

- duces greater improvement in glycaemic control: evidence from a meta-analysis. *Diabetes* 2009;58(suppl.1):459–P.
50. *Fonseca V, Madsbad S, Falahati A, Zychma M, Plutzky J.* Once-daily human GLP-1 analog liraglutide reduces systolic blood pressure – a meta-analysis of six clinical trials (LEAD). *Diabetes* 2009;58(suppl.1):545–P.
51. *Matthews DR, Falahati A, Toft AD, Meier J.* Liraglutide improves glycaemic control significantly more than glimepiride in patients with higher baseline beta-cell function. *Diabetes* 2009;58(suppl.1):2064–PO.
52. *Matthews DR, Marre M, Le Thi TD i sur.* Liraglutide, a human GLP-1 analogue, significantly improves beta-cell function in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51(Suppl.1):P892.
53. *Courrèges JP, Vilsbøll T, Zdravkovic M i sur.* Beneficial effects of once-daily liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, on cardiovascular risk biomarkers in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008;25:1129–31.
54. *Astrup A, Rossner S, Van Gaal L i sur.* Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009; DOI:10.1016/S0140-6736(09)61375-1. Dostupno na: <http://www.thelancet.com>.
55. *Pratley RE, Nauck M, Bailey T i sur; 1860-LIRA-DPP-4 Study Group.* Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomized, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 2010;24;375(9724):1447–56.
56. *Denker PS, Dimarco PE.* Exenatide (exendin-4)-induced pancreatitis: a case report. *Diabet Care* 2006;29:471.
57. *Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL.* Increased Risk of Acute Pancreatitis and Biliary Disease Observed in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabet Care* 2009;32:834–8.
58. *Butler AE, Galasso R, Matveyenko A, Rizza RA, Dry S, Butler PC.* Pancreatic duct replication is increased with obesity and type 2 diabetes in humans. *Diabetologia* 2010;53:21–6.

ALERGIJSKI INTERSTICIJSKI NEFRITIS UZROKOVAN LIJEKOVIMA

DRUG INDUCED ALLERGIC INTERSTITIAL NEPHRITIS

KREŠIMIR GALEŠIĆ, INGRID PRKAČIN, MIROSLAV TIŠLJAR,
IVICA HORVATIĆ, DANICA GALEŠIĆ LJUBANOVIĆ*

Deskriptori: Intersticijski nefritis – kemijski izazvan, patologija, farmakoterapija; Akutna bubrežna insuficijencija – kemijski izazvana; Glukokortikoidi – terapijska primjena; Alergija na lijekove – komplikacije

Sažetak. Alergijski intersticijski nefritis (AIN) uzrokovan lijekovima rijedak je oblik bubrežne bolesti koji se klinički primarno manifestira akutnom bubrežnom insuficijencijom. Najčešća etiopatogeneza AIN-a reakcija je preosjetljivosti na lijekove među kojima su najzastupljeniji antibiotici. Najvažnija dijagnostička metoda u bolesnika sa sumnjom na AIN jest biopsija bubrega. Uz ukidanje uzročnog lijeka, u liječenju AIN preporučuje se primjena glukokortikoida, u dozi od 1 mg/kg/dan s postepenim snižavanjem doze, u trajanju do 3 mjeseca. U ovom radu, prikazali smo 10 bolesnika kod kojih je nakon pregleda bubrežnog bioptata s nalazom AIN-a, retrospektivno učinjena analiza kliničkih i biokemijskih podataka. Definirane su četiri različite uzročne skupine lijekova AIN-a, a najčešći su bili antibiotici. U kliničkoj prezentaciji dominirala je akutna bubrežna insuficijencija s medijanom serumskog kreatinina od 497,5 $\mu\text{mol/L}$. Svi bolesnici osim jednoga liječeni su preporučenim dozama glukokortikoida. Troje bolesnika liječeno je i hemodijalizom. U svih bolesnika došlo je do oporavka bubrežne funkcije, uz medijan serumskog kreatinina nakon tromjesečnoga glukokortikoidnog liječenja (u sedmero bolesnika) od 152 $\mu\text{mol/L}$ ($p=0,018$).

Descriptors: Nephritis, interstitial – chemically induced, pathology, drug therapy; Acute kidney injury – chemically induced; Glucocorticoids – therapeutic use; Drug hypersensitivity – complications

Summary. The allergic interstitial nephritis (AIN) is a rare renal disorder which is commonly clinically presented with an acute renal failure. AIN is the most frequent result of the hypersensitivity related to drugs (most often antibiotics). In the patients with clinical suspicion to a drug related AIN, kidney biopsy is the most important diagnostic procedure. Except of causative drug discontinuation, AIN therapy is based on high dose glucocorticoids 1 mg/kg/day with dose tapering during consecutive 3 months. In the present work, we have shown 10 patients with drug induced AIN. We identified 4 causative drug groups among which most frequent were antibiotics. In clinical presentation of our patients acute renal failure was dominant and median of baseline serum creatinine was 497.5 $\mu\text{mol/L}$. In all patients the kidney biopsy was performed and nine patients (90%) have been treated with recommended glucocorticoid regimen, additionally, in 3 patients hemodialysis was introduced. In all patients, reduction in serum creatinine value was achieved with serum creatinine median of 152 $\mu\text{mol/L}$ after a three-month glucocorticoid treatment ($p=0.018$).

Liječ Vjesn 2011;133:276–283

* Odjel za nefrologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB »Dubrava«, Zagreb (prof. dr. sc. Krešimir Galešić, dr. med.; Miroslav Tišljarić, dr. med.; Ivica Horvatić, dr. med.), Odjel za nefrologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB »Merkur«, Zagreb (doc. dr. sc. Ingrid Prkačin, dr. med.), Klinički zavod za patologiju Medicinskog fakulteta

Sveučilišta u Zagrebu, KB »Dubrava«, Zagreb (prof. dr. sc. Danica Galešić Ljubanović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. K. Galešić, Odjel nefrologije, Interna klinika Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB »Dubrava«, Av. G. Šuška 6, 10000 Zagreb, e-mail: kresog@kdb.hr

Primljeno 19. kolovoza 2010., prihvaćeno 1. lipnja 2011.

Tablica 1. Lijekovi koji uzrokuju AIN, prilagođeno prema referenci 3
Table 1. List of AIN causative drugs, adapted from reference 3

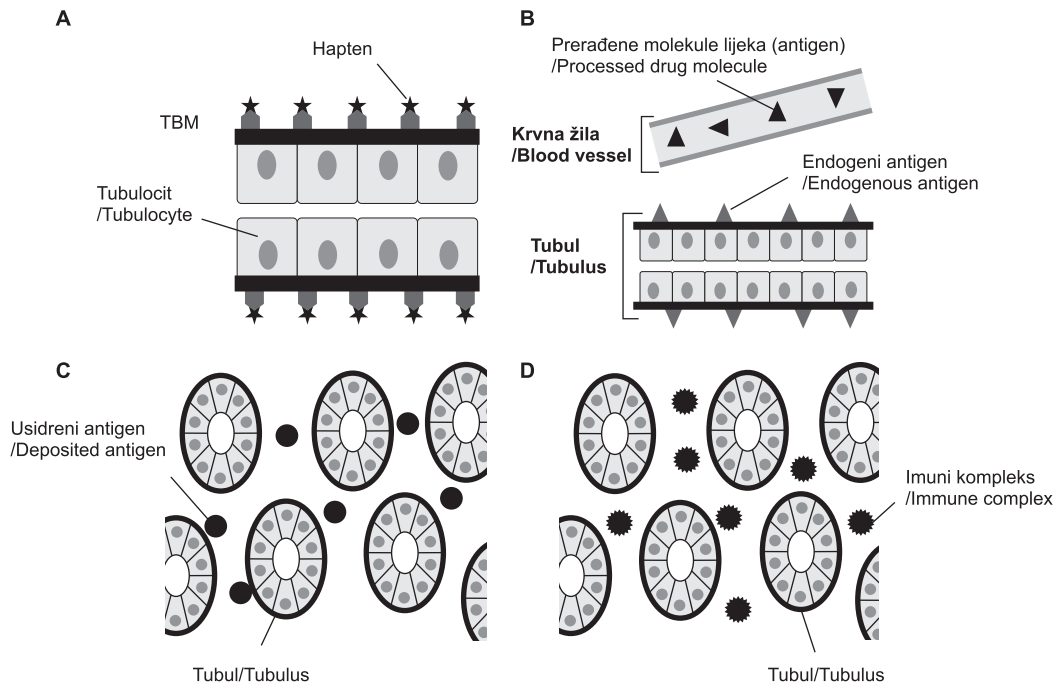
Antimikrobni lijekovi Antimicrobial drugs	Nesteroidni antireumatici Nonsteroidal antireumatics	Diuretici Diuretics	Ostali lijekovi Other drugs
Aciklovir	Azapropazon	Klortalidon	Varfarin
Ampicilin	Aspirin	Etakrinska kiselina	Alopurinol
Amoksicilin	Benoksaprofen	Furosemid	Alfa-metildopa
Aztreonam	Diklofenak	Hidroklorotiazid	Azatioprin
Karbenicilin	Diftunisal	Indapamid	Betanidin
Cefaklor	Fenklofenak	Tienilinska kiselina	Bizmutove soli
Cefamandol	Enoprofen	Triamteren	Kaptopril
Cefazolin	Flurbiprofen		Karbimazol
Cefaleksin	Ibuprofen		Klorpropamid
Cefaloridin	Indometacin		Ciklosporin
Cefalotin	Ketoprofen		Cimetidin
Cefapirin	Mefenaminska kiselina		Klofibrat
Cefradin	Meloksikam		Klozapin
Cefiksitin	Naproksen		Kiametaz
Cefotetan	Niflumična kiselina		D-penicilamin
Cefotaksim	Fenazon		Fenofibrat
Ciprofloksacin	Fenilbutazon		Soli zlata
Kloksacilin	Piroksikam		Sulfasalazin
Kolistin	Pirprofen		Griseofulvin
Kotrimoksazol	Sulindak		Mesalazin (5-ASA)
Eritromicin	Suprofen		Interferon
Etambutol	Tolemetin		Interleukin-2
Foscamet	Zomepirak		Omeprazol
Gentamicin	Aminopirin		Fenindion
Indinavir	Antipirin		Fenotiazin
Izoniazid	Antrafenin		Fenilpropanolamin
Linkomicin	Klometacin		Probenecid
Meticilin	Katefenin		Propranolol
Mezlocilin	Glafenil		Propiltiouracil
Minociklin	Metamil		Ranitidin
Nafcilin			
Nitrofurantoin			

Pojam intersticijski nefritis (IN), koji uključuje edem i staničnu infiltraciju intersticijskog odjeljka bubrega, uveo je u literaturu Councilman 1898. godine.¹ U prvoj polovici 20. stoljeća brojni autori opisuju IN kao sastavni dio histološke prezentacije kroničnog pijelonefritisa uzrokovanog bakterijskom upalom. Tek polovicom 20. stoljeća, dolazi do razlučivanja IN-a u sklopu kroničnoga bakterijskog pijelonefritisa od onog druge etiopatogeneze (npr. autoimunosne bolesti, teški metali, lijekovi). Prvi detaljni opis intersticijskog nefritisa uzrokovanog alergijskom reakcijom na lijek metamicilin (penicilinski antibiotik) potječe iz 1964. godine od Grattana.² Osim metamicilina i niz drugih antibiotika i drugih lijekova može uzrokovati alergijski intersticijski nefritis (AIN) (tablica 1).³ Najčešće skupine lijekova koje uzrokuju AIN uz antibiotike (penicilini, cefalosporini) jesu nesteroidni antireumatici (NSAR) i inhibitori protonske pumpe. Dokazi koji govore u prilog alergijskoj prirodi IN-a uzrokovanog lijekovima jesu identificirani antigen (lijek), definirani alergijski patomehanizam te ponavljanje/pogoršanje nefritisa nakon reekspozicije verificiranom alergenu. U središtu patogeneze AIN-a nalazi se reakcija preosjetljivosti na lijek, uglavnom posredovana stanicama.^{3,4} Dakle, radi se o alergijskoj reakciji tipa IV prema podjeli alergijskih reakcija koju su 1963. godine predložili Coombs i Gel. U upalnim infiltratima u intersticiju nalaze se ponajprije limfociti T, mononukleari i u malom postotku limfociti B. Većinom je prisutna subpopulacija pomagačkih limfocita T (CD4+), a u rijetkim slučajevima mogu se naći pretežito citotoksični limfociti T (CD8+). Lijekovi odnosno njihovi metaboliti (hapteni) vežući se za strukturne bjelancevine tubularne bazalne membrane, postaju antigeni i izazivaju imunosnu reakciju (slika 1).³ Senzibilizirani pomagački limfociti T lučenjem interleukina 1, interleukina 2 i drugih citokina podupiru imunosnu reakciju s posljedičnim oštećenjem u prvom redu

tubularnih stanica i intersticija bubrega.⁴ U intersticiju dolazi do nakupljanja upalnih stanica: makrofaga, neutrofila, bazofila i eozinofila. Limfociti, makrofagi i aktivirane tubularne stanice luče brojne citokine, od kojih neki (transformirajući čimbenik rasta, engl. transforming growth factor- β : TGF- β , endotelin 1: ET-1, trombocitni čimbenik rasta, engl. platelet-derived growth factor-BB: PDGF-BB) snažno utječu na proliferaciju fibroblasta i povećavaju stvaranje ekstracelularnog matriksa čime dovode do fibroze intersticija.^{5,6} Ovdje valja napomenuti i angiotenzin II koji također, ali posredno preko povećanog stvaranja čimbenika rasta kao što su TGF- β ili PDGF, pridonosi nastanku fibroze intersticija. Navedeni patomehanizam ključan je u fibrozi bubrega do koje može doći ako se AIN na vrijeme ne prepozna, odnosno ako se na vrijeme ne isključi uzročni lijek. U manjem postotku u upalnom se infiltratu mogu zapaziti i plazma-stanice, što podupire teoriju akcesornoga humoralnog dijela imunosnog oštećenja u AIN-u.

Na osnovi rezultata retrospektivnih studija dobiven je podatak da je otprilike 3% svih akutnih bubrežnih zatajenja uzrokovano AIN-om i da je AIN bio razlogom 1–2% svih indikacija za biopsiju bubrega.⁴ Prema Hassu u starijih bolesnika s akutnom bubrežnom insuficijencijom (analiza učinjena biopsijom bubrega u 256 bolesnika) udio AIN-a bio je još veći te je iznosio 18,6%.⁷ Clarkson i sur. pokazali su u retrospektivnoj analizi 2598 biopsija nativnih bubrega prevalenciju AIN-a od 2,6%, a među bolesnicima s akutnom bubrežnom insuficijencijom prevalencija je iznosila 10,3%.⁸ U američkom registru nadomjesnoga bubrežnog liječenja, u populaciji bolesnika ovisnih o hemodijalizi AIN sudjeluje s 0,1%.⁹

Klinička slika nije uvijek jednaka, odnosno ovisi o vrsti uzročnog lijeka. Klasična klinička slika AIN-a uzrokovanog metamicilinom očituje se trijasom akutnoga bubrežnog za-



Slika 1. Imunopatofiziološki mehanizmi alergijskoga tubulointersticijskog nefritisa uzrokovanog lijekovima, prilagođeno prema referenci 3: A) lijek se veže za nativnu strukturu tubularne bazalne membrane (TBM) gdje se ponaša kao hapten; B) molekula lijeka strukturno je slična endogenim komponentama bazalne membrane i/ili intersticija te se protutijela nastala na molekulu lijeka vežu i na te antigene (mehanizam mimikrije); C) molekula lijeka može se vezati za TBM ili ukotviti u intersticiju gdje je prepoznata kao antigen; D) molekula lijeka potiče proizvodnju protutijela koje se veže na lijek te se nastali imunokompleksi odlažu u intersticij.

Figure 1. Immunopathophysiological mechanisms of drug induced AIN, adapted from reference 3: A) The drug can bind to a normal component of the tubular basement membrane (TBM) and act as a hapten; B) The drug can mimic an antigen normally present within the TBM or the interstitium and induce an immune response that will also be directed against this antigen; C) The drug can bind to the TBM or deposit within the interstitium and act as a planted («trapped») antigen; D) The drug can elicit the production of antibodies and become deposited in the interstitium as circulating immune complexes.

tajenja, kožnog osipa te nalazom eozinofila u krvi i u urinu.^{3,6,10} Općenito, AIN uzrokovan lijekovima klinički se očituje akutnom bubrežnom insuficijencijom, povišenom temperaturom, osipom kože, hematurijom, eozinofilijom, eozinofilurijom i rijetko artralgijskim. Nisu u svih bolesnika prisutni svi navedeni simptomi i znakovi, već mogu biti prisutni u različitim kombinacijama i pojedinačno.^{3,6,11} Štoviše, klasični trijas febriliteta, osipa i eozinofilije viđa se u manje od 15% bolesnika s AIN-om uzrokovanim nepenicilinskim lijekovima.¹²

Nalazi indeksa bubrežne insuficijencije u AIN-u kao što su osmolalnost urina, frakcija ekskrecije natrija i koncentracija natrija u urinu odgovaraju uglavnom nalazima akutne tubularne nekroze (ATN).⁵ Međutim u akutnoj tubularnoj nekrozi nije karakterističan nalaz eozinofila u krvi i u urinu. Eozinofilurija se definira udjelom eozinofila među leukocitima u sedimentu urina većim od 1%.¹³ Specifičnost i osjetljivost eozinofilurije kao moguće neinvazivne metode procjene etiologije AIN-a ovisna je o tipu bojenja eozinofila u urinu (bojenje po Wrightu, Giemsi, Hanselu), ali svakako nije dovoljna za sigurnu potvrdu dijagnoze. Također eozinofilurija nije patognomonična za AIN jer može biti posljedica vaskularnih i glomerularnih bolesti, kao i izvanbubrežnog podrijetla.

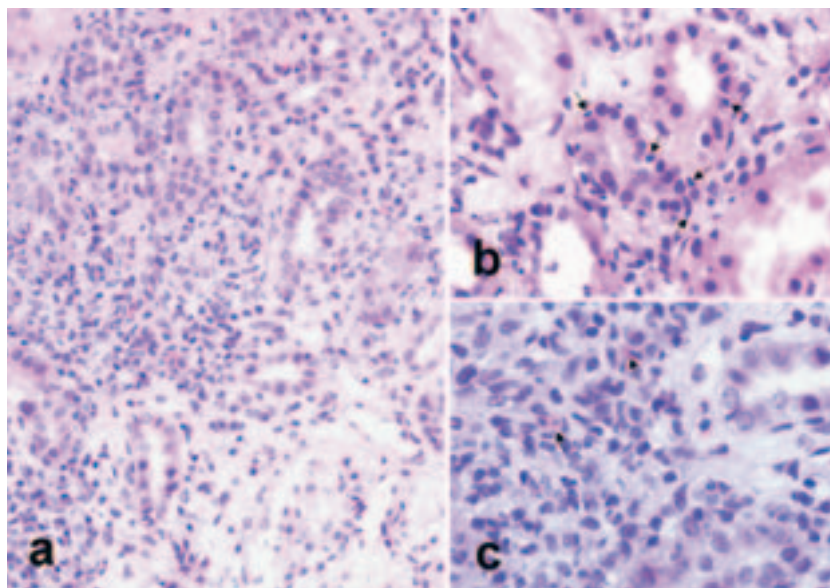
Na renalnoj scintigrafiji galijem, u bolesnika s AIN-om dolazi do nakupljanja radiokontrasta u tubularnom epitelu, dok registracija navedenog signala nedostaje u ATN-u.¹⁴ Specifičnost ovog testa nije velika jer negativan nalaz ne isključuje AIN-om pri čemu važnu ulogu ima određeni udio lažno negativnih nalaza. Neki bolesnici s AIN mogu poka-

zati pozitivan kožni test na lijek koji je izazvao alergijsku reakciju kao posljedicu hipersenzitivnosti. Međutim, nedostatak standardizacije za testiranje hipersenzitivnosti na lijek ne dopušta široku primjenu ovog dijagnostičkog testa.¹⁵

Bolesnici s AIN-om na ultrazvučnom nalazu imaju bubrege uredne veličine ili povećane s hiperehogenijim parenhimom.¹⁶ Zlatni dijagnostički standard odnosno najadekvatnija afirmativna dijagnostička pretraga za AIN uzrokovan lijekovima jest biopsija bubrega.^{3,5,6,16} Biopsiju bubrega potrebno je učiniti ako 3–7 dana od ukidanja uzročnog lijeka ne dođe do oporavka bubrežne funkcije.

U histološkom nalazu dominira nalaz upalnih stanica: limfocita i monocita, eozinofila, a u nekih bolesnika neutrofila i plazma-stanica u intersticiju bubrega. Često postoji i oštećenje tubula nastalo zbog infiltracije upalnih stanica (tubulitis) te manjka oksigenacije tubula zbog edema intersticija koji udaljava peritubularne kapilare od tubularnog sloja (slika 2). Glomeruli i krvne žile uredne su morfologije. U uznapredovalim stadijima bolesti obično se uz navedeno nalazi različiti stupanj tubularne atrofije te intersticijske fibroze. Temeljem opisanih morfoloških oštećenja razvija se povećanje intratubularnog tlaka koji nadmašuje visinu glomerularnoga filtracijskog tlaka, što dovodi do bubrežne insuficijencije.

AIN uzrokovan meticilinom prototip je intersticijskog nefritisa uzrokovanog lijekovima uz velik broj opisanih slučajeva u literaturi.^{17,18} U otprilike 50% odraslih i 15% djece nastupa oligurija, a oko 30% bolesnika zahtjeva dijalizu. Najčešći ekstrarenalni simptom jest povišena tempera-



Slika 2. Akutni intersticijski nefritis uzrokovan lijekovima. Prisutan je gust intersticijski upalni infiltrat (a) uz žarišni tubulitis (b – strelice) te mjestimične eozinofile (c – strelice). Bojenje hemalaun-eozin, originalno povećanje 200x (a) i 400x (b i c)

Figure 2. Drug induced acute interstitial nephritis. Abundant interstitial inflammatory infiltrate with focal tubulitis (b – arrows) and sporadic presented eosinophiles (c – arrows). H&E staining, original magnification x200 (a) and x400 (b and c)

tura koja se javljala u 80% bolesnika i osip u 25% bolesnika. Artralgije su rijetke. Eozinofilija je bila prisutna u 80% slučajeva.

Učestalost AIN-a uz primjenu rifampicina velika je.¹⁹ Simptomi ovog tipa AIN-a javljaju se naglo, praćeni su povišenom temperaturom, mučninom, povraćanjem, proljevom i bolima u trbuhu te mialgijom. Vrijeme latencije nakon uzimanja rifampicina jest svega 1–2 dana, dok je u ostalih antibiotika uobičajeno 10–14 dana (nakon reekspozicije 3–5 dana). U laboratorijskim nalazima mogu se naći trombocitopenija i hemolitička anemija.

S obzirom na to da su NSAR jedni od najčešće primjenjivanih lijekova u pučanstvu, izuzetno je važno podsjetiti na mogućnost razvoja AIN-a uzrokovanog NSAR koji se obično značajno razlikuje od onog uzrokovanog drugim lijekovima. Razlike su ove: latentni period može biti i dulji od 18 mjeseci u nekih bolesnika, često izostaju znakovi sistemske i lokalne alergijske reakcije (vrućica, osip, eozinofilija, eozinofilurija), te je akutna bubrežna insuficijencija uz aktivnim sedimentom urina (nalaz leukocita, eritrocita i granularanih cilindara) u većine bolesnika udružena s istodobnim nalazom nefrotskog sindroma.²⁰ U histološkom smislu u pozadini nefrotskog sindroma nalaze se bolest minimalnih promjena ili membranska nefropatija. Pretpostavlja se da su navedene glomerularne promjene uzrokovane lokalnim djelovanjem limfokina podrijetlom iz obilnih periglomerularnih intersticijskih staničnih upalnih infiltrata, odnosno lokalnim stvaranjem leukotrijena koji posreduju lipidnu peroksidaciju.²¹

Premda AIN može biti uzrokovan svim NSAR, najčešće se javlja pri primjeni derivata propionske kiseline (ibuprofen, ketoprofen, fenoprofen, naproksen). Ovaj oblik akutnog intersticijskog nefritisa opisan je i nakon primjene koksiba.²² AIN uzrokovan NSAR češće je rezistentan na steroida te stoga ima lošiju prognozu.⁸

Bolesnici i metode

U ovoj retrospektivnoj analizi prikazano je 10 bolesnika koji su primljeni na Odjel nefrologije KB Dubrava i KB Merkur s kliničkom slikom akutne bubrežne insuficijencije nepoznate etiologije (9 bolesnika) te akutne bubrežne insuficijencije i nefrotskog sindroma (1 bolesnik). Bolesnici su odabrani za prikaz prema nalazu biopsije bubrega, a u anam-

nezi bolesnika postojao je podatak o uzimanju lijeka za koji smo pretpostavili da je uzrokovao AIN. Analizirani su ovi klinički podaci: dob i spol bolesnika, postojanje febriliteta, osipa, artralgija te vrsta lijeka koji je bolesnik uzimao prije pojave akutne bubrežne insuficijencije.

Prikupljeni su ovi laboratorijski nalazi: serumski kreatinin u trenutku postavljanja dijagnoze i 3 mjeseca nakon liječenja, 24-satna proteinurija, eozinofili u krvi, leukociti u urinu. Dijagnoza akutne bubrežne insuficijencije postavljena je prema nalazu povišene koncentracije kreatinina u krvi, a prema anamnestičkim podacima i medicinskoj dokumentaciji koncentracija kreatinina prije dijagnoze akutne bubrežne insuficijencije bila je uredna. Biopsija bubrega učinjena je pod kontrolom ultrazvuka uz lokalnu anesteziju. Bubrežno tkivo analizirano je pod svjetlosnim, imunofluorescentnim i elektronskim mikroskopom. Stupanj intersticijskih infiltrata (uključujući prisutnost eozinofila), edema i intersticijske fibroze u bubregu označen je kao fokalni (zahvaćeno <50% analiziranog parenhima kore bubrega) ili difuzni (zahvaćeno >50% analiziranog parenhima kore bubrega). Također je utvrđeno postojanje tubulitisa, promjena na krvnim žilama te vrsta i stupanj glomerularnog oštećenja. Imunofluorescentnom i elektronskom mikroskopijom utvrđeno je postojanje imunih depozita te druge ultrastrukturne karakteristike. Ukupno je devetero bolesnika liječeno visokim dozama glukokortikoida, od kojih je u dvoje bila potrebna i hemodijaliza. U sedmero njih analizirane su vrijednosti serumskog kreatinina nakon tromjesečnog liječenja, dok preostalo dvoje dobivaju glukokortikoide unatrag mjesec dana te je praćenje u tijeku. Jedan bolesnik nije dobio glukokortikoide (zbog prvobitne sumnje na leptospirozu koja je poslije laboratorijski isključena), a liječen je simptomatski uz jednu akutnu hemodijalizu.

Za statističku obradu podataka primijenjen je standardni statistički paket SPSS 15.0 for Windows tvrtke SPSS Inc. Za svakog bolesnika upisivane su vrijednosti varijabla prema kodeksu atributa formiranom na temelju podataka iz kartona bolesnika. Od deskriptivnih pokazatelja upotrijebljen je medijan, najveća i najmanja vrijednost, uz koje je navedena i srednja vrijednost i standardno odstupanje. Za procjenu značajnosti razlika kvantitativnih varijabla dviju ovisnih skupina (kreatinin prije početka i nakon 3 mjeseca liječenja) primijenjen je Wilcoxonov test sume rangova.

Rezultati

Ukupno je bilo 10 bolesnika (6 muškaraca i 4 žene) s AIN-om uzrokovanim lijekovima, prosječne dobi 55,7 (raspon od 29 do 78) godina. Najvažniji klinički i laboratorijski nalazi prikazani su u tablici 2, patohistološka obilježja bubrežnih bioptata prikazana su u tablici 3, a rezultati deskriptivne statistike za dob, 24-satnu proteinuriju, kreatinin u krvi prije i nakon 3 mjeseca liječenja u tablici 4.

Najčešći klinički nalaz u prikazanih bolesnika bila je akutna bubrežna insuficijencija (u 9 bolesnika), a jedan bolesnik uz akutnu bubrežnu insuficijenciju imao je proteinuriju nefrotskog ranga. Anurija je zabilježena u dvoje bolesnika, a u još dvoje oligurija. Bolesnici su imali i ekstrarenalne simptome ili nalaze koji su upućivali na hipersenzitivnu reakciju. Osip je bio prisutan u jedne bolesnice, a povišena tjelesna temperatura u 3 bolesnika. Artralgija nije nađena ni u jednog bolesnika. Nalaz leukociturije bio je prisutan u 6 bolesnika, dok eozinofile u urinu nismo određivali. Eozinofilija je verificirana u dvoje bolesnika. Vrijednosti serumskog kreatinina na početku bolesti kretale su se od 124 do 1526 $\mu\text{mol/L}$ (medijan 497,5 $\mu\text{mol/L}$). Nakon 3 mjeseca liječenja visokim dozama glukokortikoida (sedmero bolesnika), medijan kontrolnih vrijednosti serumskog kreatinina iznosio je 152 $\mu\text{mol/L}$ uz raspon od 88 do 233 $\mu\text{mol/L}$ što je bilo statistički značajno smanjenje uz $p=0,018$. U tri bolesnika koji se glukokortikoidima liječe tek mjesec dana (pod rednim brojevima 3, 7, 10) serumski kreatinin iznosi 360, 119 i 149 $\mu\text{mol/L}$.

Sedmero bolesnika imalo je patološki nalaz 24-satne proteinurije, samo jedan nefrotskog ranga (medijan 0,50 grama, raspona od 0,2 do 10 grama). U još dvoje bolesnika zbog anurije patološke su vrijednosti proteina u mokraći određene semikvantitativno. U bubrežnom bioptatu svih bolesnika nađen je obilan upalni infiltrat limfocita, monocita i rijetko plazma-stanica, i to difuzno raspoređen u 6 bioptata

te fokalno u 4 bioptata. U svih bolesnika bila je prisutna infiltracija eozinofilima, što je jedno od histoloških obilježja AIN-a uzrokovanog lijekovima. Uz navedene promjene tubulitis je dokazan u svih bolesnika. U 6 bolesnika na biopsiji bubrega nađen je različit stupanj intersticijske fibroze i tubularne atrofije (u troje blagi stupanj, u troje oko 50% parenhima). Globalna glomeruloskleroza nađena je u 4 bolesnika (u dvoje difuzna te u dvoje fokalna). Imunofluorescentnom mikroskopijom u 6 bioptata nađeno je slabo (1+) nakupljanje imunodepozita, a na elektronskoj mikroskopiji u svega 1 bolesnika nađeni su sitni imuni depoziti (tablica 3). U petero bolesnika krvne žile bioptata bile su uredne morfologije, a u druge polovice nađena je blaga do umjerna angionefroskleroza. U jednog bolesnika (s nefrotskim sindromom) uz akutni intersticijski nefritis dokazana je i bolest minimalnih promjena.

Lijekovi koji su bili uzrok AIN-a jesu: amoksicilin (3 bolesnika), mesalazin (2 bolesnika), trimetoprim sa sulfametoksazolom (1 bolesnik), alopurinol (1 bolesnik), ketoprofen (1 bolesnik), diklofenak (1 bolesnik) i gentamicin (1 bolesnik).

Rasprava

U ovom radu prikazano je 10 bolesnika s dokazanim AIN-om koji su svi osim jednoga liječeni glukokortikoidima. U literaturi se kao najčešći uzročni lijekovi AIN-a spominju NSAR, antibiotici te inhibitori protonske pumpe. U prikazanom radu, u 10 bolesnika s dokazanim AIN-om nađene su četiri skupine različitih uzročnih lijekova (antibiotici, NSAR, inhibitor ksantin oksidaze, aminosalicilati). U našoj skupini bolesnika s AIN-om najčešći uzročni lijek (u njih petero) bio je antibiotik. U troje takvih bolesnika uzročni lijek bio je amoksicilin. U jednog od njih javile su se blaža azotemija i proteinurija bez popratnih kliničkih tegoba. U drugog bolesnika uz akutnu bubrežnu insuficijenciju

Tablica 2. Klinička i laboratorijska obilježja bolesnika s alergijskim intersticijskim nefritsom
Table 2. Clinical and laboratory features of the patients with allergic interstitial nephritis

A	B	C	Uzročni lijek Causative drug	D	E	Eozinofili u krvi % Eosinophiles in blood %	Biuret gr/24h	Kreatinin bazalno Creatinine baseline ($\mu\text{mol/L}$)	Urin/leukociti Urinalysis leukocytes	Diureza Diuresis	Kreatinin nakon 3 mjeseca Creatinine follow up (3 months) ($\mu\text{mol/L}$)
1	41	M	mesalazin	+	-	3	0,6	436	20	uredna regular	233
2	29	Ž	mesalazin	+	-	5,5	0,5	279	30	uredna regular	209
3	71	Ž	ketoprofen	-	-	13	2+*	1526	>100	anurija anuria	** 360
4	40	M	amoksicilin	-	-	5,5	2,2	164	6	uredna regular	88
5	58	Ž	amoksicilin	-	+	7,3	0,4	580	25	oligurija oliguria	152
6	68	Ž	alopurinol	+	-	/	0,2	380	masa mass	uredna regular	179
7	35	M	trimetoprim + sulfometoksazol	-	-	2,2	3+ *	890	5	oligurija oliguria	** 119
8	78	M	diklofenak	-	-	3,9	0 *	1289	5	anurija anuria	135
9	69	M	gentamicin	-	-	6,2	0,29	559	4	uredna regular	133
10	68	M	amoksicilin	-	-	3	10	124	2	uredna regular	** 149

A – Bolesnik/Patient, B – Dob/Age, C – Spol/Gender, D – Febrilitet/Febrility, E – Osip/Rash, Z – Female

* semikvantitativna mjera proteinurije zbog anurije/oligurije / semiquantitative measure in patients with anuria/oliguria

** serumska koncentracija kreatinina mjesec dana od postavljanja dijagnoze / serum creatinine concentration 1 month after the diagnose was made

Tablica 3. *Histološka obilježja bubrežnih bioptata bolesnika s AIN-om*
 Table 3. *Histological findings of the renal tissue specimen of the patients with AIN*

A	INF	Eo	T	IFTA (%)	SM	IF	EM
1	d	+	+	60	75% globalna skleroza 75% global sclerosis	slabo IgG i IgM scanty IgG and IgM	nabiranje GBM GBM wrinkling
2	d	+	+	50	ishemijske promjene u većini glomerula diffuse ischemic changes	negativna negative	nabiranje GBM GBM wrinkling
3	d	+	+	15	10% globalna skleroza 10% global sclerosis	negativna negative	uredan normal
4	d	+	+	0	uredan normal	negativna negative	uredan normal
5	d	+	+	20	uredan normal	negativna negative	uredan normal
6	d	+	+	60	50% globalna skleroza 50% global sclerosis	slabo IgG, IgM i C3 scanty	rijetki sitni imuni depoziti rare tiny immune deposits
7	f	+	+	0	uredan normal	negativna negative	uredan normal
8	f	+	+	0	uredan normal	negativna negative	potpuna skleroza glomerula global glomerulosclerosis
9	f	+	+	20	uredan normal	IgM +	nabiranje GBM GBM wrinkling
10	f	+	+	0	6% globalna skleroza 6% global sclerosis	IgM+	difuzni gubitak nožica podocita diffuse podocyte foot process effacement

A – bolesnik/patient; INF – tip intersticijskog infiltrata/interstitial nephritis type: d – difuzni/diffuse, f – fokalni/focal; Eo – prisutnost eozinofila u intersticijskom infiltratu/presence of eosinophiles in interstitial infiltrate; T – tubulitis/tubulitis; IFTA – postotak intersticijske fibroze i tubularne atrofije/percentage of the tubular atrophy and interstitial fibrosis; SM – svjetlosnomikroskopski nalaz na glomerulu/light microscopy finding of glomerulus; IF – nalaz imunofluorescencije u glomerulima/glomerular immunofluorescence finding; EM – nalaz elektronske mikroskopije glomerula/electron microscopy of glomerulus; KŽ – nalaz na krvnim žilama/blood vessels examination; GBM – glomerularna bazalna membrana/glomerular basement membrane; ANS – angioneftroskleroza/angionephrosclerosis

ciju (serumski kreatinin 580 $\mu\text{mol/L}$) postojao je i osip odnosno periferna eozinofilija te oligurija. Nakon provedenog liječenja glukokortikoidima došlo je do poboljšanja bubrežne funkcije s padom serumskog kreatinina do 152 $\mu\text{mol/L}$ uz oporavak diureze. U trećeg bolesnika (redni broj 10 u tablici 2. i 3) uz početnu azotemiju bila je prisutna klinička slika nefrotskog sindroma te su histološki definirana dva entiteta, bolest minimalnih promjena i AIN. Anamnestički se doznaje da je bolesnik uzimao penicilinski antibiotik (ampicilin) zbog grlobolje nakon već razvijene kliničke slike nefrotskog sindroma, što sugerira odvojene patofiziološke mehanizme renoparenhimskog oštećenja. U prilog danoj konstataciji govori histološki nalaz upalnog eozinofilnog intersticijskog infiltrata. U radu Waldmana i sur. nalaze se opisi akutne bubrežne insuficijencije u bolesnika s nefrotskim sindromom u sklopu bolesti minimalnih promjena.²³ Međutim, u navedenoj studiji, u histološkoj prezentaciji bubrežne bolesti dominiralo je teško tubularno oštećenje bez eozinofilnih intersticijskih infiltrata, a također je bila prisutna blaga do umjerena fibroza intersticija, što nije slučaj u našeg bolesnika. Od započetog liječenja glukokortikoidima očekujemo povoljan učinak na glomerularnu i intersticijsku bolest. U jednog bolesnika uzročni lijek bio je trimetoprim sa sulfametoksazolom. Bolesnik se klinički prezentirao uznapredovalom azotemijom uz oliguriju zbog čega je jednokratno provedena hemodijaliza, nakon čega je nastupio oporavak diureze i značajno poboljšanje bubrežne ekskretorne funkcije (mjesec dana nakon postavljanja dijagnoze koncentracija kreatinina u serumu iznosila je 119

Tablica 4. *Deskriptivna statistika za dob, 24-satnu proteinuriju, serumski kreatinin prije i nakon 3 mjeseca liječenja glukokortikoidima*

Table 4. *Descriptive statistics for age, 24-hour proteinuria, serum creatinine values before and after 3 months of corticosteroids treatment*

	Dob (godine) Age (years)	24-satna proteinurija 24-hour proteinuria	Kreatinin prije početka liječenja Baseline creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	Kreatinin poslije 3 mjeseca liječenja Follow up (3 months) creatinine ($\mu\text{mol/L}$)
Srednja vrijednost Mean value	55,70	2,03	622,70	161,29
Standardna devijacija Standard deviation	17,70	3,58	472,37	49,47
Medijan Median	63,00	,50	497,50	152,00
Minimum Minimal	29,00	,20	124,00	88,00
Maksimum Maximal	78,00	10,00	1526,00	233,00

$\mu\text{mol/L}$). Bolesnik nije dobio glukokortikoide zbog prvobitne sumnje na leptospirozu, a nakon njezina isključenja zbog poboljšanja laboratorijskih nalaza nastavljeno je samo simptomatsko liječenje. U još jednog bolesnika uzročni lijek AIN-a bio je antibiotik gentamicin. Nakon 3-mjesečnog liječenja glukokortikoidima kod bolesnika je zabilježen vrlo dobar klinički odgovor uz gotovo normalizaciju kreatinina u

krvi. U dvoje bolesnika kao uzročni lijek identificiran je mesalazin. U ovih bolesnika uz akutnu bubrežnu insuficijenciju i blagu proteinuriju u statusu je nađen febrilitet. U oba pacijenta u sedimentu urina nađena je značajna leukociturija. Prema podacima iz literature, incidencija AIN-a u bolesnika koji uzimaju mesalazin niska je i iznosi ispod 1%.²⁴⁻²⁶ Razvoj i težina kliničke slike ne ovise ni o duljini primjene ni o dozi mesalazina. Ipak, u bolesnika s preegzistentnom bubrežnom bolesti koji uzimaju mesalazin, valja barem 1–2 puta na godinu kontrolirati serumski kreatinin. U prikazanih bolesnika histološki su ustanovljene ishemijske kronične glomerularne promjene, što odgovara navedenom oprežu u praćenju pacijenata koji su pod dugotrajnom terapijom aminosalicilatima.

Poznato je da alopurinol može uzrokovati jake alergijske reakcije (osip s eozinofilijom i sistemskim tegobama).²⁷ U jednog našeg bolesnika uz primjenu alopurinola zabilježena je akutna bubrežna insuficijencija praćena febrilitetom bez osipa i eozinofilije. U sedimentu urina bila je prisutna masa leukocita uz sterilnu urinokulturu. Nakon ukidanja lijeka i primijenjene glukokortikoidne terapije pacijent je postao afebrilan te je uslijedilo poboljšanje bubrežne funkcije. U uvodnom dijelu opisali smo zasebno kliničke slike i tijeka bolesti u bolesnika s AIN-om uzrokovanim s NSAR. Mnogi autori opisali su prevalentnost ovakvog oblika AIN-a u starijih osoba uz često prisutnu težu kliničku sliku te visoke vrijednosti kreatinina ili pak razvoj nefrotskog sindroma. U svojoj kliničkoj seriji imali smo dvoje pacijenata s NSAR u podlozi AIN-a. Oba su pacijenta starije životne dobi (iznad 70 godina) te je njihovo kliničko stanje (anurija) zahtijevalo liječenje hemodijalizom. U bolesnika koji je anamnestički uzimao diklofenak, nakon 3-mjesečnog liječenja glukokortikoidima došlo je do gotovo potpunog oporavka bubrežne funkcije. U bolesnice s pozitivnom anamnezom na dugotrajno uzimanje ketoprofena, nakon hemodijalize i jednomjesečnog liječenja glukokortikoidima bubrežna funkcija značajno se oporavila, ali je serumska koncentracija kreatinina još uvijek visoka uz trajan klinički nadzor i nastavak glukokortikoidne terapije.

Medijan 24-satne proteinurije iznosio je 0,5 grama, raspona od 0,2 do 10 grama, što je u skladu s dominantno tubularnim tipom proteinurije u AIN-u osim u pacijenta s nefrotskim sindromom u sklopu bolesti minimalnih promjena.

U svih bolesnika učinjena je biopsija bubrega, a histološki nalaz bubrežnog bioptata govorio je u prilog AIN-a. U većine bolesnika u bubrežnim biopstatima isticala se akutna intersticijska upala, dok su u troje zabilježene uznapredovale kronične promjene. Ni u jednog bolesnika u biopstatima nisu nađene uznapredovale kronične promjene bubrežne vaskulature niti značajnija prisutnost imunih depozita, što isključuje utjecaj hipertenzivnih promjena, odnosno uloge sistemskih (i/ili intrinzičnih) autoimunskih bolesti posredovanih imunokompleksima u etiopatogenezi intersticijskog nefritisa. Isto tako, klinički i laboratorijski ni u jednog bolesnika nisu nađene eventualne infektivne bolesti. Imunopatogeneza AIN-a prikazana je na slici 1. gdje se vidi da su mogući antigeni u kojoj bolesti proteini tubularne bazalne membrane za koje se veže lijek kao haptent. Drugi mogući antigeni jesu bubrežni celularni proteini, a mnogi antigeni nisu još definirani^{3,5} te ih nije moguće odrediti u kliničkoj praksi.

Za liječenje AIN-a uzrokovanog lijekovima vrijedi da u većine bolesnika ukidanjem uzročnog lijeka odnosno uvođenjem imunosupresivnog liječenja dolazi do djelomičnog ili potpunog oporavka bubrežne funkcije.

U našem radu skupljeni su kontrolni nalazi serumskog kreatinina u sedmero bolesnika nakon liječenja glukokortikoidima 1 mg/kg/dan tijekom 3 mjeseca, a u troje bolesnika nakon mjesec dana (jedan od njih u liječenju nije imao glukokortikoide). U svih bolesnika došlo je do poboljšanja bubrežne funkcije.

Iako se bubrežna funkcija poboljšava ili normalizira u većini slučajeva nakon prestanka uzimanja lijeka, ipak u određene skupine bolesnika (u nekim izvještajima do 40%) serumski kreatinin ostaje povišen.¹² U tom slučaju uz dijetu primjenjuju se diuretici (osobito u oliguričnih pacijenata kako bi se izbjegla njihova volumna preopterećenost) i u slučajevima težeg oštećenja bubrežne funkcije postupak hemodijalize. Ireverzibilno bubrežno oštećenje, odnosno razvoj završnog stadija bubrežne bolesti razvija se u malom postoku bolesnika. Ni u jednog prikazanog bolesnika nije bilo potrebe kroničnoga dijaliznog liječenja.

Liječenje glukokortikoidima u literaturi je praćeno svojevrsnim kontroverzama. Brojne su retrospektivne studije upozorile da primjena glukokortikoida poboljšava prognozu bolesti.^{8,11,18,28,29} S druge strane, veliki broj radova ne govori u prilog kliničkoj koristi liječenja glukokortikoidima nakon promptnog ukidanja uzročnog lijeka.³⁰⁻³³

Ograničenja svih navedenih studija jesu malene serije pacijenata s AIN-om, heterogenost studija s obzirom na uzročni lijek, duljinu bubrežne insuficijencije do početka uzimanja glukokortikoida, različite doze i duljine primjene glukokortikoida, broj bolesnika s učinjenom biopsijom odnosno rebiopsijom bubrega. U navedenom kontekstu osobiti je problem nedostatak kontroliranih prospektivnih kliničkih studija. Velike zamjerke studijama koje nisu dokazale učinkovitost liječenja glukokortikoidima jesu uključivanje velikog broja pacijenata s izrazito visokom azotemijom odnosno visok udio bolesnika s AIN-om uzrokovanim s NSAR, za koje se zna da općenito gledajući imaju teži tijek bolesti i lošiju prognozu.

Prema podacima iz literature primjena glukokortikoida najdjelotvornija je do tjedan dana od početka bubrežne insuficijencije. U tom smislu često je referirana multicentrična retrospektivna studija Gonzaleza i sur. koja je uključila 61 bolesnika s AIN-om dokazanim biopsijom od kojih su 52 liječena glukokortikoidima, a 9 samo simptomatski.³⁴ Među dvije navedene skupine ispitanika nije postojala značajna razlika kliničkih i laboratorijskih ulaznih varijabla. Bolesnici su praćeni 18 mjeseci. U grupi bolesnika liječenih glukokortikoidima došlo je do potpunog oporavka bubrežne funkcije u nešto više od polovice ispitanika, dok je u ostalih zaostao određeni stupanj bubrežne insuficijencije. S druge strane, u grupi bolesnika koji nisu liječeni glukokortikoidima gotovo polovica bolesnika postala je ovisna o dijalizi. Među bolesnicima liječenim glukokortikoidima doza i duljina davanja glukokortikoida nisu pokazale znatniji utjecaj na ishod liječenja. Kao najvažniji faktor povoljnog ishoda liječenja (povratak serumskog kreatinina na vrijednosti prije razvoja AIN-a), Gonzalez i sur. našli su vrijeme započinjanja liječenja glukokortikoidima. Naime u bolesnika koji su započeli liječenje glukokortikoidima 2 tjedna ili više od postavljanja dijagnoze nije došlo do oporavka bubrežne funkcije, za razliku od bolesnika u kojih su glukokortikoidi uvedeni unutar 2 tjedna od postavljanja dijagnoze, a u kojih je došlo do potpunog oporavka bubrežne funkcije. Navedeno zapažanje potvrđeno je i histološkom progresijom bolesti (upalni celularni infiltrati zamijenjeni fibroznom tkivom) u 3 bolesnika s rebiopsijom bubrega u kojih su glukokortikoidi uvedeni više od 2 tjedna od postavljanja dijagnoze.

Na temelju dosadašnjih spoznaja prevladava stav da se u bolesnika s AIN-om preporučuje primjena glukokortikoida u početnoj dnevnoj dozi od 1 mg/kg tjelesne težine najmanje 2 tjedna (period unutar kojeg u većine bolesnika dolazi do spontanog oporavka bubrežne funkcije) uz postupno snižavanje doze, nakon značajnijeg pada serumskog kreatinina, u ukupnom trajanju od 2 do 3 mjeseca. U najtežim oblicima AIN-a, prema nekim izvještajima, može se započeti liječenje pulsovima glukokortikoida (1 gram/dan prva tri dana) te nastaviti s nižim dozama, iako velika studija Gonzaleza i sur. nije potvrdila učinkovitost takvog pristupa. Ako na primjenu glukokortikoida nakon mjesec dana nema učinka, neki autori preporučuju primjenu ciklosporina ili mikofenolata, dok je primjena ciklofosfamida u literaturi iznimno rijetka.^{35,36}

Još ne postoji suglasje kliničara na koji način i koliko dugo liječiti bolesnike ovisne o steroidima te bolesnike rezistentne na steroide (poglavito bolesnike s AIN-om uzrokovanim s NSAR), kao i bolesnike s intolerancijom glukokortikoida. Također, u bolesnika u kojih nakon ukidanja uzročnog lijeka ne dođe do oporavljanja bubrežne funkcije unutar tjedan dana, a biopsija bubrega je iz bilo kojeg razloga kontraindicirana, primjenjuje se *ex iuvantibus* liječenje glukokortikoidima.

Vrlo malen postotak bolesnika s AIN-om postaje ovisan o dijalizi, a kao mogući prediktivni faktori navedenoga nepovoljnog ishoda u literaturi se ističu visoka dob, teška bubrežna insuficijencija u početku bolesti, nastavak pada klirensa kreatinina 2 tjedna nakon ukidanja uzročnog lijeka, rezistencija na liječenje glukokortikoidima, preegzistentna kronična bubrežna bolest te nalaz uznapredovale fibroze intersticija i atrofije tubula u histološkom nalazu bubrežnog biopata.^{37,38}

U zaključku možemo reći da je AIN relativno rijedak uzrok akutne bubrežne insuficijencije, međutim ako se na vrijeme ne prepozna, odnosno ne ukine uzročni lijek i ne započne liječenje, AIN može napredovati u završni stadij kronične bubrežne bolesti. Biopsija bubrega katkad se ne mora učiniti, osobito u bolesnika u kojih nakon isključivanja pretpostavljenog uzročnog lijeka nastupi brzi (unutar tjedan dana od ukidanja) oporavak bubrežne funkcije. U liječenju su najvažniji izostavljanje uzročnog lijeka te što ranija (najbolje u prvih tjedan dana nakon nastanka AIN-a) primjena glukokortikoida koji omogućuju oporavak bubrežne funkcije i poboljšavaju prognozu bolesti. Iako je u velike većine bolesnika već nakon ukidanja uzročnog lijeka oporavak bubrežne funkcije brz i potpun, u određenom broju bolesnika to nije slučaj ni nakon primjene visokih doza glukokortikoida (ovo se poglavito odnosi na bolesnike s preegzistentnom kroničnom bubrežnom bolesti). Takvi bolesnici često dožive uobičajene komplikacije kronične bubrežne bolesti poput sekundarne arterijske hipertenzije, koje treba intenzivno liječiti. U naših bolesnika koji su liječeni glukokortikoidima došlo je do statistički značajnog pada vrijednosti serumskog kreatinina.

Kolika je stvarna uloga glukokortikoida u liječenju AIN-a trebale bi pokazati kontrolirane prospektivne kliničke studije.

LITERATURA

- Councilman WT. Acute interstitial nephritis. *J Exp Med* 1989;III: 27–422.
- Grattan WA. Hematuria and azotemia associated with administration of methicillin. *J Pediatr* 1964;64:285–7.
- Rossett J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001; 60:804–17.
- Neilson EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int* 1989;35:1257–70.
- Palmer BF, Heinrich WL. Nephrotoxicity of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents, Analgetics, and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. U: Schrier R, Gottschalk CW ur. *Disease of the Kidney*. Boston: Little, Brown and Co; 2001, str. 1189–209.
- Michel MD, Kelly CJ. Acute interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:506–15.
- 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;35:433–77.
- Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP i sur. Acute interstitial nephritis: Clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2778–83.
- 2008 USRDS Annual data report: Prevalence of reported end-stage renal disease.
- Galešić K, Morović-Vergles J, Jelaković B. Nesteroidni antireumatici i bubrež. *Reumatizam* 2005;52:61–6.
- Buysen JGM, Houthoff HJ, Krediet RT, Arisz L. Acute Interstitial Nephritis: A Clinical and Morphological Study in 27 Patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:94–9.
- Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:8.
- Corwin HL, Korbet SM, Schwartz MM. Clinical correlates of eosinophiluria. *Arch Intern Med* 1985;145:1097.
- Linton AL, Richmond JM, Clark WF i sur. Gallium 67 scintigraphy in the diagnosis of acute renal disease. *Clin Nephrol* 1985;24:84.
- Donna M, Murray KM, Keane WR. Review of drug-induced acute interstitial nephritis. *Pharmacotherapy* 1992;12:462–7.
- Ten RM, Torres VE, Milliner DS i sur. Acute interstitial nephritis. Immunologic and clinical aspects. *Mayo Clin Proc* 1988;63:91–3.
- Nolan CM, Abernathy RS. Nephropathy associated with methicillin therapy. *Arch Intern Med* 1977;137:997–1000.
- Galpin JE, Shinaberger JH, Stanley TM i sur. Acute interstitial nephritis due to methicillin. *Am J Med* 1978;65:756–64.
- Covic A, Goldsmith DJ, Segal L i sur. Rifampicin-induced acute renal failure. A series of 60 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:924–9.
- Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1984;310:563.
- Abraham PA, Keane WF. Glomerular and interstitial disease induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Nephrol* 1984;4:1.
- Rocha JL, Fernandez-Alonso J. Acute tubulointerstitial nephritis associated with the selective COX-2 enzyme inhibitors, rofecoxib. *Lancet* 2001;357:1946–947.
- Waldman M, Crew RJ, Valeri A i sur. Adult Minimal-Change Disease: Clinical Characteristics, Treatment, and Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:445–53.
- Tadić M, Grgurević I, Scukanec-Spoljar M i sur. Acute Interstitial nephritis due to mesalazine. *Nephrology* 2005;10:103–5.
- Riley SA, Lloyd DR, Mani V. Tests of renal function in patients with quiescent colitis: effects of the drug treatment. *Gut* 1992;33:1348–52.
- Schreiber S, Hamling J, Zehnter i sur. Renal tubular dysfunction in patients with inflammatory bowel disease treated with aminosalicylate. *Gut* 1997;40:761–6.
- Markel A. Allopurinol-induced DRESS syndrome. *Isr Med Assoc J* 2005 Oct;7(10):656–60.
- Pusey CD, Saltissi D, Bloodworth L, Raiford DJ, Christie JL. Drug associated acute interstitial nephritis: clinical and pathological features and the response to high dose steroid therapy. *Q J Med* 1983;52:194–211.
- Handa SP. Drug-induced acute interstitial nephritis: report of 10 cases. *Can Med Assoc J* 1986;135:1278.
- Enriquez R, Gonzales C, Cabezuolo JB i sur. Relapsing steroid-responsive idiopathic acute interstitial nephritis. *Nephron* 1993;63:462–5.
- Koselj M, Kveder R, Bren AF, Rott T. Acute renal failure in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Ren Fail* 1993;15:69.
- Bhaumik SK, Kher V, Arora P i sur. Evaluation of clinical and histological prognostic markers in drug-induced interstitial nephritis. *Ren Fail* 1966;18:97–104.
- Schwarz A, Krause PH, Kunzendorf U i sur. The outcome of acute interstitial nephritis: risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 2000;54:179.
- Gonzalez E, Gutierrez E, Galeano C i sur. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2008;73:940.
- Appel GB. The treatment of acute interstitial nephritis: More data at last. *Kidney Int* 2008;73:905.
- Preddie DC, Markowitz GS, Radhakrishnan J i sur. Mycophenolate mofetil for the treatment of interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:718.
- Laberke HG, Bohle A. Acute interstitial nephritis: Correlations between clinical and morphological findings. *Clin Nephrol* 1980;14:263.
- Kida H, Abe T, Tomosugi N i sur. Prediction of the long-term outcome in acute interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 1984;22:55.