

Madde Kullanımına Bağlı Böbrek Sorunlarına Genel Bakış

Mehmet Küçük

S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği

ÖZET

Son yıllardaki bulgulara göre Avrupa ülkelerindeki gençlerin % 40'tan fazlası yaşamının bir döneminde yasa dışı madde kullanmaktadır. Madde kullanımı ülkemizde de giderek artmaktadır. Hızlı artış gösteren yasadışı madde kullanımı önemli temel ve toplumsal sağlık sorunları yaratmaktadır. Keyif verici madde kullanımının sayısız sonuçları vardır ve bir hekimin açıklanamayan hastalıklarda madde kullanımını her zaman göz önünde bulundurması gerekir. Madde kullanımına bağlı renal komplikasyonlar da giderek sık rastlanan bir durum hâline gelmiştir. Madde kullanımı, glomerüler, intersiyel ve vasküler mesafede hastalık meydana getirebilir. Bazı maddeler direkt olarak nefrotoksik olmasına rağmen, diğer birçok mekanizma da olaya dâhil olabilmektedir. Bu etkililer çoğunlukla kronik ve geri dönüşümlü boyutlardadır. Bu makalede sık kullanılan maddeler ve bunların renal hastalıklarla olan ilişkisi gözden geçirilecektir.

Anahtar kelimeler: madde kötüye kullanımı, sık kullanılan uyuşturucular, böbrek hastalıkları

SUMMARY

Overview of Kidney Disorders Due to Substance Use

Recent evidence suggests more than 40 % of young people have tried recreational drug use. Substance abuse has been increasing in our country. Rapidly increasing drug abuse is clearly a major public health problem. There are numerous results of the use of recreational drugs so the physician should always consider substance abuse in any unexplained illness. Renal complications of substance use has become an increasingly common situation. Substance use may cause glomerular, interstitial and vascular disease. Although some agents have direct nephrotoxic effect, many other mechanisms may also be involved in the event. The renal complications are often chronic and irreversible. We review the commonly used substances of and their associations with renal disease.

Key words: substance abuse, commonly used substances, renal disease

İnsanlar tarih boyunca keyif verici madde kullanmışlardır. Milattan önce 3. yüzyılda Arap tüccarlar afyon kullanmaktaydı ve aynı şekilde o dönemlerde halusinojen mantarların Aztekler tarafından kullanılmıştır. Son 30 yılda keyif verici madde kullanan kişi sayısı oldukça artmıştır. 1997'de nüfusun % 25'i yaşamlarının bir döneminde, % 10'u da son bir yıl içinde yasadışı madde kullandığını belirtmiştir.

Madde kullanımı 25-29 yaş arası genç nüfusta daha sık görülmektedir. Tek yumurta ikizlerinin keyif verici madde kullanımına yönelik kısmi yatkınlık gösterdiği bilinmektedir. Ancak belirgin bir hastalık öncesi "bağımlı kişilik" tanımı henüz yapılamamaktadır.

Keyif verici madde kullanımının birçok tıbbi sonucu bulunmaktadır. Eroin bağımlılığı izleme çalışmaları yıllık % 4.8 ölüm olgusu olduğunu ortaya koymak-

tadır. Bu nedenle açıklanamayan böbrek yetmezliği durumunda, madde kullanımını olasılık olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Bu maddelerin veya metabolitlerin önemli bir kısmı böbrek yoluyla dışarı atılmaktadır. Bazı maddeler doğrudan nefrotoksik özellikte olabilir. Bu maddelerin keyif verici madde özelliklerini gerçekleştirebilmesi için, kan-beyin duvarını geçmeleri gerekmektedir ve birçoğu da oldukça liposoluble özelliğe sahiptir; bu durum aşırı kullanım durumunda diyalizin etkinliğini dağılım hacminin yüksek olması nedeni ile düşürür. Bu makalede sık kullanılan uyuşturucu madde ve bunların renal sonuçları incelenmektedir.

Opiyadlar

Eroin (dasetilmorfin, diamorfin) bu grupta en çok kullanılan madde olarak karşımıza çıkar. Burundan

Alındığı Tarih: 27.11.2014

Kabul Tarihi: 23.12.2014

Yazışma adresi: Dr. Mehmet Küçük, S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul
e-posta: mdmkuçük@gmail.com

çekilebilir, yenebilir, içilebilir, deri altından enjekte edilebilir ya da damardan enjekte edilebilir. Sıklıkla kokain ile birlikte kullanılır (4). Eroinin yarılanma ömrü 3 dk.'dır ve hızlıca morfine katalizlenir ki bu da çoğunlukla eroinin farmakolojik özelliklerini ortaya çıkarır. Eroin, eşlenmemiş ve serbest morfin gibi idrar yoluyla vücuttan atılır (5). Kullanımı yüzünden ortaya birçok renal komplikasyon çıkabilir. Aşırı dozdan kaynaklanan koma ya da öngörülemez rhabdomyolize neden olur. Yüksek tansiyon, oksijen eksikliği ve dehidratasyon bu zararı artırabilir. Diğer çalışmalar koma veya kas kılması eksikliğinde rhabdomyolizoloştüğünü ortaya koymuştur ve bunun, eroin veya saf olmayan eroinin direk toksik etkisi veya ona karşı geliştirilen alerjik bir tepki yüzünden olduğu yorumu yapılabilir (6).

Eroini de içeren intravenöz madde kullanımı; birçok viral, bakteriyel ve mantar infeksiyonu için risk taşımaktadır (7). Bu tür kronik infeksiyonlara bağlı olarak glomerulonefrit (GN) gelişebilir. Organizmada tepki olarak oluşturulan bağışıklık komplekslerinin birikmesi nedeniyle, staphylococcus aureus kaynaklı lokal piyojenik apselerle GN arasında ilişki kurulmaktadır. Bakteriyel ve mantara bağlı perikarditte bağışıklık-kompleks aracılı GN'lere yol açabilir (8). Hepatit B de özellikle vaskülitik sorunlar gözükürken, Hepatit C; kriyoglobülinemiye vemezangiokapiler GN'ye neden olmaktadır.

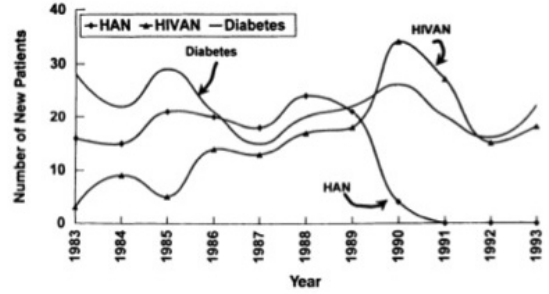
Sekonder amiloidoz, kronik parenteral madde kullanıcılarında renal hastalıkların bir nedeni olarak daha sık karşımıza çıkmaya başlamıştır; özellikle deri altından enjekte eden gençler arasında bir artış vardır (9). Sürekli kullanım durumunda çoğunluğu böbrek yetmezliğine varan süreçlerdir.

Birçok tedaviseçeneği denense de, uyuşturucudan uzak durma en etkili çözüm olacaktır. Uzak durmayı takiben dönemde tümüyle iyileşen olgular bildirilmiştir (10).

1970 ve 1980'lerde nefrotik sendrom olarak kendini gösteren ve böbrek yetmezliğinin son aşamasına kadar ilerleyen eroin kaynaklı nefropati (HAN) tanımı yapılmıştır. Renal biyopsi örneklerinde genellikle fokalsegmental glomeruloskleroz saptanmıştır (11). Bunun patogenetiği açık değildir, ancak geçmiş çalışmalar şunu ortaya koymuştur: Eroin ya da metabolitleri antijen olarak hareket edip böbrekte immunkompleks birikimine neden olmaktadır (5). Son dönemdeki hayvan çalışmaları, morfinin fibroblastların artışına ve

tip 4 kollejenin azalmasına neden olarak glomerül üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir.

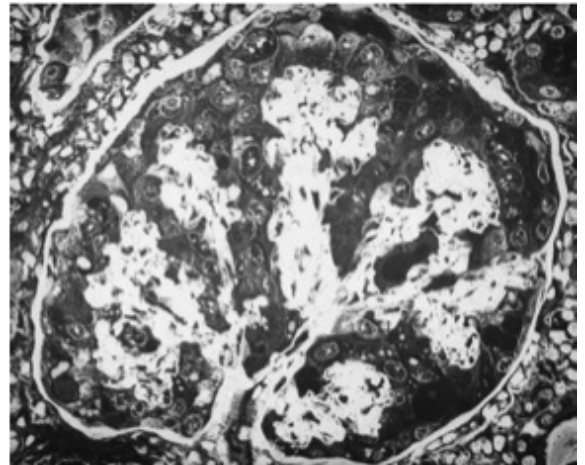
Kuzey Amerika'da damar içi madde kullanıcıları arasında görülen HAN olgusunda düşüş tespit edilmiştir (12) (Şekil 1). Bunu nedeni eroinin giderek saf hâle gelmesi ve bağımlıların olasılıkla daha az nefrotoksik dozlarla maruz kalması olabilir.



Şekil 1. King's County Hastanesinde böbrek yetmezliği son aşaması olgusu, New York City. HAN, 1990'da ani bir düşüş göstermiştir ve 1991-1993 arası yoktur. Yeni HIVAN olguları 1990'dan sonra azalmıştır ama yine de yılda 15-23 olguyu bulmuştur.

HAN olgusundaki düşüşe rağmen, HIV bağlantılı nefropati (HIVAN), HIV infeksiyonlu eroin bağımlıları arasında giderek artan oranlarda görülmektedir (13).

HIVAN ayrıca nefrotik sendroma yol açabilir ve hızlıca hastayı böbrek yetmezliğine götürebilir. Öyle ki bazı merkezlerde son dönem böbrek yetersizlikli hastaların % 38'inde görülebilmektedir (14). Renal biyopsi kollapsing glomerulonefrit örneği gösterir (15) (Şekil 2). Aynı zamanda lokalize segmental sklerozda görülebilir. Antiviral tedavi sonrası oluşan klinik ve



Şekil 2. 26 yaşındaki HIVAN hastası alınan böbrek biyopsisi.

histolojik resolüsyon; virüsün böbrek üzerinde doğrudan sitopatik etkiye sahip olduğu hipotezini desteklemektedir ⁽¹⁶⁾.

Bonn Üniversitesi, Adli Tıp Kurumunda yapılan otopsi çalışmasında damar içi madde kullanıcısı olduğu bilinen insanların otopsilerinden 179 renal numune incelenmiş ⁽¹⁷⁾. Bunların 105'inde (% 61.7) lenfosittik mezangiokapilerglomerulonefrit ve 48'inde (% 45.7) IgM birikimi bulunmuştur ⁽¹⁷⁾.

Kokain

Kokain, And dağlarında yetişen bir ağaçtan (Erythroxyloncoca) elde edilen alkaloiddir ⁽¹⁸⁾. Kokain herhangi bir mukozadan emilebilir, intravenöz yada intramuskuler yapılabilir. 30-90 dk. arasında değişen yarılanma ömrü vardır. Kokainin % 80-90'ı metabolize edilir ve geri kalanı değişmeden idrar yoluyla atılır. Metabolitleri ise 36 ile 48 saat süresince idrarda bulunabilir ⁽¹⁸⁾.

Kokainin sağladığı mutluluk, dopaminin geri alınımının engellenmesiyle oluşurken, hipertansiyon etkileri norepinefrin geri alınımının engellenmesiyle gelişir. Ayrıca duyu nöronlarındaki sodyum kanallarını kapatarak, lokal uyuşturucu gibi hareket eder ⁽¹⁸⁾.

Akut ve kronik kokain kullanımı geniş bir yelpazede renalkomplikasyonlara yol açar. Akut böbrek yetmezliği rhabdomyolizin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir ⁽¹⁹⁾. Kokain kaynaklı komplikasyonların olduğu acil bölümündeki hastaların % 24'ünde 1000U/l'ten fazla keratinkinaz artışı görülmüştür ⁽²⁰⁾. Bu tip hastaların üçte birinde akut böbrek yetmezliği gelişir ⁽¹⁹⁾.

Kas içi arterlerinin uzun süreli spazmı, kas kasılmasıyla beraber koma veya doğrudan myofibril zararı yoluyla oluşan kas iskemisi, kokainle uyarılmış rhabdomyolizin farklı mekanizmalarıdır. Kokainin, arsenik, sitrikinin, amfetamin ve fensiklidinle birlikte alındığında dakonvulziyon ve rhabdomolize neden olduğu bildirilmiştir.

Kokain nedenli prematüre koroner arter hastalığı sendromu iyi tanımlanmıştır. Az bilinen şey ise kokainin renal infarktüse ⁽²¹⁾ ve böbrek damar tıkanıklığına neden olabileceğidir ^(22,23). Hipertansiyon kaynaklı böbrek yetmezliği sıklığı artar ⁽²⁴⁾. Bu tip hastaların % 44'ünün

geçmişinde madde kullanımı vardır ki bu oran diyabet hastalarında % 5 ve diğer renal hastalıklarda % 11'dir. Beklenilmeyen bir bulgu olarak; 301 kronik kokain kullanıcısında, kronik hipertansiyon ve mikroalbuminüri sıklığının artmadığı gösterilmiştir ⁽²⁵⁾.

Belki de kokainin yeniden bir hastalığa neden olmanın daha çok, var olan renal hastalıkları kötüleştirme eğilimi vardır. Bu tarz hastalarla yapılabilecek kontrollü çalışmalar zor olsa da akselere hipertansiyon ve hızlı ilerleyen renal yetmezlik tanımlanmıştır ⁽²⁶⁾.

İmmünolojik olarak kokainin, makrofajlarla interlökin-6 salınımını artırarak mezanjiyal artmaya neden olduğu kanıtlanmıştır. Bu da fokalsegmentalglomerulozün bir nedeni olabilir ⁽²⁷⁾. Kokain kullanımının renal skleroderma ⁽²⁸⁾ ve Henoch-Schönleinpurpura ilişkisi gösteren çalışmalar vardır ⁽²⁹⁾.

Ekstazi ve diğer amfetaminler

Esas olarak 1914 yılında iştahı azaltma amacıyla patenti alınan ekstazi (MDMA) genel olarak rekreasyonel (eğlence) amaçlı kullanılan bir maddedir. 1977'den beri Birleşik Krallık Yasadışı Uyuşturucu Madde Kanununda A (1971) sınıfı uyuşturucu olarak yer almaktadır.

MDMA, plasmamik noktasına yaklaşık iki saatte ulaşır ve kolayca absorbe edilir. Karaciğer tarafından katalize edilir ve böbrek tarafından atılır ⁽³⁰⁾.

MDMA ve amfetaminler, aşırı fiziksel aktivite ve susuzluk durumunda hipotermiye neden olabilir. Deneysel hayvanlarında aşırı hareket yokluğunda dahi MDMA'nın yüksek ateşe neden olduğu saptanmıştır. İstenmeyen etkileri arasında -iştah kaybı, bulantı, kusma, baş ağrısı, kramp, gülme krizi, yüksek ateş, karaciğer yetmezliği, rhabdomyoliz, disemine intravasküler koagülasyon ⁽³¹⁾ ve akut böbrek yetmezliğine ⁽³²⁾ neden olabilir. Rhabdomyoliz geliştiğinde tipik olarak kas ağrıları, hiperkalemi, hiperfosfatemi ve yüksek kreatinkinazla beraber akut böbrek yetmezliği görülür. İdrarda miyoglobulin saptanır.

Basın haberleriyle birlikte madde bağımlıları dehidrasyonun riski konusunda daha bilinçli hâle gelmektedirler ve bunu engellemek için ekstazi kullanımı sonrası sık sık büyük miktarlarda su tüketmektedirler.

Ancak bu durumda da aşırı sıvı alımına bağlı dilüsyonelhiponatremigelişebilir ⁽³³⁾.

Elektrolit bozukluklarına bağlı olarak beyin ödemi ve kalp ritm bozuklukları gelişebilir ⁽³⁴⁾.

Sempatomimetik etkileri nedeni ile akselere hipertansiyon ⁽³⁵⁾ olgularına rastlanması şaşırtıcı değildir. Benzer şekilde, mesane boynu obstrüksiyonu kaynaklı postrenal sorunlarda izlenebilir ⁽³⁶⁾.

Benzodiyazepinler

Temazepam ve diazepam kötüye kullanımı genellikle reçete suiistimallerinden ortaya çıkar. Enjektör kullanan madde bağımlılarının yaklaşık % 70'i yaşamlarında bir defa temazepam kullanmıştır ⁽³⁸⁾. Akut böbrek yetmezliği yanlışlıkla yapılan arter içi enjeksiyonlarından sonra görülmektedir. Embolizasyon ve bunu takip eden rhabdomyoliz ve miyoglobinüri, akut tubuler nekroza neden olur ⁽³⁹⁾ ve hastaların % 20'inde şiddetli ama geçici diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği görülür ⁽⁴⁰⁾.

Orjinal jelatin kapsülünün sıvı içeriği temazepamın uyuşturucu madde olarak kullanılmasını zorlaştırmak için katı bir jel olarak yeniden formüle edilmesine rağmen, mikrodalga fırında jeli eriterek enjekte edilebilir hale getiren kullanıcıların olduğu bilinmektedir. Temazepam şimdilerde yalnızca tablet hâlinde mevcuttur, bu sayede enjekte edilmesiyle ortaya çıkabilecek komplikasyonlar şu an önlenilmektedir.

Mantarlar

Mantar türleri olan *Panaeolus muscaria* ve *Psilocybe* (*Psilocybe Semilanceata* dahil olmak üzere “özgürlük şapkası”; “büyülü mantarlar”) yendikleri zaman halüsinojenik özellik gösterir ⁽⁴¹⁾. Birleşik Krallık'ta bu mantarları toplamak ve yemek yasaldır, fakat herhangi bir şekilde hazırlamak yasa dışıdır. Kendileri nefrotoksik değildir, fakat doğru mantarı belirlemek zordur ve zehirli türlerinin yanlışlıkla yenmesi yaygın bir durumdur. Nefrotoksik madde içeren *Cortinarius* mantarları “büyülü mantarlar” olarak da adlandırılır ⁽⁴²⁾. Oligürik böbrek yetmezliği *Cortinarius*'u yedikten 5 ile 12 gün sonra ortaya çıkabilir ⁽⁴³⁾. Bazı hastalarda böbrek yetmezliği geçicidir olsa, bazılarında dairesel olarak olabilir ⁽⁴⁴⁾.

Tütün İçme ve Cannabis

Sigara içenler çoğunlukla hipertansiftir ve hipertansif kişilerde sigara kullanımı mikroalbüminüri gelişiminin bağımsız bir göstergesidir. Mikroalbüminüri, ayrıca insülin bağımlı diyabet hastalarında daha yaygın olarak görülmektedir. Sigara içme diyabetik nefropatinin ilk aşaması olarak kabul edilen glomerül hiperfiltrasyonu da artırmaktadır ⁽⁴⁵⁾. Ek olarak, renal lupus ⁽⁴⁶⁾, renal arter darlığı ⁽⁴⁷⁾, antiglomeruler bazal membran hastalığı ⁽⁴⁸⁾, pulmoner hemoraji ⁽⁴⁸⁾ ve renal tubuler disfonksiyon ⁽⁴⁹⁾ yapabilir.

Cannabis kullanımını takiben renal komplikasyon oluşması ender bir durumdur, fakat renal enfarktüs vakaları görülmüştür ⁽⁵⁰⁾. Periferik vazodilatasyon, anemi ve adrenerjik etki bu duruma katkıda bulunmuş olabilir.

Çözücüler

Uçucu çözücülerin kasten solunması ilk olarak 1960'larda model uçak yapıstırcılarının solunmasıyla birlikte ortaya çıkmıştır. Uygulama yapışkan tutkallar, aerosol boyalar, vernik incelticiler, daksil ve benzini de kapsayacak şekilde genişlemiştir ⁽⁵¹⁾. Bu ürünler, tolüen, n-hexane, metil keton, klorohidrokarbon ve benzene gibi uçucu maddeler içermektedir. Çözücü solunmasıyla oluşan uçmuş kafa hâli, alkol zehirlenmesine benzerdir. Ayrıca, çözücüler kısa süreli (15-30 dk.) halüsinasyonlara hızlı bir şekilde neden olabilir ⁽⁵²⁾. Ani ölümün ⁽⁵³⁾ yanı sıra ciddi kardiyak, akciğer, hepatik, nörolojik ve renal komplikasyonlar ortaya çıkabilir.

Uçucu yapıstırcıların nefrotoksik etkisi temel olarak tolüen yüzünden olmaktadır ⁽⁵⁴⁾. Tolüen kullanımına bağlı olarak: mikrohematüri, piüri, proteinüri, distal renal tübüler asidoz, Fanconi sendromu, nefrolitiazis, glomerülonefrit, Goodpasture sendromu, akut tübüler nekroz, hepatorenal sendrom ve akut ve kronik interstisyel nefrit görülebilir ⁽⁵⁵⁻⁶²⁾.

Kronik metabolik asidoza yol açarak, kemik alkali tuzlarının azalmasına neden olur.

Alkol

Otopsi çalışmalarında alkol kaynaklı hepatik siroz hastalarının % 50-100'ünde histolojik olarak IgA-

nefropatiyle aynı olan glomerulonefrit izlenmiştir ⁽⁶³⁾. Mikroskopik hematüri ve proteinüriyle ortaya çıkar, ancak klinik olarak sessiz seyredebilir. Makroskopik hematüri ve renal yetersizlik daha az görülür. Alkolik siroz hastalarında yüksek seviyelerde serum polimerik IgA ve IgA immün kompleksleri bulunmaktadır. Portavakal kan akımı, bakteriyel ve besin antijenlerinin hepatik kupfer hücrelerine yoğun miktarda immün kompleks taşınmasına yol açar.

Karaciğer yetmezliğinde immün komplekslerin metabolizması azalır ve glomerul hücrelerinde depolanma artar.

SONUÇ

Madde kullanımı glomeruler, tubuler, intersisyonel ve vasküler mesafede patolojiye yol açabilir. Açıklanamayan böbrek yetmezlikli hastalarda madde kullanımını olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Akut ve kronik böbrek yetmezliği tedavisinde kullanılan renal replasman türleri pahalıdır ve bu nedenle, toplumda madde kullanımını azaltmaya hizmet edecek eğitsel çalışmalara önem verilmelidir.

KAYNAKLAR

- Strang J. Substance Abuse: The Size of the Problem. *Medicine* 1995;23:41-5.
- Institute for the Study of Drug Dependence. General statistical information about drugs. November 1997.
- Gunne LM, Gronbladh L. The Swedish methadonema intenance program: a controlled study. *Drug Alcohol Dependence* 1981;24:249-56. [http://dx.doi.org/10.1016/0376-8716\(81\)90096-X](http://dx.doi.org/10.1016/0376-8716(81)90096-X)
- Gerada C, Ashworth M. ABC of mental health: Addiction and dependence I: Illicit drugs. *Br Med J* 1997;315:297-300. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.315.7103.297>
- Sreepada Rao TKS, Nicastrì AD, Friedman EA. Renal consequences of narcotic abuse. *Adv Nephrol* 1977;7:261-90.
- Grossman RA, Hamilton RW, Morse BM, Penn AS, Goldberg M. Nontraumatic rhabdomyolysis and acute renal failure. *N Engl J Med* 1974;291:807-11. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197410172911601>
- Tuazon CU, Hill R, Sheagren JN. Microbiologic study of street heroin and injection paraphernalia. *J Infect Dis* 1974;129:327-9. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/129.3.327>
- Roberts WC, Rabson AS. Focal glomerular lesions in fungal endocarditis. *Ann Int Med* 1975;71:963-70.
- Neugarten J, Gallo GR, Buxbaum J, Katz LA, Rubenstein J, Baldwin DS. Amyloidosis and subcutaneous heroin abusers ('skin poppers' amyloidosis'). *Am J Med* 1986;81:635-40. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(86\)90550-4](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(86)90550-4)
- Crowley S, Feinfeld DA, Janis R. Resolution of nephrotic syndrome and lack of heroin-associated renal amyloidosis. *Am J Kid Dis* 1989;13:333-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(89\)80041-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(89)80041-1)
- Cunningham EE, Brentjens JR, Zielezny MA, Andres GA, Venuto RC. Heroin nephropathy. A clinicopathologic and epidemiologic study. *Am J Med* 1980;68:47-53. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(80\)90164-3](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(80)90164-3)
- Friedman EA, Tao TK. Disappearance of uremia due to heroin-associated nephropathy. *Am J Kid Dis* 1995;25:689-93. [http://dx.doi.org/10.1016/0272-6386\(95\)90543-X](http://dx.doi.org/10.1016/0272-6386(95)90543-X)
- D'Agati V, Suh JI, Carbone L, Cheng JT, Appel G. Pathology of HIV-associated nephropathy: A detailed morphologic and comparative study. *Kidney Int* 1989;35:1358-70. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1989.135>
- Pastan S, Bailey J. Dialysis therapy. *N Engl J Med* 1998;338:1428-37. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199805143382006>
- Humphreys MH. Human immunodeficiency virus-associated glomerulosclerosis. *Kid Int* 1995;48:311-20.
- Wali RK, Drachenberg CI, Papadimitriou JC, Keay S, Ramos E. HIV-1-associated nephropathy and response to highly-active antiretroviral therapy. *Lancet* 1998;352:783-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)24037-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)24037-2)
- Dettmeyer R, Wessling B, Madea B. Heroin-associated nephropathy—a post-mortem study. *Forensic Sci Int* 1998;95:109-16. [http://dx.doi.org/10.1016/S0379-0738\(98\)00082-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0379-0738(98)00082-6)
- Benowitz NL. Clinical pharmacology and toxicology of cocaine. *Pharmacol Toxicol* 1993;72:3-12. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0773.1993.tb01331.x>
- Roth D, Alarcon FJ, Fernandez JA, Preston RA, Bourgeois JJ. Acute rhabdomyolysis associated with cocaine intoxication. *N Engl J Med* 1988;319:673-7. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198809153191103>
- Welch RD, Todd K, Krause GS. Incidence of cocaine-associated rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med* 1991;20:154-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0196-0644\(05\)81215-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0196-0644(05)81215-6)
- Sharff JA. Renal infarction associated with intravenous cocaine use. *Ann Emerg Med* 1984;13:1145-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0196-0644\(84\)80340-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0196-0644(84)80340-6)
- Fogo A, Superdock KR, Atkinson JB. Severe arteriosclerosis in the kidney of a cocaine addict. *Am J Kid Dis* 1992;20:513-15. [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)70267-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(12)70267-6)
- DiPaolo N, Fineschi V, DiPaolo M, Wetley CV, Del Vecchio MT, Bianciardi G. Kidney vascular damage and cocaine. *Clin Nephrol* 1997;47:298-303.
- Thornhill-Joynes M, Norris KC, Witana SC, Ward HJ, Barbour B. The impact of substance abuse on hypertensive end-stage renal disease in inner-city African-Americans. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:342.
- Brecklin CS, Gopaniuk-Folga A, Kravetz T, Sabah S, Singh A, Arruda JAL, Dunea G. Prevalence of hypertension in chronic cocaine users. *A J Hypertension* 1998;11:1279-83. [http://dx.doi.org/10.1016/S0895-7061\(98\)00135-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0895-7061(98)00135-6)
- Dunea G, Arruda JA, Bakir AA, Share DS, Smith EC. Role of cocaine in end-stage renal disease in some hypertensive African-Americans. *Am J Nephrol* 1995;15:5-9.

- <http://dx.doi.org/10.1159/000168794>
27. Mattana J, Gibbons N, Singhal PC. Cocaineinteract-switmacrophagestomodulatemesangialcellproliferati-on. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;271:311-18.
 28. Lam M, Ballou SP. Reversiblesclerodermarenalcrisisaftercocaineuse. *N Engl J Med* 1992;326:1435.
 29. Chevalier X, Rostoker G, Larget-Piet B, Gherardi R. Schoenlaim-Henochpurpurawithnecrotizingvasculitisaftercocainesnorting. *Clin Nephrol* 1995;43:348-9.
 30. Verebey K, Alrazi J, Depace A. The complications of 'Ecstasy' (MDMA). *JAMA* 1988;259:1649-50. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.259.11.1649>
 31. Henry JA, Jeffreys KJ, Dawling S. Toxicityanddeathsfrom 3,4-methylenedioxyamphetamine ('ecstasy'). *Lancet* 1992;340:384-7. [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91469-0](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(92)91469-0)
 32. Fahal IH, Sallomi DF, Yaqoob M, Bell GM. Acuterenalfailureafterecstasy. *Br Med J* 1992;305:29. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.305.6844.29>
 33. Maxwell DL, Polkey MI, Henry JA. Hyponatraemiaandcatatonicstuporaftertaking 'ecstasy'. *Br Med J* 1993;307:1399. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.307.6916.1399>
 34. Henry JA, Fallon JK, Kicman AT, Hutt AJ, Cowan DA, Forsling M. Low-dose MDMA ('ecstasy') inducesvasopressinsecretion. *Lancet* 1998;351:1784. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)78744-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)78744-4)
 35. Dowling GP, McDonough ET, Bost RO. 'Eve' and 'Ecstasy'. A report of fivedeathsassociatedwiththeuse of MDEA and MDMA. *JAMA* 1987;257:1615-17. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1987.03390120077027>
 36. Woodrow G, Harnden P, Turney JH. Acuterenalfailureduetoacceleratedhypertensionfollowingingestion of 3,4-methylenedioxyamphetamine ('ecstasy'). *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:399-400.
 37. Bryden AA, Rothwell PJ, O'Reilly PH. Urinaryretentionwithmisuse of 'ecstasy'. *Br Med J* 1995;310:504. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.310.6978.504>
 38. Lavelle TL, Hammersley R, Forsyth A. Theuse of buprenorphineandtemazepambydruginjectors. *J Addict Dis* 1991;10:5-14. http://dx.doi.org/10.1300/J069v10n03_02
 39. Blair SD, Holcombe C, Coombes EN, O'Malley MK. Legischaeмиasecondarytonon-medicalinjection of temazepam. *Lancet* 1991;338:1393-4. [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92269-8](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(91)92269-8)
 40. Jenkinson DF, Pusey CD. Rhabdomyolysisandrenalfailureafterintra-arterialtemazepam. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1334-5.
 41. Proudfoot AT. AcutePoisoning, 2nd edn. Butterworth-Heinneman, 1993:145-60.
 42. Richard JM, Louis J, Cantin D. Nephrotoxicity of orellanine, a toxinfromthemushroom Cortinariussorellanus. *Arch Toxicol* 1988;62:242-5. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00570151>
 43. Raff E, Halloran F, Kjellstrand CM. Renal failureaftereating 'magic' mushrooms. *Can Med Assoc J* 1992;147:1339-41.
 44. Short AK, Watling R, MacDonald MK, Robson JS. Poisoningby Cortinariuss peciosissmus. *Lancet* 1980;2:942-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(80\)92104-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(80)92104-2)
 45. Orth SR, Ritz E, Schrier RW. Therenalrisks of smoking. *Kidney Int* 1997;51:1669-77. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1997.232>
 46. Ward MM, Studenski S. Clinical prognostic factors in lupus nephritis. The importance of hypertension and smoking. *Arch Med* 1992;152:2082-8.
 47. Appel RG, Bleyer AJ, Reavis S, Hansen KJ. Renovascular disease in older patients beginning renal replacement therapy. *Kid Int* 1995;48:171-6.
 48. Herody M, Bobrie G, Gouarin C, Grunfeld JP, Noel LH. Anti-GBM disease: Predictive value of clinical, histological and serological data. *Clin Neph* 1993;40:249-55.
 49. Hultberg B, Isaksson A, Brattstrom L, Israelsson B. Elevatedurinaryexcretion of beta-hexosaminidase in smokers. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992;30:131-3.
 50. Lambrecht GL, Malbrain ML, Coremans P, Verbist L, Verhaegen H. Acute renal infarction and heavymarijuanasnorting. *Nephron* 1995;70:494-6. <http://dx.doi.org/10.1159/000188650>
 51. Ramsey JD, Anderson HR, Bloor K, Flanagan RJ. An introduction to thepractice, prevalence, and chemical-toxicology of volatile substance abuse. *Hum Toxicol* 1989;8:261-9. <http://dx.doi.org/10.1177/096032718900800403>
 52. Bruckner JV, Peterson RG. Evaluation of tolueneandacetoneinhalantabuse: pharmacology and pharmacodynamics. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981;61:27-38. [http://dx.doi.org/10.1016/0041-008X\(81\)90004-1](http://dx.doi.org/10.1016/0041-008X(81)90004-1)
 53. Meadows R, Verghese A. Medical complications of gluesniffing. *South Med J* 1996;89:455-62. <http://dx.doi.org/10.1097/00007611-199605000-00001>
 54. Patel R, Benjamin J Jr. Renal disease associated with toluene inhalation. *J Toxicol Clin Toxicol* 1986;24:213-23. <http://dx.doi.org/10.3109/15563658608990459>
 55. Streicher HZ, Gabow PA, Moss AH, Kono D, Kaehny WD. Syndromes of toluenesniffing in adults. *Ann Intern Med* 1981;94:758-62. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-94-6-758>
 56. Kaneko T, Koizumi T, Takezaki T, Sato A. Urinary calculiasociated with solventabuse. *J Urol* 1992;147:1365-6.
 57. Venkataraman G. Renal damage and gluesniffing. *Br Med J* 1981;283:1467. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.283.6304.1467-a>
 58. Bonzel KE, Muller-Wiefel DE, Ruder H, Wingen AM, Waldherr R, Weber M. Anti-glomerularbasementmembraneantibody-mediatedglomerulonephritisduetogluesniffing. *Eur J Paediatr* 1987;146:296-300. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00716479>
 59. Gupta RK, van der Meulen J, Johny KV. Oliguricacuterenalfailureduetoglue-sniffing. *Scand J Urol Nephrol* 1991;25:247-50. <http://dx.doi.org/10.3109/00365599109107958>
 60. O'Brien ET, Yeoman WB, Hobby JA. Hepatorenaldamagefromtoluene in a 'gluesniffer'. *Br Med J* 1971;2:29-30. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.5752.29>
 61. Taverner D, Harrison DJ, Bell GM. Acute renal failureduetointersititalnephritisinducedby 'gluesniffing' withsubsequentrecovery. *Scot Med J* 1988;33:246-7.
 62. Russ G, Clarkson AR, Woodroffe AJ, Seymour AE, Cheng IK. Renal failurefrom 'gluesniffing'. *Med J Aust* 1981;2:121-2.
 63. Newell GC. Cirrhoticglomerulonephritis: incidence, morphology, clinical features, and pathogenesis. *Am J Kidney Dis* 1987;9:183-90. [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(87\)80053-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(87)80053-7)