T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BÖBREK BİYOPSİSİ İLE TANISI KONULAN AKUT İNTERSTİSYEL NEFRİTLİ HASTALARDA ETİYOLOJİ, KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLER

Dr. Nazrin NAMAZOVA

Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman: Doç. Dr. Halil YAZICI

İSTANBUL

2021

Bu tez çalışması İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurul tarafından onaylanmıştır.

Dosya No: 172-05/02/2021

TEŞEKKÜRLER

İç Hastalıkları eğitim hayatım boyunca, başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız, değerli hocam *Prof. Dr. Meliha Nalçacı* olmak üzere, eğitimime katkıda bulunan *tüm hocalarıma*,

Hekimliğine, akademisyenliğine, eğitimciliğine hayran olduğum; pandemi sürecinde bile asistanlarının eğitimi ile ilgilenen, bizlere her zaman meslek hayatımızda gerekecek bilgiler içeren çok değerli dersler anlatan; bana ve tüm asistan arkadaşlarıma her konuda yardımcı olan, tez süresinde birlikte çalışmaktan onur duyduğum tez danışmanım, saygıdeğer abim *Doç. Dr. Halil Yazıcı'ya*,

Akademik çalışmaların yürütülmesinde beni destekleyen ve bana çok güzel fırsatlar sunan değerli hocam *Prof. Dr. Sevgi Kalayoğlu Beşışık'a*,

Tıpta uzmanlık ihtisasım süresince yardımlarını esirgemeyen her fırsatta destekçilerimiz olan değerli yan dal *uzmanlarına,*

Beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, ister hastane rutininde isterse zorlu nöbet şartlarında birlikte büyük emek ve istekle çalıştığımız *tüm asistan arkadaşlarıma*,

İç Hastalıkları Anabilim Dalında görevli olan *tüm hemşire ve sağlık personellerine*,

Aramızda uzak mesafeler olsa da desteğini her zaman yanımda hissettiğim, beni büyüten, bugünlere gelmemde büyük fedakarlıkları olan, yol gösteren ve bundan sonra da hep yanımda olacaklarından emin olduğum çok kiymetli *annem, babam ve sevgili kardeşlerime* ve son olarak da her zaman en büyük destekçim, *eşim Dr. Reşat Sadigov* ve uzmanlık eğitimim süresince belki de en büyük fedakarlığı yapan, beni her nöbet çıkışında sabırla bekleyen sevgili *kızıma* teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Nazrin Namazova

Mart 2021, İstanbul

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER iii

İÇİNDEKİLER iv

TABLO DİZİNİ vi

ŞEKİL DİZİNİ vii

KISALTMALAR viii

ÖZET x

ABSTRACT xi

1. GİRİŞ VE AMAÇLAR 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. RENAL İNTERSTİSYUM 3

2.1.1. Anatomi 3

2.1.2. İnterstisyel yapı ve hücreler 3

2.2. BÖBREĞİN TÜBÜLOİNTERSTİSYEL HASTALIKLARI 5

2.3. AKUT İNTERSTİSYEL NEFRİT 7

2.3.1. Epidemiyoloji 7

2.3.2. Patogenez 7

2.3.3. Akut İnterstisyel Nefrit Sebepleri 10

2.3.3.1. İlaç İlişkili Akut İnterstisyel Nefrit 10

2.3.3.2. İnfeksiyon Hastalıklara Sekonder AİN 17

2.3.3.3. Otoimmün Sistemik Hastalıklarla İlişkili AİN 20

2.3.3.3.1. Sarkoidoz 20

2.3.3.3.2. Sjögren sendromu 21

2.3.3.3.3. Sistemik lupus eritematozus 22
2.3.3.3.4. İgG4 ilişkili hastalık 22
2.3.3.3.5. Tübülointerstisyel Nefrit ve Üveit 23
2.3.3.3.6. İdiopatik Otoimmün İnterstisyel Nefrit 24
2.3.3.4. Diğer Sistemik Hastalıklarla İlişkili AİN 24
2.3.3.5. Böbreğin Akut Obstrüktif Hastalıkları ile ilişkili TİN 25
2.3.4. Tanı Yöntemleri 26
2.3.5. Tedavi 27
3. MATERYAL VE METOT 28
4. BULGULAR 29
5. TARTIŞMA 43
6. SONUÇ 47
7. KAYNAKLAR 48

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Böbreğin tübülointerstisyel hastalıklarının sınıflandırılması (16) 6

Tablo 2. Akut İnterstisyel Nefritte Laboratuvar Bulgular (21) 12

Tablo 3. Akut İnterstisyel Nefrite yola açan ilaçlar(2) 14

Tablo 4. Akut İnterstisyel Nefrit ile ilişkili olabilecek infeksiyonlar(2). 18

Tablo 5. Hastaların demografik özellikleri 29

Tablo 6. Başvuru esnasındaki laboratuvar değerleri 30

Tablo 7. İdrar tahlili bulguları 30

Tablo 8. Böbrek biyopsi bulguları 31

Tablo 9. Böbrek biyopsi immünofloresan bulguları 32

Tablo 10. AİN etiyolojisi 32

Tablo 11. Her iki grupta yaş ve cinsiyet oranı 33

Tablo 12. Her iki grupta tedavi seçenekleri ve takip süresi 33

Tablo 13. Tübülitin etkisi 35

Tablo 14. İnterstisyel hücre infiltrasyonunun etkisi 36

Tablo 15. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupta kreatinin ve GFR değişimi 37

Tablo 16. Sodyum, potasyum, klor, kalsiyum ve fosfor değerlerinin tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupta değişimi 38

Tablo 17. CRP ve ESR değerlerinin değişimi 39

Tablo 18. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupta serum albümindeki değişim 40

Tablo 19. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupta idrarda eritrosit ve lökosit değişim 41

Tablo 20. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupta hemogram bulguları 42

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Akut interstisyel nefritte karşılaşabilecek immün mekanizmalar. 9

Şekil 2. İlaç ilişkili akut interstisyel nefritin klinik bulguları (2) 11

Şekil 3. Etiyolojinin etkisi 34

Şekil 4. Global sklerotik glomerül sayısının etkisi 34

Şekil 5. Biyopside granülom varlığının etkisi 35

Şekil 6. Kreatinin ve GFR değerlerinin tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupta değişimi .. 37

Şekil 7. CRP ve ESR değerlerinin tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupta değişimi 39

Şekil 8. Serum albümin değerinin tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupta değişimi 40

KISALTMALAR

ABH	Akut Böbrek Hasarı
ACE-i	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
AİN	Akut İnterstisyel Nefrit
ANA	Antinükleer antikor
ARB	Anjiyotensin II tip 1 reseptör blokerleri
ATN	Akut tübüler nekroz
ATP	Adenozin trifosfat
BT	Bilgisayarlı tomografi
BUN	Kan üre azotu
cANCA	Sitoplazmik antinötrofilik sitoplazmik antikor
CKD-EPI	Kronik böbrek hastalığı epidemiyoloji işbirliği
CMV	Sitomegalovirüs
COX-2 inh	Siklooksijenaz-2 inhibitörleri
CRP	C-reaktif protein
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4
DM	Diabetes mellitus
EBV	Epstein-Barr virüsü
eGFR	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
EGF	Epidermal büyüme faktörü
ENA panel	Ekstraktbl nükleer antijen paneli (nRNP-Sm,SS-A(anti Ro),SS-B(anti La), Scl-70,Jo-1 ve b.)
FGF-2	Fibroblast büyüme faktörü-2
GN	Glomerülonefrit

HİV	İnsan immün yetmezlik virüsü
İgG4-TİN	İmmünglobülin G4 ilişkili tübülointerstiyel nefrit
İTF	İstanbul Tıp Fakültesi
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KBY	Kronik böbrek yetersizliği
KİN	Kronik interstisyel nefrit
MHC	Majör doku uygunluk kompleksi
NSAİİ	Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar
pANCA	Perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikor
PD-1 inhibitor	Programmed cell death protein-1 inhibitor
PD-L1 inhibitor	Programmed death ligand-1 inhibitor
PDGF-BB	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü-BB
PPİ	Proton pompa inhibitörleri
RTA	Renal tübüler asidoz
SLE-TİN	Sistemik Lupus Eritematozus ilişkili Tübülointerstisyel Nefrit
SDBY	Son dönem böbrek yetersizliği
TBM	Tübüler bazal membran
TİN	Tübülointerstisyel nefrit
TIN-Ag	Tübülointerstisyel nefrit-antijen
TİNÜ	Tübülointerstisyel Nefrit ve Üveit
TGF- β	Dönüştürücü büyüme faktörü
TNF-alfa	Tümor nekroz faktör – alfa
Treg	Düzenleyici T hücresi

ÖZET

Giriş: Akut interstisyel nefrit akut böbrek yetersizliğinin nadir ama giderek sıklığı artan bir nedenidir. Sıklıkla ilaçlar, infeksiyonlar ve sistemik hastalıklara bağlı görülür. Bu çalışmada akut interstisyel nefrit tanılı hastaların demografik, klinik, patolojik ve laboratuvar özelliklerini ve tedaviye yanıtı belirleyen faktörleri incelemek amaçlandı.

Materyal ve Metod: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'ndan takipli 2006-2021 yıllarında böbrek biyopsisi ile akut interstisyel nefrit tanısı konulmuş 31 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Hastaların biyopsi bulguları, demografik özellikleri, etiyolojileri, ilk başvuru anında ve en son poliklinik kontrolünde bakılan hemogram, serum kreatinin, elektrolitler, albumin, proteinüri, CKD-EPI ile bakılan eGFR düzeyleri, otoimmün hastalıkların ekarte edilmesi amacıyla serum ANA, pANCA, cANCA, ENA profili, protein elektroforezi, tedavi rejimleri ve hastaların son durumları kaydedildi.

Bulgular: Hastaların 25'i kadın (%80), medyan yaşları 46 yıldı. Medyan başvuru kreatinini 4.1 mg/dl, CRP 28 mg/dl, albümin 4.1 g/dl, proteinüri 0.8 g/gün idi. 7 hasta hemodiyalize girdi.11 hastada etiyoloji belirlenemedi, 14 hastada ilaçlar, 6 hastada sistemik hastalıklar saptandı. 29 hastaya kortikosteroid verildi. Medyan 14 ay takip edilen hastaların 17'sinde tam yanıt alındı, 5 hastada son dönem böbrek yetersizliği gelişti. Global skleroz sayısı ve granülom varlığı tedaviyi belirleyen patolojik bulgular olarak saptandı.

Sonuç: Akut interstisyel nefrit en sık ilaçlara bağlı görülmektedir. Tedaviye yanıtı düşüktür ve son dönem böbrek yetersizliğine yol açabilir.

ABSTRACT

Summary: Acute interstitial nephritis is a rare but increasingly common cause of acute renal failure. It is frequently seen due to drugs, infections and systemic diseases. The aim of this study was to examine the demographic, clinical, pathological and laboratory characteristics of patients diagnosed with acute interstitial nephritis and the factors determining the response to treatment.

Materials and Methods: The files of 31 patients who were diagnosed with acute interstitial nephritis by kidney biopsy between 2006-2021 in Istanbul University İstanbul Faculty of Medicine, and were followed in our Nephrology Clinic, were retrospectively analyzed. Patients' biopsy findings, demographic characteristics, etiology, hemogram findings, serum creatinine, electrolytes, albumin, proteinuria, CKD-EPI, protein electrophoresis, the level of serum ANA, pANCA, cANCA, ENA profile in order to rule out autoimmune diseases, treatment regimens and final status were recorded.

Results: 25 of the patients were female (80%), the median age was 46 years. Median admission creatinine was 4.1 mg / dl, CRP 28 mg / dl, albumin 4.1 g / dl, proteinuria 0.8 g / day. 7 patients underwent hemodialysis. In 11 patients etiology could not be determined. In 14 patients in etiology were found drugs, and 6 patients had systemic diseases. 29 patients were treated with corticosteroids. Complete response was obtained in 17 of the patients who were followed up for a median of 14 months, and end-stage renal failure developed in 5 patients. Global sclerosis count and presence of granulomas were determined as pathological findings determining the treatment.

Conclusion: Acute interstitial nephritis is most commonly seen due to drugs. Response to treatment is low and may lead to end-stage renal failure**.**

1. GİRİŞ VE AMAÇLAR

Akut interstisyel nefrit (AİN), böbrek parankiminin tübül ve interstisyumunu tutan, akut, genellikle geri dönüşümlü, tübülointerstisyel iltihabi infiltrasyon ile karakterize bir hastalıktır (1).

AİN, akut böbrek hasarının nispeten nadir bir nedenidir, ancak genellikle spesifik tedavi ile düzelebileceğinden gözden kaçırılmamalıdır (2). Geçmişte en sık nedeni infeksiyonlar iken, günümüzde ilaçlardır. Antibiyotiklerin kullanımından önce, AİN sıklıkla kızıl ve difteri gibi infeksiyonlarla ilişkilendiriliyordu. İlaca bağlı AİN artık tüm vakaların yaklaşık % 70 ila % 90'ını oluşturuyor gibi görünmektedir. Bunun dışında, sarkoidoz, Sjogren sendromu, sistemik lupus eritematozus (SLE), İmmünglobulin G4-ilişkili hastalık gibi sistemik hastalıklara bağlı olarak da gelişebilir. Nadiren Tübülointerstisyel nefrit ve üveit (TİNÜ) sendromu ile ilişkili de olabilir.

Olguların %60-65'inde akut böbrek yetersizliği düzelir, ancak yaşlı hastalarda kronik böbrek yetersizliğine dönüşebilir, özellikle oligürik hastalarda ve diyaliz gereken olgularda bu risk daha yüksektir.

Son yıllarda yapılan araştırmalarda AİN prevalansının özellikle 65 yaş üstü hastalarda arttığını göstermektedir (3). Bu, ilaç ilişkili AİN'deki artıştan kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle, AİN'i saptamak ve kronik böbrek hastalığına ilerleme olasılığını azaltmak için erkenden böbrek biyopsisi yapılması önerilmektedir.

Klinik ve laboratuvar bulguları allerjik tip reaksiyonla ilişiklidir. Döküntü, ateş ve eozinofiliyi içirir. Tipik prezentasyon şeklinde hasta yan ağrısı ile başvurur. Fizik muaynede ödem çoğu kez yoktur, kan basıncı normaldir. İdrar tahlilinde anormal idrar sediment bulguları ve hafif proteinüri (<1 g / gün) vardır. Çoğu kez hastada akut böbrek yetersizliği mevcuttur.

Erken tanı ve tedavi prognozu iyileştirir. İlaca bağlı AİN tedavisinde ilk yapılması gereken suçlanan ilacın kesilmesidir. Düzelmeyen olgularda kortikosteroidler denenebilir. Genellikle 1 mg/kg dozunda prednizolon başlanır. Bir-iki hafta sonra doz azaltılmaya başlanarak 4-6 hafta sonra kesilir. İnfeksiyonlara bağlı gelişen olgularda infeksiyonun tedavisi, sistemik hastalıklara bağlı gelişen olgularda altta yatan hastalığın tedavisi yapılır.

Bu çalışmada böbrek biyopsisi ile AİN tanısı konulan hastaların patolojik incelemelerinin ayrıntılı deskripsiyonu ile etiyolojik faktörlerini araştırdık. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik özelliklerini ve tedaviye yanıtını incelemek amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. RENAL İNTERSTİSYUM

2.1.1. Anatomi

Böbreğin longitudinal kesiti başlıca iki bölgeden oluşur: korteks ve medulla. Korteks; böbreğin dış kısmında yerleşir ve burada glomerüler kapillerler ve proksimal tübülüs mevcuttur. Medulla ise 12-18 adet piramid şeklinde yapıdan oluşur. Pyramis adı verilen bu yapıların minör kalikslere açıldığı yere papilla adı verilir. İntertisyum, korteksin yaklaşık %5'ini oluşturur ve medulla boyunca uzanarak korteksten papillaya doğru gittikçe artar.

Genelde "renal interstisyum" terimini sadece peritübüler interstisyumu (tübüller, glomerüller ve kılcal damarlar arasındaki boşluk) kastederek yetersiz bir şekilde tanımlanır. Literatürde periarteriyel bağ dokusu ve ekstraglomerüler mezanjigium özelleşmiş interstisyum olarak kabul edilmektedir (4). Ayrıca, lenfatikler interstisyel bileşenler olarak kabul edilir. Korteks ve medulladaki tübüler interstisyum, hücresel bileşenleri, ekstrasellüler matriks yapısı, nispi hacmi ve endokrin fonksyonu açısından farklılık gösterir ve kortikal ve medüller interstisyum birbirinden ayrı yapılar olarak değerlendirilmelidir.

2.1.2. İnterstisyel yapı ve hücreler

İnterstisyum, hiperosmolar medulladan kortekse çözünen maddelerin kaybını önlemek için bir bariyer oluşturur (2). Nefronların arasını dolduran, tubüller ve kan damarları için iskelet çerçevesini oluşturan bu doku, interstisyel fibroblastlar ve ekstraselüler matriksten (proteoglikanlar, glikoproteinler, fibriller ve interstisyel sıvı) oluşur. Burada makrofaj ve dendritik hücreler de mevcuttur. Dendritik hücreler böbrekte periferik toleransın korunmasında önemli bir role sahiptir (5). Dendritik hücreler, CD11c gibi antijenleri ve majör doku uyumluluk kompleksi (MHC) sınıf II antijenini eksprese edebilir.

Fibroblastların primer fonksyonu, ekstrasellüler matriks birikimi ve doğrudan hücre-hücre etkileşimleri yoluyla nefronlara yapısal destek sağlamak olduğu varsayılmıştır (4). Ek olarak, fibroblastlar damar yapıları ile yakın ilişki içinde vasküler bütünlüğün korunmasında önemli bir rol oynarlar(6). Fibroblastlar sıklıkla progresif KBH'da interstisyel fibrozun ilerlemesindeki rolleriyle bilinir, çünkü fibroblastlar ekstrasellüler matriksin ana üreticileridir (7). Ayrıca, fibroblastlar böbrekte eritropoetin sentezinden sorumludurlar (8). Bu tür çeşitli fonksyonların bir hücre tipi tarafından yerine getirilmediği, bunun yerine fibroblastlarının

farklı fonksyonlara sahip heterojen bir hücre popülasyonu olduğu düşünülmektedir. Kortekstеki interstisyel fibroblastlar, ekto-5′-nükleotidaz (5′-NT) enzimini içerir ve eritropoetin sentezler(9). Hipoksi, fizyolojik koşullar altında eritopoetin ekspresyonu için temel uyarıcı iken, kronik böbrek hastalığında hipoksik koşullara rağmen eritropoetin transkripsiyonu azalır (10). Medullada bulunan interstisyel fibroblastların bir kısmı yoğun lipid damlaları içerirler. Bu hücrelerin büyük miktarlarda glikozaminoglikanlar, vazoaktif lipidler, özellikle prostaglandin E2 ürettiği düşünülmektedir.

İnterstisyel fibroblastların bir diğer işlevi, hücre dışı adenozin üretimi yoluyla böbrek hemodinamiğinin ve mikrovasküler fonksiyonun düzenlenmesindeki rolüdür(11). Glomerüler filtrasyonu sınırlı bir aralıkta sürdürmek için böbrek, intratubüler NaCl seviyelerinin arttığı durumlarda afferent arteriyollerin vazokonstriksiyonu yoluyla GFR'yi azaltır, tersine NaCl konsantrasyonu azaldığında afferent arteriyolu dilate eder (12). Bu tübüloglomerüler geri emilim döngüsünün önemli mediatörü ekstrasellüler adenozindir. Adenozin, makula densa hücreleri tarafından interstisyuma salınan ATP'nin hidrolizi yoluyla üretilir ve efferent arteriyollerin vazodilatasyonuna (A2 adenozin reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla) ve A1 reseptörlerin aktivasyonuyla afferent arteriyollerin vazokonstriksiyona neden olarak intraglomerüler basıncı ve GFR'yi düzenler. Ayrıca adenosin, jukstaglomerüler hücrelerde renin salınımını doğrudan inhibe eder.

Fizyolojik koşullar altında jukstaglomerüler hücreler renal interstisyumun hemen dış kenarında yer alırken, interstisyum içinde ekstramural yerleşmiş ek renin üreten hücreler "interstisyel hücreler" olarak isimlendirilir(8). Jukstaglomerüler hücreler tarafından renin salınımı, atriyal natriüretik peptid ve anjiyotensin II gibi hormonlar ve komşu tübüler epitel hücrelerinin katkıda bulunduğu lokal faktörler, afferent arteriyollerin vasküler düz kas hücreleri ve endotel hücreleri, ayrıca sempatik sinir uçları tarafından düzenlenir(13). Fizyolojik koşullarda, jukstaglomerüler hücreler tarafından prorenin salgılanması ve aktivasyonu GFR'nin korunması ve kan basıncının düzenlenmesi için yeterli olsa da, patolojik koşullarda, bununla birlikte, afferent arteriyollerin ek perivasküler fibroblastları prorenin eksprese eder ve bu, renin üreten hücrelerin yeniden üretimine yol açar (14). KBH, ek renin üreten hücrelerin artmasıyla da ilişkilidir. Artmış renin ekspresyonu genellikle hipertansiyonun nedeni olduğundan ve tedavi sırasında daha yüksek plazma renin aktivitesi KBH'nın ilerlemesine ve artmış kardiyovasküler riske katkıda bulunduğundan, özellikle renin üreten hücrelerin artmasına neden olan mekanizmalar yakın ilgi konusudur(15).

2.2. BÖBREĞİN TÜBÜLOİNTERSTİSYEL HASTALIKLARI

İnterstisyumun inflamasyonu veya fibrozu ve tübüler alanın atrofisi, glomerül veya vasküler yapıları tutan hastalıklarına sekonder olarak da görülebilir (16). Bununla birlikte, sekonder fenomenlerden farklı olarak, öncelikle tübülointerstisyel alanı tutan hastalıklar primer bozukluklar grubudur. Bu durumda glomerüller ve böbrek damarları başlangıçta göreceli olarak hasarlanmadan korunmuştur. Primer olarak tübülointerstisyel alanı tutan hastalıklar akut ve kronik tübülointerstisyel nefrit (TİN) olarak ikiye ayrılır (Tablo 1).

Akut TİN sıklıkla akut böbrek yetmezliği ile ortaya çıkar. Bu hastalıklar grubunun ayırt edici özelliği, doku ödemine, tübüler hücre hasarına ve tübüler akışın bozulmasına yol açan agresif inflamatuvar infiltrasyonlardan veya tübüllerin silindir, hücresel debris veya kristallerle tıkanmasından kaynaklanabilir(16). Bazen böbrek kapsülünün şişmesine bağlı yan ağrısı vardır. İdrar sedimenti genellikle aktiftir. İdrarda lökositler ve lökosit silindirler bol miktarda bulunur ve bu, söz konusu bozuklukların doğal seyri ile ilişkilidir.

Kronik TİN'in klinik özellikleri daha sessizdir;

- idrarı konsantre etme yeteneğinin bozulmasından kaynaklanan poliüri (nefrojenik diabetes insipidus),
- proksimal tübüler reabsorbsiyon kusuru nedeniyle Fanconi sendromunun özellikleri (glukozüri, fosfatüri, aminoasidüri, hipokalemi ve bikarbonatüri ile ilişkili tip II renal tübüler asidoz [RTA]) veya,
- bozulmuş amonyagenez nedeniyle normal anyon açıklı metabolik asidoz ve hiperkalemi (tip IV RTA),
- ayrıca progresif azotemi (artmış kreatinin ve kan üre nitrojeni [BUN]) dahil olmak üzere tübüler fonksiyon bozuklukları ile kendini gösterebilir.

Genellikle kronik TİN hastalarında idrardan filtrelenmiş proteinlerin tübüler reabsorbsiyonunun azalması ile ilişkili orta düzeyde proteinüri (nadiren >2g/gün) görülmektedir; ancak bazı durumlarda sekonder fokal segmenter skleroz (FSGS) gelişmesine bağlı olarak nefrotik düzeyde proteinüri ortaya çıkabilir. Böbreklerin ultrasonografik görüntülemesi sayesinde, kortikomedüller farklılaşma özelliğinin kaybı ile böbrek parankiminin ekojenite artışı, böbrek piramitlerinin belirgin hale gelmesi gibi bulgular ve bazı durumlarda kortikal skar dokusu ortaya çıkarabilir.

Kronik TİN'deki baskın patolojik bulgular; düzensiz mononükleer hücre infiltrasyonu ve yaygın tübüler atrofi, lüminal dilatasyon ve tübüler bazal membranların kalınlaşması ile

interstisyel fibrozisdur. Biyopsi örnekleri nadiren spesifik bir tanı sağlar. Histopatolojik olarak nonspesifiktir. Bu nedenle teşhis, hastanın öyküsüne, ilaç veya toksin temasına, semptomların ve görüntüleme çalışmalarının dikkatli analizine dayanır.

Tablo 1. Böbreğin tübülointerstisyel hastalıklarının sınıflandırılması (16)

Akut Tübülointerstisyel Hastalıklar
Akut İnterstisyel Nefrit • Törapötik ajanlar -Antibiyotikler -Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, COX-2 inhibitörleri -Diüretikler(tiyazidler, loop diüretikleri, triamteren) -Antikonvulzanlar(fenitoin, valproik asit, karbamazepin, fenobarbital) -Diğerleri (PPİleri, H2 blokerleri, kaptopril, mesalazin,indinavir, allopurinol) • Infeksiyon -Bakteri (Streptococcus, Staphylococcus, Legionella, Salmonella,Brucella, Yersinia) -Virüs (EBV, CMV, hantavirus, polyomavirus, HİV) -Diğerleri (Leptospira, Rickettsia, Mycoplasma, Histoplasma) • Otoimmün -Tübülointerstisyel nefrit ve üveit (TİNÜ) -Sjögren sendromu -Sistemik lupus eritematozus -Granulomatoz interstisyel nefrit -İgG4-ilişkili nefrit -İdiopatik otoimmün interstisyel nefrit • Böbreğin akut obstrüktif hastalıkları -Hafif zincir silendir nefropatisi (“miyelom böbreği”) -Akut fosfat nefropatisi -Akut urat nefropatisi
Kronik tübülointerstisyel hastalıklar • Vezikoüreteral reflü/reflü nefropatisi • Orak hücreli anemi • Toksin veya terapötik ajanlara kronik temas • Fenasetin içeren analjezikler • Lityum • Ağır metaller (kurşun, kadmiyum) • Aristoloşik asit (Çin bitkisel ve Balkan endemik nefropatisi) • Kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus)
Metabolik Bozukluklar • Hiperkalsemi ve/veya nefrokalsinozis • Hiperürisemi • Uzamış hipokalemi • Hiperoksalüri • Sistinozis
Kistik ve Herediter Hastalıklar • Polikistik böbrek hastalığı • Nefronoftizis • Erişkin medüller kistik hastalık • Medüller sünger böbrek
Diğerleri • İleri yaş • Kronik glomerülonefrit • Kronik üriner sistem obstrüksiyonu • İskemi ve vasküler hastalıklar • Radyasyon nefriti (nadir)

.

2.3. AKUT İNTERSTİSYEL NEFRİT

Akut interstisyel nefrit (AİN), interstisyel alanda inflamatuvar infiltratlar ile karakterize, akut, genellikle geri dönüşlü bir hastalıktır. AİN, nispeten nadir görülen bir akut böbrek hasarı (ABH) nedenidir, ancak genellikle spesifik terapötik müdahaleler gerektirdiğinden göz ardı edilmemelidir(2).

Akut interstisyel nefrit tanısı ilk olarak 1898'de Brigham Hastanesinin baş patoloğu William Thomas Councilman tarafından bir böbrek biyopsi örneğinde tanımlanmıştır (17). Bu çalışma ile 42 vakanın otopsi incelemesinde, ağırlıklı olarak streptokok infeksiyonu olan hastalarda bulunan ve daha sonra akut böbrek hasarının (ABH) immünopatogenezinde yer alan nonsupüratif interstisyel lezyonlar tanımlandı. Yıllar içinde AİN, çeşitli infeksiyonlar, ilaçlar ve sistemik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (18).

2.3.1. Epidemiyoloji

AİN, insidansı giderek artsa da, ABH'nın halen nadir bir nedenidir. Tüm böbrek biyopsilerinin %2 ila %3'ünü, açıklanamayan ABH için yapılan biyopsilerin %10 ila %15'ini ve ilaca bağlı ABH için yapılanların %25'ini oluşturur(3). Antibiyotikler mevcut olmadan önce, AİN sıklıkla kızıl ve difteri gibi infeksiyonlarla ilişkiliydi. İlaca bağlı AİN artık tüm vakaların yaklaşık %70 ila %90'ını oluşturuyor gibi görünüyor.

2.3.2. Patogenez

Çalışmalar, AİN'nin klasik olarak bir ilaç veya infeksiyon ajanı olan bir antijene karşı immünolojik olarak indüklenen aşırı duyarlılık reaksiyonu olduğunu göstermektedir.

İlaca bağlı AİN'de bir aşırı duyarlılık reaksiyonunun kanıtı olarak aşağıdaki bilgiler belirtilir:

- bireylerin yalnızca küçük bir yüzdesinde görülür;
- doza bağımlı değildir;
- sıklıkla aşırı duyarlılığın ekstrarenal belirtileri ile ilişkilidir;
- aynı ilaca veya yakından ilişkili bir ilaca yanlışlıkla tekrar maruz kaldıktan sonra tekrarlar;
- bazen renal granülomlarla seyreden gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonuyla ilişkilendirilir.

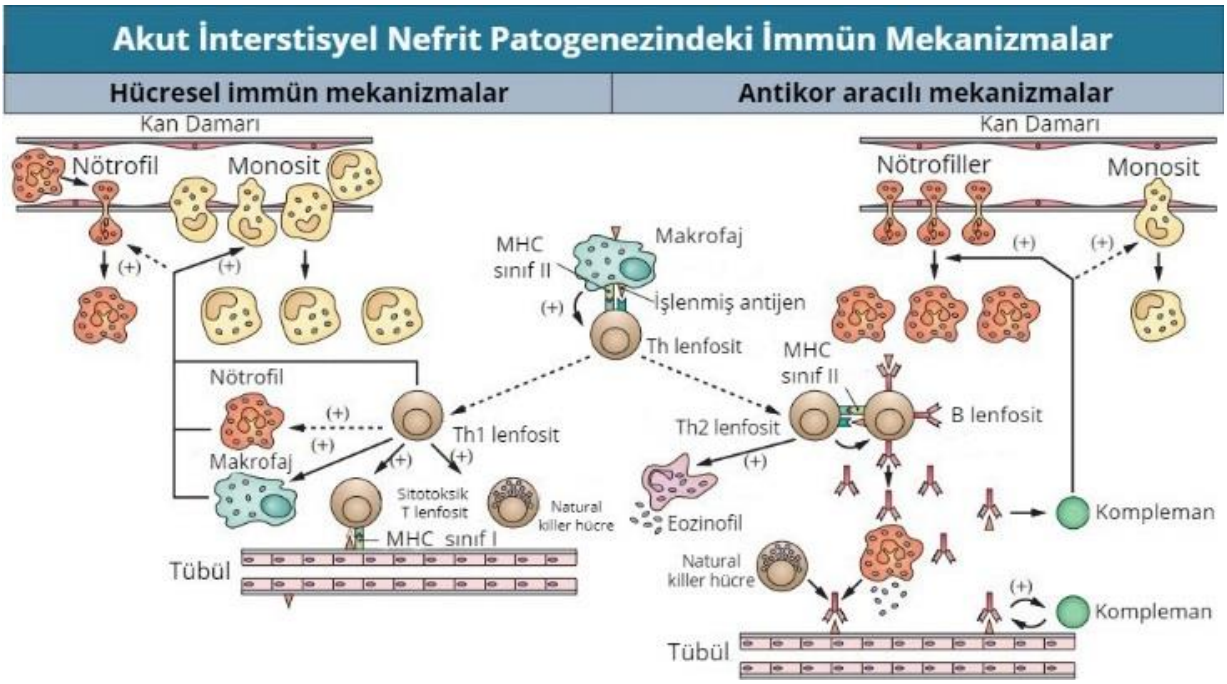
Benzer şekilde, infeksiyonlara sekonder gelişen AİN, interstisyel infiltratlarda nötrofillerin görece yokluğu ve infektif ajanı renal parankimden izole edememesi ile piyelonefritten ayırt edilebilir, bu da yine hastalığa immünolojik bir temel olduğunu düşündürür.

İmmün yanıtı uyaran antijen endojen kökenli olabilir (Tamm-Horsfall proteini, megalin ve tübüler bazal membran komponetleri) veya ilaç ya da kimyasallar gibi ekzojen kökenli olabilir(19). AİN'nin deneysel modelleri sayesinde AİN'i indükleyen üç ana antijen türü belirlenmiştir(20). Antijenler; tübüler bazal membran (TBM) bileşenleri (ör. Glikoproteinler 3M-1 ve TIN-Ag / TIN1), salgılanan tübüler proteinler (ör., Üromodulin) veya böbrek dışı proteinler (örn., immün komplekslerden) olabilir.

İnsanlarda AİN böbrek antijenine yönelik bir immün reaksiyona sekonder olabilse de, çoğu AİN vakası muhtemelen özellikle, ilaçlar veya infeksiyöz ajanlar tarafından üretilen ekstrarenal antijenler tarafından indüklenir. Bu antijenler,

- nativ böbrek proteinlerinin immünojenikliğini modifiye eden, tübüler bazal membranın normal komponentlere bağlanarak haptenler olarak hareket etmek;
- çapraz reaktif bir immün reaksiyonla sonuçlanan böbrek antijenlerini taklit etme;
- dolaşımdaki immün kompleksler olarak interstisyuma çökme;
- böbrek yapılarına bağlanma ("ekilmiş antijen") dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalarla AİN'i indükleyebilir(2).

AİN patogenezinde hem hücresel immünite, hem de antikor aracılı immünite tanımlamıştır (Şekil 1)(2). İnsanlarda, çoğu AİN formu antikor birikimi ile ilişkili değildir. Bu da hücresel immünitenin patogenezde önemli bir rol oynadığını düşündürür. İnterstisyel infiltrasyonların genellikle, çok sayıda T hücresi içermesi ve bu infilrasyonlarda bazen granülomların oluşumu hücresel immunite hipotezini güçlendirilir (Şekil 1A). Bununla birlikte, böbrek biyopsi örneklerinde ara-sıra anti-TBM antikorlarının veya immün komplekslerin birikmesi gözlemlenebilir. Bu vakalarda antikor aracılı immünite, hastalığın patogenezinde rol oynayabilir (Şekil 1B).



Şekil 1. Akut interstisyel nefritte karşılaşabilecek immün mekanizmalar.

Hem hücresel, hem de antikor-aracılı mekanizmalar meydana gelir. Hücre-aracılı mekanizma, öncelikle makrofajlar ve T hücreleri ile ilişkilidir (A). Antikor aracılı mekanizma sıklıkla nötrofil veya eozinofil infiltrasyonunun yanı sıra lokal kompleman aktivasyonu ile ilişkilidir(B). *MHC*, Majör doku uygunluk kompleksi.

Endojen veya ekzojen antijenlerin antijen sunan lenfositlere sunulmasıyla hasarlanma başlar ve T hücrelerinin aktivasyonu ile sonuçlanır(21). İnterstisyum içinde immün komplekslerin oluşması veya T hücreleri ile interstisyel infiltrasyon, inflamatuar reaksiyona neden olacaktır. Bu reaksiyon, T lenfositler ve fagositler tarafından inflamatuar sitokinlerin salınması ve antikorlar tarafından kompleman kaskadının aktivasyonu da dahil olmak üzere birçok olay tarafından tetiklenir**.** İnterstisyumda ortaya çıkan inflamatuar infiltratlar, dönüştürücü büyüme faktörü-(TGF- β), trombosit kaynaklı büyüme faktörü-BB (PDGF-BB), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) gibi çeşitli fibrogenik sitokinler ve kimokinler üretir(21). İnterstisyel inflamatuar reaksiyon sekel bırakmadan düzelebilse de, bazen interstisyel fibroblast proliferasyonunu ve ekstrasellüler matriks sentezini indükleyerek interstisyel fibroz, tübüler kayıp ve kronik böbrek hastalığına (KBH) yol açar. TGF-β gibi sitokinler sonraki süreçte anahtar rol oynar(22).

Günümüzde AİN, ilaca karşı alerjik reaksiyon olarak çok daha sık karşılaşılmaktadır. İmmün aracılı AİN, bilinen otoimmün bir sendromun bir parçası olarak da ortaya çıkabilir, ancak bazı durumlarda immünolojik bir etiyolojiyi düşündüren özelliklere rağmen tanımlanabilir bir neden yoktur.

2.3.3. Akut İnterstisyel Nefrit Sebepleri

AİN nedenleri başlıca dört gruba ayrılır(1):

- İlaçlar: %75
- İnfeksiyonlar: %5-10
- Sistemik hastalıklar: %10 -15
- Tübülointerstisyel nefrit ve üveit sendromu (TİNÜ): %5-10

2.3.3.1. İlaç İlişkili Akut İnterstisyel Nefrit

İnsanlarda, ilaca bağlı AİN sıklıkla, hücre aracılı immünite içerir, çünkü böbrek biyopsilerinde genellikle herhangi bir immün birikimi görülmez(23). Bununla birlikte, ilk kez ilaca bağlı AİN vakası olan metisiline bağlı AİN'de olduğu gibi, günümüzde anti-TBM antikorlarının veya immün komplekslerinin birikmesi bazen böbrek biyopsilerinde saptanabilir.

İlaçlara bağlı AİN dört farklı mekanizmayla gelişebilir(23):

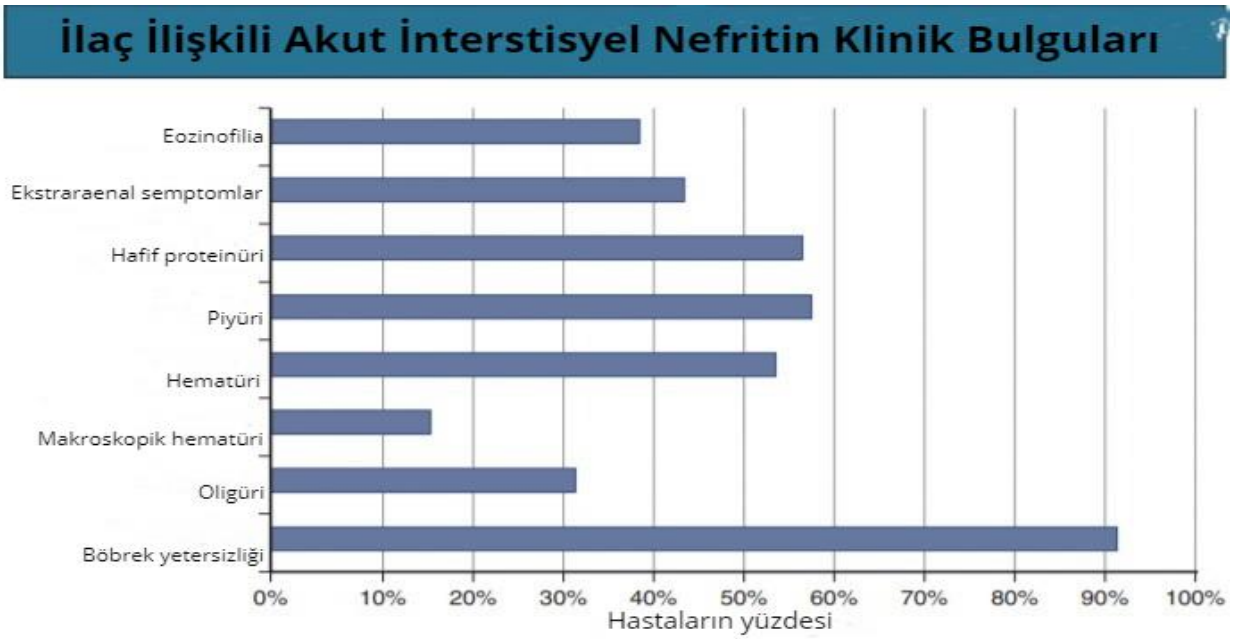
- ilaç veya metaboliti tübüler bazal membranın normal komponentlerine bağlanarak hapten gibi davranır.
- ilaç tübüler bazal membran veya interstisyumda normalde bulunan bir antijene benzer. İlaca karşı gelişen immün yanıt eş zamanlı olarak normalde bulunan antijene karşı da gelişir.
- ilaç tübüler bazal membrana bağlanır veya interstisyumda birikir. Böylece "ekilmiş" (hapsolmuş) antijen gibi etki eder.
- ilaç kendisine karşı antikor gelişimine yol açar. Dolaşan immün kompleksler oluşur ve bu kompleksler interstisyumda birikir.

1960 ve 1970'lerde, ilaca bağlı AİN vakalarının çoğu metisilinden kaynaklanıyordu. O tarihten itibaren, antimikrobiyal ajanlar (özellikle β-laktam antibiyotikler, sülfonamidler, florokinolonlar ve rifampin), non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ'lar) (özellikle fenoprofen) ve proton pompa inhibitörleri (PPİ'leri) yaygın şekilde rastlanmaktadır. Biyopsi ile kanıtlanmış AİN'nin geniş bir vaka serisinde, ilaca bağlı AİN, vakaların %49'unda antibiyotikler, %11'inde NSAİİ'lar ve % 14'ünde PPİ'leri ile ilişkili bulunmuştur (24, 25).

Renal bulgular

AİN semptomları genellikle etiyolojiden sorumlu olan ilaç başladıktan birkaç gün ila birkaç hafta sonra gelişir, ancak vakalar ilaca ilk temastan aylar sonra ortaya çıkar. Özellikle, NSAİİ'lar veya PPİ'leri tarafından indüklenen AİN genellikle ilaç başlandıktan birkaç ay sonra teşhis edilir. İmmün kontrol-noktası inhibitör ilaçlar (örn. PD-1, PD-L1 ve CTLA4-inhibitörleri) ile de benzer latent dönem bildirilmiştir.

Hastaların yaklaşık üçte birinde yan ağrısı (böbrek kapsülünün gerilmesi ile ilişkili) görülür ve hastaneye yatıştaki ana şikayet olarak kabul edilebilir. Sıklıkla normal kan basıncı ve ödemin olmaması, idrarda hafif proteinüri (<1 gr/gün) ve anormal idrar sedimenti ile ilişkili akut böbrek yetersizliği tablosu görülmektedir. Bununla birlikte, klinik tablo genellikle spesifik değildir (Şekil 2) ve açıklanamayan ABH'ı olan herhangi bir hastada AİN düşünülmelidir (3, 23, 26). Böbrek disfonksiyonu hafif veya şiddetli olabilir ve hastaların yaklaşık üçte birinde diyaliz gerekir.



Şekil 2. İlaç ilişkili akut interstisyel nefritin klinik bulguları (2)

Hastaların yarısından fazlasında hematüri ve piyüri mevcuttur. Lökosit silindirleri yaygın olmasına rağmen, hemen hiçbir zaman eritrosit silindirleri görülmez. Bazı hastalarda fraksiyone sodyum atılımı düşüktür (Tablo 2).

Tablo 2. Akut İnterstisyel Nefritte Laboratuvar Bulgular (21)

Eozinofili	İlaca bağlı AİN'de daha sık görülen bulgu
Eozinofilüri	Sensitivitesi %63 ila %91, özgüllük %52 ila %94 arası
İdrar sedimenti	Hematüri, lökositüri, lökosit silindirleri, renal tübüler epitel (RTE) hücreleri ve RTE silindirleri
Proteinüri	1g/gün'dan daha düşük
Fraksiyone sodyum atılımı (FeNA)	%1'den daha fazla
Proksimal tübüler defekt	Glukozüri, fosfatüri, bikarbonatüri, aminoasidüri
Distal tübüler defekt	Hiperkalemi, distal RTA, sodyum kaybı
Medüller defekt	Nefrojenik diabetes insipidus

Ekstrarenal bulgular

Hastalarda hafif ateş, makulopapüler döküntü, hafif artralji ve eozinofili dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonuyla uyumlu ekstrarenal semptomlar nadiren gözlenir. Bununla birlikte, bu semptomların her biri tipik olarak hastaların yarısından daha azında mevcuttur (Şekil 2) ve bu semptomların tümü hastaların %10'unda rastlanır (23, 26). Bazı ilaçlarla, diğer belirtilerle birlikte hemoliz veya hepatit gibi aşırı duyarlılık reaksiyonu görülebilir. Serum immünoglobulin E (İgE) seviyeleri de yükselebilir.

Antibiyotikler

Metisillin immünojeniktir ve β-laktam sınıfındakiler de dahil olmak üzere diğer ilaçlardan daha sık bir aşırı duyarlılık sendromuna yol açar. Süreç değişken olsa da, AİN genellikle, hasta daha önce duyarlı hale gelmemişse, ilaca maruz kaldıktan yaklaşık 10 ila 14 gün sonra gelişir. β -laktamların indüklediği AİN tanılı hastalarda ABH ile birlikte sıklıkla ateş, döküntü, artralji gibi sistemik semptomlar ve eozinofili görülmektedir(21). İdrar tahlili ve idrar mikroskopisinde vakaların yaklaşık %75'inde lökositüri, hematüri ve düşük dereceli proteinüri görülür. AİN ile ilişkisi nedeniyle metisillin nadiren kullanılmaktadır. *Sefalosporinler* de benzer klinik AİN gelişimine neden olabilir; ancak bu, metisilinden daha azdır. İlacın kesilmesi ile böbrek fonksiyonu genellikle düzelir, ancak bazılarında KBH gelişebilir.

Rifampin ilişkili AİN şiddetli olabilir ve genllikle ilacın önceden kullanımı sonrası yeniden başlanması veya intermitan doz uygulamasında daha sık görülür. AİN, hastaların hepsinde olmasa da çoğunda doza bağımlı bir şekilde gelişir ve bazen rifampine karşı dolaşımda antikorlar saptanabilir. Sistemik belirtileri arasında ateş, titreme, karın ağrısı ve miyalji bulunur(27). Laboratuvar bulguları arasında genellikle karaciğer fonksiyon testi bozuklukları, hemolitik anemi ve trombositopeni yer alır. Renal histopatolojisinde, mononükleer hücrelerin ve yer-yer eozinofillerin invazyonu ile interstisyel inflamasyonu görülür. Dolaşımdaki anti-rifampin antikorları genellikle bu hastalarda bulunmasına rağmen, böbrek biyopsi örneklerinde immünglobulin ve kompleman için immünofloresan boyaması çoğu durumda negatifdir(2). Bu, hücre aracılı bağışıklığın nefritin indüksiyonunda anahtar rol oynadığını düşündürmektedir. Vazomotor hasara bağlı bazen tübüler epitel hücre hasarı ve tübüler nekroz da meydana gelebilir. Şiddetli reaksiyon öyküsü olan hastalar, hemodinamide potansiyel bozulma riski nedeniyle rifampinin tekrar kullanımından kaçınmalıdır.

Böbrek hasarı ile ilişkili sık rastlanan antibiyotiklerden diğer grup *sülfonamidlerdir*. Sıklıkla ateş, döküntü ve eozinofili ile karakterize bir akut aşırı duyarlılık sendromu ile karşımıza çıkar. HİV infeksiyonu olan hastalar, böbrek transplantlılar veya altta yatan KBH olan hastalar alerjik reaksiyona daha duyarlı görünmektedir. Bunun sebebi, bu popülasyonlarda TMP-SMZ gibi ilaçların yaygın kullanımı ile açıklanabilir. "Yavaş sülfonamid asetilatör"leri olan hastalar, rutin aynı doz kullanımında bile ilaç birikimi nedeniyle daha yüksek risk altında olabilir(28).

Florokinolonlar, özellikle siprofloksasin, çeşitli mekanizmalarla böbrek hasarına neden olabilir; ancak, AİN en yaygın böbrek komplikasyonudur. Aşırı duyarlılık sendromu olmamasına rağmen, sıklıkla böbrek fonksiyonunda yavaş ilerleyen bir düşüş ile kendini gösterir.

HİV tedavısında kullanılan antiretroviraller gibi çeşitli *antiviral ajanlar*, *azitromisin, eritromisin, etambutol, gentamisin, nitrofurantoin, tetrasiklin, vankomisin* gibi ajanların tümü AİN ile ilişkilendirilmiştir(Tablo 2).

Antibiyotikler, özellikle *sülfonamidler, sefalosporinler, penisilin türevleri, florokinolonlar, nitrofurantoin* ve nadiren *doksisiklin* ve *vankomisin,* interstisyel nefrit morfolojisinin bir parçası olarak non-nekrotizan granülom oluşumu ile ilişkilendirilmiştir(29, 30).

Belirli sayıda antiviral ajan, alerjik semptomlar olmaksızın AİN gelişimi ile ilişkilidir. *İndinavir* veya *atazanavir* gibi antiviral ilaçlar intratübüler kristal oluşumu ile obstruksiyona neden olarak; *tenofovir* ise, böbrek tübüler hücre mitokondrisine zarar vererek tübüler hasara neden olur (31, 32).

Tablo 3. Akut İnterstisyel Nefrite yola açan ilaçlar(2)

Antimikrobiyal ilaçlar	**NSAİİ**	**Antiepileptikler**	**Diuretikler**	**Antiülser ilaçlar**	**Antikanser ilaçlar**	**Diğerleri**
Ampisilin*	Asetilsalisilik Asit	Karbamazepin*	Klortalidon	Simetidin*	İpilimumab*	Allopürinol*
Metisilin*	Diflunisal*	Lamotrijin*	Furosemid*	Famotidin	Nivolumab	Amlodipin
Piperasilin	İbuprofen*	Levetirasetam	Hidroklortiyazid	Ranitidin	Pembrolizumab	Azatiyoprin
Benzilpenisilin*	Naproksen	Fenobarbital	İndapamid	Lansoprasol	Adriamisin	Kaptopril*
Sefalosporinler	İndometazin*	Fenitoin*	Triamteren*	Omeprazol	Bevacizumab	Klorpropamid*
Siprofloksasin*	Diklofenak	Valproik asit		Esomeprozol	Karboplatin	Siklosporin
Levofloksasin*	Fenoprofen*			Pantoprazol	Gemsitabin	Deferasiroks
Kolistin	Piroksikam*			Rabeprazol	Sitozin arabinozid	Diltiazem
Asiklovir	Selekoksib				İfosfamid	Fenofibrat*
TMP-SMZ*	Mesalamin				İnterlökin-2	Nifedipin*
Eritromisin*	Fenilbutazon				Lenalidomid	Fenindion*
Foskarnet	Sulfasalazin				Metotreksat	Propranol
Gentamisin	Tolmetin				Sorafenib	Propiltiourasil
Nitrofurantoin*					Sinitinib	Sirolimus
Polimiksin B						Streptokinaz
Rifampin*						Varfarin
Sülfonamidler*						
Teikoplanin						
Tetrasiklin						
Vankomisin*						

* işaretli ilaçlar: granülomatöz AİN'e neden olabilen ilaçlar, NSAİİ: nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, TMP-SMZ: trimetoprim-sülfametoksazol.

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, kronik hastalığı ve kronik ağrısı olanlar da dahil olmak üzere hastalar tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır. AİN, genellikle 50 yaşın

üzerindeki hastalarda görülür ve COX-2-selektif inhibitörler dahil tüm NSAİİ'lerde görülmesine rağmen vakaların yarısı *fenoprofen* ile bildirilmiştir (2, 23). NSAİİ'lerin neden olduğu AİN vakalarının yaklaşık dörtte üçü nefrotik sendromla ilişkilidir. NSAİİ'ler, hemodinamik akut böbrek hasarı, elektrolit/asit-baz bozuklukları ve nefrotik sendrom da dahil olmak üzere birkaç renal sendroma neden olur. NSAİİ'ler, böbrek fonksiyonunun intrinsik otoregülasyonunda rol oynayan prostaglandinlerin sentezini inhibe ederek, tuz ve su metabolizma bozukluklarına sebep olur(33). NSAİİ'lerle ilişkili AİN, antibiyotiklerde görülenden daha sinsice ortaya çıkar. Genellikle ilaca başladıktan aylar sonra ortaya çıkar ve ortalama başlangıç süresi 6 ila 18 aydır, ancak AİN günler içinde veya bir yıldan uzun süre sonra da ortaya çıkabilir. Klasik olarak, hastalarda aşırı duyarlılık sendromu gelişmez ve ateş, eozinofili ve döküntü gibi ekstrarenal semptomlar hastaların yaklaşık % 10'unda görülür (2, 21). Ağır proteinüri ve buna bağlı ödem haricinde, bu hastaların klinik bulguları, diğer ilaca bağlı AİN hastalarına benzerdir (Şekil 2). Böbrek histopatolojisinde daha az yoğun ve diğer ilaçlarda görülenden daha az eozinofil içeren bir interstisyel infiltrasyon ve tübülit görülmektedir. NSAİİ'lerin neden olduğu böbrek hastalığı, diğer NSAİİ ilişkili nefropatilerden (hemodinami ilişkili ABH, papiller nekroz ve NSAİİ kaynaklı membranöz nefropati) ayırt edilmelidir(2).

Gastrointestinal sistem ilişkili ilaçlar

Omeprazol veya *pantoprazol* gibi PPİ'leri, bildirilen 100'den fazla vaka ile giderek artan bir şekilde AİN'nin bir nedeni olarak kabul edilmektedir. İlacın başlamasından itibaren AİN teşhisine kadar geçen ortalama süre yaklaşık 11 haftadır, ancak aylar süren tedaviden sonra da ortaya çıkabilir(21). PPİ ile indüklenen AİN'li hastaların sadece %10'u ateş, döküntü ve eozinofili gibi klasik aşırı duyarlılık sendromu ile karşımıza çıkacaktır ve bu nedenle semptomlar ya yoktur ya da çok hafiftir ve spesifik değildir(34). Böbrek biyopsisinin, AİN'nin kronik böbrek hasarına ilerlemesinin altında yatan patolojik değişiklikleri karakterize etmek için yararlı bir teknik olabileceğini öne sürülmüştür(35).

PPİ ile indüklenen AİN'de çapraz reaksiyon vardır ve alternatif bir PPİ kullanımından önce deri prick testi ve onu kullanması gerekenler için sistemik desensitizasyon gerektirir. Yakın tarihli bir vaka raporu ile aynı kişiye iki farklı PPİ (önce omeprazol, sonra pantoprazol) uygulanmasının neden olduğu akut böbrek hasarını tanımlanmıştır(36). Mevcut vakada, daha önce üç farklı PPİ'ün (omeprazol, pantoprazol ve esomeprazol) kullanımı bildirilmiş ve çapraz reaktivitenin böbrek hasarının gelişimine katkıda bulunmuş olabileceğini

düşündürmüştür. Daha önce iki çalışmada omeprazol ve pantoprazolün ANCA-ilişkili vasküliti indükleyebileceği öne sürülmüş ve renal biyopsi örneklerinin immünofloresan incelemesinde pantoprazol ile tedavi edilen bir hastada oligoimmün kompleks birikimini gösterilmiştir(37).

AİN'nin erken tanınması ve tedavisi, bazı hastalarda KBH görülmesine rağmen, nispeten iyi bir prognoza sahiptir. Nadiren renal replasman tedavisi ihtiyacı olabilir. Geevasinga ve arkadaşları retrospektif bir vaka incelemesinde, PPİ ile indüklenen AİN'nin akut böbrek hasarına (ABH) neden olduğu kanıtlanmış 18 biyopsi vakası tespit etmişler(38). Giderek artan sayıda literatür ve vaka raporları, PPİ tedavisinin potansiyel olarak kronik böbrek hastalığına (KBH) ve son dönem böbrek hastalığına (SDBH) yol açabilen akut böbrek hasarı ile bağlantılı olduğunu doğrulamaktadır(39, 40).

5-Aminosalisilatlar, inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda tedavinin temelini oluşturur. Bu ilaçların kullanımı sırasında nadiren aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişerek AİN'e neden olabilir. Erken tanı konulmazsa, kronik interstisyel fibrozisden kaynaklanan KBH gelişebilir. Bu reaksiyon genellikle tedavinin ilk yılında ortaya çıkar, ancak herhangi bir zamanda, dozdan bağımsız bir şekilde gelişebilir.

Diüretikler

Diüretiklere sekonder gelişen AİN'nin ilk defa 1983'te yayınlanmış ve o zamandan beri kıvrım (loop), tiyazid ve potasyum tutucu diüretikler az sayıda olmasına rağmen interstisyel nefrit ile ilişkilendirilmektedir(41). Böbrek yetersizliği genellikle ilaç verilmesinden 4 ila 10 hafta sonra kendine özgü alerjik aşırı duyarlılık ilaç reaksiyonunun değişken belirti ve semptomları ile birlikte görülür. Biyopsi bulguları arasında granülomlara rastlanabilir (30, 42). Genellikle tek başına ilaç kesilmesi veya steroid tedavisine iyi bir yanıt alınır.

Kemoterapötik ilaçlar

Houston'da yapılan bir çalışmada, AİN veya KİN saptanmış 2000'den 2010'a kadar olan böbrek biyopsilerinin incelemesinde, vakaların % 4,9'unun kemoterapötik ilaçlar oluşturduğu görülmüş. Bu, kanserli hastalardan alınan tüm böbrek biyopsilerinin% 48'ini oluşturmuş(43).

Airy ve ark. çalışmasında, kemoterapi ile ilişkili AİN ve/veya KİN saptanan 56 biyopsinin %28,5'i *ifosfamid* ile ilişkiliydi ve 1 hasta dışında tümünün kümülatif dozları <90 gm/m2 idi. Bu çalışmada, steroide yanıtı gösteren daha önceki bir çalışmanın aksine, hiçbir hasta tam iyileşme sağlamadığı, %50'sinde KBH geliştiği ve diğer %50'sinde SDBH ilerleme olduğu raporlanmış; steroid ile tedavi edilen 4 hasta aynı orantılı sonuçlara sahip olduğu görülmüştür(43, 44).

İmmün-kontrol noktası inhibitörleri, Treg işlevini azaltan ve T-hücre bağışıklığının baskılanması ile immün toleransı inhibe eden, böylece tümör hücrelerine karşı immün saldırıya izin veren, son zamanlarda geliştirilmiş bir antineoplastik ilaç sınıfıdır(45). Bu anti-tümör ilaç sınıfına, PD-1 hedef alan *pembrolizumab* ve *nivolumab*, PD-1 inhibitörü olan *atezolizumab* ve CTLA-4'e bağlanan *ipilimumab* dahildir. Muhtemel AİN'e bağlı akut böbrek hasarı insidansı, tek bir ajan ile %1,4 -% 2 iken, nivolumab ve ipilimumab ile kombine tedavide %4,9 olarak tahmin edilmiştir. AİN, tedaviden 2 hafta ila 8 ay sonra ve son dozdan 2 ay sonraya kadar görülebilir ve interstisyel inflamasyon granülomlar içerebilir (46, 47).

2.3.3.2. İnfeksiyon Hastalıklara Sekonder AİN

İnfeksiyonlar bir zamanlar AİN'in en yaygın nedeniydi, ancak sıklığı, antibiyotiklerin yaygın kullanımı ile önemli ölçüde azalmıştır. Preantibiyotik çağda streptokok ve difteri infeksiyonları, doğrudan doku invazyonu olmadan böbrekte inflamatuar reaksiyonlara neden olmuştur(28). Şimdi, antibiyotiklerle tedavi edilen bir infeksiyon hastalığında akut böbrek hasarı (ABH) geliştiğinde, ilacın suçlu olduğu varsayılmaktadır. ABH antibiyotik kesilmesine rağmen devam ederse, akut postinfeksiyöz glomerülonefrit veya AİN düşünülmelidir.

Tübülointerstisyel hasar; piyelonefritte olduğu gibi, bir mikroorganizmanın doğrudan invazyonu veya dolaylı olarak immün aracılı bir mekanizma ile meydana gelebilir.

AİN'den farklı olarak, piyelonefrit genellikle böbrekte bir piramit tutulumu ile sınırlı olur ve üriner sistemde tıkanıklık gelişirse, akut böbrek hasarı (ABH) ile sonuçlanır. Anamnez ve semptomlar ile genellikle bu iki tanı kolayca ayırt edilse de, BT görüntülemesi ile kama şeklinde bir inflamasyon alanının saptanması, AİN'den ziyade piyelonefrit teşhisini destekler(48).

İnfeksiyon ilişkili AİN, altta yatan infeksiyonun spesifik klinik özelliklerinin yanı sıra klasik AİN üçlüsü (ateş, artralji, döküntü) olmadan, akut böbrek yetersizliği ile kendini gösterir(41). Eozinofilüri ve proteinüri spesifik değildir, ayrıca bunların yokluğu da AİN

olasılığını dışlamaz(49). Histolojik incelemede, lezyonlar ilaca bağlı AİN için tanımlanan özelliklerle aynıdır ve ayrıca bazen granülomlara neden olabilirler (Tablo 3). İnfeksiyonla ilişkili AİN genellikle altta yatan infeksiyonun tedavisi ile düzelir ve kortikosteroid tedavisi önerilmez(50).

Günümüzde infeksiyonla ilişkili AİN, en sık immün sistemi baskılanmış hastalarda, özellikle polyomavirüs (BK virüs) reaktivasyonu olan renal transplant alıcılarında görülmektedir(16).

Tablo 4. Akut İnterstisyel Nefrit ile ilişkili olabilecek infeksiyonlar(2).

Akut İnterstisyel Nefrit ile İlişkili İnfeksiyonlar			
Bakteriler	**Virüsler**	**Parazitler**	**Diğerleri**
Brucella spp.	Adenovirus	Toxoplasma spp.	Chlamydia spp.
Campylobacter jejuni	Cytomegalovirus	Leismania gonovani	Mycoplasma spp.
Corynebacterium diphteriae	Epstein-Barr virus*		
Escherichia coli	Hantavirus		
Legionella spp.	Hepatit A virus		
Leptospira spp.	Hepatit B virus		
Mycobacterium tuberculosis*	Herpes simplex virus		
Salmonella spp.*	HİV		
Staphylococcus spp.	Rubella		
Streptococcus spp.	Polyomavirus		
Yersinia pseudotuberculosis	Rickettsia		

. *Granülomatöz AİN'e neden olabilen infeksiyonlar

Epstein-Barr virüsü (EBV), legionella, mikoplazma, sitomegalovirüs, adenovirüs ve *Kayalık dağlar benekli ateşi* gibi infeksiyonlar invaziv AİN ile ilişkilendirilmiştir (28). Leptospirosis etkeni spiroket, deri veya mukozadan kan dolaşımına geçer ve tübülointerstisyuma geçmeden önce geçici olarak glomerüler kapillerlere invaze eder. Daha sonra, inflamasyona ve doğrudan tübüler hasara neden olur ve zamanla böbreklerde ödem ve genişleme ile kendini gösterir(51). Ağır seyirli leptospiral infeksiyon sebebiyle septik şok gelişen hastalarda AİN ile bir arada iskemik ATN de bulunabilir.

İnvaziv infeksiyonla ilişkili AİN'nin önemli bir nedeni *hantavirüstür*. Bu RNA virüs infeksiyonu tüm dünya çapında ortaya çıkmış ve renal sendrom ile birlikte hemorajik ateş, epidemik hemorajik ateş ve "nefropatia epidemica" gibi isimler ile adlandırılan salgın hastalık tabloları tanımlanmıştır(52). Kemirciler, virüsün ana rezervuarıdır ve insanlara büyük olasılıkla hava yoluyla bulaşmaktadır. Erken (haftalar içinde) dönemde serolojik test sonuçlarının pozitif çıkması ile teşhis konulur. Hastalarda ateş, yorgunluk ve kas ağrılarının yanı sıra, sıklıkla baş ağrısı, baş dönmesi, karın ağrısı, bulantı, kusma ve hemorajik komplikasyonlara neden olabilecek trombositopeni gibi ekstrarenal semptomlar görülür. Akut böbrek hasarı, neredeyse her zaman proteinüri ve hematüri ile ilişkilidir. Protenüri, bazen nefrotik düzeylere ulaşmaktadır. Böbrek biyopsisi ile inceleme sonucunda, sadece medullada baskın olan interstisyel inflamatuar infiltrasyonlar değil, aynı zamanda vasküler konjesyon ve interstisyel kanama da ortaya çıkmaktadır. Hastaların yaklaşık %50'sinde immünofloresan çalışmalarda, TBM boyunca ve glomerüller içinde granüler immün birikim görülür. Serum kreatinin konsantrasyonu genellikle birkaç gün sonra düşmeye başlar ve genellikle böbrek fonksiyonu tamamen düzelir. Bununla birlikte, daha ciddi vakalarda, hemorajik komplikasyonların ortaya çıkması veya şiddetli şok ile komplike hale gelebilir.

HİV pozitif hastalarda ABH sebebiyle yapılan böbrek biyopsisi sonuçlarında tübülointerstisyel lezyonlar oldukça yaygındır. İnterstisyel infiltratlar sıklıkla glomerüler lezyonlarla ilişkilendirilir. Lezyonlar hem beyaz hem de siyah ırkta gözlenmiştir ve bunlar sadece uyuşturucu ve fırsatçı infeksiyonlarla değil, aynı zamanda HİV infeksiyonunun kendisiyle de ilişkili olabilir(53, 54).

Kandidemi, başlangıçta böbrek korteksiyle sınırlı olan bir interstisyel inflamatuar reaksiyona neden olsa da, zamanla büyük fungus topları oluşabilir, toplayıcı tübülleri tıkayarak obstrüktif üropati sonucu ABH'a neden olabilir(55).

Böbreğe doğrudan invazyon olmasa bile, birçok infeksiyöz etken özellikle, streptokok infeksiyonları AİN ile ilişkilendirilmiştir. AİN ile ilişkili klinik sendrom, infeksiyon hastalığın erken döneminde (9 ila 12 gün) gelişir. Streptokok infeksiyonlarının şu anda tedavi edilme hızı göz önünde bulunduğunda, infeksiyonla ilişkili AİN klinik bir varlık olarak ortadan kalkmıştır.

2.3.3.3. Otoimmün Sistemik Hastalıklarla İlişkili AİN

Akut tübülointerstisyel inflamasyonun klasik lezyonları romatolojik hastalıklar maligniteler ve metabolik hastalıklar gibi çeşitli sistemik hastalıklar sonucu gelişebilir.

Romatolojik hastalıklar primer olarak immün aracılı glomerüler hastalığa neden olurken, aynı zamanda AİN'i de indükleyebilir. ABH gelişen romatolojik hastalıklara; anti-glomerüler bazal membran (GBM) antikor hastalığı (Goodpasture hastalığı), immün birikim hastalıkları (SLE ve IgA vasküliti) veya antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA)-ilişkili pauci immün vaskülitler dahildir. Bununla birlikte, Sjögren veya sarkoidoz gibi bazı romatolojik hastalıklar glomerüler tutulum olmadan tübülointerstisyel inflamasyona neden olabilir.

2.3.3.3.1. Sarkoidoz

Sarkoidozda, böbrek yetersizliği genellikle hiperkalsiüri ve hiperkalseminin bir komplikasyonu olarak ortaya çıksa da, sarkoidoz ile ilişkili granülomatöz AİN vakaları da bildirilmiştir(56, 57). Genellikle akut böbrek hasarı ile prezante olur. ABH, hem izole hem de hafif proteinüri ve steril piyüri ile beraber görülebilir. Hastaların yaklaşık %90'ında, AİN ile beraber sarkoidozun ekstrarenal semptomları olan akciğer, göz veya karaciğer tutulumu ve sıklıkla lenfadenopati görülür(2). Sarkoidoz hastalarının %60-70'inde anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) düzeyi yükselebilir(58).

Tedaviye başlamadan önce tüberkuloz dışlanmalıdır; çünkü tüberkuloz da granülomatöz interstisyel nefritin nadir bir nedenidir. Klasik renal tüberküloz, üriner sistemde skar ve kalsifikasyona ve bazen de böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olur(59). Chapagain ve meslektaşları tarafından Birleşik Krallık'ta tek bir merkezli çalışmada, nadir bir tüberküloz türü olduğundan şüphelenilen ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan 25 hasta incelenmiş. Çalışma sonucunda 22 vakada tahmini GFR 20 ml/dakika/1.73m2'den düşük saptanmış ve birçok hasta kısa bir süre sonra diyalize başlamış(60). Bu çalışma ile ilgili ilginç olan, hastaların klasik renal tüberkülozun tipik özellikleriyle değil, kolayca gözden kaçan daha sinsi bir formu olan tübülointerstisyel nefrit ile başvurmalarıdır.

Sarkoidoz ilişkili AİN gelişen birçok hastada, interstisyel fibroz ve tübüler atrofi gelişmeden önce glukokortikoidlerle erken dönemde tedavi edilirse böbrek fonksiyonunda bir miktar iyileşme sağlanır(16). Yüksek doz kortikosteroidlerle tedavi böbrek fonksiyonunda hızla iyileşmeye neden olur, ancak çoğu hastada tam olarak iyileşme sağlamaz. Başlangıç dozu 1 mg/kg/gün prednizolon olmalı ve 60 mg/gün'den yüksek olmamalıdır(2).

Kortikosteroid tedavi yavaş yavaş azaltılmalı ve relapsları önlemek için en az 1 yıl kadar devam edilmelidir(61). Bazı otörler düşük doz kortikosteroidlerle uzun süreli idame tedaviyi savunurken, genellikle kortikosteroidler 2 ila 3 yıl sonra kesilir. Geç relaps riski nedeniyle, bu hastalar uzun süre izlenmelidir.

Bununla birlikte, kortikosteroidlerin yan etkileri tolere edilemezse veya yeterli tedaviye rağmen hastalığın ilerlemesi durumunda, alternatif ajanların kullanımı endike olabilir. İnfliksimab ve adalimumab, spesifik olarak TNF-alfa'ya bağlanan ve onu nötralize eden monoklonal antikorlardır. Adalimumab, ayrıca, lökosit migrasyonundan sorumlu olan adhezyon moleküllerinin üretimi gibi TNF tarafından indüklenen veya düzenlenen biyolojik yanıtları de modüle eder. Adalimumab kullanımı ile klinik iyileşme ve hastaların takibinde yapılmış biyopsilerde granülomatöz özelliklerin tamamen kaybolduğu görülmüştür. Bu, adalimumab ile immünomodülasyonun sarkoid nefropatisinin çözülmesini sağladığını düşündürmektedir(62).

2.3.3.3.2. Sjögren sendromu

Sjögren sendromu, ekzokrin bezleri, özellikle lakrimal ve tükrük bezlerini hedef alan ve kuru göz ve ağız gibi semptomlarla sonuçlanan, bu nedenle 'sicca sendromu'a yol açan sistemik otoimmün hastalıktır(16). Sjögren sendromunda klinik olarak belirgin interstisyel nefrit nadirdir ve genellikle kronik tübüler disfonksiyonla sonuçlanır(63). Sjögren sendromunda interstisyel nefritin ve glomerülonefritin prevalansı ve önemi iyi bilinmemektedir. Ortalama 10 yıl boyunca takip edilen 471 Sjögren sendromlu hastadan oluşan bir kohort çalışmasında, 20 hastada (% 4.2) böbrek hastalığı gelişmiş. 18 vakanın böbrek biyopsisi sonucunda 10 hastada AİN, 8 hastada glomerülonefrit ve 2 hastada her iki antite saptanmış(64). İnterstisyel nefrit hastalık sürecinin erken döneminde ortaya çıkarken, glomerülonefrit geç dönem sekeldir ve olumsuz prognoza sahiptir.

Sjögren sendromunun en yaygın renal bulgusu lenfositten baskın tübülointerstisyel nefrittir(16). Bazı hastalar, distal renal tübüler asidoz ile birlikte şiddetli semptomatik hipokalemi ile başvurabilir(2). Ayrıca nefrojenik diabetes insipidus ve ılımlı böbrek yetersizliği de görülebilir. Serolojik testler olan Anti-Ro (SS-A) ve Anti-La (SS-B) antikorlarının pozitif saptanması, teşhisi destekler. Sjogren sendromlu hastaların büyük bir bölümünde ayrıca poliklonal hipergamaglobulinemi vardır.

Tedavi başlangıçta yüksek doz glukokortoidlerle yapılır, ancak hastalarda relapsı önlemek için azatioprin veya mikofenolat mofetil ile idame tedavi gerekebilir.

2.3.3.3.3. Sistemik lupus eritematozus

Sistemik lupuslu hastalarda renal biyopsi örneklerinin yaklaşık üçte ikisinde tübülointerstisyel tutulum görülmektedir(2). Glomerüler tutulum olmadan izole AİN'in görülmesi nadirdir. Minimal glomerüler hasarlanma durumunda belirgin tübülinterstisyel hasar nadirdir ve literatürde yaklaşık 10 vaka bildirilmiştir(65).

SLE ile ilişkili tübülointerstisyel nefrit (SLE-TİN) son literatür yayınlarında primer ve sekonder olarak 2 sınıf olarak tanınlanmaktadır(66). Sekonder SLE-TİN, lupus glomerülonefriti ile bir arada bulunurken, primer SLE-TİN, alta yatan hafif glomerüler veya vasküler tutulum sonucu veya izole olarak gelişir. Sekonder SLE-TİN daha sıktır ve genellikle Sınıf IV lupus glomerülonefriti ile birlikte görülür. Primer SLE-TİN ise nadirdir ve yaklaşık 15 vakada bildirilmiştir. Bu hastalarda proteinüri olmadan hafif akut böbrek hasarı görülmektedir.

Bu seyrek olguların böbrek biyopsisinin ışık mikroskobu incelemesinde AİN'nin tipik özellikleri olan interstisyumda inflamatuvar mononükleer hücrelerin yaygın infiltrasyonu ve tübülit görülür. Sınıf III ve IV lupus nefritinde sıklıkla glomerüler lezyona interstisyel mononükleer hücrelerinin inflamatuvar reaksiyonu eşlik eder(16)**.** İmmünofloresan incelemede tübüler bazal membran boyunca IgG, C3 ve C1q için pozitif boyanma ile immün kompleks birikimleri tanımlanabilir.

Yüksek doz kortikosteroidlerle tedavi sonrası böbrek fonksiyonu düzelir ve ek immünosupresif ilaçlar genellikle gerekli değildir. Bununla birlikte, kortikosteroidden kaçınmak amacıyla azatioprin kulanımı bildirilmiştir. SLE-TİN, renal lupus sınıflandırmasının mevcut tedavi odaklı Uluslararası Nefroloji Derneği / Renal Patoloji Derneği şemasında hesaba katılmamıştır ve klinik yönetimi açıklığa kavuşturulmayı beklemektedir(66).

2.3.3.3.4. İgG4 ilişkili hastalık

İgG4 ile ilişkili hastalık, çoğunlukla 50 yaş üzeri erkekleri etkileyen, sistemik otoimmün hastalık (2). Böbrekte, İgG4 pozitif plazma hücrelerinden zengin interstisyel infiltrasyonlar, fibroz ve TBM boyunca immün birikimlerle karakterize AİN en baskın

özelliğidir, ancak bazen membranöz nefropati gibi bazı glomerüler lezyonlar görülebilir.(67). Akut veya kronik böbrek yetersizliğine neden olabilir. Görüntüleme yöntemleri ile saptanan renal inflamatuvar kitleler veya üreter tıkanıklığına neden olabilir. Bu nedenle radyolojik olarak, bazen maligniteleri taklit eder. Çoğu hastada, sialadenit, lenfadenopati veya tip 1 otoimmün pankreatit gibi İgG4 ile ilişkili ekstrarenal bulgular eşlik eder(68). Genellikle serum total İgG ve İgG4, serum İgE seviyelerinde yükselme ve hipokomplemantemi görülür.

Böbrek biyopsi örneklerinin incelendiği bir çalışmada 35 İgG4- ilişkili TİN hastasından 27'sinde (% 77) akut veya ilerleyici kronik böbrek yetersizliği, 29'unda (% 83) diğer organlarda tutulum ve 23'ün 18'inde (% 78) radyolojik anormallikler saptanmış(67). İgG4 pozitif immün boyanmanın tanısal kullanımını incelemek için İgG4-TİN'i taklit edebilen plazma hücresi açısından zengin interstisyel infiltrasyonlara sahip 175 patolojik numuneden oluşan bir kontrol grubu kullanılmıştır. Pauci-immün nekrotizan ve kresentik glomerülonefrit hariç, İgG4 pozitif immün boyanma, İgG4-ilişkili TİN için %100 duyarlılığa ve %92 özgüllüğe sahipti. Bu hastalardan böbrek yetersizliği olup, tedavi ve takip verileri bulunan 19 hastadan 17'si (% 89) prednizona yanıt verdi. Özetle, tek bir test İgG4 ile ilişkili sistemik hastalığı kesin olarak teşhis edemediğinden, histolojik, immünofenotipik, klinik, radyolojik ve laboratuvar özellikleri birlikte değerlendirilmelidir.

2.3.3.3.5. Tübülointerstisyel Nefrit ve Üveit

Tübülointerstisyel nefrit ve üveit (TİNÜ) sendromu, ilk kez 1975'te tanımlanan, tüm AİN vakalarının %5'inden daha azını oluşturan nadir bir okülorenal inflamatuar hastalıktır(69). 2001'de büyük bir inceleme sayesinde, dünya literatüründe 133 vaka tespit edilmiş ve bu sendrom için anahtar tanı kriterleri ortaya konmuştur(70). Ortalama başlangıç yaşı 15 olup, kadınlarda erkeklerden üç kat daha fazla görülür(16). Tübülointerstisyel nefrit tipik olarak, oküler hastalıktan önce gelir veya aynı anda başlar ve genellikle, ileri yaşlarda daha şiddetlidir(71). TİNÜ için önde gelen edinilmiş risk faktörleri olarak ilaçlar ve infeksiyonlar bulunmuştur. Literatürde bulunan verilere göre, bu vakaların çoğu ilaca bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonuyla ortaya çıkmıştır; ancak birçok oftalmik vakada net presipite edici faktör tanımlanmamıştır(69).

Üriner beta-2 mikroglobulin, hassas ve spesifik bir laboratuvar tarama testi olarak ortaya çıkmıştır(72). Genetik çalışmalar, HLA-DQA1 * 01, HLA-DQB1 * 05 ve HLA-DRB1 * 01 yüksek riskli alleller olarak tanımlanmıştır(73). Anti-mCRP (anti-monomerik C reaktif protein) antikorlarının tanımlanması, hastalığın patogenezinde humoral bağışıklığın rolü

olduğunu düşündürmektedir(74). TİNÜ tanısı genellikle Sjögren sendromu, Behçet hastalığı, sarkoidoz ve sistemik lupus eritematozus gibi üveit ve böbrek hastalığının diğer nedenleri dışlandıktan sonra konulur (16). Otoimmün hastalıkları düşündüren serolojik testler genellikle negatiftir. Böbrek biyopsisinin TİNÜ'i sarkoidozdan ayırmada rolü büyüktür.

Ayırt edici özelliği, lenfosit ağırlıklı interstisyel nefrite ek olarak, genellikle bilateral, ağrılı, akut non-granülomatöz ön üveit görülür. Ayrıca, bulanık görme ve fotofobi de eşlik eder. Ekstrarenal özellikleri arasında ateş, iştahsızlık, kilo kaybı, karın ağrısı ve artralji bulunur ancak asemptomatik de seyredebilir(71). Bu semptomların yanı sıra, serum kreatinin seviyesinde artış, steril piyüri, hafif proteinüri, Fanconi sendromunun özellikleri ve eritrosit sedimantasyon hızında yükselme, TİNÜ sendromu için şüphe uyandırmalıdır(16). Bununla birlikte, interstisyel nefritli hastalarda oküler tarama için bugüne kadar hiçbir kılavuz veya öneri bulunmamaktadır.

Renal ve oküler belirtiler genellikle oral glukokortikoidlere iyi yanıt verir, ancak nüksleri önlemek için metotreksat, azatioprin veya mikofenolat gibi ilaçlarla idame tedavisi gerekli olabilir(16). Nefritin şiddeti ve prognozu üveit varlığından etkilenmediğinden renal seyrin, oküler hastalıktan bağımsız olduğu düşünülmektedir.(75)

2.3.3.3.6. İdiopatik Otoimmün İnterstisyel Nefrit

AİN'nin tipik klinik ve histolojik özellikleriyle başvuran, ancak öyküsünde kanıtlı bir ilaca maruz kalma veya bir otoimmün hastalığın klinik veya serolojik özellikleri bulunmayan idiopatik AİN vakaları bildirilmiştir(16). Böbrek biyopsi örneklerinin immünfloresan çalışmaları ile, TBM boyunca lineer veya granüler IgG birikintileri görülebilir veya immün birikimler olmayabilir(2). Bu da, immün birikimlerin heterojen olduğunu düşündürür. İdiopatik AİN'li hastaların tedavisi hala tartışmalıdır. Kortikosteroid alan hastalarda genellikle, böbrek fonksiyonlarında dramatik bir iyileşme görülür, ancak herhangi bir tedavi olmaksızın böbrek fonksiyonları normale dönebilir. Klinik seyirde nüks izlenirse başka bir immünosupresif ajan ile idame tedavisi gerekir.

2.3.3.4. Diğer Sistemik Hastalıklarla İlişkili AİN

Kriyoglobulinemi ile ilişkili AİN gelişen hastalar arasında interstisyumda ve TBM boyunca granüler immün birikimlerle karakterize interstisyel inflamatuar infiltrasyonlar görülebilir ve tedavi kriyoglobulinemiye bağlı GN ile aynıdır (2).

Küçük damar vasküliti ile ilişkili çoğu böbrek lezyonu hem ekstrakapiller GN hem de tübülointerstisyel nefritten oluşur.

Özellikle, lösemi veya lenfomalı hastalarda yaygın olmak üzere, böbrek parankim infiltrasyonu sonucu AİN gelişebilir. Genellikle, bu infiltrasyon klinik olarak sessizdir (veya böbreklerde büyümeye neden olur), ancak çalışmalarda birkaç vakada ABH tanımlanmıştır(76). Kemoterapi veya radyoterapi bu hastalarda böbrek fonksiyonunu hızla iyileşmesine neden olur, ancak bu tedaviler başlatılmadan önce neoplastik hastalıklarla ilişkili ABH'nin diğer nedenlerini dışlamak önemlidir.

2.3.3.5. Böbreğin Akut Obstrüktif Hastalıkları ile ilişkili TİN

Multipl miyelom tanılı hastalarda hipovolemi, infeksiyon, hiperkalsemi durumunda veya NSAİİ'lere veya radyolojik kontrast maddelere maruz kaldıktan sonra akut böbrek yetersizliği gelişebilir. Presipite eden faktör ortadan kalkmasına rağmen iyileşemeyen hastalarda veya yaşlı hastalarda açıklanamayan akut böbrek yetersizliği durumlarında 'miyelom böbreği' olarak bilinen *hafif zincir silendir nefropatisi* tanısı akla gelmelidir(16, 77). Bu hastalıkta, filtrelenmiş monoklonal immünoglobulin hafif zincirleri (Bence-Jones proteinleri), distal tübülde salgılanan Tamm-Horsfall proteini ile birlikte intratübüler agregatlar oluşturur. Silendirler, nefronlarda tübüler ostrüksiyonun yanı sıra, yabancı cisim reaksiyonuna neden olur. Sonuçta tübüler hasara yol açarak interstisyel fibrozise neden olabilir(78). Filtrelenmiş monoklonal hafif zincirler ayrıca, proksimal tübüler hücrelere doğrudan toksisite ve hücre içi kristal oluşumuna bağlı olarak RTA veya Fanconi sendromu gibi izole tübüler bozukluklarla sonuçlanabilir(79).

Genellikle tübüler obstrüksiyondan kaynaklanan yan ağrısı ile birlikte görülen oligürik akut böbrek yetersizliği, toksoplazmoz tedavisi için sülfadiazin, HİV infeksiyonu için indinavir ve atazanavir ve herpesvirüs infeksiyonları için intravenöz asiklovir ile tedavi edilen hastalarda meydana gelebilir. Obstrüktif hastalıktan farklı olarak, indinavir kristal birikiminden kaynaklanan AİN de rapor edilmiştir(80).

Tipik olarak, sitotoksik ilaçlarla tedavi edilen lenfo- veya miyeloproliferatif bozuklukları olan hastalarda tümör lizis sendromundan kaynaklanan şiddetli hiperürisemi sebebiyle akut ürat nefropatisi görülebilir. Tübüllerdeki ve toplayıcı sistemindeki ürik asit kristalleri, toplayıcı kanalların kısmen veya tamamen tıkanmasına neden olur. Genellikle mikroskopik veya makroskopik hematürinin eşlik ettiği idrarda yoğun ürik asit kristalleri

çökeltisi bulunur. Profilaktik allopurinol ürik asit nefropatisi riskini azaltır, ancak tümör lizisi meydana geldikten sonra yararı yoktur(81). Oligüri geliştikten sonra, alkali diürez ile tübüler akışı ve ürik asidin çözünürlüğünü artırma girişimleri bir miktar fayda sağlayabilir; bununla birlikte, ürik asit seviyelerini hızla düşürmek ve böbrek fonksiyonunu eski haline getirmek için hemodaliz veya rekombinant ürat oksidaz olan rasburikaz ile ortaya çıkan tedavi genellikle gereklidir(82).

2.3.4. Tanı Yöntemleri

AİN'i teşhis etmenin en doğru yolu böbrek biyopsisidir. Bununla birlikte, hem eozinofilüri hem de galyum taramasının tanı koymada yardımcı olduğu öne sürülmüştür.

Eozinofilüri sıklıkla ilaca bağlı AİN tanısını doğrulamak için kullanılsa da, yayınlanmış çalışmalar gözden geçirildiğinde, bu testin oldukça zayıf bir duyarlılığa ve düşük bir pozitif prediktif değere sahip olduğunu görülmektedir. En büyük ve yeni yayınlanmış vaka serisinde, ilaca bağlı AİN'li hastaların sadece % 36'sında (73'ün 26'sı), ATN'lu hastaların %28'inde (69'dan 20'si) eozinofilüri vardı. Ek olarak, proliferatif veya kresentik glomerülonefrit (GN), ateroembolik böbrek hastalığı, idrar yolu infeksiyonu, üriner şistozomiyaz ve hatta prerenal ABH gibi durumlarda eozinofilüri görülebilir(83). Bu nedenle, AİN için bir tarama testi olarak eozinofilüri kullanılmamalıdır. Kesin tanı, renal biyopsi ve/veya ilgili ilacın kesilmesi sonrası klinik yanıtın değerlendirilmesini gerekir(2).

AİN'de galyum-67 (67Ga) ile sintigrafi sonucunda renal tutulum artmıştır. Bir çalışmada, AİN'li 53 hastanın %83'ünde böbrek sintigrafisinde renal uptake artmışken, akut tübüler nekrozlu 18 hastanın 17'de sonuçlar normal bulunmuştu(84). Galyum-67 ile renal tarama, AİN için spesifik değildir ve piyelonefrit, kanser veya glomerüler hastalıkları olan hastalarda da renal uptake artabilir. Bu nedenle galyum sintigrafisinin tanıda kullanılmasını önerilmemektedir.

AİN'nin klinik görünümü polimorfik olabileceğinden ve noninvazif tanı prosedürlerinin sınırlamaları olduğundan, böbrek biyopsisi genellikle AİN tanısı için gereklidir. Birkaç çalışma, biyopsi öncesi tanının önemli sayıda hastada yanlış olabileceğini göstermiştir.

Bazı ilaca bağlı AİN vakalarında, böbrek biyopsisinde interstisyel granülomlar görülür. Bu granülomlar genellikle seyrektir ve nekrotik değildir, birkaç dev mononükleer

hücre içerir (85). Granülomlar ayrıca infeksiyonla ilişkili AİN'de, sarkoidoz, Sjögren sendromu ve Wegener granülomatozunda bulunur.

AİN'de tübülointerstisyel lezyonlar vasküler veya glomerüler lezyonlarla ilişkili değildir. Nefrotik sendromun eşlik ettiği AİN'de bile, glomerüller, ışık mikroskobunda normal görünür.

AİN'li hastaların çoğunda, renal biyopsi örneklerinde immün birikimler görülmez ve hem immünofloresan hem de elektron mikroskobunda bu açıdan inceleme sonuçları negatiftir. Bununla birlikte, bazen tübüler veya bazal membranda İgG veya kompleman için immünofloresan boyanma görülebilir. İgG'nin TBM boyunca lineer fiksasyonu, membran antijenlerine veya TBM'a bağlı ilaç metabolitlerine yönelik antikorların varlığını gösterir. Bu lineer birikimler çoğunlukla NSAİİ'ler, fenitoin veya allopurinol alan hastalarda görülür.

2.3.5. Tedavi

Kortikosteroid alan veya almayan hastaları karşılaştıran seriler incelendiğinde, kortikosteroid tedavisinin uzun dönem böbrek fonksiyonu üzerindeki etkisi hakkında kesin sonuçlar elde edilememiştir. Çünkü tüm bu çalışmalar retrospektif ve kontrol grubu olmayan az sayıda vakalar üzerinden yapılmıştır. Bununla birlikte, bazı otörler, kısa süreli kortikosteroidlerin erken ve düzenli kullanımını böbrek fonksiyonunun iyileşmesini hızlandırması nedeniyle savunmaktadır(86).

Farklı çalışmalarda, suçlanan ilacın kesilmesinden sonra, yaklaşık 1 hafta içinde böbrek fonksiyonu düzelmeyen hastalarda kortikosteroidler, serum kreatinin değerinde hızlı bir düşüş sağlamıştır(87).

NSAİİ'lar ile indüklenen AİN'li hastalarda kortikosteroidlerin, ilginç bir şekilde nefrotik sendromun seyrini değiştirmediği görülmüştür(23).

Biyopsi ile AİN tanısının doğrulanması koşuluyla, diyalize bağımlı olan veya suçlanan ilacın kesildikten sonraki 1 hafta içinde böbrek fonksiyonu düzelmeyen ve hızlı bir şekilde başlangıç değerlerine dönmeyen hastalarda kısa süreli prednizolon uygulanması önerilmektedir. Tedaviye 1 mg/kg/gün ve en fazla 60 mg/gün prednizolon dozu ile başlanması ve 1 ila 2 hafta sonra, toplam tedavi süresi 4 ila 6 hafta olacak şekilde dozu kademeli olarak azaltılması önerilmektedir(88).

3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı'nda 2007-2021 yılları arasında böbrek biyopsisi ile AİN tanısı konulmuş hastaların dosyalarının retrospektif incelenmesi ile gerçekleştirildi. Hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, sistolik ve diyastolik kan basınçları ve fizik muayenelerinde ödem ve döküntü gibi bulguların olup olmadığı kaydedildi. AİN yola açabilecek ilaç kullanımı, infeksiyon öyküsü olup olmadığı ve sistemik hastalıklar açısından anamnez bilgileri elde edildi. Ayrıca hasta dosyalarından başvuru anındaki biyokimya, hemogram, tam idrar tahlili ve proteinüri değerleri, varsa böbrek ultrasonografisi sonucu elde edildi. Ayrıcı tanı açısından yapılmış ise viral hepatit göstergeleri, diğer serolojik incelemeler, otoimmün göstergeler temin edildi. Hastaların böbrek biyopsi raporlarına ulaşılarak glomerül sayısı, global sklerotik glomerül sayısı, interstisyel infiltrasyon varlığı, derecesi, hücre tipi, tübülit varlığı, immünofloresan mikroskopide immünglobülin ve kompleman birikimi olup olmadığı kaydedildi.

Hastaların dosya ve epikrizlerinden aldıkları tedaviler de elde edildi. Kortikosteroid alıp almadıkları, pulse kortikosteroid uygulanıp uygulanmadığı, dozu, süresi kaydedildi. Kortikosteroid dışında azatioprin ve mikofenolat mofetil gibi immünosüpresif ilaç almış ise doz ve süresi öğrenildi.

Hastaların tedavi sonrası biyokimya, hemogram, tam idrar tahlili ve proteinüri değerleri, varsa kontrol serolojik ve otoimmün göstergeleri tekrar dosyalarından elde edilerek çalışma excell dosyasına kaydedildi.

Tedavi sonrası serum kreatinin değerinin 1.5 mg/dl'nin altına inmesi yanıtlı olarak kabul edildi. Serum kreatinin değeri >3 aydan daha fazla 1.5 mg/dl üstünde kalmış ise kronik böbrek yetersizliği ve hasta diyalize girmiş ise son dönem böbrek yetersizliği kabul edildi. Takip sonunda hastaların hayatta olup olmadıkları kaydedildi.

Tedaviye yanıtı belirleyen klinik, laboratuvar ve biyopsi bulguları uygun istatistiksel yöntemlerle karşılaştırıldı.

İstatistiksel yöntem: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 31 hasta alındı. Hastaların 25'ı kadın, 6'sı erkekti. Medyan yaşları 46 yıldı. Medyan kan basıncı sistolik 130 mm Hg, diyastolik 80 mm Hg bulundu. Hastaların 25'de ödem yoktu. Tablo 5'de hastaların başvuru esnasındaki demografik verileri gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların demografik özellikleri

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s /n-%	
Yaş		16,0 - 71,0	46,0	43,9 ± 15,4	
Cinsiyet	Kadın			25	80,6%
	Erkek			6	19,4%
Sistolik Basınç		100,0 - 180,0	130,0	132,9 ± 17,9	
Diyastolik Basınç		60,0 - 105,0	80,0	82,1 ± 12,2	
Ödem	(-)			25	80,6%
	(+)			6	19,4%

Başvurudaki başlıca laboratuvar bulguları medyan değer olarak; serum kreatinini 4.1 mg/dl, BUN 32.7 mg/dl, ürik asit 5.6 mg/dl, CRP 28 mg/dl, sedimantasyon hızı 69 mm/saat, total protein 7.5 g/dl, albümin 4.1 g/dl, total kolesterol 180.5 mg/dl olarak bulundu. Hemogramda lökosit 7740/mm^3, lenfosit 1300/mm^3, eozinofil 185/mm^3 saptandı. Tablo 6'da hastaların başvurudaki laboratuvar değerleri gösterilmiştir.

Tablo 6. Başvuru esnasındaki laboratuvar değerleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s
Kreatin	1,1 - 11,2	4,1	4,8 ± 2,5
Ckd Epi	3,7 - 70,0	13,0	16,9 ± 14,0
Bun	10,0 - 103,0	32,7	40,6 ± 26,4
Üre	25,0 - 210,0	72,5	88,4 ± 54,4
Ürik Asit	2,0 - 14,3	5,6	5,6 ± 2,4
NA	130,0 - 146,0	139,0	138,6 ± 3,7
K	2,8 - 6,7	4,3	4,3 ± 0,8
CL	88,0 - 108,0	101,0	99,9 ± 5,3
CA	7,2 - 10,0	9,3	9,1 ± 0,8
P	2,3 - 8,8	3,9	4,4 ± 1,7
AST	8,0 - 93,0	19,0	23,1 ± 19,8
ALT	7,0 - 43,0	15,0	18,0 ± 9,8
CRP	1,0 - 220,0	28,0	43,4 ± 52,0
ESR	5,0 - 151,0	69,0	71,5 ± 39,6
T Protein	4,3 - 9,0	7,5	7,1 ± 1,1
Albumin	2,3 - 4,8	4,1	4,0 ± 0,6
T Kolesterol	115,0 - 652,0	180,5	211,2 ± 111,3
LDL	53,0 - 517,0	103,0	133,3 ± 94,9
Trigliserid	65,0 - 611,0	139,5	169,0 ± 110,6
WBC	3900 - 29300	7740	10002 ± 5601
NEU	3100,0 - 24700,0	5800,0	7467,9 ± 4799,4
Lenfosit	400,0 - 3300,0	1300,0	1411,3 ± 730,1
Eozinofil	0,0 - 700,0	185,0	182,1 ± 173,8
HGB	6,9 - 14,8	10,2	10,4 ± 2,0
PLT ($x10^5$)	0,8 - 6,5	2,6	3,0 ± 1,4

Başvuruda idrar tahlili incelemesinde medyan proteinüri 0.8 g/gün olarak bulundu. 2 hastada nefrotik düzeyde proteinüri saptandı. İdrar sedimentinin mikroskopik incelemesinde medyan eritrosit ve lökosit sayısı büyük büyütme alanı başına 3 olarak saptandı. İki hastada renal glukozüri bulundu. Tablo 7'de idrar tahlili bulguları gösterilmiştir.

Tablo 7. İdrar tahlili bulguları

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s
Proteinüri	0,0 - 8,0	0,8	1,2 ± 1,5
Eritrosit	0,0 - 99,0	3,0	12,6 ± 26,8
Lökosit	0,0 - 84,0	3,0	9,1 ± 17,1

Hastaların böbrek biyopsi incelemelerinde toplam glomerul sayısı medyan 12 (minimum 5.0 maksimum 35), ortalama 15.2±8.4 bulundu. Global sklerotik glomerül sayısı medyan 1 (minimum 0, maksimum 20), ortalama 2.5±4.4 saptandı. Böbrek biyopsilerinde en sık rastlanılan bulgular, fokal tübülit (%74.2) ve seyrek lenfosit infiltrasyonu (%74.2) idi. Eozinofil infiltrasyonu %54.8 olguda, plazma hücre infiltasyonu ise %71 olguda saptanmadı. Mikrogranülom ve 1 adet granülom 5 hastada, yaygın granülom varlığı 2 hastada tespit edildi. Biyopsilerde granülom, tübülit, lenfosit, plazma hücresi ve eozinofil infiltasyon varlığı ve şiddeti ayrıntılı olarak Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Böbrek biyopsi bulguları

		n	%
Tubulit	(-)	5	16,1%
	Fokal	23	74,2%
	Orta	1	3,2%
	Ağır	2	6,5%
Lenfosit	Lenfosit Yok	1	3,2%
	Seyrek	23	74,2%
	İnflamatuvar İnfiltrasyon	5	16,1%
	Yoğun	2	6,5%
Eozinofil	Eozinofil Yok	17	54,8%
	Seyrek	8	25,8%
	İnflamatuvar İnfiltrasyon	2	6,5%
	Yoğun	4	12,9%
Plazma Hücresi	Plazma Hücresi Yok	22	71,0%
	Seyrek	1	3,2%
	İnflamatuvar İnfiltrasyon	1	3,2%
	Yoğun	7	22,6%
Granulom	(-)	24	77,4%
	Mikro veya 1 Adet	5	16,1%
	Yaygın	2	6,5%

Hastaların sadece 1'inde böbrek biyopsi örneğinde kresent yapısı görüldü. İmmünofloresan mikroskobik incelemede beklendiği üzere immün birikim görülmedi. Sadece 2 hastada kompleman 3 birikimi mevcuttu. Tablo 9'da immünofloresan bulgular özetlenmiştir.

Tablo 9. Böbrek biyopsi immünofloresan bulguları

		n	%
İGG	(-)	31	100,0%
	(+)	0	
İGA	(-)	31	100,0%
	(+)	0	0,0%
İGM	(-)	30	96,8%
	(+)	1	3,2%
C3	(-)	29	93,5%
	(+)	2	6,5%
Fibrinojen	(-)	31	100,0%
	(+)	0	0,0%
C1q	(-)	31	100,0%
	(+)	0	0,0%

Otoimmün göstergeler açısından değerlendirildiğinde 2'şer hastada romatoid faktör, anti-Ro, anti-dsDNA ve ANCA pozitifliği, 4 hastada ise ANA pozitifliği tespit edildi.

Hastaların klinik, biyokimya, serolojik sonuçları ve böbrek biyopsisi elde edildikten sonra etiyolojisi incelendiğinde 11 hastada AİN nedeni belirlenemedi. 14 hastada ilaçlar, 6 hastada ise sistemik hastalıklar AİN nedeni olarak kabul edildi. Hastaların takipte 1 hastada multiple miyelom, 1 hastada Fabry hastalığı ve 1 hastada eozinofilik granülomlu polianjiitis gelişti. Tablo 9'da AİN nedenleri gösterilmiştir.

Tablo 10. AİN etiyolojisi

		n	%
Etiyoloji	Bilinmiyor	11	35,5%
	NSAİD	7	22,6%
	Antibiyotik	7	22,6%
	Sjögren	2	6,5%
	Sarkoidoz	4	12,9%

Tedavileri incelendiğinde 29 (%93.5) hastaya kortikosteroid verildi. 7 (%22.6) hastaya başlangıçta pulse kortikosteroid uygulandı. 3 hastaya ek olarak azatioprin veya mikofenolat mofetil verildi. 7 hastanın başvuru anında hemodiyaliz ihtiyacı oldu.

Hastalar medyan 14 (minimum 1, maksimum 168), ortalama 30±37.5 ay takip edildi. Takip sonunda 17 (%54.8) hastada serum kreatinini 1.5 mg/dl'nin altına indi. 9 (%29) hastada kronik böbrek yetersizliği, 5 (%16.2) hasta da ise son dönem böbrek yetersizliği gelişti. Takip sonunda hastaların 28 (% 90.3)'sı hayatta iken, 3 (%9.7)'ü eks oldu.

Tedaviye yanıtı belirleyen faktörleri ortaya çıkarmak amacıyla tedaviye yanıt veren 17 hasta ile kronik böbrek ve son dönem böbrek yetersizliği gelişen 14 hastanın klinik, laboratuvar, böbrek biyopsisi ve tedavileri karşılaştırıldı.

1) Tedaviye yanıt veren ve vermeyen olmayan grupta hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 11).

Tablo 11. Her iki grupta yaş ve cinsiyet oranı

		Tedavi Başarısı Yok			Tedavi Başarısı Var			p
		Ort.±s.s /n-%		Medyan	Ort.±s.s /n-%		Medyan	
Yaş		43.9 ± 15.0		45.0	43.9 ± 16.1		49.0	0.874 [m]
Cinsiyet	Kadın	10	71.4%		15	88.2%		0.239 [X²]
	Erkek	4	28.6%		2	11.8%		

[m] Mann-whitney u test/ [X²] Ki-kare test

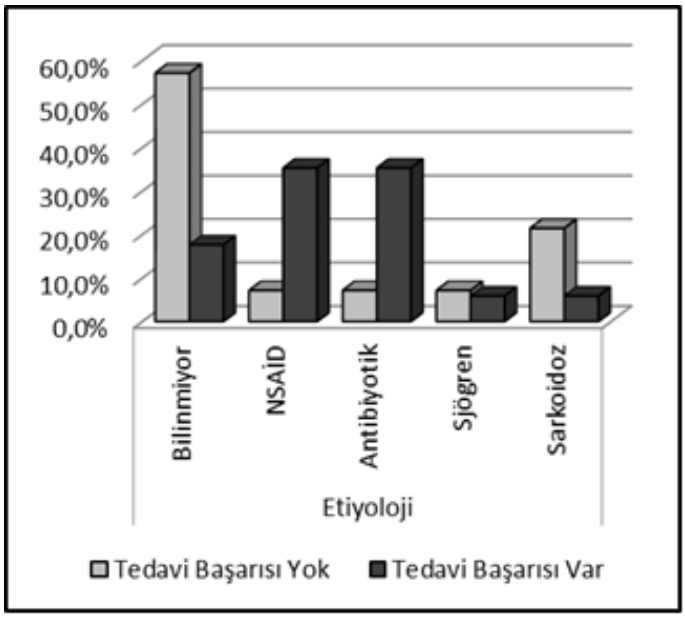
2) Her iki grubun aldıkları tedavi, takip süresi, başlangıçta hemodiyaliz ihtiyacı ve takipte eks olan hasta oranları açısıdan fark yoktu (Tablo 12).

Tablo 12. Her iki grupta tedavi seçenekleri ve takip süresi

		Tedaviye yanıt yok			Tedaviye yanıt var			p
		Ort.±s.s /n-%		Medya	Ort.±s.s /n-%		Medya	
Steroid		13	92,9%		16	94,1%		1,000 [X²]
AZA/MMF		3	21,4%		0	0,0%		0,081 [X²]
Hemodiyaliz		4	28,6%		3	17,6%		0,469 [X²]
Pulse Steroid		4	28,6%		3	17,6%		0,526 [X²]
Takip Süresi		19,2 ± 17,3		13,0	38,3 ± 46,5		18,0	0,402 [m]
Ex	(-)	11	78,6%		17	100,0%		0,081 [X²]
	(+)	3	21,4%		0	0,0%		

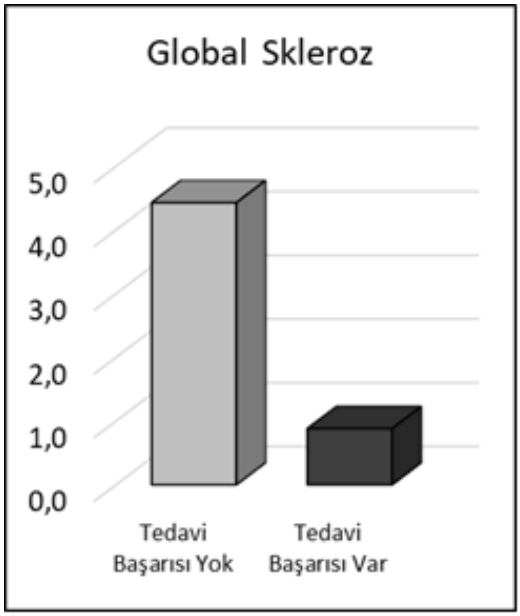
[m] Mann-whitney u test / [X²] Ki-kare test

3) Tedavi başarısı olan grupta etiyolojinin bilinme oranı tedavi başarısı olamayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. İlaçlara bağlı AİN'de tedavi başarısı belirgin olarak daha yüksekti (Şekil 3).



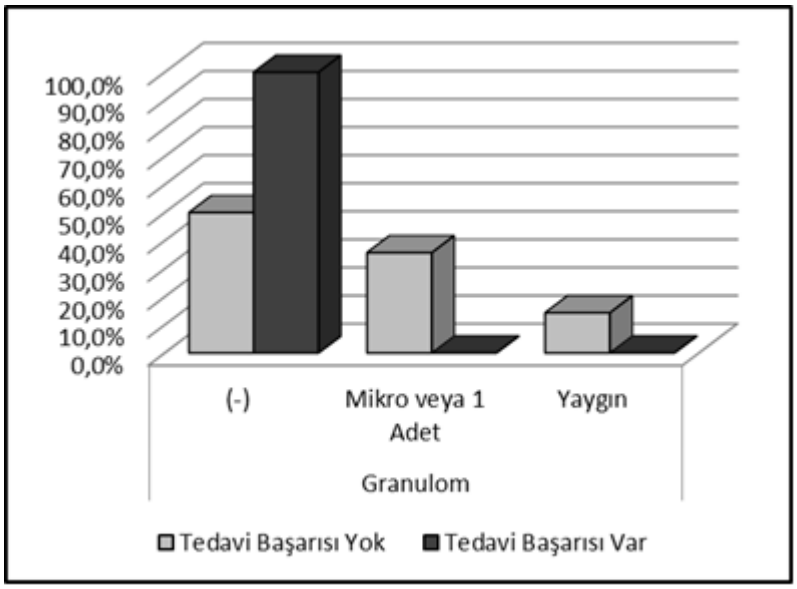
Şekil 3. Etiyolojinin etkisi

4) Tedavi başarısı olan grupta global skleroz değeri, tedavi başarısı olamayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü (Şekil 4).



Şekil 4. Global sklerotik glomerül sayısının etkisi

5) Tedavi başarısı olan grupta granulom saptanma oranı tedavi başarısı olamayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü (Şekil 5).



Şekil 5. Biyopside granülom varlığının etkisi

6) Böbrek biyopsisinde tübülit, lenfosit, plazma hücresi, eozinofil hücre inflitrasyonu ve şiddeti tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupta anlamlı olarak farklı değildi (Tablo 13,14)

Tablo 13. Tübülitin etkisi

		Tedavi Başarısı Yok		Tedavi Başarısı Var		p
		n	%	n	%	
Tubulit	(-)	3	21.4%	2	11.8%	0.467 X^2
	Fokal	8	57.1%	15	88.2%	
	Orta	1	7.1%	0	0.0%	
	Ağır	2	14.3%	0	0.0%	

X^2 Ki-kare test

Tablo 14. İnterstisyel hücre infiltrasyonunun etkisi

		Tedavi Başarısı Yok		Tedavi Başarısı Var		p
		n	%	n	%	
Lenfosit	Lenfosit Yok	1	7.1%	0	0.0%	0.452 X^2
	Seyrek	9	64.3%	14	82.4%	
	İnflamatuvar İnfiltrasyon	3	21.4%	2	11.8%	
	Yoğun	1	7.1%	1	5.9%	
Eozinofil	Eozinofil Yok	8	57.1%	9	52.9%	0.815 X^2
	Seyrek	3	21.4%	5	29.4%	
	İnflamatuvar İnfiltrasyon	1	7.1%	1	5.9%	
	Yoğun	2	14.3%	2	11.8%	
Plazma Hücresi	Plazma Hücresi Yok	8	57.1%	14	82.4%	0.124 X^2
	Seyrek	1	7.1%	0	0.0%	
	İnflamatuvar İnfiltrasyon	1	7.1%	0	0.0%	
	Yoğun	4	28.6%	3	17.6%	

X^2 Ki-kare test

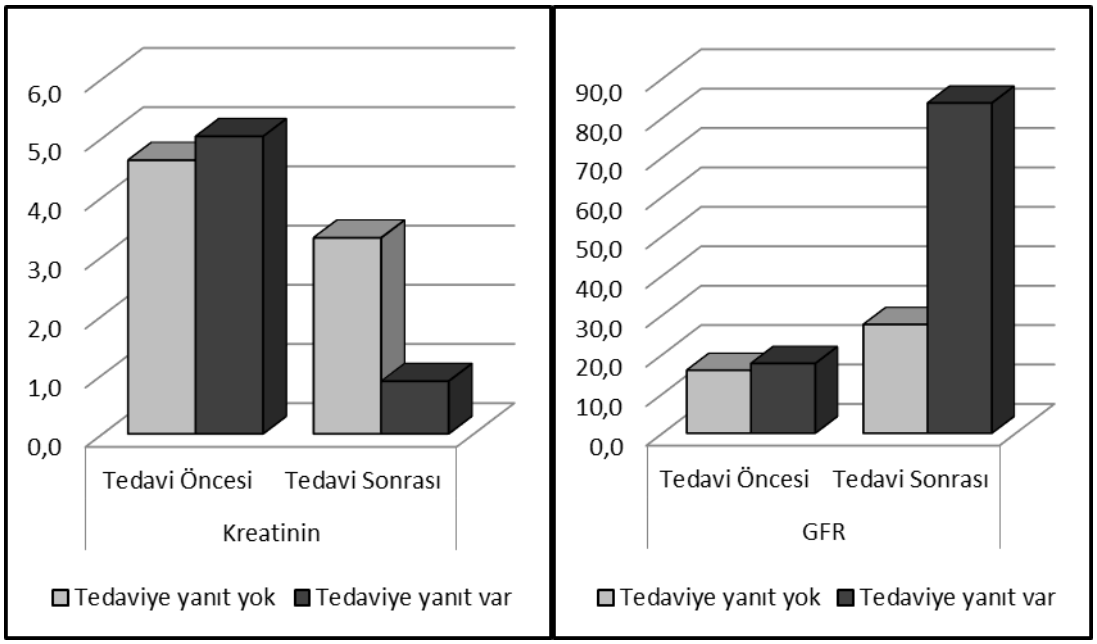
7) Tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupta tedavi öncesi kreatinin değerleri arasında fark yoktu ($p > 0.05$). Tedaviye yanıt verenlerde tedavi sonrası kreatinin değeri tedaviye yanıt vermeyen gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Tedaviye yanıt vermeyen grupta tedavi öncesi ve sonrası kreatinin değerileri anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. Tedaviye yanıt veren grupta ise tedavi sonrası kreatinin değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşmüştür (Tablo 15).

8) Tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupta tedavi öncesi CKD-EPI ile hesaplanan GFR değerleri arasında fark yoktu ($p > 0.05$). Tedaviye yanıt verenlerde tedavi sonrası GFR değeri tedaviye yanıt vermeyen gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Tedaviye yanıt vermeyen grupta tedavi öncesi ve sonrası GFR değerleri anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. Tedaviye yanıt veren grupta ise tedavi sonrası GFR değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artmıştır (Tablo 16, Şekil 6).

Tablo 15. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupta kreatinin ve GFR değişimi

	Tedaviye Yanıt Yok		Tedaviye Yanıt Var		
	Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	p
Kreatinin					
Tedavi Öncesi	4,6 ± 2,5	4,0	5,0 ± 2,7	5,0	0,691 [m]
Tedavi Sonrası	3,3 ± 2,4	2,1	0,9 ± 0,3	0,8	***0,000*** [m]
Grup İçi Değişim p	0,124 [w]		***0,000*** [w]		
GFR					
Tedavi Öncesi	16,0 ± 8,9	15,2	17,7 ± 17,4	12,0	0,538 [m]
Tedavi Sonrası	27,6 ± 15,6	31,5	83,8 ± 25,5	87,0	***0,000*** [m]
Grup İçi Değişim p	0,074 [w]		***0,000*** [w]		
BUN					
Tedavi Öncesi	42,5 ± 24,3	33,5	39,1 ± 28,7	31,0	0,361 [m]
Tedavi Sonrası	39,6 ± 15,0	44,9	19,4 ± 11,2	16,0	***0,001*** [m]
Grup İçi Değişim p	0,507 [w]		***0,017*** [w]		
Üre					
Tedavi Öncesi	93,2 ± 48,6	77,0	84,3 ± 60,3	65,0	0,308 [m]
Tedavi Sonrası	84,8 ± 31,9	96,0	38,4 ± 16,6	35,0	***0,000*** [m]
Grup İçi Değişim p	0,552 [w]		***0,013*** [w]		

[m] Mann-whitney u test/ [w] Wilcoxon test



Şekil 6. Kreatinin ve GFR değerlerinin tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupta değişimi

9) Tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupta tedavi öncesi ve sonrası Na, K, Cl, Ca ve P değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 16).

Tablo 16. Sodyum, potasyum, klor, kalsiyum ve fosfor değerlerinin tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupta değişimi

	Tedaviye yanıt yok		Tedaviye yanıt var		
	Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	p
Na					
Tedavi Öncesi	138,9 ± 4,8	139,0	138,4 ± 2,4	139,0	0,558 [m]
Tedavi Sonrası	139,1 ± 2,7	139,0	140,1 ± 3,0	140,0	0,178 [m]
Grup İçi Değişim p	0,944 [w]		0,052 [w]		
K					
Tedavi Öncesi	4,2 ± 0,6	4,3	4,4 ± 0,9	4,3	0,884 [m]
Tedavi Sonrası	4,5 ± 0,7	4,5	4,2 ± 0,3	4,2	0,120 [m]
Grup İçi Değişim p	0,484 [w]		0,736 [w]		
Cl					
Tedavi Öncesi	98,9 ± 6,4	100,0	100,8 ± 4,2	101,0	0,511 [m]
Tedavi Sonrası	101,3 ± 4,0	100,5	100,4 ± 3,2	101,0	0,603 [m]
Grup İçi Değişim p	0,326 [W]		0,977 [W]		
Ca					
Tedavi Öncesi	9,2 ± 0,8	9,6	9,0 ± 0,8	9,2	0,211 [m]
Tedavi Sonrası	9,4 ± 0,7	9,6	9,5 ± 0,6	9,6	0,936 [m]
Grup İçi Değişim p	0,706 [W]		0,052 [W]		
P					
Tedavi Öncesi	4,8 ± 2,1	4,1	4,1 ± 1,3	3,8	0,371 [m]
Tedavi Sonrası	4,3 ± 1,7	4,3	3,5 ± 0,6	3,5	0,074 [m]
Grup İçi Değişim p	0,701 [w]		0,209 [w]		

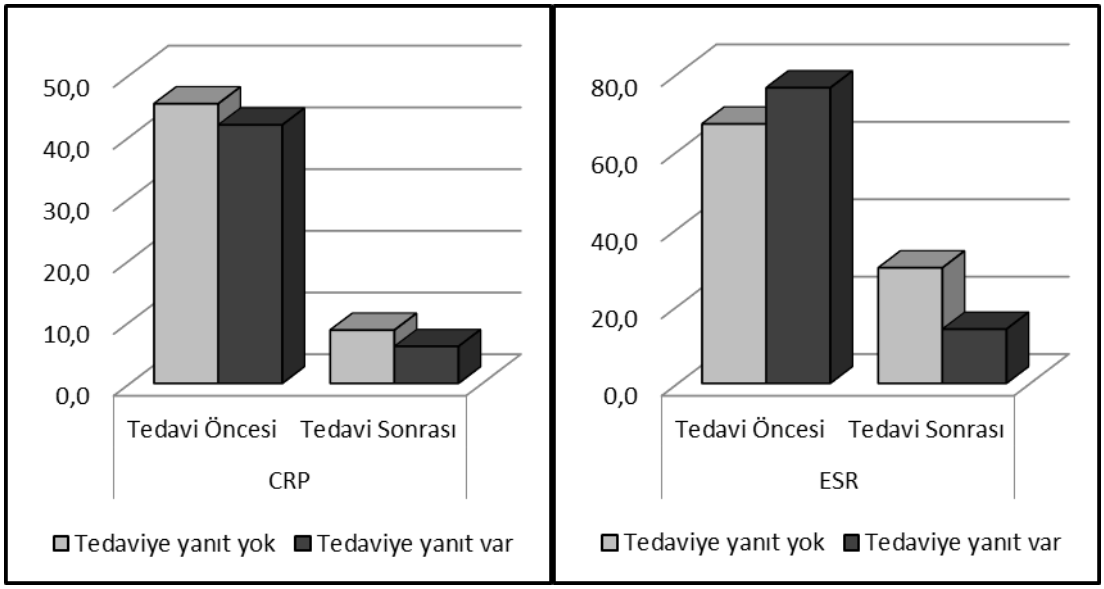
[m] Mann-whitney u test/ [w] Wilcoxon test

10) Tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupta tedavi öncesi, tedavi sonrası CRP değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Tedaviye yanıt vermeyen grupta tedavi sonrası CRP değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Tedaviye yanıt veren grupta tedavi sonrası CRP değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Sedimantasyon hızı (ESR), her iki grupta tedavi öncesi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Tedaviye yanıt vermeyen grupta tedavi sonrası ESR, tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş

göstermiştir. Tedaviye yanıt veren grupta ise tedavi sonrası ESR değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir (Tablo 17, Şekil 7).

Tablo 17. CRP ve ESR değerlerinin değişimi

	Tedaviye yanıt yok		Tedaviye yanıt var		
	Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	p
CRP					
Tedavi Öncesi	45,3 ± 62,5	25,0	41,9 ± 43,8	29,0	0,661 [m]
Tedavi Sonrası	8,6 ± 12,4	3,1	6,0 ± 8,6	2,9	0,776 [m]
Grup İçi Değişim p	***0,048*** [w]		***0,003*** [w]		
ESR					
Tedavi Öncesi	67,0 ± 31,8	66,0	76,3 ± 47,7	79,5	0,605 [m]
Tedavi Sonrası	29,8 ± 35,3	13,5	14,0 ± 5,8	13,0	0,748 [m]
Grup İçi Değişim p	***0,028*** [w]		0,273 [w]		

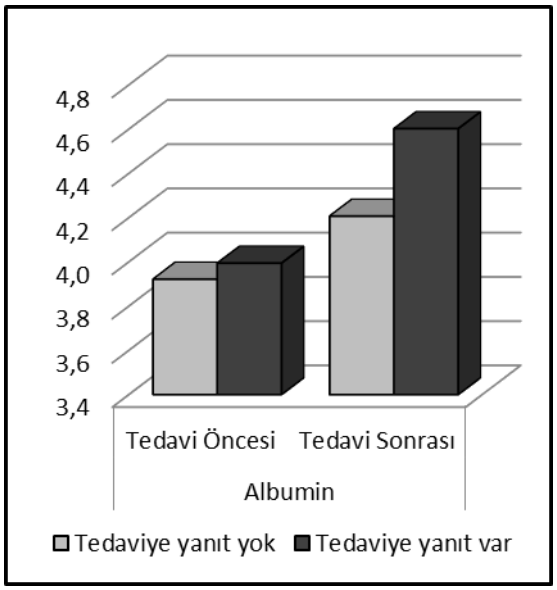


Şekil 7. CRP ve ESR değerlerinin tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupta değişimi

11) Tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupta tedavi öncesi serum albümin değerleri benzerdi. Tedaviye yanıt veren grupta tedavi sonrası serum albümin değeri anlamlı olarak daha yüksek saptandı (Tablo 18, Şekil 8).

Tablo 18. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupta serum albümindeki değişim

	Tedaviye yanıt yok		Tedaviye yanıt var		
	Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	p
Albumin					
Tedavi Öncesi	3,9 ± 0,8	4,2	4,0 ± 0,4	4,0	0,573 [m]
Tedavi Sonrası	4,2 ± 0,4	4,2	4,6 ± 0,9	4,7	***0,046*** [m]
Grup İçi Değişim p	0,254 [w]		***0,017*** [w]		



Şekil 8. Serum albümin değerinin tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupta değişimi

12) Tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupta tedavi öncesi idrarda eritrosit ve lökosit değerleri farklı değildi ($p > 0.05$). Tedaviye yanıt vermeyen grupta tedavi sonrası idrarda eritrosit ve lökosit değerleri tedavi öncesine göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. Tedaviye yanıt veren grupta ise tedavi sonrası idrarda eritrosit ve lökosit değerleri tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir (Tablo 19).

Tablo 19. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupta idrarda eritrosit ve lökosit değişim

	Tedaviye yanıt yok		Tedaviye yanıt var		
	Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	p
Lökosit (pyüri)					
Tedavi Öncesi	7,4 ± 12,2	3,0	10,4 ± 20,6	3,5	0,842 [m]
Tedavi Sonrası	2,6 ± 2,5	1,0	1,9 ± 2,0	1,0	0,409 [m]
Grup İçi Değişim p	0,153 [w]		***0,011*** [w]		
Eritrosit (hematüri)					
Tedavi Öncesi	8,2 ± 22,8	1,0	16,2 ± 29,9	3,5	0,059 [m]
Tedavi Sonrası	1,8 ± 1,9	2,0	2,1 ± 1,6	2,0	0,578 [m]
Grup İçi Değişim p	0,373 [w]		***0,013*** [w]		

[m] Mann-whitney u test/ [w] Wilcoxon test

13) Hastaların hemogramları değerlendirildiğinde tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupta tedavi öncesi, tedavi sonrası lökosit, nötrofil, eozinofil, trombosit değerleri anlamlı ($p > 0.05$) olarak değişiklik göstermemiştir. Tedaviye yanıt veren grupta lenfosit sayısı tedavi sonrası öncesine göre anlamlı olarak ($p=0.005$) artmıştır (Tablo 20).

14) Tedaviye yanıt veren grupta tedavi öncesi hemoglobin değeri tedaviye yanıt vermeyen gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Tedaviye yanıt veren grupta tedavi sonrası hemoglobin değeri tedaviye yanıt vermeyen gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Tedaviye yanıt vermeyen grupta tedavi sonrası hemoglobin değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. Tedaviye yanıt veren grupta ise tedavi sonrası hemoglobin tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir (Tablo 20).

Tablo 20. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupta hemogram bulguları

	Tedaviye yanıt yok		Tedaviye yanıt var		p
	Ort.±s.s	Medya	Ort.±s.s	Medya	
Lökosit					
Tedavi Öncesi	11259 ± 7003	9300	8913 ± 3967	7600	0,461 [m]
Tedavi Sonrası	8774 ± 4076	7670	8701 ± 3402	7500	0,818 [m]
Grup İçi Değişim p	0,208 [w]		0,955 [w]		
Nötrofil					
Tedavi Öncesi	8606,7 ± 6333,2	6400,0	6329,2 ± 2285,8	5650,0	0,665 [m]
Tedavi Sonrası	6021,5 ± 3886,4	4600,0	5845,2 ± 3410,7	4700,0	0,945 [m]
Grup İçi Değişim p	0,209 [w]		0,657 [w]		
Lenfosit					
Tedavi Öncesi	1681,7 ± 906,8	1500,0	1140,8 ± 364,4	1180,0	0,140 [m]
Tedavi Sonrası	1838,5 ± 842,6	2000,0	2072,7 ± 627,3	1900,0	0,596 [m]
Grup İçi Değişim p	0,480 [w]		***0,005*** [w]		
Eozinofil					
Tedavi Öncesi	240,0 ± 204,5	200,0	124,2 ± 118,4	135,0	0,151 [m]
Tedavi Sonrası	208,5 ± 260,1	100,0	123,3 ± 137,6	100,0	0,527 [m]
Grup İçi Değişim p	0,937 [w]		0,440 [w]		
Hemoglobin					
Tedavi Öncesi	11,2 ± 2,0	11,7	9,7 ± 1,9	9,8	***0,029*** [m]
Tedavi Sonrası	11,4 ± 2,3	10,9	12,7 ± 1,3	13,0	***0,017*** [m]
Grup İçi Değişim p	0,432 [w]		***0,002*** [w]		
Trombosit (10^5)					
Tedavi Öncesi	3,1 ± 1,7	2,9	2,8 ± 1,2	2,5	0,733 [m]
Tedavi Sonrası	2,6 ± 1,0	2,3	2,7 ± 0,8	2,8	0,722 [m]
Grup İçi Değişim p	0,255 [w]		0,733 [w]		

[m] Mann-whitney u test/ [w] Wilcoxon test

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada 2006-2021 yılları arasında böbrek biyopsisi ile tanı konulan AİN'li 31 hasta değerlendirildi. Hastaların çoğu kadındı. Medyan yaş 46 yıldı. Etiyolojisi bilinen olgularda en sık nedenler ilaç (NSAİİ ve antibiyotikler) ve sistemik hastalıklardı. Medyan 14 ay takip edilen hastaların 29'u kortikosteroid almıştı. Hastaların %54.8'inde tedaviye yanıt alındı, %29'unda kronik böbrek yetersizliği ve %16.2'sinde ise son dönem böbrek yetersizliği gelişti. Takip sonunda 3'ü eks oldu.

Schwarz A ve ark. (89) 1965-1998 yılları arasında biyopsi ile AİN tanısı konulan 65 hastayı değerlendirdikleri çalışmada olguların büyük kısmının (%85) ilaçlara (antibiyotik ve NSAİİ) bağlı olduğunu saptamışlardır. Hastaların %69'da düzelme, %31'de kronik böbrek yetersizliği geliştiğini bulmuşlardır.

Baker RJ ve ark. (26) 1968-2001 yılları arasında 128 hastadan oluşan bir seri yayımladılar. Hastaların %56'sı erkek ve ortalama yaşları 46.6 yıldı. Olguların %71.1'i ilaçlara bağlıydı. Geri kalan olguların %15.6'sı infeksiyonlara ve %7.8'i idiyopatik idi. Sadece 1 hasta sarkoidoz tanısı almıştı. Hastaların %64.1 tam düzelmiş, %12.5 hastada ise renal replasman tedavisi gerekmişti.

Muriithi A ve ark. (24) çalışmasında 1993-2011 yılları arasında biyopsi ile tanı konulnuş 133 hasta vardı. Olguların %70'i ilaç, %20'si otoimmün hastalıklar ve %4'ü infeksiyonlara bağlı idi. Hastaların %49'u tam iyileşmiş, %12'sinde son dönem böbrek yetersizliği gelişmişti.

AİN'li hastalar nonspesifik belirti ve bulgularla başvurur. Önemli bir kısmı asemptomatiktir. Hastalar sıklıkla akut böbrek yetersizliği nedeniyle araştırılır. Klasik bulgular olan ateş, döküntü ve eozinofili günümüzde hastaların çok az bir kısmında saptanmaktadır. Özellikle NSAİİ bağlı olgularda hiçbiri görülmeyebilir. Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle hastaların ateş ve döküntü öyküsüne ulaşamadık. Mutlak eozinofil sayısının >500/mm^3 olması eozinofili kabul edilmektedir. Çalışmamızda sadece 2 hastada eozinofili mevcuttu.

AİN'li hastalarda başlıca laboratuar bulgular serum kreatininde artış, eozinofili ve eozinofilüri, tipik idrar sediment bulgularıdır (pyüri, hematüri, lökosit silindirleri görülürken, eritrosit silindirleri nadirdir). Proteinüri çoğu kez yoktur, nadiren 1 g/gün'den fazladır.

Çalışmamızda 1 hasta hariç tüm hastaların başvuruda böbrek yetersizliği mevcuttu. Medyan serum kreatinin değeri 4.1 mg/dl idi. 7 hastanın hemodiyaliz ihtiyacı olmuştu. Serum kreatinini normal olan tek hasta Sjögren sendromu tanısı ile izlenirken nefrojenik diabetes insipidus gelişen ve ultrasonografisinde her iki böbrekte ekojenite artışı saptanıp biyopsisinde AİN saptanan olguydu. Hastaların medyan proteinürisi 0.8 g/g idi, sadece 2 hastada nefrotik düzeyde proteinüri saptandı. İdrar sedimentinde medyan eritrosit ve lökosit sayısı büyük büyütme alanı başına 3 olarak bulundu. İki hastada renal glukozüri vardı. İdrarda eozinofil araştırmak için özel boyalar gerekmektedir. Bu nedenle çalışmamızda eozinofilüriye bakılamadı. Çalışmamızda tedaviye yanıt vermeyen grupta tedavi sonrası idrarda eritrosit ve lökosit değerleri tedavi öncesine göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermezken, tedaviye yanıt veren grupta ise tedavi sonrası idrarda eritrosit ve lökosit değerleri tedavi öncesine göre anlamlı olarak azalmıştı.

Clarkson MR ve ark. (90) yaptıkları çalışmada başvuruda hastaların ortalama serum kreatininlerini 7.6 mg/dl, %58'inde de hemodiyaliz ihtiyacı olduğunu bildirdiler. Ortalama proteinürileri 0.9±1.1 g/gün olarak buldular.

AİN'de tipik histopatolojik bulgular interstisyel ödem ve esas olarak T-lenfosit ve monositlerden oluşan interstisyel infiltrasyondur. Eozinofil, plazma hücreleri ve nötrofiller de bazen saptanabilir. Tübülit inflamatuar hücrelerin tubulus bazal membranını invaze etmesidir ve AİN'de klasik lezyondur. Çalışmamızda hastaların böbrek biyopsi sık rastlanılan bulgular, fokal tübülit (%74.2) ve seyrek lenfosit infiltrasyonu (%74.2) idi. Eozinofil infiltrasyonu %54.8 olguda, plazma hücre infiltasyonu ise %71 olguda saptanmadı. Mikrogranülom ve 1 adet granülom 5 hastada, yaygın granülom varlığı 2 hastada bulunmuştu.

Histopatolojik bulguların tedavi yanıtını ve prognozu belirlemede rolü tartışmalıdır. Çalışmamızda tedaviye yanıt veren hastalarda global skleroz değeri ve granülom saptanma oranı, tedaviye yanıt vermeyen gruptan anlamlı olarak daha düşüktü. Diğer histopatolojik bulgular; tübülit, lenfosit, plazma hücresi, eozinofil hücre inflitrasyonu ve infiltrasyonun şiddeti tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupta anlamlı olarak farklı değildi. Schwarz A ve ark. çalışmalarında (89) biyopside tubüler atrofi, interstisyel granülom ve şiddetli interstisyel infiltrasyonu olan hastalarda tedaviye yanıt daha az bulunmuştu. Kim H ve ark. (91) çalışmalarında 1982-2018 yılları arası 137 biyopsi ile tanı konulmuş AİN hastayı değerlendirmişler. Ortalama 76 aylık takipte %39.4 hastada son dönem böbrek yetersizliği

gelişmiş. Bu hastalarda tübülit, interstisyel infiltrasyon ve fibrozis SDBY gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.

AİN saptanan hastalarda akut faz reaktanlarında yükseklik tespit edilebilir. Çalışmamızda hastaların başvuruda ortalama CRP değerleri 53.7±53.8 mg/dl, ESR değerleri ise 71.5±39.6 mm/saat bulundu. Tedavi sonrası CRP değerleri 7.2±10.3 mg/dl'ye, ESR ise 21.9±25.4 mm/saat'e geriledi. Hastaların CRP ve ESR değerleri tedavi yanıtına göre karşılaştırıldığında hem tedaviye yanıt vermeyen grupta hem de tedaviye yanıt veren grupta CRP değeri tedavi öncesine göre anlamlı düşüş göstermişti. ESR ise tedaviye yanıt vermeyen grupta tedavi sonrası, tedavi öncesine göre anlamlı düşüş göstermişti. Tedaviye yanıt veren grupta ise tedavi sonrası ESR değeri tedavi öncesine göre anlamlı değişim göstermedi. Zheng X ve ark. (92) biyopsi ile tanı konulan ilaç ilişkili AİN'li 81 hastayı değerlendirdiler. Hastaların ortalama yaşları 45.4 yıl, %63'ü kadındı. Hastaların %86.4'ünde ESR ve %54.3'de CRP yüksek saptadılar. Ortalama ESR değeri 61 mm /saat, ortalama CRP değeri 97 mg/dl idi. Hastaların biyopsi bulguları ile CRP ve ESR değerlerini karşılaştırdıklarında, artan CRP ve ESR değerlerinde böbrekte interstisyel infiltrasyonun arttığını ve interstisyel fibrozisin azaldığını saptadılar. Tedavi sonrası yüksek akut faz değerleri olan hastalarda böbrek fonksiyonlarındaki düzelme oranını daha yüksekti.

AİN tedavisinde birçok yaklaşım sözkonusudur. İnfeksiyonlara bağlı AİN'de antibiyotik tedavisi, ilaçlara bağlı AİN'de suçlanan ilacın kesilmesi, sistemik hastalıklarda altta yatan hastalığın tedavisi gibi seçenekler mevcuttur. Kortikosteroidler bu yaklaşımlarla böbrek fonksiyonlarının düzelmediği hastalarda gündeme gelebilir. Ancak kortikosteroidlerin AİN'de etkinliğni gösteren randomize plasebo kontrollü çalışmalar yoktur. Olgu serileri ve retrospektif çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak kortikosteroidlere başlanmaktadır. İlk değerlendirmeden sonraki 24 ila 72 saat içinde diyalizi gerektirecek kadar şiddetli olan şüpheli AİN'li hastalara böbrek biyopsisi yapılmalı ve kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır. Bazı hastalarda başlangıçta üç gün boyunca günde 500 ila 1000 mg intravenöz metilprednizolon pulse olarak verilebilir. Sonrasında günde 1 mg/kg oral kortikosteroid ile devam edilebilir. Biz de çalışmamızda 29 (%93.5) hastaya kortikosteroid verdik, 7 (%22.6) hastaya başlangıçta pulse kortikosteroid uyguladık. Gonzalez E ve ark. (86) çalışmalarına ilaca bağlı AİN gelişen 61 hastayı aldılar ve 52'sine kortikosteroid verdiler. Tedavi alan hastaların yarısında böbrek fonksiyonları tam olarak iyileşirken, tedavi almayan hastaların tamamı diyaliz hastası oldu.

Kortikosteroidlerin etkisiz olduğu çalışmalar da mevcuttur Muriithi A ve ark. çalışmasında (24) kortikosteroidle tedavi edilen hastaların% 49'u tam iyileşti, %39'u kısmi iyileşti ve %12'sinde iyileşme olmadı. Bu çalışmada ayrıca steroid tedavisine başlamada gecikme tedavi başarısızlığı ile ilişkili bulundu. Clarkson MR ve ark. (90) yaptıkları çalışmada hastaların %60'da kortikosteroid kullanılar. Tedavi alan ve almayan grupta böbrek fonksiyonlarında düzelme oranı 1.ay, 6.ay ve 1.yılda benzerdi. Bizim çalışmamızda da tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastalar karşılaştırıldığında kortikosteroid kullanımı benzer orandaydı.

Kortikosteroidlere yanıtı belirlemede etiyoloji rol oynuyor olabilir. NSAİİ'lara bağlı AİN olgularının tedaviye daha dirençli olduğu kabul edilmektedir. Schwarz A ve ark. (89) çalışmasında son dönem böbrek yetersizliği gelişme riski NSAİİ'e bağlı AİN'de daha yüksekti. Bizim çalışmamızda ise ilaçlara bağlı AİN'de tedavi başarısı belirgin olarak daha yüksek bulundu. Özellikle NSAİİ bağlı AİN ve nefrotik düzeyde proteinüri varsa tedavi yanıtı düşmektedir. Bizim çalışmamızda NSAİİ bağlı hastaların hiçbirinde nefrotik düzeyde proteinüri yoktu.

6. SONUÇ

Akut interstisyel nefrit akut böbrek yetersizliğinin nadir ama giderek daha sık karşılaşılan bir nedenidir. Günümüzde en sık ilaçlara bağlı olarak görülmektedir. Klinik belirti ve bulgularının nonspesifik olması nedeniyle tanı akla gelmemekte, tedaviye başlanması da gecikmektedir. İlaç kullanım öyküsü olan bir hastada akut böbrek yetersizliği ile birlikte pyüri, hematüri, lökosit silindirleri ve <1g/günden proteinüri saptandığında AİN akla gelmelidir. Böbrek biyopsisi ile tanı konulur. Tedavisinde kortikosteroidler değişik başarı oranlarında kullanılmaktadır.

Çalışmamızda 2006-2021 yılları arasında AİN tanısı konulan 31 hastanın klinik, laboratuvar ve biyopsi bulgularını retrospektif olarak inceledik. Etiyolojide en sık ilaçlar saptandı. 29 hastaya kortikosteroid verildi. 5 hastada son dönem böbrek yetersizliği gelişti.

AİN nadir ve heterojen bir hastalık olduğu için çalışmaların çoğu retrospektif veya olgu serileri şeklindedir. Geniş bir zaman dilimine yayılan biyopsi serileri ile karşılaştırıldığında tek merkez olarak ve nispeten kısa bir zaman aralığında (2006-2021) ulaşabildiğimiz 31 olguyu değerlendirebildik. Bulgularımızın ve ulaştığımız sonuçların AİN gelişecek hastaların tedavisine katkısı olacağını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Yazıcı H. Akut İnterstisyel Nefrit. Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği İÇ HASTALIKLARI Dergisi 2014;21:57-62.
2. John Feehally JF, Marcello Tonelli, Richard J. Johnson. Acute Interstitial Nephritis. In: Jerome A. Rossert EAF, editor. Comprehensive Clinical Nephrology. 12. 6th Edition ed2019. p. 729-37.
3. Goicoechea M, Rivera F, López-Gómez JM. Increased prevalence of acute tubulointerstitial nephritis. Nephrol Dial Transplant. 2013;28(1):112-5.
4. Lemley KV, Kriz W. Anatomy of the renal interstitium. Kidney Int. 1991;39(3):370-81.
5. Krüger T, Benke D, Eitner F, Lang A, Wirtz M, Hamilton-Williams EE, et al. Identification and Functional Characterization of Dendritic Cells in the Healthy Murine Kidney and in Experimental Glomerulonephritis. Journal of the American Society of Nephrology. 2004;15(3):613-21.
6. Enge M, Bjarnegård M, Gerhardt H, Gustafsson E, Kalén M, Asker N, et al. Endothelium-specific platelet-derived growth factor-B ablation mimics diabetic retinopathy. Embo j. 2002;21(16):4307-16.
7. Zeisberg M, Neilson EG. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. J Am Soc Nephrol. 2010;21(11):1819-34.
8. Kurtz A. Renin release: sites, mechanisms, and control. Annu Rev Physiol. 2011;73:377-99.
9. Kaissling B, Hegyi I, Loffing J, Le Hir M. Morphology of interstitial cells in the healthy kidney. Anat Embryol (Berl). 1996;193(4):303-18.
10. Nangaku M, Eckardt KU. Hypoxia and the HIF system in kidney disease. J Mol Med (Berl). 2007;85(12):1325-30.
11. Nishiyama A, Rahman M, Inscho EW. Role of interstitial ATP and adenosine in the regulation of renal hemodynamics and microvascular function. Hypertens Res. 2004;27(11):791-804.
12. Li L, Mizel D, Huang Y, Eisner C, Hoerl M, Thiel M, et al. Tubuloglomerular feedback and renal function in mice with targeted deletion of the type 1 equilibrative nucleoside transporter. Am J Physiol Renal Physiol. 2013;304(4):F382-9.

13. Castrop H, Höcherl K, Kurtz A, Schweda F, Todorov V, Wagner C. Physiology of kidney renin. Physiol Rev. 2010;90(2):607-73.
14. Sequeira López ML, Pentz ES, Nomasa T, Smithies O, Gomez RA. Renin cells are precursors for multiple cell types that switch to the renin phenotype when homeostasis is threatened. Dev Cell. 2004;6(5):719-28.
15. Sealey JE, Alderman MH, Furberg CD, Laragh JH. Renin-angiotensin system blockers may create more risk than reward for sodium-depleted cardiovascular patients with high plasma renin levels. Am J Hypertens. 2013;26(6):727-38.
16. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. Laurance H. Beck DJS, editor. New York: McGraw-Hill Education; 2015. 1856-62 p.
17. Councilman WT. ACUTE INTERSTITIAL NEPHRITIS. J Exp Med. 1898;3(4-5):393-420.
18. Eknoyan G. The early modern kidney--nephrology in and about the nineteenth century. Part 1. Semin Dial. 2013;26(1):73-84.
19. Baştürk T, Hasbal NB, Koc Y, Islam M, Caglayan F, Ünsal A. Drug induced acute interstitial nephritis. SiSli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital. 2016:251-5.
20. Neilson EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. Kidney Int. 1989;35(5):1257-70.
21. Brewster U, Rastegar A. Acute Interstitial Nephritis. 2014. p. 312-7.
22. Meran S, Steadman R. Fibroblasts and myofibroblasts in renal fibrosis. Int J Exp Pathol. 2011;92(3):158-67.
23. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. Kidney Int. 2001;60(2):804-17.
24. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. Am J Kidney Dis. 2014;64(4):558-66.
25. Blank ML, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. Kidney Int. 2014;86(4):837-44.
26. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. Nephrol Dial Transplant. 2004;19(1):8-11.

27. Covic A, Goldsmith DJ, Segall L, Stoicescu C, Lungu S, Volovat C, et al. Rifampicin-induced acute renal failure: a series of 60 patients. Nephrol Dial Transplant. 1998;13(4):924-9.
28. Brewster UC, Rastegar A. 35 - Acute Interstitial Nephritis. In: Gilbert SJ, Weiner DE, editors. National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases (Sixth Edition). Philadelphia: W.B. Saunders; 2014. p. 312-7.
29. Nast CC. Medication-Induced Interstitial Nephritis in the 21st Century. Adv Chronic Kidney Dis. 2017;24(2):72-9.
30. Shah S, Carter-Monroe N, Atta MG. Granulomatous interstitial nephritis. Clinical Kidney Journal. 2015;8(5):516-23.
31. Kalyesubula R, Perazella MA. Nephrotoxicity of HAART. AIDS Res Treat. 2011;2011:562790.
32. Rho M, Perazella MA. Nephrotoxicity associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. Curr Drug Saf. 2007;2(2):147-54.
33. Ravnskov U. Glomerular, tubular and interstitial nephritis associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. Evidence of a common mechanism. Br J Clin Pharmacol. 1999;47(2):203-10.
34. Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC, Roger SD. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4(5):597-604.
35. Morschel CF, Mafra D, Eduardo JCC. The relationship between proton pump inhibitors and renal disease. J Bras Nefrol. 2018;40(3):301-6.
36. Torlot FJ, Whitehead DJ. Acute interstitial nephritis caused by two different proton pump inhibitors. Br J Hosp Med (Lond). 2016;77(1):50-1.
37. Jacobs-Kosmin D, Derk CT, Sandorfi N. Pantoprazole and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. J Rheumatol. 2006;33(3):629-32.
38. Geevasinga N, Coleman PL, Roger SD. Rabeprazole-induced acute interstitial nephritis. Nephrology (Carlton). 2005;10(1):7-9.
39. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. JAMA Intern Med. 2016;176(2):238-46.
40. Klatte DCF, Gasparini A, Xu H, de Deco P, Trevisan M, Johansson ALV, et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Progression of Chronic Kidney Disease. Gastroenterology. 2017;153(3):702-10.

41. Raghavan R, Eknoyan G. Acute interstitial nephritis - a reappraisal and update. Clin Nephrol. 2014;82(3):149-62.
42. Magil AB. Drug-induced acute interstitial nephritis with granulomas. Human Pathology. 1983;14(1):36-41.
43. Airy M, Raghavan R, Truong LD, Eknoyan G. Tubulointerstitial nephritis and cancer chemotherapy: update on a neglected clinical entity. Nephrology Dialysis Transplantation. 2013;28(10):2502-9.
44. Friedlaender MM, Haviv YS, Rosenmann E, Peylan-Ramu N. End-stage renal interstitial fibrosis in an adult ten years after ifosfamide therapy. Am J Nephrol. 1998;18(2):131-3.
45. Troxell ML, Higgins JP, Kambham N. Antineoplastic Treatment and Renal Injury: An Update on Renal Pathology Due to Cytotoxic and Targeted Therapies. Adv Anat Pathol. 2016;23(5):310-29.
46. Porta C, Cosmai L, Gallieni M, Pedrazzoli P, Malberti F. Renal effects of targeted anticancer therapies. Nature Reviews Nephrology. 2015;11(6):354-70.
47. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, Ralto KM, Hoenig MP, Brahmer JR, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. Kidney International. 2016;90(3):638-47.
48. Das CJ, Ahmad Z, Sharma S, Gupta AK. Multimodality imaging of renal inflammatory lesions. World J Radiol. 2014;6(11):865-73.
49. Ten RM, Torres VE, Milliner DS, Schwab TR, Holley KE, Gleich GJ. Acute interstitial nephritis: immunologic and clinical aspects. Mayo Clin Proc. 1988;63(9):921-30.
50. Raina R, Ale S, Chaturvedi T, Fraley L, Novak R, Tanphaichitr N. Infection associated acute interstitial nephritis; a case report. J Nephropathol. 2017;6(2):53-7.
51. Yang CW. Leptospirosis renal disease: understanding the initiation by Toll-like receptors. Kidney Int. 2007;72(8):918-25.
52. Krautkrämer E, Zeier M, Plyusnin A. Hantavirus infection: an emerging infectious disease causing acute renal failure. Kidney Int. 2013;83(1):23-7.
53. Hamzah L, Booth JW, Jose S, McAdoo SP, Kumar EA, O'Donnell P, et al. Renal tubular disease in the era of combination antiretroviral therapy. Aids. 2015;29(14):1831-6.

54. Cohen SD, Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury in patients with human immunodeficiency virus infection. Curr Opin Crit Care. 2008;14(6):647-53.
55. Zar T, Zar R, Kaplan AA. Candidemia-induced acute interstitial nephritis. Nephrology (Carlton). 2007;12(5):528-9.
56. Rajakariar R, Sharples EJ, Raftery MJ, Sheaff M, Yaqoob MM. Sarcoid tubulo-interstitial nephritis: long-term outcome and response to corticosteroid therapy. Kidney Int. 2006;70(1):165-9.
57. Hannedouche T, Grateau G, Noël LH, Godin M, Fillastre JP, Grünfeld JP, et al. Renal granulomatous sarcoidosis: report of six cases. Nephrol Dial Transplant. 1990;5(1):18-24.
58. Birnbaum AD, Rifkin LM. Sarcoidosis: sex-dependent variations in presentation and management. J Ophthalmol. 2014;2014:236905.
59. Eastwood JB, Corbishley CM, Grange JM. Tuberculosis and tubulointerstitial nephritis: an intriguing puzzle. Kidney Int. 2011;79(6):579-81.
60. Chapagain A, Dobbie H, Sheaff M, Yaqoob MM. Presentation, diagnosis, and treatment outcome of tuberculous-mediated tubulointerstitial nephritis. Kidney Int. 2011;79(6):671-7.
61. Mahévas M, Lescure FX, Boffa JJ, Delastour V, Belenfant X, Chapelon C, et al. Renal sarcoidosis: clinical, laboratory, and histologic presentation and outcome in 47 patients. Medicine (Baltimore). 2009;88(2):98-106.
62. Gupta R, Beaudet L, Moore J, Mehta T. Treatment of sarcoid granulomatous interstitial nephritis with adalimumab. NDT Plus. 2009;2(2):139-42.
63. François H, Mariette X. Renal involvement in primary Sjögren syndrome. Nat Rev Nephrol. 2016;12(2):82-93.
64. Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, Ioannidis JP, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjögren syndrome. Medicine (Baltimore). 2000;79(4):241-9.
65. Mori Y, Kishimoto N, Yamahara H, Kijima Y, Nose A, Uchiyama-Tanaka Y, et al. Predominant tubulointerstitial nephritis in a patient with systemic lupus nephritis. Clin Exp Nephrol. 2005;9(1):79-84.
66. Dhingra S, Qureshi R, Abdellatif A, Gaber LW, Truong LD. Tubulointerstitial nephritis in systemic lupus erythematosus: innocent bystander or ominous presage. Histol Histopathol. 2014;29(5):553-65.

67. Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP, Colvin RB, Smyrk TC, Takahashi N, et al. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. J Am Soc Nephrol. 2011;22(7):1343-52.
68. Saeki T, Kawano M. IgG4-related kidney disease. Kidney Int. 2014;85(2):251-7.
69. Okafor LO, Hewins P, Murray PI, Denniston AK. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome: a systematic review of its epidemiology, demographics and risk factors. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):128.
70. Mandeville JT, Levinson RD, Holland GN. The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. Surv Ophthalmol. 2001;46(3):195-208.
71. Pakzad-Vaezi K, Pepple KL. Tubulointerstitial nephritis and uveitis. Curr Opin Ophthalmol. 2017;28(6):629-35.
72. Sobolewska B, Bayyoud T, Deuter C, Doycheva D, Zierhut M. Long-term Follow-up of Patients with Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis (TINU) Syndrome. Ocul Immunol Inflamm. 2018;26(4):601-7.
73. Levinson RD, Park MS, Rikkers SM, Reed EF, Smith JR, Martin TM, et al. Strong associations between specific HLA-DQ and HLA-DR alleles and the tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44(2):653-7.
74. Tan Y, Yu F, Qu Z, Su T, Xing GQ, Wu LH, et al. Modified C-reactive protein might be a target autoantigen of TINU syndrome. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(1):93-100.
75. Legendre M, Devilliers H, Perard L, Groh M, Nefti H, Dussol B, et al. Clinicopathologic characteristics, treatment, and outcomes of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in adults: A national retrospective strobe-compliant study. Medicine (Baltimore). 2016;95(26):e3964.
76. Törnroth T, Heiro M, Marcussen N, Franssila K. Lymphomas diagnosed by percutaneous kidney biopsy. Am J Kidney Dis. 2003;42(5):960-71.
77. Sun LJ, Dong HR, Xu XY, Wang GQ, Cheng H, Chen YP. Two kinds of rare light chain cast nephropathy caused by multiple myeloma: case reports and literature review. BMC Nephrol. 2021;22(1):42.
78. Arora D, Uppal M, Amitabh V, Agrawal U. Unusual Presentation of Light Chain Deposition Disease: A Case Report. J Clin Diagn Res. 2016;10(5):Ed08-9.
79. Messiaen T, Deret S, Mougenot B, Bridoux F, Dequiedt P, Dion JJ, et al. Adult Fanconi syndrome secondary to light chain gammopathy. Clinicopathologic

heterogeneity and unusual features in 11 patients. Medicine (Baltimore). 2000;79(3):135-54.

80. Jaradat M, Phillips C, Yum MN, Cushing H, Moe S. Acute tubulointerstitial nephritis attributable to indinavir therapy. Am J Kidney Dis. 2000;35(4):E16.
81. Iranirad L, Sadeghi MS, Bagheri A, Doostali K, Norouzi S, Hejazi SF, et al. Allopurinol prophylactic therapy and the prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients undergoing coronary angiography: A prospective randomized controlled trial. ARYA Atheroscler. 2017;13(5):230-5.
82. Hahn K, Kanbay M, Lanaspa MA, Johnson RJ, Ejaz AA. Serum uric acid and acute kidney injury: A mini review. J Adv Res. 2017;8(5):529-36.
83. Corwin HL, Bray RA, Haber MH. The detection and interpretation of urinary eosinophils. Arch Pathol Lab Med. 1989;113(11):1256-8.
84. Graham F, Lord M, Froment D, Cardinal H, Bollée G. The use of gallium-67 scintigraphy in the diagnosis of acute interstitial nephritis. Clin Kidney J. 2016;9(1):76-81.
85. Joss N, Morris S, Young B, Geddes C. Granulomatous Interstitial Nephritis. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2007;2(2):222-30.
86. González E, Gutiérrez E, Galeano C, Chevia C, de Sequera P, Bernis C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. Kidney Int. 2008;73(8):940-6.
87. Fernandez-Juarez G, Perez JV, Caravaca-Fontán F, Quintana L, Shabaka A, Rodriguez E, et al. Duration of Treatment with Corticosteroids and Recovery of Kidney Function in Acute Interstitial Nephritis. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13(12):1851-8.
88. Moledina DG, Perazella MA. Drug-Induced Acute Interstitial Nephritis. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(12):2046-9.
89. A Schwarz, P H Krause, U Kunzendorf, F Keller, A Distler. The outcome of acute interstitial nephritis: risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. Clin Nephrol. 2000 Sep;54(3):179-90.
90. Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, O'Kelly P, et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. Nephrol Dial Transplant 2004 Nov;19(11):2778-83.

91. Kim H, Jo SK, Ahn SY, Kwon YJ, et al. Long-term Renal Outcome of Biopsy-proven Acute Tubular Necrosis and Acute Interstitial Nephritis. J Korean Med Sci 2020 Jul 6;35(26):e206.

92. Zheng XZ, Gu YH, Su T, Zhou XJ, et al. Elevation of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels reflects renal interstitial inflammation in drug-induced acute tubulointerstitial nephritis. BMC Nephrol. 2020 Nov 26;21(1):514