysis	Case series[16]
	MDMA	Prerenal AKI, ATN	Case report, case series[38–40]
		Rhabdomyolysis	Case report, case series[27,39,41,42]
		Hepatorenal syndrome	Case report[49]
		Malignant hypertension	Case report[53]
		Necrotizing vasculitis	Case report,[54] case series[55]
		Acute tubular injury	Case report,[56] animal model[57]
		Hyponatraemia	Case report,[29,30,32] case series[28,31,33]
	251-NBOMe	Prerenal AKI, ATN	Case report[59]
Phenylpiperazine derivatives	BZP and TFMPP	Prerenal AKI, ATN	Case report[68,69]
		Rhabdomyolysis	Case report[68]
		Acute interstitial nephritis	Case report[60]
		Glomerulopathy	Case report[60]
		Hyponatraemia	Case report[64]
Synthetic cathinones	MDPV and mephedrone	Prerenal AKI, ATN	Case report[74,76]
		Rhabdomyolysis	Case report[75]
Synthetic cannabinoids	δ^9-THC derivatives	Prerenal AKI, ATN	Case series[84,86]
		Acute interstitial nephritis	Case series[86]
NMDA receptorantagonists	PCP	Rhabdomyolysis	Case report,[96] case series[97]
	Ketamine	Uric acid nephropathy	Case report[98]
		Lower genitourinary pathology	Case report[100,101]
		Obstructive nephropathy	Case report[99]
		Papillary necrosis	Case report[100,101]
Synthetic opioids	Oxymorphone	TTP	Case series[108]

UYUŞTURUCU MADDE KULLANIM ŞÜPHESİ OLAN AKUT BÖBREK HASARLI HASTA!NE YAPALIM?

- ✓ Öncelik vital bulguların stabilizasyonu(üriner kateterizasyon)
- ✓ Toksikolojik/Toksikokinetik çalışma ile madde ve düzey tespiti
- ✓ Maruziyetin kesilmesi
- ✓ Dinamik IV hidrasyon , idrar alkalinizsyonu (Rabdomiyoliz!)
- ✓ Acil HD endikasyonu? Hemoperfüzyon??CRRT?

RRT KESİN ENDİKASYONLAR

- Üremik serözit (Perikardit veya plörit)
- İleri dönem veya progresyon gösteren üremik ensefalopati (konvulsiyonlar,disorientasyon, konfüzyon, asterixis veya myoklonus)
- Basit tedbirlerle tedavi edilemeyen akciğer ödemi ve sıvı yüklenmesi
- Tedaviye iyi cevap vermeyen hipertansiyon
- Üremiye bağlı kanama diyatezinden dolayı klinik kanama bulguları
- İnatçı iştahsızlık, bulantı ve kusma
- Akut psikoz
- Malnutrisyon (serum albumini <4g/dL, düşük serum transferrin ve prealbumin seviyeleri, ödemsiz, mutad vücut ağırlığında %5 veya daha fazla azalma olması)
- Medikal tedavi ile kontrol edilemeyen ve tekrarlayan hiperkalemi
- Ciddi metabolik asidoz (pH<7.2)

- SABRINIZ İÇİN TEŞEKKÜR EDERİM..