

BÖLÜM 17

GERİATRİK POPÜLASYONDA TÜBÜLOİTERSTİSİYEL NEFRİTLER VE YÖNETİMİ

Belda DURSUN¹, Murat Yaşar TAŞ²

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye

²Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

DOI: 10.26650/B/CH12CH47.2023.014.17

Giriş

Tübülointerstisiyel nefritler hem akut hem de kronik böbrek yetmezliğinin sık ve önemli nedenlerindedir.¹ Akut tübülointerstisiyel nefrit (ATİN) veya kronik tübülointerstisiyel nefrit (KTİN) tablosuna yol açan birçok neden vardır. Etiyolojide ilaç kullanımı son yıllarda ön plana çıkmaktadır. Tübülointerstisiyel nefrit insidansının giderek artmakta olduğu ve özellikle geriatric bireylerin çoklu ilaç kullanımına (polifarmasi) bağlı olarak yüksek risk altında olduğu dikkat çekmektedir.² Olguların çoğu kez spesifik-olmayan bulgularla başvurması hastalığın genellikle atlanmasına veya tanıda gecikmelere yol açmaktadır. Erken tanı ile hastalığın farkedilmesi ve kronik böbrek hastalığına (KBH) ilerleyişin engellenmesi özellikle renal rezervin zaten düşük olduğu geriatric popülasyon açısından çok önemlidir.³ Bu bölümde geriatric popülasyonda ATİN ilişkili süreçler ön planda tartışılacaktır, KTİN ilişkili durumlara da kısaca değinilecektir.

Tanım ve Epidemiyoloji

Tübülointerstisiyel nefrit böbrek interstisyumunda inflamatuvar hücre infiltrasyonu, tübülit ve farklı derecelerde interstisiyel ödem ve fibrozis ile karakterize immün aracılı inflamatuvar bir durumdur. Altta yatan etiyojiye, hastalığın sürecine ve histopatolojik bulguların özelliğine göre akut veya kronik olarak sınıflandırılabilir. ATİN erken ve uygun tedavi yaklaşımları uygulanırsa geriye döndürülebilir, ancak özellikle ağır seyreden olgularda KTİN gelişebilir ve son-dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebilir.⁴ Tarihsel açıdan ATİN ilişkili ilk tanımlamalar 19. yüzyılın sonlarına uzanmaktadır, difteri/kızıl gibi ateşli enfeksiyöz hastalıklar zemininde yapılmıştır.⁵ İlaç ilişkili interstisiyel nefritin ilk önemli tanımı ise 1968 yılında Baldwin ve ar-

kadaşları tarafından yedi hastada metisilin veya penisiline bağlı gelişen akut interstisiyel nefrit olgu raporunda sunulmuştur.⁶ Global anlamda ATİN prevalansı tüm nedenlere bağlı böbrek biyopsisi yapılanlarda % 0.5-5 arasında değişmektedir.^{7,8} Akut böbrek hasarı nedeniyle böbrek biyopsisi yapılan hastalarda bu oran %15-27'lere kadar çıkmaktadır.^{9,10} ATİN akut böbrek hasarının önemli nedenlerinden birisidir ve birçok çalışmada özellikle geriatrik popülasyonda sıklığının artmakta olduğu izlenmektedir.⁹ Birleşik Krallık kayıt sisteminin 1998 verileri 60 yaş üstü bireylerde daha gençlere göre anlamlı artışa işaret etmektedir (% 3 vs % 1.9).¹¹ 2000 yılında yayınlanan 60 yaş üstü kişilerde 259 hastayı içeren bir seride ATİN prevalansının %18.6 olduğu raporlanmıştır.⁹ ABD'de Mayo kliniğinin 1993 ile 2011 yılları arasındaki 7575 serilik böbrek biyopsi taramasında erişkin hastalarda ATİN oranı % 1.8 olarak belirtilmiştir ve olguların % 34'ü 65 yaş üstü olarak raporlanmıştır.¹² 1994 ile 2009 yıllarını kapsayan ve toplam 17,680 biyopsiyi içeren İspanyol kayıt sisteminin ilk 4 yıllık ve son 4 yıllık verileri karşılaştırıldığında ATİN prevalansının yıllar içinde giderek artmakta olduğu (%3.6 vs %10.5) ve bu artışın özellikle yaş grubuna göre 65 yaş üstü bireylerde daha çarpıcı olduğu (%1.6 vs %12.3) gösterilmiştir.¹³ Japonya'da advers olay kayıt sistemine göre 5 milyondan fazla hastanın verilerinin incelendiği bir çalışmada ilaç-ilişkili ATİN olgularının 60 yaş üstünde daha sık görüldüğü bildirilmiştir.¹⁴ İleri yaşlarda ko-morbid durumların fazla olması ve buna bağlı çoklu ilaç kullanımı yanısıra renal rezervin azalmış olması ATİN riskini artıran başlıca faktörlerdir. Ayrıca ileri yaşlarda böbrek biyopsisi yapılma oranlarının son yıllarda artma eğilimi göstermesi de bu yüksek artış hızlarını açıklayabilir.

Etiyoloji

ATİN nedenleri arasında sarkoidoz, IgG4-ilişkili hastalık, sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıklar, sistemik inflamatuvar ve metabolik hastalıklar, enfeksiyonlar (viral, bakteriyel, parazitik veya fungal) ya da ilaç-aracılı hipersensitivite reaksiyonları ve idiyomatik durumlar yer almaktadır. ATİN genellikle farkedilmemiş ve/veya tedavi edilmemiş ATİN progresyonu sonrası ortaya çıkmaktadır, ancak primer olarak ATİN yapan süreçler de bulunmaktadır (Tablo 1). Geçmiş yıllarda ve özellikle az gelişmiş ülkelerde enfeksiyonlar etiyolojik neden olarak ön planda iken, son yıllarda gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ATİN olgularının %70-85'i ilaç ilişkili olarak rapor edilmektedir.¹⁵ Yaşlı hastalarda ATİN etiyolojisinde ilk sırayı ilaç kullanımı almaktadır, bunu enfeksiyonlar ve sonrasında otoimmün hastalıklar izlemektedir.^{15,16} Kombine ilaç kullanımında ATİN gelişimi ve şiddetlenmesi daha kolay olmaktadır. Polifarmasi nedeniyle ilaçlar, geriatrik yaş grubunda gençlere göre daha sık ATİN nedeni olarak görülmektedir. Bununla birlikte, 65 yaş üstü kişilerde otoimmün ve sistemik hastalıklara bağlı ATİN kliniğinin gençlere göre daha az sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir.¹² Geriatrik grupta azalmış böbrek fonksiyonu

sonucu ilaç etken maddesi veya metabolitlerinin daha fazla renal birikime uğraması, eşlik eden kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, kalp yetmezliği ve artmış enfeksiyon riski nedeniyle daha çok tanınan işleme ve çoklu ilaç kullanımına maruz kalmaları bu yaş grubunda daha sık TİN görülmesini açıklayabilir.¹⁴ Öte yandan, ileri yaştaki bireylerde ağrı kesiciler gibi reçetesiz ilaç kullanımının da oldukça yaygın olduğu bilinmektedir. Çeşitli çalışmalarda geriatric grupta ilaç-ilişkili ATİN nedeni olarak en sık antibiyotiklerin (özellikle penisilin, sefalosporin, sülfonamid grubu) sorumlu olduğu, bu grubu proton pompa inhibitörleri (PPI) ve *non-steroid* antiinflatuar ilaçların (NSAİİ) takip ettiği gösterilmiştir.¹²⁻¹⁷ Mayo Klinik çalışmasında ATİN nedeni olarak %70 ilaçlar, %20 otoimmün hastalıklar ve %4 oranında enfeksiyonların sorumlu olduğu rapor edilmiştir. İlaç-ilişkili nedenlere bağlı ATİN geliştiren grubun diğer nedenlere bağlı ATİN geliştirenlere göre daha yaşlı olduğu vurgulanmıştır.¹⁸ Özellikle PPI- ilişkili ATİN olan hastaların antibiyotik- veya NSAİİ-ilişkili ATİN olanlara göre daha ileri yaşta ve daha az semptomatik olduğu, daha uzun süre ilaç kullanımına maruz kaldığı, tanı ve tedavi açısından daha geç kalındığına dikkat çekilmektedir.¹⁸ Yeni Zelanda'dan 572,661 hasta içeren bir kohort çalışmada PPI kullananlarda ATİN gelişme riskinin kullanmayanlara göre %5 daha yüksek olduğu ve bu riskin 60 yaş üstü bireylerde daha gençlere göre 10 kat yüksek olduğu belirtilmiştir.¹⁹ Geriatrik popülasyonda çoğu zaman profilaktik amaçlı yaygın olarak kullanılmakta olan PPI grubu ilaçların ATİN yanısıra kronik böbrek hastalığı, pnömoni, kemik kırıkları, intestinal enfeksiyonlar, demans gibi komplikasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle PPI grubu ilaçların, özellikle uzun dönem kullanımda, güvenli olmadıkları öne sürülmektedir.^{17,20} Polifarmasi nedeniyle geriatrik popülasyonda olguların %30'unda sorumlu etken net olarak saptanamamaktadır. Birçok ilacın ATİN ile ilişkisi gösterilmiştir ve potansiyel olarak her ilaç ATİN kliniğine yol açabilir.²¹ Beta laktamlar antibiyotikler, vankomisin, rifampisin, sulfonamidler, kinolonlar, antiviraller gibi antimikrobiyal ajanlar, proton pompa inhibitörleri, H₂-reseptör antagonistleri, 5-aminosalisilatlar, NSAİİ, antikonvülzanlar, allopürinol, anti-angiogenetik ajanlar ve immün *check point* inhibitörleri (ICI) etiyolojide rol alabilir²¹ (**Tablo 2**). ICI grubunda (pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab) ikili ilaç kombinasyonunun veya eş-zamanlı PPI kullanılmasının ilaç-ilişkili ATİN riskini arttırdığı gösterilmiştir. ICI grubunda hipersensitizasyon reaksiyonları beklenmez ve ilk dozdan aylar sonra ATİN gelişebilir, bu nedenle böbrek fonksiyonlarının düzenli olarak monitorizasyonu gereklidir.²² Ağır metal ve diğer nefrotoksik ajanlara maruziyet de sorgulanmalıdır.

Patofizyoloji

ATİN olgularının %70-85'i ilaç ilişkilidir.^{15,21} Kombine ilaç kullanımında ve yüksek dozlarda ATİN gelişimi ve şiddetlenmesi daha kolay olmaktadır, ancak dozdan bağımsız olarak

da gelişebilir. İlaç kesildikten sonra tekrar başlanması ile de bulgular ortaya çıkabilir. NSAİİ prostaglandin yolunu inhibe ederek azalmış renal kan akımıyla akut tübüler nekroz yaparlar ve direkt toksik etkilidirler. NSAİİ ilişkili ATİN genellikle 6 aylık maruziyet sonrası oluşur, sıklıkla nefrotik sendrom (membranöz nefropati) eşlik etmektedir. Beta laktam antibiyotikler ve PPI ise sadece ATİN tipi hasar yaparlar. Bu hasarı Tip 4 alerjik reaksiyon olarak gruplandırılan gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu ile yaparlar. İlaç başlangıcından günler ya da aylar sonra bu etkiyi yapabilirler.¹⁷. Otoimmün nedenlere bağlı endojenöz interstisyel nefrit ve ilaç-ilişkili nefrit benzer mekanizmalara sahiptir. Otoimmün hastalıklarda renal tübüler hücreler hedefdir. İlaç-ilişkili ATİN patogeneğinde temel mekanizmalardan birisi böbrekte protein yapılar ile birleşerek immünojenik bir antijene (haptene) dönüşen ilacın, aktif bağışıklık hücrelerinin hedefi haline gelmesi ile tübüler hücre yıkımını başlatmasıdır. Diğer bir mekanizma ise, ilacın renal interstisyel yapılara direkt toksik etkisi ile onları antijenik (immünojenik) hale getirmesidir. Bu nedenle otoimmün hastalıklar ve ilaca bağlı ATİN benzer histopatolojik bulguları göstermektedir. Ön planda hücreli immüniteyi ilgilendiren bir süreçtir, nadiren böbrek biyopsilerinde immün birikimler ile karşılaşılabilir. Daha çok T-lenfosit aracılı bir hasar mekanizması oluşur. Lenfositler yanısıra mononükleer hücreler ve plazma hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerin çoğunlukla interstisyumu infiltre etmesi ve interstisyumda ödem olması ATİN için karakteristik bulgulardır. Hasar renal tübüllere ulaştığında akut tübüler nekroz gelişir. Bazı olgularda granülomlar görülebilir. Hasarlı tübüler hücrelerden ve makrofajlardan proinflamatuvar kemokin ve sitokinlerin salınımı ile makrofaj ve fibroblastların aktivasyonu ve proliferasyonu tetiklenir. Başlangıç dönemindeki inflamasyon sürecini, uzun dönemde profibrotik sitokinlerin (TGF-B) salınımına bağlı progresif fibrozis, ekstrasellüler matriks oluşumu ve kronik böbrek yetmezliği gelişim süreçleri takip eder.^{14,17,23}

Klinik özellikler

ATİN klasik prezentasyonu olarak tanımlanan hipersensitivite reaksiyonu bulguları (ateş, cilt döküntüsü ve eozinofili) hastaların sadece %15'inde görülmektedir. ATİN kliniği asemptomatik olabileceği gibi, genellikle spesifik-olmayan semptomlar eşlik edebilir. Halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük, iştahsızlık, kas ve eklem ağrıları, yan ağrısı ve ateş görülebilir. Pruritik deri döküntüsü alerjik ya da ilaç ilişkili süreç ile ilgili şüphe uyandırmalıdır. Bu semptomların hiçbiri spesifik değildir, fizik muayene bulgusu da çoğu zaman yoktur.^{23,24} İleri yaştaki kişilerde daha çok piyüri bulgularının görüldüğü, ateş bulgusunun gençlere göre daha az görüldüğü bildirilmiştir.¹² ATİN düşünülen olgularda sistemik bir hastalık sürecinin veya şüpheli bir ilaca maruziyetin olup olmadığı değerlendirilmelidir. Çoğunlukla ilaç maruziyetinden 7-10 gün sonra gerçekleşir, ancak oldukça değişkendir ve bu süre bazen birkaç haftayı, bazen de ayları

bulabilir. Antibiyotik-ilişkili olgularda süre daha kısa iken, PPI ve NSAİİ ilişkili olgularda daha uzun süreli (haftalar ve hatta aylar) ilaç maruziyeti sonrası bulgular ortaya çıkmaktadır ve klasik hipersensitivite bulguları genellikle eşlik etmemektedir. İmmün *checkpoint* inhibitörleri ilişkili ATİN olgularında da diğer ilaçlara göre latent periyod daha uzundur. İlaç ilişkili ATİN’de tipik olarak non-oligürik akut böbrek hasarı görülür. Renal replasman tedavisi ihtiyacı gelişebilir.²¹ Antibiyotik ve PPI ilişkili AIN karşılaştırıldığında, biyopsi anında antibiyotik ilişkili olan olgularda daha ciddi akut böbrek hasarı saptanmıştır. Antibiyotik ilişkili olgularda biyopsi öncesi daha yüksek oranda ön tanı olarak ATİN düşünülmüştür. Proton pompa inhibitörlerinin uzun süreli kullanımında, asemptomatik ve daha yavaş bir şekilde böbrek hasarına neden olmasına karşılık antibiyotiklerin daha kısa süreli kullanımında ve ateş yüksekliği, döküntü, eozinofili gibi tipik klinik bulgularla karşımıza çıkması bu farkın nedeni olabilir.¹² Sistemik hastalıklardan sarkoidozda pulmoner hastalık, göz, deri tutulumu ya da nörolojik bulgular, Sjögren sendromunda ise Sikka sendromu gibi çoğunlukla böbrek dışı klinik bulgular nefrit kliniğine eşlik etmektedir. IgG4-ilişkili hastalıkta böbrekte lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu vardır, tümör benzer kitlesel oluşumlar birçok organda görülebilir, sıklıkla pankreas, akciğer, salgı bezlerini de tutabilir.²⁴ Tübülointerstisyel nefrit ve üveit (TINU) sendromu, akut böbrek yetmezliği ve üveit ile uyumlu göz bulgularıyla başvuran genç hastalarda daha çok akla gelmelidir. Ancak ileri yaşta tanımlanmış olgular mevcuttur. Üveit tablosu böbrek yetmezliği sırasında, öncesinde ya da sonrasında ortaya çıkabilir.²⁵ DRESS sendromu ilaç-ilişkili bir hipersensitivite reaksiyonudur, yaygın eritematöz cilt lezyonları ve hatta ekfoliyatif dermatit tablosu eşlik edebilir, genellikle allopürinol ve anti-epileptik ilaçlar ile uzun bir latent periyod sonrası oluşur.²⁴ Geçmişte daha sık görülen metisilin veya diğer penisilin türevlerine bağlı gelişen ATİN tablosunda ateş yüksekliği daha sıklıkla eşlik etmektedir. Makülopapüller tipte gövdeyi tutan döküntüler ilaç-ilişkili ATİN tanısı için yardımcı olabilir. Deri döküntüleri beta laktamlar, sulfonamidler, fenitoin gibi hipersensitivite reaksiyonuna yol açan ajanlara bağlı olarak daha sık görülürken, NSAİİ ve PPI bağlı olarak çok seyrek görülür. Palpe edilebilir büyüklükte genişlemiş, hassas böbrekler fizik muayene bulgusu olarak literatürde tanımlanmıştır.

Ayırıcı Tanı ve Tanısal testler

Akut tübülointerstisyel nefriti diğer akut böbrek hasarı yapan nedenlerden ayırmak için ayrıntılı anemnez, fizik muayene, görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar testleri kullanılmaktadır. Serum tetkikleri çoğunlukla ayırıcı tanıda yardımcı olmaz iken, idrar dipstik testi, idrar mikroskopisi, basit idrar analizi, eozinofilüri varlığı araştırılmalıdır. Artmış IgE düzeyleri eşlik edebilir. Kesin tanısı böbrek biyopsisi ile konulmaktadır.²⁶ Akut interstisyel nefritte en

sık görülen renal bulgu kan üre azotu ve serum kreatinin düzeyinin artmasıdır. Eozinofili ilaç ilişkili ATİN'de klasik laboratuvar bulgusudur ve klinisyenleri bu tanı konusunda uyarmalıdır. Eozinofili metisilin gibi beta-laktam antibiyotiklere bağlı gelişen ATİN durumunda %80 oranında görülür. Beta-laktam dışındaki antibiyotiklerle görülen ATİN kliniğinde eozinofili üçte bir olgudan daha azında görülür.²¹ Eozinofili dışındaki kan tetkikleri ayırıcı tanıda çok yararlı değildir. Eozinofili varlığı sensitif bir bulgu olmamakla birlikte ilaç ilişkili ATİN için şüphe uyandırmalıdır. Eozinofilik lösemi, kolesterol arter embolisi, vaskülit ve malignite durumlarında da eozinofili görülmektedir. Bu klinik durumlar çoğu zaman diğer sistemik bulguları ile tanınabilir. Ateş ve döküntü ile birlikte ciddi eozinofili, belirli ilaçlarla daha sık görülür. Böbrek biyopsisinde eozinofil baskın infiltratlar görülmesine rağmen tetkiklerde eozinofili eşlik etmeyebilir. Eritropoetin sentezinde azalma, inflamatuvar ve enfeksiyöz süreçlerin sonucu olarak anemi eşlik edebilir ancak tanıda yardımcı değildir. İlaç ilişkili hepatit nedeniyle karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme görülebilir.²⁶ Akut böbrek hasarının derecesiyle orantısız şekilde hiperkalemi ve hiperkloremik metabolik asidoz bulunması tübulointerstisyel hasardan şüphelenilmesini sağlayabilir. Fanconi sendromu, tuz kaybettiren nefropati, distal renal tübüler asidoz ve idrar konsantrasyon defektleri gibi tübulointerstisyel hasar yapan nedenlerin ATİN ile birlikteliği tanımlanmıştır.³ İdrar analizi ATİN tanısı için yardımcı olabilir. Tipik idrar bulguları steril piyüri, lökosit silendirleri, hematüri ve nefrotik düzeyin altında proteinürüdür. Genellikle 2 gram/günden daha az proteinüri görülür, ancak ileri yaştaki bireylerde proteinüri daha fazla olabilir.⁹ NSAİİ ilişkili olgularda nefrotik düzeyde proteinüri görülebilir. Nefrotik düzeyde proteinüri olanlarda eşlik eden diyabetik veya diğer glomerüler böbrek hastalıkları da araştırılmalıdır. Olguların %70-80'inde mikroskopik hematüri ve daha az oranda makroskopik hematüri saptanır. Hematüri ve lökositüri ATİN kliniğine sıklıkla eşlik etmektedir ancak olmadıkları durumda ATİN tanısı dışlanmamalıdır.¹⁷ Eritrosit silendirleri nadiren görülebilir. Kalitatif yöntemle idrar tetkikinde beyaz küre saptanan, kültürde üreme olmayan ve otoimmün hastalık dışlanan kişilerde ilaç ilişkili ATİN'den şüphelenilmelidir. İdrar sedimenti mikroskopisinde Hansel boyası ile eozinofilüri görülen kişilerde ilaç-ilişkili ATİN tanısı düşünülmelidir, ancak spesifik bir bulgu değildir, prostatit, sistit, piyelonefrit ve ateroembolik hastalıkta da görülebilir.^{17,24,26} İdrar sedimenti incelemesinde lökosit silendirleri yanında renal tübül epitel hücreleri, renal tübül epitel hücre silendirleri, hyalen ve granüler silendirler görülebilir. Beyaz küre silendirleri piyelonefrit olmadığı durumda ATİN için yüksek derecede şüphe uyandırmalıdır ancak akut glomerülonefritler ve akut papiller nekrozda da görülebilir. Kesin tanı için altın standart böbrek biyopsisinin değerlendirilmesidir.²⁶ Ultrasonografi ile genişlemiş ve ekojenitesi artmış böbrekler ATİN kliniğinde görülebilir. Ancak bu bulgular akut tübüler nekroz, akut glomerülonefrit, infiltratif hastalıklar ve diğer

akut böbrek yetmezliği yapan etiyolojik durumlarda da görülebilir. Görüntüleme yöntemleri çoğunlukla idrar yolu obstrüksiyonlarının dışlanması için kullanılır. KTİN olgularında kronik fibrotik süreçlere bağlı olarak ultrasonda böbrekler küçülmüş ve ekojenik yapıda görülür, ancak böbrekte infiltrasyon yapan hastalıklarda (ör. sarkoidoz lenfoma) kronik sürece rağmen böbrek boyutları büyük olabilir. Bilgisayarlı tomografi medüller/papiller kalsifikasyon (ana-jezik nefropatisi) veya kitlelerin (IgG4 hastalığı) saptanmasında faydalı olabilir. Galyum-67 sintigrafisi ATİN değerlendirilmesinde kullanılmıştır, en az 2+ yoğunlukta böbrek tutulumu olması pozitif olarak değerlendirilir. Çalışmalarda %58 ile %100 arasında değişen sensitivite ve %50-60 arasında spesifite raporlanmıştır. Böbrek biyopsisinin yüksek komplikasyon riski ya da hastanın işlemi kabul etmemesi nedeniyle kontrendike olduğu durumlarda ATİN ile akut tübüler nekroz (ATN) ayırımında Galyum-67 sintigrafisi faydalı olabilir. Ancak, ciddi kısıtlılıkları olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.^{21,26} Özellikle enfeksiyöz ve malign süreçlerin değerlendirilmesinde kullanılan PET-sintigrafisinin ATİN kliniğinde kullanımı, spesifite ve sensitivitesinin belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. İlaç-ilişkili ATİN için çeşitli biyobelirteçlerin (KIM-1, MCP-1 sC5b-9) erken tanıda rolü araştırılmaktadır. Lenfosit transformasyon testi (LTT) ile ilaca karşı lenfosit proliferasyon reaktivitesinin ölçümü ile sorumlu ilacın tespit edilmesine dair çalışmalar bulunmaktadır.²³

Renal Biyopsi – Histoloji

Açıklanamayan akut böbrek hasarı varlığında ayırıcı tanıda ATİN düşünülmelidir. Sorumlu olabilecek ilaçlar kesilmesine rağmen 5-7 gün içerisinde böbrek fonksiyonlarında iyileşme olmaması durumunda kesin tanı için böbrek biyopsisi düşünülmelidir.¹² İleri yaştaki kişilerde böbrek biyopsisi işlemine yönelik genel çekinceler bulunabilir. Bununla birlikte uygun koşullarda yapılan böbrek biyopsisi işleminin ileri yaştakilerde gençlere göre daha riskli olmadığı ve komplikasyon oranlarının benzer olduğu ve olguların önemli kısmında yeterli doku sağlanabildiği bildirilmiştir.² Kesin tanı için tübülit ile birlikte interstisiyel inflamatuvar infiltratları gösteren böbrek biyopsisi gerekmektedir (Resim 1). Karakteristik interstisiyel infiltrat baskın oranda lenfosit ve monosit yanında daha az sayıda eozinofil, plazma hücreleri, nötrofil, histiosit ve mast hücrelerini içerir. Mononükleer komponent öncelikli olarak T hücrelerinden oluşur. İnterstisiyel infiltratın içeriği etiyoloji için yol gösterici olabilir. Önemli ölçüde interstisiyel eozinofil varlığı ilaç ilişkili ATİN düşündürürken, nötrofil baskınlığı bakteriyel enfeksiyona yönlendirir. NSAİİ-ilişkili ATİN’de eozinofil infiltrasyonu görülmebilir, bu grupta nefrotik düzeydeki proteinüriye biyopside minimal değişiklik hastalığı veya membranöz nefropati bulguları eşlik edebilir. Tübülointerstisiyel nefritlerde genellikle kortikomedüller bölgede belirgin olan diffüz veya fokal interstisiyel inflamasyona ek olarak

tübülit varlığı karakteristiktir. Tübülit öncelikli olarak lenfositler olmak üzere inflamatuvar hücrelerin tübüler invazyonunu yansıtır. Tübüler dejeneratif değişiklikler görülebilir. İleri yaştaki kişilerde ATİN tanısında gençlere göre daha fazla sklerotik glomerül ve daha fazla interstisiyel fibrozis ve tübüler atrofi bulunabilir.¹² Başlangıçta interstisiyel ödem görülmekle birlikte, inflamatuvar süreç devam ettikçe interstisiyel fibrozis, tübüler atrofi ile karakterize kronik tübülointestisiyel nefrit gelişebilir. Böbreğin vasküler veya glomerüler yapıları, eşlik eden başka bir hastalık olmadığı sürece genelde korunmuş olarak görülür. Nadiren, bazı olgularda (granüloamatöz hastalıklarda veya NSAİİ kullanımında) granüloamatöz interstisiyel nefrit şeklinde prezentasyon olabilir. İmmünfloresan boyama ve elektron mikroskopi bulguları genellikle negatiftir. Bazen ilaç-ilişkili olgularda tübüler bazal membran boyunca lineer IgG birikimleri saptanabilir.^{26,27}

Koruyucu Önlemler ve Tedavi

ATİN açısından koruyucu önlemler renal rezervin düşük olduğu geriatric popülasyonda özellikle önem taşımaktadır. Nefrotoksik ilaçlardan ve polifarmasiden kaçınmaya çalışmak veya mümkünse kullanım süresini sınırlandırmaya çalışmak ve bu esnada böbrek fonksiyonlarının takibini yapmak gereklidir. ATİN tedavisinde sorumlu ajanın uzaklaştırılması veya altta yatan enfeksiyon ya da sistemik hastalığın tedavi edilmesi esastır. İyileşme süreci değişkenlik gösterir, günler veya haftalar alabilir. İlaç-ilişkili ATİN’de tedavinin ilk basamağı sorumlu ilacın erken dönemde farkedilerek kesilmesidir. Şüpheli ilacın kesilmesine rağmen böbrek fonksiyonları düzelmeyen, böbrek fonksiyonlarında hızlı ve ciddi bozulma olan ve böbrek biyopsisinde diffüz inflamatuvar hücre infiltrasyonu olup fibrozisin düşük düzeyde olduğu olgularda steroid tedavisi kullanılabilir.^{21,23,27,28} Biyopside yaygın tübülointestisiyel fibrozis ile karakterize kalıcı kronik böbrek hasarı durumunda kortikosteroidler kontrendikedir. Steroid tedavisi ile yapılmış rando-mize kontrollü çalışma bulunmamaktadır, ancak retrospektif küçük olgu serilerinde böbrekte inflamasyonu azaltarak iyileşme sürecini hızlandırmak ve kronik fibrotik hasar gelişimini önlemek açısından faydalı olabileceği gösterilmiştir.¹² Bununla birlikte, steroid tedavisi ile çelişkili sonuçlar bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Çoğunluğu ilaç-ilişkili ATİN olan 60 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, steroid tedavisi ile destek tedavi karşılaştırıldığında 6 ve 12 aylık uzun dönem takipte renal fonksiyonlarda fark olmadığı bildirilmiştir. Ancak sözkonusu çalışmada, tedavi alanlarda böbrek fonksiyonlarının daha kötü olduğu, böbrek biyopsisi ve tedaviye başlama zamanının geç olduğu (ortalama 4 hafta) dikkat çekmektedir.²⁹ Erken tanı ve tedavi ile iyileşme oranını arttığı gösterilmiştir. Madrid İnterstiyele Nefrit Grubu çalışmasında ise 61 ilaç-ilişkili ATİN olgusunda 15 yıllık uzun dönem takipte erken dönemde steroid tedavisi alanlarda almayanlara göre böbrek fonksiyonlarının daha iyi korunduğu ve uzun dönemde diyaliz

ihtiyacının anlamlı şekilde daha düşük olduğu dikkat çekmektedir.³⁰ Mayo Klinik merkezli 133 olguya ait ATİN verilerinin retrospektif incelendiği çalışmada geriatrik (65 yaş ve üstü) gruptaki 38 ilaç-ilişkili ATİN olgusunun çoğuna steroid tedavisi verilmiştir, medyan başlangıç dozu 60 mg prednizon (aralık 20-80 mg) ve medyan tedavi süresi 5 haftadır. Altıncı ayda tedavi alanların çoğunda (%86) remisyon görülmüştür.¹² Altıncı ayda remisyon görülmeyenlerde sebep olarak PPI kullanımı ön plana çıkmıştır. Remisyon görülmeyen grubun %40'ında son dönem böbrek yetmezliği gelişirken tam ya da kısmi yanıt olan grupta son dönem böbrek yetmezliği gelişmemiştir. Yaşlı hastalarda bazal tGFH daha düşük, biyopsi zamanında serum kreatinin daha yüksek bulunmuştur. Çalışmadaki yaşlı hastaların üçte birinde, gençlerin ise altıda birinde diyaliz ihtiyacı olmuştur.¹² 6 aylık izlem sonunda % 39 tam remisyon, % 47 parsiyel remisyon görülürken, olguların %14'ünde iyileşme görülmemiştir. Genç ve yaşlı grupta remisyon oranları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Dolayısıyla genç ve yaşlılarda ATİN için tedavi endikasyonlarının da benzer olması gerektiği ifade edilmiştir. Takip sonunda (medyan 73 ay) son dönem böbrek yetmezliği gelişen toplamda dört hastanın üçü yaşlı gruptandır.^{12,18} Steroid tedavisinin erken başlanması 6 aylık uzun dönemde iyi prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Steroid tedavisine erken dönemde iyi yanıt alınmayanlarda progresif KBH geliştiği belirtilmiştir. ATİN saptanan olgularda steroidin yararlı etkisi, hasar başlangıcından itibaren erken dönemde, ilk iki hafta içinde tedavi başlanırsa daha belirgindir.¹² Dört hafta ve sonrasında başlanan steroid tedavisinin etkinliği tartışmalıdır. Steroid tedavisinin etkisi günler içinde başlar ve böbrek fonksiyonlarının düzelmesinden ya da 1-3 haftalık tedaviden sonra azaltılarak kesilmelidir. Toplam tedavi süresi 4-6 hafta kadar olması önerilmektedir, daha uzun süre steroid tedavisi verilmesinin renal prognozu iyileştirdiği gösterilmemiştir ve bu durumda özellikle yaşlı bireylerde yan etki sıklığı artmaktadır.²⁸ Erken steroid uygulamasının (1--3 hafta süreyle prednizon 1 mg/kg/gün (genellikle 40-60 mg/gün) inflamatuvar süreç ve fibrozis gelişimini azaltması olasıdır. Ağır olgularda başlangıçta iv metilprednizon pulse tedavi tercih edilebilir.²⁷ Kortikosteroid tedavisi ile böbrek fonksiyonlarında iyileşme görülürse tedaviye 1-3 hafta devam edilebilir, sonrasındaki 3-4 haftada doz azaltılarak kesilmesi önerilmektedir. Böbrek fonksiyonlarında 3 haftalık yüksek doz steroide rağmen iyileşme görülmeyen hastalarda tedavi kesilmelidir.^{27,28} TİNU, sarkoidoz veya diğer otoimmün hastalıklara bağlı ATİN varlığında steroid tedavisi endikedir. NSAİİ ilişkili ATİN olgularında steroid tedavisinin yararı gösterilmemiştir.²⁷ Steroid dışındaki immünsüpresif ajanlar ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Özellikle steroid bağımlı veya refrakter olgularda diğer immünsüpresiflere geçmek düşünülebilir. Bir seride altı aylık steroid tedavisi alan ve sonrasında mikofenolat mofetil tedavisine geçilen 8 hastanın altısında böbrek fonksiyonlarında iyileşme, ikisinde ise stabilizasyon görülmüştür. Bu hastaların çoğunda otoimmün hastalık saptanırken, ikisi ilaç ilişkili ATİN olarak raporlanmıştır.³¹ İmmün *checkpoint* inhibitörleri (ICI) kanser teda-

visinde kullanıma yeni giren ilaçlardır. İpilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab gibi etken maddeleri içeren bu grup ilaçlarla ATİN gelişebilmektedir. Onkolojik hastalarda tedavi yanıtı alınmış iken ve özellikle alternatif bir seçenek bulunmadığında, bu ilaçların kesilmesi kararı etik sorunlar oluşturabilir. Eş-zamanlı steroid tedavisi bu grup ilaçların etki mekanizmasını engellediği için sıkıntılıdır. İlaça geçici süre ara verip kısa süreli steroid tedavisinin uygulanması şeklinde yaklaşımlar önerilmiştir.³²

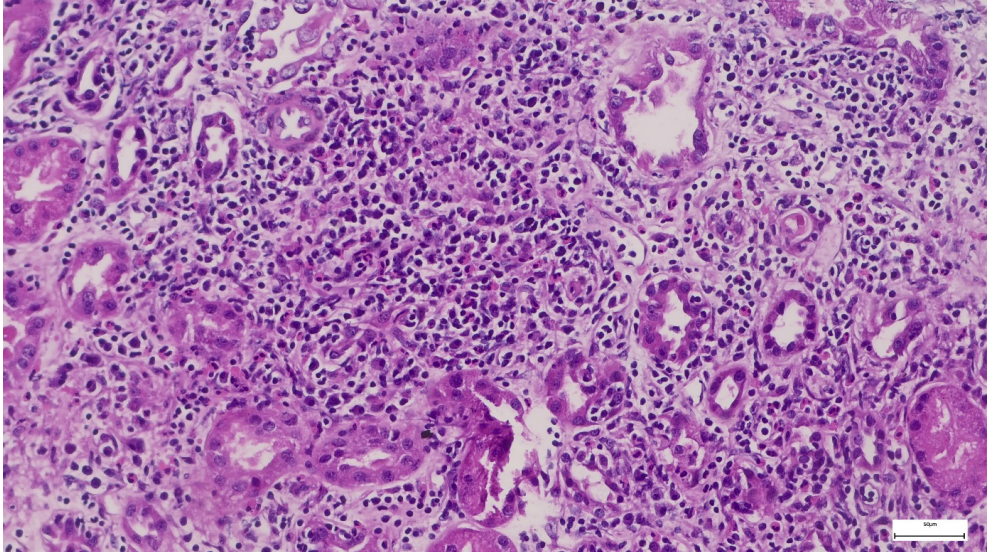
Prognoz

ATİN erken tanı ve uygun tedavi yaklaşımları ile potansiyel olarak geriye döndürülebilir bir hastalık olarak tanımlanmaktadır, ancak zamanında farkedilmeyen olgularda ATİN sonrası progresif renal fibrozis ve KBH ortaya çıkabilir. Japonya verilerine göre hastaların %65'inde böbrek fonksiyonları bazal değerine dönerken, %12,5'inde son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme olmuştur.¹⁷ Özellikle geriatric grupta ilaç-ilişkili ATİN sonrası hastaların kayda değer bir kısmında renal kalıcı hasar ve buna bağlı kronik böbrek hastalığı (%40-50) ve diyaliz ihtiyacı (%7-10) ortaya çıkmaktadır.^{12,13} 10,482 hastalık bir kohort çalışmasında PPI kullananlarda kullanmayanlara göre KBH gelişimi açısından mutlak riskin % 3.3 daha yüksek olduğu bildirilmiştir.³³ İlaça maruziyet süresi ve kümülatif dozun uzun dönemde KBH gelişme riskini belirleyici olduğuna dikkat çekilmektedir. Geriatric grupta ilaç-ilişkili ATİN olgularında sorumlu ilaca uzun süreli maruziyet yanısıra steroid tedavisine geç başlanması prognozu kötüleştiren faktörler olarak öne çıkmaktadır.^{12,29,30}

Sonuç

Geriatric popülasyonda tübulointerstisyel hastalıklar akut ve kronik böbrek hasarının önemli nedenleri arasında yer alır ve sıklığı giderek artmaktadır. ATİN asemptomatik olabileceği gibi, spesifik olmayan bulgular da eşlik edebilir. İdrar analizinde steril piyüri, lökosit silendirleri veya hematüri gibi bulguların saptanması ve serum kreatinin artışının fark edilmesi tanısız açıdan yüksek şüphe indeksi taşır, ancak tanıda altın standart böbrek biyopsisidir. Olguların üçte ikisinden fazlası ilaç ilişkilidir ve sorumlu ilaç listesi yıllar geçtikçe artış göstermektedir. Yaşlı bireylerde polifarmasi sorunu nedeniyle sorumlu ajanın tespit edilmesi kolay olmayabilir. Geriatric popülasyonda yaygın kullanılan antibiyotikler, NSAİİ ve PPI grubu ilaç-ilişkili interstisyel nefrit açısından risk taşımaktadır, bu nedenle gereksiz ve uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır. Potansiyel olarak her ilacın ATİN ile ilişkili olabileceğinin akılda tutulması ve bu bakış açısıyla hastaların takip edilmesi önemlidir. Sorumlu nedenin erken dönemde ortadan kaldırılması ve gerekli durumlarda spesifik tedavilerin uygulanması ile böbrek hasarına bağlı morbidite ve mortalite önlenebilir. Erken tanıda invazif-olmayan testler ve uygun tedavi yönetimi açısından kapsamlı çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Tablo 1. Akut ve Kronik Tübülointerstisiyel Nefritlerin Etiyolojisi	
Akut Tübülointerstisiyel Nefrit	İlaçlar: birçok ilaç akut alerjik reaksiyon yapabilir (ör. penisilinler, sülfonamidler, NSAİİ, PPI, allopürinol, antineoplastikler, antiepileptikler)
	Enfeksiyonlar: bakteri, virüs, mantar, parazit, spiroket ve diğerleri
	Otoimmün hastalıklar: SLE, Sjögren sendromu, Sarkoidoz, IgG4 ilişkili hastalık, TİNU, vaskülit
	Sistemik hastalıklar: Paraproteinemiler, lenfoproliferatif hastalıklar, ateroembolik hastalık, inflamatuvar barsak hastalıkları, DRESS sendromu
	Metabolik bozukluklar: akut ürik asit nefropatisi, akut oksalat nefropatisi
	Akut transplant rejeksiyonu
Kronik Tübülointerstisiyel Nefrit	ATİN progresyonu
	İlaçlar: NSAİİ, PPI, lityum, siklosporin, takrolimus, kemoterapötikler
	Ağır metaller/toksinler: kurşun, kadmium, cıva, aristoloşik asit, kronik radyasyon
	Otoimmün hastalıklar: SLE, Sjögren sendromu, Sarkoidoz, IgG4-ilişkili hastalık, TİNU, vaskülit
	Ürolojik sorunlar: obstrüktif üropati, nefrolitiazis, kronik piyelonefrit, veziköüreteral reflü
	Sistemik hastalıklar: DRESS, amiloidozis, kanserler, paraproteinemi, lenfoproliferatif hastalık, sistinozis
	Metabolik bozukluklar: nefrokalsinozis, kronik oksalat/ürük asit nefropatisi, hipokalemik nefropati



Resim 1. İlaç ilişkili ATİN. İnterstisyumda PNL, eozinofil lökositler, plazma hücrelerini ve lenfositleri içeren yoğun inflamasyon ile ödem izlenmektedir. Bu inflamasyon tübülleri de infiltre ve destrüktif etmektedir (200X, H&E) (Patoloji resmi PAÜTF Patoloji AD'nın nazik katkısıdır.)

Tablo 2. Akut Tübülointerstisiyel nefrit yapan ilaçlar ve klinik bulguları	
İlaç Sınıfı	Klinik bulgular
Antibiyotikler	
Beta-laktamlar	Ateş, döküntü, eozinofili, eozinofilüri ve piyüri, makroskopik hematüri
Sülfonamidler	Ateş, döküntü, eozinofili, eozinofilüri ve steril piyüri
Florokinolonlar	Eozinofili ve piyüri
Rifampisin	Ateş ve döküntü, eozinofili, eozinofilüri ve steril piyüri, koyu renkli idrar, oligürik akut böbrek yetmezliği, hemolitik anemi, hepatit, renal glukozüri
Eritromisin	Steril piyüri
Vankomisin	Steril piyüri
Antiviral ilaçlar	
Abakavir	Döküntü
İndinavir	Eozinofilüri, kristalüri
Atazanavir	Kristalüri
Asiklovir	Kristalüri
Antikonvülzanlar	
Fenitoin	Döküntü, steril piyüri
Karbamazepin	Steril piyüri
Fenobarbital	Steril piyüri
Analjezikler	
NSAİİ (COX-2 inhibitörleri dahil)	Ödem, hiponatremi, hiperkalemi, nefrotik sendrom
Gastrointestinal ilaçlar	
Proton pompa inhibitörleri	Nadiren döküntü, steril piyüri
H ₂ -reseptör antagonistleri	Nadiren döküntü, steril piyüri
Diğer	
5-Aminosalisilat	Nadiren döküntü, steril piyüri, idiosenkrazi
Diüretikler	Nadiren döküntü, steril piyüri, hiponatremi, hipokalemi
Allopürinol	Nadiren eksfoliyatif döküntü (bazen ciddi), steril piyüri
Kaptopril	Nadiren döküntü, steril piyüri
İnterferon	Nadiren döküntü, steril piyüri, proteinüri
Siklosporin	Nadiren döküntü, steril piyüri, hipertansiyon
Antianjiyenez ilaçları	Nadiren döküntü, steril piyüri, hipertansiyon, proteinüri
İmmün checkpoint inhibitörleri	Steril piyüri

Kaynakça

1. Joyce E, Glasner P, Ranganathan S, Swiatecka-Urban A. Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring. *Pediatr Nephrol.* 2017 Apr; 32: 577-87.
2. Musso CG, Liakopoulos V, Ioannidis I, Eleftheriadis T, Stefanidis I. Acute renal failure in the elderly: particular characteristics. *Int Urol Nephrol.* 2006; 38: 787-93.
3. Davis BB, Zenser TV. Tubulointerstitial disease in the elderly. *Geriatric Nephrology and Urology.*1994; 4: 49-52.
4. Schwarz A, Krause PH, Kunzendorf U, Keller F, Distler A. The outcome of acute interstitial nephritis: risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. *Clin Nephrol.* 2000; 54: 179-90.
5. Councilman WT. Acute interstitial nephritis. *J Exp Med.* 1988;3: 393-420.
6. Baldwin DS, Levine BB, McCluskey RT, Gallo GR. Renal failure and interstitial nephritis due to penicillin and methicillin. *N Engl J Med.* 1968; 279:1245-52.
7. Nast CC. Medication-Induced Interstitial Nephritis in the 21st Century. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24: 72-79.
8. Wilson GJ, Kark AL, Francis LP, Hoy W, Healy HG, Mallett AJ. The increasing rates of acute interstitial nephritis in Australia: a single centre case series. *BMC Nephrol.* 2017; 18: 1-8.
9. Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: a renal biopsy study of 259 cases. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35: 433-47.
10. Farrington K, Levison DA, Greenwood RN, Cattell WR, Baker LR. Renal biopsy in patients with unexplained renal impairment and normal kidney size. *Q J Med.* 1989; 70: 221-33.
11. Davison AM, C H Jones CH. Acute interstitial nephritis in the elderly: a report from the UK MRC Glomerulonephritis Register and a review of the literature. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13 Suppl 7: 12-6.
12. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et al. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. *Kidney Int.* 2015; 87: 458-64.
13. Goicoechea M, Rivera F, López-Gómez JM. Increased prevalence of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2013; 28: 112–15
14. Oyama S, Hosohata K, Inada A, et al. Drug-induced tubulointerstitial nephritis in a retrospective study using spontaneous reporting system database. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2018; 14: 1599-1604.
15. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 8-11.
16. Abdel-Kader K, Palevsky PM. Acute kidney injury in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2009; 25: 331-58.
17. Nishio Y. Drug Induced Tubulo-interstitial Nephritis, New Insight for Diagnosis. *Sysmex Journal International.* 2021; 31: 1-6.
18. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64: 558-66.
19. Blank M-L, 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: 837-44.
20. Wei X, Yu J, Xu Z, Wang C, Wu Y. Incidence, Pathogenesis, and Management of Proton Pump Inhibitor-Induced Nephrotoxicity. *Drug Safety volume.* 2022; 45: 703–12.
21. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6: 461-70.
22. Gérard AO, Andreani M, Fresse A, et al. Immune checkpoint inhibitors-induced nephropathy: a French national survey. *Cancer Immunol Immunother.* 2021; 70: 3357-64.
23. Sanchez-Alamo B, Cases-Corona C, Fernandez-Juarez G. Facing the Challenge of Drug-Induced Acute Interstitial Nephritis. *Nephron.* 2022; 1-13.

24. Praga M, Sevellano A, Aunon P, Gonzalez E. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30: 1472-9.
25. Abdelghany M, Nasser S, Frem G, Curtis Goldblatt C. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in an elderly woman. *Clin Kidney J.* 2014;7: 420-1.
26. Perazella MA. Clinical Approach to Diagnosing Acute and Chronic Tubulointerstitial Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24: 57-63.
27. Praga M, Gonzalez E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010;77: 956-61.
28. Juarez GMF, Perez JV, Fontan FC, Corona CC, Alamo BS, Ribera AMT. New challenges in tubulointerstitial nephritis induced by drugs. *Nefrologia.* 2019;39: 339-42.
29. Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 2778-83.
30. Gonzalez E, Gutierrez E, Galeano C, , et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2008;73: 940-6.
31. Preddie DC, Markowitz GS, Radhakrishnan J, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1:718-22.
32. Manohar S, Ghamrawi R, Chengappa M, et al. Acute Interstitial Nephritis and Checkpoint Inhibitor Therapy Single Center Experience of Management and Drug Rechallenge. *Kidney360* January 2020;1: 16-24.
33. Benjamin Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med.* 2016; 176: 238–46.