

ANALJEZİK NEFROPATİSİ

Dr. Kuddusi Cengiz(x)

ÖZET

Çeşitli Hastalıklardan dolayı, ortalama olarak, 48 ay (36-72 ay) değişik kombinasyonlarda analjezik kullanan ve daha önce böbrek fonksiyonlarını bilmediğimiz, yaş ortalamaları 33 yıl (23 -48 yıl) olan 9 hastada analjezik nefropatisi tesbit edildi.

Hastaların tümünde; idrar konsantrasyon yeteneğinin bozulması orta derecede üre, kreatinin artması, hipertansiyon ve çeşitli derecelerde tübüler harabiyetin yanı sıra bir hastada tekrarlayan, ağırlı makroskopik hematüri ile böbrekte çeşitli derecelerde nekroz tesbit edildi. Literatür tarandı.

GİRİŞ

19. Yüzyılın sonlarında analjezikler klinik uygulamaya girdiler. Salisilatlar ilk kez antipiretik olarak kullanılırken giderek çok yaygın bir şekilde kullanılmaya başladılar. Öyleki en hafif bir rahatsızlıkta, ağrıda tek başına veya diğer analjeziklerle birlikte kullanılıyordu. İlaç yapımcılarının iddiaları aspirinin poplaritesini ve kullanımını artırdı. 1917'lerde Bayer tarafından salisilat şöyle takdim ediliyordu. "Her zaman yardımcı olan hiç zararı olmayan bir ilaçtır." Bu ve benzeri reklamlar uzun süre aspirin ve diğer nonnarkotik analjeziklerin yaygın ve rahat kullanımını artırdı.(1) Hiç kimsede renal toksisiteden şüphelenmedi.

1950'lerde uzun süre analjezik olan hastaların otopsilerinde yüksek oranda kronik interstisyel fibrosis görülmesi analjezik nefropatisi üzerine dikkatleri çekti.(2) Bunun üzerine çeşitli memleketlerden çok sayıda raporlar yayınlandı. (3-11) ABD'de analjeziklerin reçetesiz satılması yasaklandı. On yıl kadar sonra diğer analjeziklerinde nefrotoksik olduğu açıklandı. (4,5,10).

Analjezik nefropatisi en çok kadınlarda ve 40-50 yaşları arasında görülür. Hastalığın görülme sıklığı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte aynı ülkenin farklı

(x) Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölüm Öğretim Üyesi SAMSUN

bölgelerinde insidansı farklıdır (12-16). Hastalığa özgü bir bulgu olmamakla birlikte hastalığın tanısı, histolojik, radyolojik ve klinik bulguların yanısıra hastaların uzun süre analjezik alma öyküsü ve renal papiller nekrozun gösterilmesi ile konur (17,22,23).

MATERYAL VE METOD

Çeşitli hastalıklarından ötürü hastanemizde ve başka hastanelerde izlenmiş analjezik kullanmadan önce normal sınırlarda kan, idrar, üre ve kreatinin değerleri bulunan 9 analjezik nefropatili hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaşları 24-48 yıl arasında olup, ortalama 33 yıl idi. Hastalardan 6 tanesi kadın ve 3 tanesi erkekti. Kadın erkek oranı 2/1 idi.

Tablo 1: Uzun Süre Analjezik Alan Hastalar, Tanı ve Aldıkları İlaçlar

Vaka Sayısı	Yaş Cinsiyet	Analjezik olma Sebebi	Primer Hastalığın süresi (Yıl)	Analjezik kullanma sür. (Yıl)	İLACIN BİLEŞİĞİ	Doz gram/gün
1	26K	MİGREN	7	3	Aspirin + Paracetamol + Coffeine	2
2	28K	Gerilim				
		Baş ağrısı	9	5	Aspirin + Fenasetin + Dipiron	2
3	24E	Romatoid				
		Spondilit	6	6	paracetamol + Coffeine	3
4	23K	Romatoid				
		Artrit	6.5	4	Aspirin + Paracetamol + Dipiron	2
5	38K	Romatoid				
		Artrit	10	4	Paracetamol + Coffeine + Codien	2
6	42K	Gerilim				
		Baş ağrısı	16	4	Paracetamol + Dipiron + Aspirin	3
7	39E	Romatoid				
		Artrit	11	3	Aspirin + Coffeine + paracetamol	1.5
8	28E	Romatoid				
		Artrit	9	4	Paracetamol + Coffeine + Aspirin	2
9	48K	Migren	16	3	Paracetamol + Metamizol + Coffeine	2

Hastaların analjezik alma nedenleri ve miktarları tablo 1 de özetlenmiş olup, 1 hasta 6 yıldanberi devam eden romatoid spondilitten, 2 hasta 7 ve 16 yıldanberi çekmekte oldukları migren'den 2 hasta 9 ve 16 yıldanberi olan gerelim baş ağrılarından, 4 hastada, 6, 6.5, 10 ve 11 yıldanberi devam eden romatoid artritlerinden dolayı değişik kombinasyonlarda analjezik almaktaydılar.

En uzun süre analjezik alan 3 numaralı hastamız olup, romatoid spondilit-tanısından sonra 6 yıl hemen hemen hergün, günde ortalama 3 gr. değişik kombi-nasyonlarda ve değişik preparatlar halinde analjezik almakta idi. Diğer hastaları-mızda mevcut hastalıklarından dolayı günde 1.5-3 gr. ortalama 2.2. gr. analjezik almaktaydılar.

Hastalarımızda tesbit edilen analjezik kullanma süreleri 3-6 yıl arasında olup, ortalama 4 yıldır. Tespit edilen bu süre hastaların devamlı ve düzenli bir şe-kilde hergün analjezik kullanma süresini içermektedir. Halbuki, hastalar primer hastalıklarının başlangıcından itibaren sadece ağrıları olduğunda analjezik almak-taydılar, bu sürede kullanılan analjezik miktarını ve süresini kesin olarak he-saplamak olanaksız olduğundan çalışmada sadece devamlı ve düzenli bir şekilde analjezik kullanmaya başladıkları süre alındı.

Tüm hastalara kan idrar tetkiklerinin yanı sıra serum BUN (kan süresi), kre-atinin, kan şekeri ve karaciğer fonksiyon testleri yapıldı. Retrograt pyelografi uygulandı.

Analjezik nefropatisinin bazı klinik ve laboratuvar bulgularını tesbit edebilen; tüberkülozis, diyabet, aplastik ve orak hücreli anemi, obstrüktif üropati gibi hastalıkların olmadığını göstermek içinde hastalıklara özgü klinik ve labora-tuvar bulgular yanısıra CBC , idrar, kan şekeri ve periferik yayma yapıldı.

BULGULAR

Hastalardan 4 tanesi primer hastalıklarından (romatoid artrit) ötürü, 4 tanesi ise dayanamıyacakları başağrısından bir hastamızda (vaka No 9) makroskopik hemotüri ve kan basıncının yükselmesi nedeniyle müracaat etmişlerdi (Tablo 2).

Vakalardan 1,2 ve 6 no.lu hastalar başağrılarından dolayı gitmiş oldukları doktorlarda 1. sine migren 2. ve 6. larada gerilim baş ağrısı tanısı konularak bazen reçeteli çoğu zamanda reçetesiz olarak, aspirin, paracetamol, coffeine, fe-nasetin ve dipiron gibi maddeleri içeren analjezikleri ortalama olarak günde 2 gram kadar almaktaydılar. Her üçüde P. Ulkus ve Gastro-intestinal kanama şüphesi ile gittikleri hastanelerde tansiyon yüksekliği, BUN kreatinin değerleri-nin artması üzerine yaptırılan batın ultrasonografisinde, böbreklerde kalsifik odak-lar ve renal biyopsi yapılan 6 nolu olguda da intertisyel fibrosis tesbit edildi.

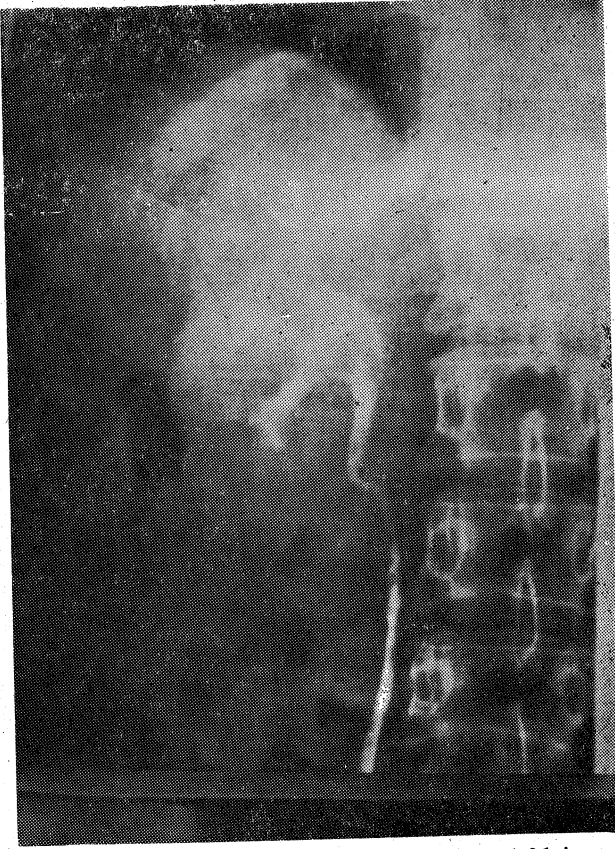
Hastalardan (3,4,5,7, ve 8 nolu) 5 tanesinden 4 ü romatoid artrit, 1 tanesi de; romatoid spondilitten dolayı 3-4 yıl ortalama 3.6 yıl, 2-3 gr/günde aspirin, parace-temol, codein, dipiron, coffeine gibi ilaçları değişik miktarlarda ve değişik kombi-nasyonlarda almışlardı. Hastaların tümünde P. Ulkus şikayetleri vardı. Hastaların kan basınçları 140-170/95-100 mm Hg ortalama 161/100 mm Hg, BUN değerleri 48-75 mg% olup, ortalama 64,9.....mg%, kreatinin 2-3 mg% ortalama 2,6%

Tablo 2: Hastaların Bazı Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Hasta No	Kan Basın- cı (mm/ Hg)	Hb	Bk mm ³	PY	BUN mg/ dl	Kreatinin mg/dk	Kreatinin Klirens ml/dk	Dansite	Proti	İ D R A R Mikroskopi
1	160/100	10.4	3600	Hipokromi	84	2.8	48	1005	+	Hematüri
2	155/100	9.8	3800	Hipokromi	70	2	42	1010	+	Hematüri püri
3	140/95	11	4000	Normal	48	3	74	1015	E	Hematüri
4	150/100	10.4	3200	Hipokromi	64	2	54	1004	E	Piyüri
5	155/95	10.8	3100	Hipokromi	75	2.8	64	1008	+	Piyüri
6	180/100	10.6	3300	Hipokromi	68	2	79	1010	Yok	Hematüri
7	170/95	11	4100	Hipokromi	49	2.2	84	1015	+	Piyüri
8	160/100	10.8	4500	Normal	54	3	76	1020	+	Piyüri
9	180/110	10	4200	Hipokromi	72	3.4	68	1010	+	Macroscopic Hematüri
Ortalamalar										
161/100	10.53	3746			64.9	2.6	66.6	1010.8		

mg kreatinin kliners değerleri 64-84 ml/dk/24 saat olup, ortalama değeri 66.6 ml/dk/24 saatti. Hastaların idrar dansiteleri 1004—1020 mOsm/L arasında olup, ortalama 1010. mOsm/L idi. İdrarda protit Eser ile ++ arasında değişiyordu. 3. nolu hastada idrarda mikroskopik hematüria 4,5,7 ve 8 nolu hastalarda da defalarca tekrarlatılan idrarlarında seteril püyüri tesbit edildi. Bu gruptaki hastalardan sadece 7 nolu hastaya renal biyopsi yapılmış, intertisyel fibrosis tesbit edilmişti. Tüm hastalarda P. Ulkus vardı.

İlginc olarak düşündüğümüz 9 numaralı hastamız 48 Y kadın olup, migren dolayısıyla paracetamol, metamazol, coffeine içeren preparatları hap ve powder olarak değişik kombinasyonlarda 2 gr/ günde almaktaydı. İki kez makroskopik hematürisi olan bu hastamızda ilk hematürisi Almanya'da işçi olarak çalıştığında olmuş, götürüldüğü Ludwigsburg şehrin hastanesinde yapılan tetkikler sonunda idyopatik hematüri tanısı konularak takibe alınmış üç yıl kan basıncının yüksekliği 180/110 mmHg Dışında önemli bir şikayeti olmamış 2. kez hematürisinin olması üzerine 12.1986 tarihinde hastahanemize müracaat ettiğinde K.B.

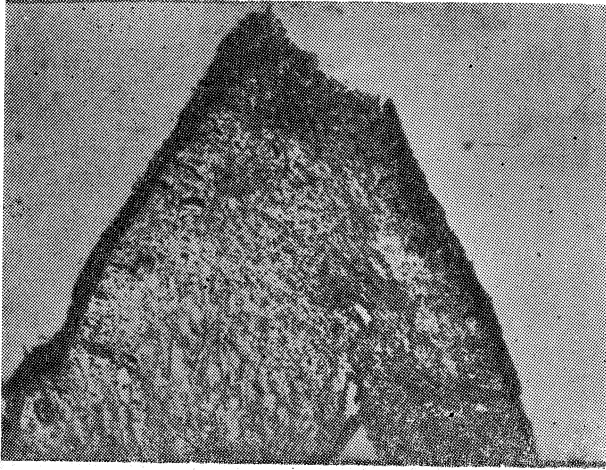


Slayt 1: Sol renal pelvis ve üreterde dolma defekti.

180/110 mmHg, H.b. 10gr/dl BUN 72%mg. kreatinin 3.4%mg kreatinin 1 klirens 68 ml/dk /24 saat idrar dansitesi 1010 mOsm/L idrarda ++ proteinüri ve makroskopik hematüri vardı. Yapılan retrogrot piyel oğrafide; sol renal pelviste ve üreterde dolma defekti tesbit edildi. Slayt: 1

Sağ böbrek ve mesane normaldi. Aynı defektif görünüm 3 yıl önce Alman-yada çekilen grafilerde de mevcuttu. Renal pelvik ve ürelerdeki defektif görünüm üzerine, renal tümör ön tanısı ile nefrektomi ve aynı tümoral oluşumun mesanede de olabileceği ve mesaneye de müdahale edilebileceği planlanarak 2. kez sistoskopi yapıldı. Mesane tamamen normaldi. Operasyon sırasında komşu organlarda metastas olmaması sebebiyle nefrektomi ile yetinildi. İhtimali tanı halen daha renal tümördü. Patolojide papiller nekrozun tesbit edilmesi ilginç oldu. Slayt 2.

Operasyonun 6. gününde BUN, kreatinin ve idrar bulguları tamamen normale döndü.



Slayt 2: Papiller nekroz

TARTIŞMA

19. Yüzyılın sonlarında klinik uygulamaya başlıyan analjezikler önceleri antipiretik olarak kullanılırken giderek çok yaygın bir şekilde kullanılmaya başlandılar. İlaç yapımcıları 1917 lerde bu ilaçları "Her zaman yardımcı olabilen hiç bir zararı olmayan ilaçtır" diye takdim ediyorlardı.

1950 lerde uzun süre analjezik olan hastaların otopsilerinde yüksek oranda kronik interstisyel fibrosisin görülmesi üzerine analjeziklerinde yan etkileri olabileceği üzerine dikkatleri çekti (1). Bunun üzerine analjezik nefropatisi üzerine çeşitli memleketlerden çok sayıda raporlar yayınlandı (3-11). Bazı ülkelerde analje-

ziklerin reçetesiz satılması yasaklandı. Analjezikler, sadece analjezik nefropatisi yapıp uzun süre sessiz kalmayıp, ürünler sistemde özellikle renal pelviste kanserlere sebep olduğu bildirilmiştir (24).

Hastalığın görülme sıklığı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte aynı ülkenin farklı bölgelerinde de değişiktir. Dünyada analjezik nefropati görülme sıklığı oldukça değişiktir Tablo: 3

Tablo 3: Analjezik Nefropatinin görülme sıklığı

Ülke	Yıl	Görülme Sıklığı %	
Avustralia	1978	20	
Belgium	1979	18,4	
Switzerland	1979	17,5	
U S A	1979	7,10	
Germany	1979	5	
Scandinavia	1979	3,4	
Canada	1976	2,5	
France	1979	1,6	
United Kingdom	1979	1,2	
Italy	1979	1	Kaynaklar(12-16)

Ülkemizde görülme sıklığı belli olmadığı gibi ne kadar analjezik tüketildiği belli değildir. Ülkemizde analjezik nefropatisinin çok daha yüksek oranda olduğunu sadece tahmin edebiliriz. Çünkü; analjezik ilaçların büyük bir kısmı reçetesiz satılmakta, bilinçsiz bir şekilde kullanılmaktadır. Vaka sayımızın oldukça az olmasının nedeni; ancak kesin tanısı konulabilenleri almamızdandı.

Literatürle uyumlu olarak hastalarımızın büyük kısmını genç ve orta yaşlardaki bayanlar oluşturmaktaydı. Hastalarımızın 3-6 yıl ortalama 4 yıl gibi bir süre ve hemen hemen devamlı olarak 2 gr/günde değişik kombinasyonlarda analjezik almışlardı. Yine hepsinde başka bir nedeni olmayan hafif ile orta derecede hipokrom mikrositer anemi; kan basıncı, BUN, kreatinin yüksekliği, kreatin klirensin azalması, idrar konsantrasyon bozukluğu mevcuttu. Günlük idrar miktarları 1-15 litre civarında olan hastalarımızın 12 saatlik sussuzluk testi ile idrar konsantrasyonlarında hiç bir değişiklik olmadı.

Hastalarımızın 4 tanesinde steril piyüri vardı. Defalarca yapılan kültürlerde hiç bir mikro organizma tesbit edilmedi. Steril piyüri yapabilen tbc, diyabet gibi hastalıklar hastalarımızın hiç birinde yoktu. Yine hastalarımızın 2 tanesinde renal biyopsi ile interstisyel fibrosis tesbit edildi. Bu hastalarımızda da, en çok interstisyel fibrosis yapabilen x-ray ve sitostotik ilaç alınımları gibi durumlar mevcut değildi.

3 Hastalarımızda batin ultrasonografisinde renal pelvis ve kalisiyel yapıda değişik büyüklükte ve sayıda kalsifikasyonlar tesbit edildi. Yine analjezik alınımından başka böbrekte kalsifikasyona sebep olabilecek,; ürüner sistem obstruksiyonu, aplastik anemi ve sickle cell hastalığı, diyabet (25) gibi hastalıklar hastalarımızda yoktu.

Retrograt piyelografisinde renal pelvis ve ürelerde dolma defekti olan ve nefrektomide papiller nekroz tesbit edilen bir hastamızda, da, papiller nekroz yapabilecek aplastik anemi, diyabet, ürüner obstrüksiyon ve sickle cell hastalığı (25) gibi hastalıklar yoktu.

Klinik ve laboratuvar bulgularını yukarıda tartışmaya çalıştığımız ihtimali hastalıklar ile açıklayamadığımız ve öykülerinde 36-72 ay sürekli bu zamanda incede ağrıları olduğunda, düzensiz bir şekilde analjezik öyküsü olan 9 hasta tartışıldı.

Analjezik nefropatisinin karakteristik lezyonları kortikal interstisyel nefrit ve renal papiller nekrozdur. ister kortikal ister papiller değişiklikler önce gelişmiş olsun, şüphe götürmeyen bir gerçek varsa o da, analjeziklerin toksik metabolitleri iskekiye neden olarak böbreklerde hasar meydana getirmektedir.

Tedavi edilmeyen analjezik nefropatisi akut papiller nekroz atakları ve tekrarlayan enfeksiyonlarla son dönem böbrek hastalığına sebep olurlar.

Analjezik alışkanlığı ne kadar önce farkedilir ve analjezik durdurulursa, sonuçlar yüz güldürücü olduğundan konunun önemi bir kez daha anlaşılır.

SUMMARY

Analgesic Nephropathy

Due to various disease, analgesic nephropathy was found on 9 patients who used various analgesic drugs, average 48 month (36-72 month) and whose kidney functions we fully know beforehand. Their average age was 33 years (23-48 years).

In all the patients; disability of urine osmolarity, moderately increased blood urine nitrogen (BUN), Creatinine and blood pressure and besides tubular dysfunction to various extent. Macroscopic hematuria and papillary necrosis in the kidney were found in one of the patients. Literature was gone over.

KAYNAKLAR

1. Report of Council on Pharmacy and Chemistry. Acetylsalicylic acid present status of aspirin-Bayer. JAMA 1935: 104: 1005-1007.
2. Spuhler O. Zollinger HU: Die chronischinterstitielle nephritis Z Klin Med 1953: 151: 1-12.

3. Lawson D: Analgesic consumption and impaired renal function *J Chronic Dis* 1973; 26: 39-45.
4. Nanra RS, Kincaid-Smith P: Chronic effects of analgesics on the kidney *Prog Biochem Pharmacol* 1972; 7: 285-323.
5. Prescott LF: Analgesic nephropathy: a reassessment of the role of phenacetin and other analgesic. *Drugs* 1982; 23: 75-149.
6. Murray T, Goldberg M: Analgesic abuse and renal disease. *Annu Rev Med* 1975; 26: 537-550.
7. Dawborn JK, Fairley KF, Kincaid -Smith P, King WE: The association of peptic ulceration chronic renal disease and analgesic abuse *Q J Med* 1966; 35: 69-83.
8. Gault MH, Rudwal TQ, Engles WD, Dosseter JB: Syndrome associated with the abuse of analgesics. *Ann intern Med* 1968; 68; 906-925.
9. Nanra RS: Clinical and pathological aspects of analgesic nephropathy. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10 (Suppi 2) 359S-368S.
10. Bluemle LW., Goldberg M: Renal accumulation of salicylate and phenacetin: possible mechanism in the nephropathy. of analgesic abuse. *J Clin invest* 1968; 47: 2507-2513.
11. Wing AJ, Brunner FP, Brynger HOA, Jacobs C, Kramer P: Comparative review between dialysis and transplantation In: Drukker W. Parsons FM, Maher JF eds. Replacement of renal function by dialysis. 2 nd ed. The Hague: Martinus Nijhoff 1983; 850-871.
12. Kincaid -Smith F: Analgesic abuse and the kidney. *Kidney Int.* 17, 250, 1980.
Larnoy W, Morelle V, Becans I, Fonteyne E. Le Developpement de tumeurs malignes uro- apitheliales au nivea u des voies urinaires superieures chez des malades ayant une nephropathie par abus analgesi aues. *J. Urol. Nephrol.* 85, 589, 1979.
Lornoy W, Ringoir S. Lameire N, De Broe M: Chronische interstiele ne phritis door misbruik van fenacetine-houdende analgetica. *Tijdschr. Geneesk.* 8, 339, 1971. Murray R. M: Genesis of analgesic nephropathy in the united Kingdom, *Kidney Int.* 13,50, 1978.
13. Brynger H, Brunner F.P, Chantler C, Donckerwolcke R.A., Jacobs C, Kramer P, Selwood N. H, Wing A.G: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, X, 1979, Proc. European Dialysis and Transplant Association 17, 4, 1980.

14. Murray T. G, Goldberg M: Analgesic associated nephropathy in the USA: epidemiologic, clinical and pathogenic features. *Kidney Int.* 13, 64, 1978.
 Relman A. S, Rennie D: Treatment of end stage renal disease. Free but not equal. *New Engl. J. Med* 303, 996, 1980.
 Segaert M, Micbielsen P, Verbeckmoes R, Vandendbroucke J: Misbruik van fenacetin houdende preparaten. *Tijdschr. Geneesk.* 26,891,1970. Spubler D, Zollinger H. U: Die chronische interstiële Nephritis. *Helv. med Acta* 17, 564, 1950.
 Setewart J. H: Analgesic abuse and renal failure in Australia. *Kidney It.* 13, 72, 1978.
15. Gault M., H, Wilson D. R: Analgesic nephropathy in Canada: clinical syndrome, management and outcome. *Kidney Int.* 13, 58, 1978.
16. BRunner F. P, Brynger H, Chantler C, Donckerwolck R.A., Hathway R.A., Jacobs C, Selwood N.H, Wing A.J.: Cimbind report on regular dialysis and taransplantation in Europe, IX, 1978, *Proc. E ropean Dialysis and Transplant Association*, 16, 4, 1979.
17. Mitchell H. Muirden KD, Kincaid- Smith P. Indomethactn- induced renal popillary necrosis in Juvenile chronic arthritis (Letler) *Lancet* 1982; 2(8297): 558--9.
18. Knapp M, Avioli LV. Analgesic nephropathy. *Arch Intern Med* 1982; 142 (6); 1197-9
19. Goldberg M. Analgesic nephropathy in 1981: which drug is responsimble?. (Editortal)
20. Murray TG, Goldberg M. Analgesic-associated nephropathy in the USA: epidemiologic, clinical pathogenetic features. *Kidney int* 1978: 13 (1): 64-71.
21. Stewart JH. Analgesic abuse and renal failure in Australasia. *Kidney int* 1978: 13 (1): 72-8
22. Nanra RS, Stuart-Taylor J, De Leon AH, et al. Analgesic nephropathy etiology, clinical syndrome, and clinicopathologic corre lations in Australia. *Kidney int* 1978: 13 (1): 79-92.
23. Hartman, G.W. , Torres, E.V., Leago, F.G., Williamson Jr. B., Hattery R.R.: Analgesic-Associated Nephropathy *Jama*, 6, 13: 251, 1735-1738, 1984.
24. Gonwa TA, Corbett WT, Schey HM, Buckalew VM Jr: Analgesic associa- ted nephropathy and transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Ann in- tern Med* 1980;93: 249-252.
25. Pulliam, P.J. ,Bennett, M.W.: Analgesic Associated nephropaty. *Postgarate- duate medicine. Nephropathy.* 5: 77, 183-186, 1985.