

# İlaç ilişkili Akut İntertisyel Nefrit

Taner Baştürk<sup>1</sup>, Nuri Barış Hasbal<sup>1</sup>, Yener Koç<sup>1</sup>, Mahmoud Isleem<sup>1</sup>, Feyza Bayraktar Çağlayan<sup>1</sup>, Abdülkadir Ünsal<sup>1</sup>

## ÖZET:

### İlaç ilişkili akut intertisyel nefrit

Akut intertisyel nefrit (AİN) renal interstisyumda iltihabi infiltrasyon ve ödem ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmakta olup böbrek fonksiyonunda ani kötüleşme ile ilişkilidir. Akut intertisyel nefritin en sık nedeni ilaç kullanımı olup yaklaşık olarak %60-70 AİN vakasından sorumludur. Antibiyotikler tüm ilaç grupları içinde önde gelen ilaç türüdür. Hastalığın patogenezinde ilaç ya da ilacın bir metabolitine karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonu rol oynamaktadır. Sebepden bağımsız olarak AİN hastalarının çoğu non-spesifik semptomlar (bulantı, kusma, halsizlik vb.) veya böbrek fonksiyonlarında akut kötüleşme bulguları ile başvurur. Hastalığın tanısında altın standart tanı yöntemi böbrek biyopsisi olup, ışık mikroskopik incelemede en karakteristik patolojik bulgu interstisyumda iltihabi infiltrasyonun varlığıdır. AİN tanısı kesinleştğinde neden olan ilaç hemen kesilmeli ve acilen oral veya intravenöz steroid tedavisi başlanmalıdır. Steroid tedavisinin hızlı ve tam remisyon ile pozitif korelasyonu vardır ancak tam düzelme tüm vakalarda gerçekleşmeyebilir. Bu derlemede tüm hekimleri klinik uygulamalarda yakından ilgilendiren hastalığı güncel literatür verileri ışığında tekrar incelemek istedik.

**Anahtar kelimeler:** Akut intertisyel nefrit, ilaç ilişkili, akut böbrek yetmezliği

## ABSTRACT:

### Drug induced acute interstitial nephritis

Acute interstitial nephritis is characterized by inflammatory infiltration and edema in renal interstitium and is associated with acute failure in renal functions. The most frequent cause of AIN is drug use which is responsible approximately 60-70% of AIN cases and antibiotics are the leading among almost all kinds of medication classes. Hypersensitivity reactions to a certain drug or any metabolites of a drug play a major role in AIN pathogenesis. Regardless from etiologic factor, most of AIN patients refer to hospital with non-specific symptoms (nausea, vomiting, fatigue etc.) or acute failure findings of renal functions. Renal biopsy is the gold standard in diagnosis of AIN, revealing classical pathologic sign of inflammatory infiltration in renal interstitium. When diagnosis of AIN is certain, suspected drug must be discontinued instantly and oral or intravenous steroid therapy must be started immediately. Steroid therapy has a positive correlation with rapid and complete remission, but total recovery may not be achieved in all cases. In this review, we tried to look over this illness which needs more attention in clinical practice.

**Keywords:** Acute interstitial nephritis, drug-induced, acute renal failure

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2016;50(4):251-5



Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:  
Taner Baştürk,  
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul - Türkiye

E-posta / E-mail:  
tanerbast@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:  
21 Temmuz 2016 / July 21, 2016

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
2 Eylül 2016 / September 2, 2016

## GİRİŞ

Akut intertisyel nefrit (AİN) ilk defa 1898 yılında Councilman tarafından, difteri ve kızıl nedeniyle kaybedilmiş hastaların post-mortem incelenmesini takiben tanımlanmıştır (1). Günümüzde AİN interstisyumda iltihabi infiltrasyon ve ödem ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmakta olup böbrek fonksiyonunda akut kötüleşme ile ilişkilidir. Akut intrensek böbrek hastalığının en sık görülen ikinci nedenidir (2,3).

AİN'nin sıklığı tüm böbrek biyopsilerinde %0.5-2.6, akut böbrek hasarı (ABH) nedeniyle yapılan biyopsilerde ise %5.4-18.6 arasında değişmektedir. AİN'den klinik olarak şüphelenilen hastaların önemli bir kısmında (özellikle yaşlılarda) doğrulayıcı böbrek biyopsisi yapılmamaktadır.

AİN'nin sıklığı tüm böbrek biyopsilerinde %0.5-2.6, akut böbrek hasarı (ABH) nedeniyle yapılan biyopsilerde ise %5.4-18.6 arasında değişmektedir. AİN'den klinik olarak şüphelenilen hastaların önemli bir kısmında (özellikle yaşlılarda) doğrulayıcı böbrek biyopsisi yapılmamaktadır.

rek biyopsisi olmaksızın ampirik tedavi tercih edilebildiğinden AİN'nin gerçek insidansını tahmin etmek zordur (4,5). Son yıllarda yapılan retrospektif çalışmalarda AİN sıklığının arttığı gözlemlenmiş olup 1994-2009 yılları arasında İspanya Glomerulonefrit Kayıtları'ndan alınan böbrek biyopsi analizine göre tüm yaş gruplarında üç kat, 65 yaş üstünde ise yaklaşık 8 kat artış olduğu saptanmıştır (6,7).

Günümüzde hemen hemen tüm ilaçların AİN'ye yol açabileceği düşünülmekte (Tablo-1) olup AİN'li vakaların %60-70'inden ilaçlar sorumludur. Hastalık idiyopatik olabileceği gibi ilaçlar dışında enfeksiyonlar, sistemik lupus eritematozus ve sarkoidoz gibi sistemik hastalıklar ayrıca malignite ile de ilişkili olabilmektedir. Antibiyotikler en sık AİN'ye neden olan ilaç grubudur. Ancak 65 yaş üzerindeki hastalarda proton pompa inhibitörleri (PPI), 65 yaş altındaki hastalarda ise NSAİİ en sık ikinci ilaç grubu olduğu saptanmıştır (3,8-10).

**Tablo-1: AİN tablosuna yol açan bazı ilaçlar**

İlaç Sınıfı	Örnekler
Antibiyotikler	Sefalosporinler, Siprofloksasin, Etambutol, İzonyazid, Makrolidler, Penisilinler, Rifampisin, Sulfonamidler, Tetrasiklin, Vankomisin
NSAİİ	Tüm ajanlar
Diüretikler	Furosemid, Tiazidler, Triamteren
Diğer	Asiklovir, Allpürinol, Amlodipin, Azatiopürin, Kaptopril, Karbamazepin, Klofibrat, Kokain, Diltiazem, Famotidin, İndinavir, Mesalazin, Omeprazol, Fenteramin, Fenitoin, Pramlukast, Propiltiourasil, Kinin, Ranitidin

## Patogenez

Hastalığın patogenezinde ilaca ya da ilacın bir metabolitine karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonu rol oynamaktadır. Genel olarak etkene maruz kalanların çok az bir kısmında ortaya çıkması, ilacın tekrar alınması ya da benzer ilaçların alınması ile tekrarlanması, doza bağımlı olmaması ve aşırı duyarlılık reaksiyonunun böbrek dışı belirtileriyle birlikte olması aşırı duyarlılık reaksiyonunun rolünü destekleyen kanıtlardır. İmmün yanıtı uyaran antijen endojen kökenli (Tamm-Horsfall proteini, megalin ve tubüler bazal membran (TBM) bileşenleri) veya ilaç

ya da kimyasallar gibi eksojen kökenli olabilir (11).

Dört farklı mekanizmayla AİN meydana gelebilir. İlk mekanizmada ilaç veya metaboliti TBM'nin bileşenlerine bağlanarak hapten gibi davranır. İkinci mekanizmada ilaç TBM veya interstisyumda var olan bir antijeni taklit edebilir. İlaça karşı gelişen immün yanıt eş zamanlı olarak bu antijene karşı da gelişir. Üçüncü mekanizmada ilaç, TBM'a bağlanır veya interstisyumda birikir. Böylece "ekilmiş" (hapsolmuş) antijen gibi davranır. Dördüncü ve son mekanizma da ise ilaç kendisine karşı antikor gelişimine yol açar. Dolaşan immün kompleksler oluşur ve bu kompleksler interstisyumda birikir (12). Deneysel modellerde AİN patofizyolojisinde hem hümmoral hem de hücrel immun reaksiyonlar rol aldığı gösterilmiştir. Ancak insanlarda en önemli rolü hücrel immün mekanizmanın oynadığını bilinmektedir (13).

## Klinik

Sebepten bağımsız olarak AİN hastalarının çoğu non-spesifik semptomlar (bulantı, kusma, halsizlik v.b.) veya böbrek fonksiyonlarında akut kötüleşme bulguları ile başvurur. Genellikle hastaların yaklaşık %80'inde AİN belirtileri ilaç başladıktan sonraki 2-3 hafta içinde gelişmektedir. Fakat bazı antibiyotiklerde (Ör. rifampisin) bir gün kadar kısa veya NSAİİ grubu ilaçlarda olduğu gibi 18 ay kadar uzun latent dönem olabilmektedir (14). Böbrek ile ilgili belirti ve bulgular değerlendirildiğinde tüm hastaların böbrek fonksiyonlarında ani bozulma söz konusu olup genellikle non-oligüriktir. Fakat hastaların %40'ında diyaliz gerektirecek kadar ciddi bir yetmezlik tablosu ortaya çıkabilmektedir. İnterstiyel ödem nedeniyle böbrek kapsülünün gerilmesi nedeniyle hastaların 2/3'ünde bögür ağrısı vardır. İdrar tahlilinde ise non-nefrotik proteinüri (<1 g/gün) (%93), NSAİİ bağımlı AİN vakalarında nefrotik düzeyde proteinüri (%2) görülürken, steril piyüri (%82), mikroskopik hematüri (%67) ve makroskopik hematüri (%5) saptanabilmektedir. Anti nükleer antikor, Anti nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ve kompleman düzeyi genel olarak normal, fakat omeprozal kullanımına bağlı AİN vakalarda pANCA, üveit ile beraber bulunan akut tubülointerstiyel nefrit (TINU) sendromunda ise cANCA pozitifliği saptanmaktadır (15,16). Böb-

rek dışı aşırı duyarlılık reaksiyonu bulguları olarak makulopapüler döküntü (%15-22), ateş (%27-36) ve eozinofili (%23-35) görülebilmekte olup, triad vakaların sadece %10-11'inde görülmektedir (3,17).

PPİ, bugün en sık reçete edilen ilaç grubu olup günümüzde neredeyse tüm PPİ ajanlarına bağlı olarak AİN geliştiği vaka serilerinde gösterilmiştir. İlaç başlanması ile böbrek anormalliklerinin görülmesi arasındaki süre 10-11 hafta civarındadır. PPİ kullanımına bağlı AİN gelişen vakalarda hastaların daha yaşlı, tepe kreatinin seviyelerinin daha düşük, diyaliz ihtiyacının daha az, suçlanan ilacın kesilmesi için geçen sürenin daha uzun ve ABH başlangıcından steroid tedavisi başlanmasına kadar geçen sürenin de daha uzun olduğu saptanmıştır (14,18).

## Tanı

AİN ile uyumlu spesifik klinik özellikler ve laboratuvar bulguları yoktur. Eozinofilüri, idrardaki beyaz hücrelerin %1'inden fazlasının eozinofil olması olarak tanımlanır. AİN'yi diğer ABH sebeplerinden (hızlı ilerleyen glomerülonefrit, mesane kanseri, prostatit, ateroembolik böbrek hastalığı, vb) ayırmada faydalı değildir. Eozinofilürinin olmaması AİN olasılığını dışlamamaktadır (Duyarlılığı %67, Özgüllüğü %83). Non-invazif tanı yöntemi olarak renal ultrason (böbrekler normal veya hafif derecede büyümüş olabilir) ve Galyum 67 sintigrafisi kullanılmaktadır. Galyum-67, laktoferrin gibi inflamatuvar proteinlere bağlanan bir izotoptur böylelikle inflamasyon bölgesinde göllenir. Galyum-67 sintigrafisi genellikle inflamasyon veya enfeksiyon bölgelerinin tespiti için kullanılmaktadır. İlk kez 1985 yılında 11 hasta ile yapılan retrospektif çalışmada duyarlılığının %100 olduğu bildirilmiş fakat daha sonra yapılan çalışmalarda duyarlılığın düşük olduğu ve akut piyelonefrit, glomerulonefrit gibi çeşitli inflamatuvar ve enfeksiyöz durumlarda duyarlılığının %50-84 oranında olduğu görülmüştür (19,20).

Hastalığın tanısında altın standart tanı yöntemi böbrek biyopsisi olup, ışık mikroskopik incelemede en karakteristik patolojik bulgu interstisyumda iltihabi infiltrasyonun (çoğunlukla T lenfosit ve monosit birikimi gözlenmekle birlikte plazma hücreleri, eozinofiller ve az sayıda nötrofiller de görülebilir) varlı-

ğıdır. Sıklıkla yamalı tarzda tutulum saptanırken, şiddetli olgularda diffüz tutulum da olabilir. İnterstisyel infiltrasyon daima interstisyel ödemle birlikte. Vasküler ve glomerüler değişiklikler eşlik etmemelidir. İnterstisyel fibrozis, interstisyel inflamasyon başladıktan sonraki 7-10 gün içinde tespit edilebilir. İnterstisyel fibroze olan ilerlemeye tübüler atrofi eşlik edebilmektedir (21). Bazı olgularda biyopside interstisyel granülomlar görülebilir. Akut granümatöz interstisyel nefrit (GİN) AİN'nin nadir bir formudur. Biyopsi serilerinde %1'den az saptanmıştır, genellikle kötü prognoz göstergesidir (22).

Bir çok vakada immunkompleks birikimi gözlenmeyerek immunfloresan (IF) ve Elektron mikroskopisi (EM) bulguları negatiftir. Fakat bazı durumlarda (Lupus, IgG4 ilişkili sistemik hastalık, Anti-GBM hastalığı, ilaç (metisilin, fenitoin, rifampin, vb) ilişkili AİN) lineer veya diffüz Ig G depozitleri bulunabilir. Elektron mikroskopisi non-spesifik lezyonlar göstermektedir. NSAİİ'e bağlı AİN'e nefrotik sendrom eşlik eden vakalarda, podositlerin ayaksa çıkıntılarında diffüz silinme gözlenmektedir (21).

## Tedavi

AİN'ye neden olan ilacın kesilmesi öncelikli tedavi yöntemidir. Fakat sorumlu ilaç kesildiğinde, hastaların %30-70'inde bazal renal fonksiyonlara dönüş olmamaktadır. İlacın kesilmesine rağmen 3-7 gün içinde böbrek fonksiyonlarında anlamlı düzelme başlamaz ise immünsüpresif tedavi kullanılabilir. Kontrollü randomize çalışmalara dayanmasa da kortikosteroid kullanımının efektif bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir (23,24).

AİN tedavisinde steroid kullanımının yerini araştıran en az üç geniş retrospektif çalışma bulunmaktadır. İlk çalışma Clarkson ve ark. (15) tarafından 2004 senesinde, ikinci çalışma Gonzalez ve ark. (16) tarafından 2008 yılında ve üçüncü çalışma da Muriithi ve ark. (10) tarafından 2014 senesinde yapılmıştır. Clarkson ve ark. (15) ilaç ilişkili AİN tedavisinde steroid tedavisi ile konservatif yaklaşımları karşılaştırmıştır. Mevcut 42 hastanın %60'ında steroid tedavisi kullanılırken %40'ında konservatif tedavi seçenekleri kullanılmış, tedavinin 1., 6. ve 12. ayındaki sonuçları analiz edilmiştir. İzlem sonunda

steroid tedavi alan ve konservatif tedavi yöntemleri kullanan hastalar arasında kreatinin değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak çalışmada hastalık başlangıcı ile steroid başlanması arasındaki ortalama süre 3 hafta olduğu saptanmıştır. Gonzalez ve ark. (16) retrospektif çalışmalarında 61 hastayı değerlendirmişler, bu hastaların %85'inde steroid tedavisinin kullanıldığı saptanırken kalan %15'inde konservatif tedavi yöntemlerinin kullanıldığı gözlenmiştir. Konservatif yöntemlerle tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında steroid tedavisi alan hastalarda kronik diyaliz gereksinim ihtiyacının oldukça düşük olduğu gözlenmiştir (3.8 vs. %44;  $p < 0.05$ ). İleri analizlerde hastaların %53'ünün bazal renal fonksiyonlarına ulaştığı gözlenirken %47'sinin devam eden renal disfonksiyon olduğu bulunmuştur. Çok değişkenli analizlerde hastalık tanısının ardından geçen 7 günden sonra steroid tedavisinin başlanmasının (geç dönem) kronik renal disfonksiyon gelişme riskini altı kat arttırdığı gözlenmiştir. Muriithi ve ark. (10) AİN tanısı almış, %70'i ilaç ilişkili olduğu bilinen 133 hastayı retrospektif olarak değerlendirmiştir. Altı aylık takip süresinin sonunda steroid ile tedavi edilen hastaların %88'inde remisyon elde edildiği gözlenmiştir. Hastaların %49'unda tam remisyon, %39'unda ise parsiyel remisyon sağlanmıştır. Alt grup analizlerinde steroid tedavisine geç başlayan hastaların (11 gün), erken başlayan hastalara göre (8 gün) daha kötü prognoza sahip olduğu gözlenmiştir.

Tedavinin süresi ve kullanılacak uygun doz farklılık gösterebilmektedir. Başlıca iki tedavi rejimi uygulanmaktadır. Bu rejimlerden ilkinde tedavide 1 mg/kg/gün (maksimum 40-60 mg) prednizon başlanarak minimum 1-2 hafta devam edilir sonrasında doz yavaşça azaltılarak kesilir. İkinci rejim ise daha çok hızlı ilerleyen vakalarda kullanılır ve intravenöz metil prednizolon (0.5-1 gr/gün 3 gün) uygulaması sonrası 1 mg/kg/gün (maksimum 40-60 mg) prednizon şeklinde devam edilerek dozun yavaşça azaltılması esasına dayanmaktadır (25). Literatürdeki bir çok çalışmada glukokortikoid tedavisi süresi 8-12 hafta arasında değişkendir (5,16,25).

Ramachandran ve ark. (25) 29 biyopsi kanıtlı AİN olgusunda steroid tedavi rejimlerini karşılaştırmıştır. Bu çalışmada hastalar steroid tedavi rejimlerine göre iki gruba ayrılmıştır. Birinci gruba (n=16) 3 hafta boyunca 1 mg/kg/gün oral prednizolon ikinci gruba (n=13) ise önce üç gün 30 mg/kg/gün IV metil prednizolon ardından iki hafta 1 mg/kg/gün oral prednizolon verilmiş ve sonrasında üç hafta içerisinde doz azaltılarak kesilmiştir. Üç ay sonraki kontrol değerlendirmede gruplar arasından tam ve parsiyel remisyon oranları arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Dolayısıyla ilaç ilişkili AİN olgularında erken başlamak kaydıyla hem oral hem de IV steroid tedavileri remisyon sağlanmasında eşit etkinliğe sahip olduğu düşünülmektedir.

Steroid bağımlı (doz azaltırken relaps olanlar vs), steroid dirençli (NSAİİ'e bağlı vakalardaki gibi) ve steroid intoleransı olan AİN'li hastaların tedavilerinde sınırlı deneyim mevcuttur. Mikofenolat mofetili, siklosporin ve siklofosamid ile ilgili vaka raporları ve küçük seriler vardır. Erken tanı ve tedavi edildiğinde geri dönüşümlü olmasına rağmen AİN hastalarının renal fonksiyonlarındaki düzelme genellikle tam değildir ve hastaların yaklaşık %40'ında tedavi alsalar bile serum kreatinin düzeyleri yüksek seyretmektedir. Hastalığın kronikleşmesi için risk faktörleri klinik olarak subakut semptomlar, etiyolojik faktör (ilaç ilişkili AİN), şüpheli ilacın uzamış kullanımı, steroid tedavi başlanma süresinin 7 günden fazla olması, üç haftadan daha uzun süren ABH ve histolojik bulgular (interstisyel granülom, interstisyel fibrosis, tubuler atrofi ve diffüz interstisyel hücre infiltrasyonu gibi) olarak tanımlanmıştır (26,27).

Sonuç olarak ABH ile birlikte aşırı duyarlılığa ait belirti ve bulgular varlığında AİN akla gelmelidir. İlaçlar günümüzde AİN'nin en sık neden olup, prevalans son yıllarda artmıştır. Tedavide ilk basamak etyolojik faktörün tespit edilmesi; ilaç ilişkili AİN olgularında sorumlu ilacın kesilmesidir. Erken oral ya da IV steroid tedavisinin böbrek fonksiyonlarda hızlı ve tam iyileşme ile ilişkili olduğu bildirilmekte birlikte tedaviye rağmen tam iyileşmenin sağlanmadığı vakalar da mevcuttur.

## KAYNAKLAR

1. Councilman WT. Acute interstitial nephritis. *J Exp Med* 1898; 3: 393-420. **[CrossRef]**
2. Rossert JA, Fischer EA. Acute interstitial nephritis. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*. 4<sup>th</sup> ed. Missouri: Elsevier Saunders, 2010.p.729-37. **[CrossRef]**
3. Praga M, Gonzalez E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Inter* 2010; 77: 956-61. **[CrossRef]**
4. Cameron JS. Allergic interstitial nephritis: Clinical features and pathogenesis. *Q J Med* 1998; 66: 97-115.
5. Praga M, Sevillano A, Au-ón P, González 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. **[CrossRef]**
6. Goicoechea M, Rivera F, López-Gómez JM. Spanish Registry of Glomerulonephritis: Increased prevalence of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 112-5. **[CrossRef]**
7. Davison AM, 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. **[CrossRef]**
8. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, et al. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. *Kidney Int* 2015; 87: 458-64. **[CrossRef]**
9. Simpson IJ, Marshall MR, Pilmore H, Manley P, Williams L, Thein H, et al. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11: 381-5. **[CrossRef]**
10. 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: 558-66. **[CrossRef]**
11. Rossert JA, Fischer EA. Acute interstitial nephritis. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5<sup>th</sup> ed. Missouri: Elsevier Saunders, 2015.p.728.
12. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001; 60: 804-17. **[CrossRef]**
13. Neilson EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int* 1989; 35: 1257-70. **[CrossRef]**
14. Eknayan G. Acute tubulointerstitial nephritis. In: Schrier RW, Gottschalk CW (eds) *Diseases of the Kidney*. 6<sup>th</sup> ed. Boston: Little, Brown, 1997.p.1249-72.
15. Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, O'Kelly P, Walshe JJ, Conlon P, et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 2778-83. **[CrossRef]**
16. 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: 940-6. **[CrossRef]**
17. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 8-11. **[CrossRef]**
18. Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC, Roger SD. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 597-604. **[CrossRef]**
19. Linton AL, Richmond JM, Clark WF, Lindsay RM, Driedger AA, Lamki LM. Gallium67 scintigraphy in the diagnosis of acute renal disease. *Clin Nephrol* 1985; 24: 84-7.
20. 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: 76-81. **[CrossRef]**
21. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Acute Interstitial Nephritis*. *Am J Kidney Dis* 2016; 67: 35-6. **[CrossRef]**
22. Shah S, Carter-Monroe N, Atta MG. Granulomatous interstitial nephritis. *Clin Kidney J* 2015; 8: 516-23. **[CrossRef]**
23. González E, Praga M. When to use steroid treatment for those patients with drug-induced acute interstitial nephritis?. *Nefrologia* 2009; 29: 95-8.
24. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001; 60: 804-17. **[CrossRef]**
25. Ramachandran R, Kumar K, Nada R, Jha V, Gupta KL, Kohli HS. Drug induced acute interstitial nephritis: A clinicopathological study and comparative trial of steroid regimens. *Indian J Nephrol* 2015; 25: 281-6. **[CrossRef]**
26. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 8-11. **[CrossRef]**
27. 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.