

HIV ve RENAL HASTALIKLAR

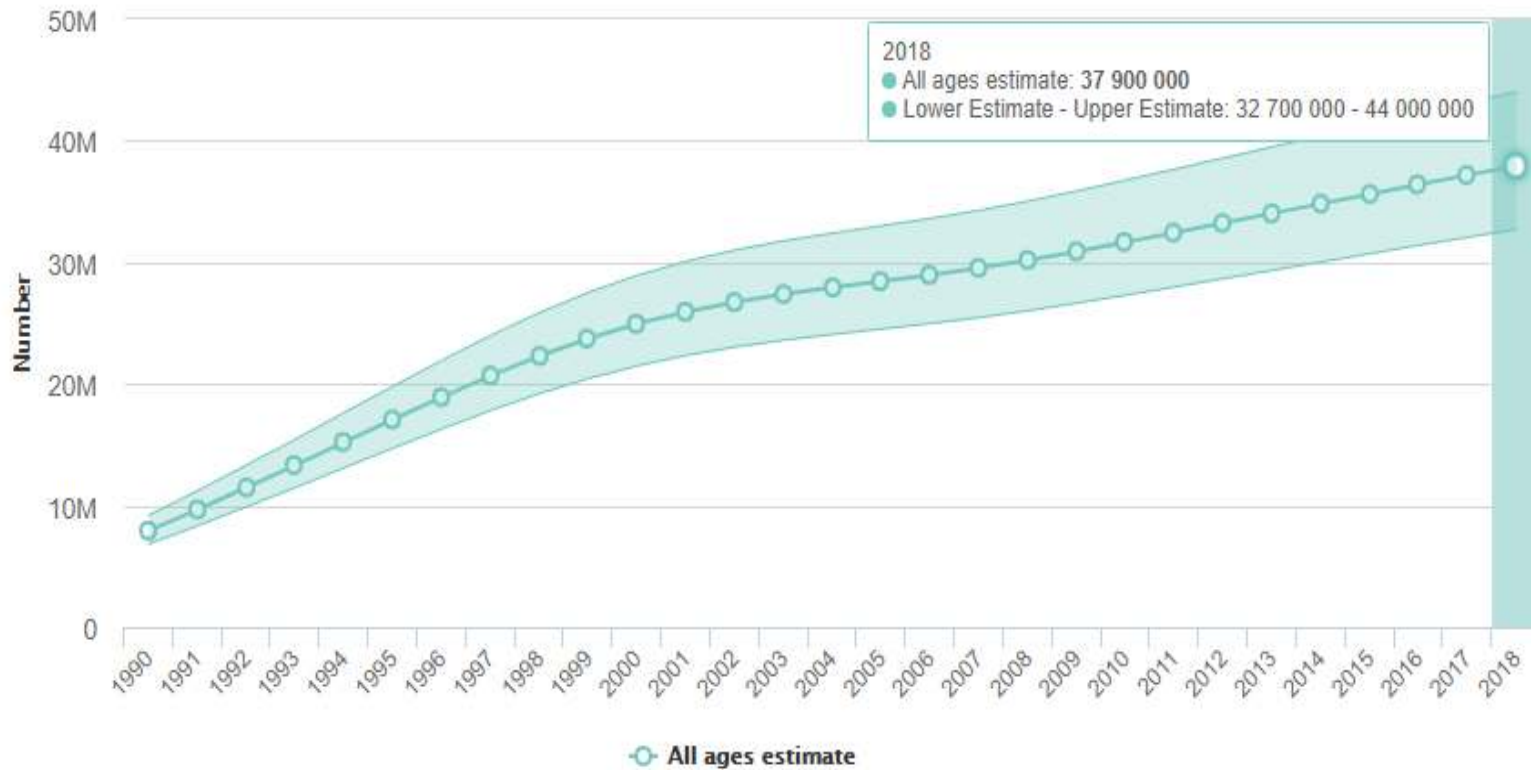
Dr. Esra CANBOLAT ÜNLÜ

SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

37.9 milyon İnsanda HIV Enfeksiyonu

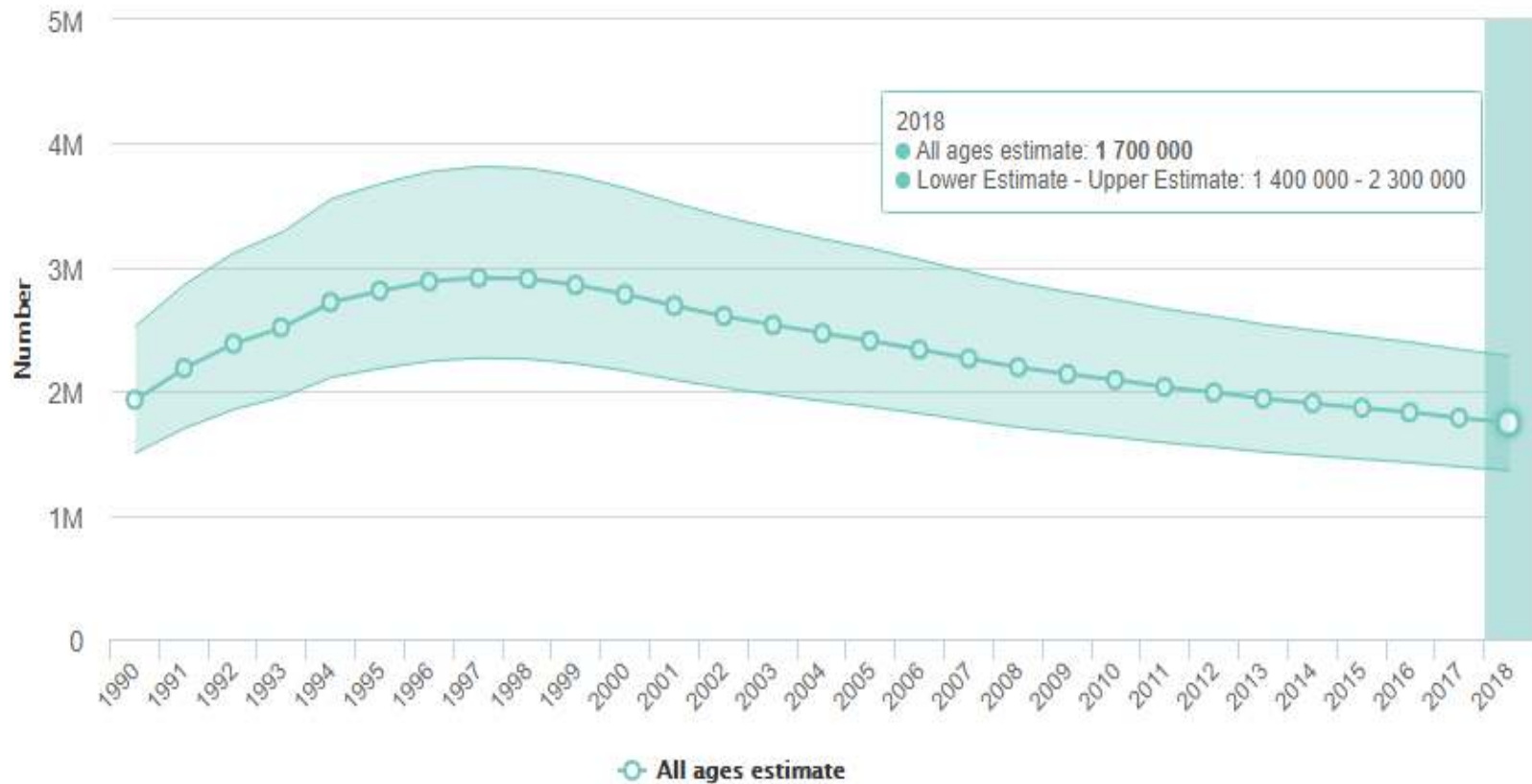
People living with HIV (all ages)



Source: UNAIDS 2019 estimates

1.7 milyon Yeni Tanı HIV Enfeksiyonu

New HIV infections (all ages)



Source: UNAIDS 2019 estimates

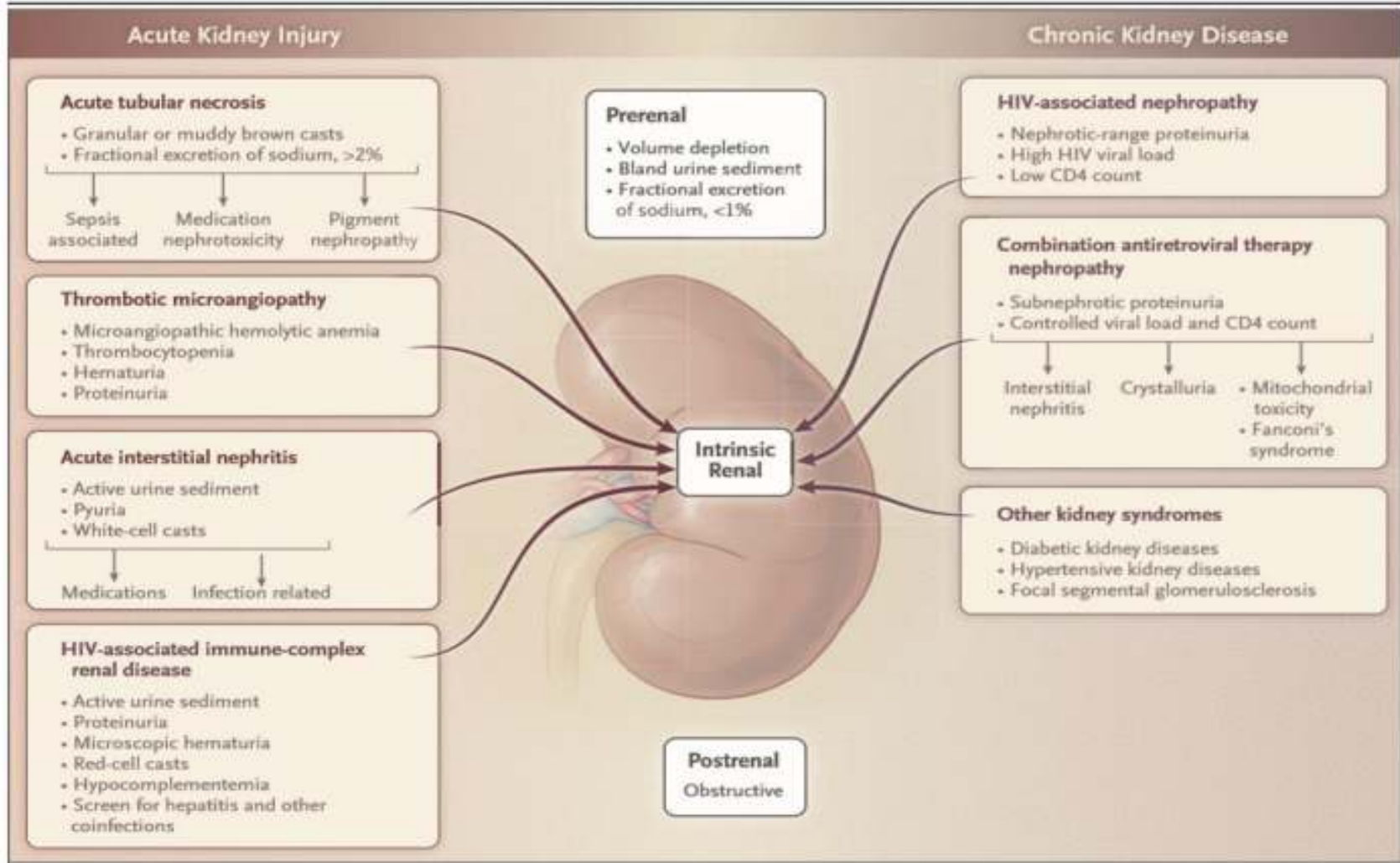
- HIV enfeksiyonu;
 - ✓ Vücuttaki tüm sistemleri etkileyebilen,
 - ✓ Kesin tedavisi olmayan,
 - ✓ Uygun ve etkin ART ile başarılı bir şekilde yönetilebilen,
 - ✓ Kronik bir enfeksiyon hastalığıdır
- HIV ile enfekte bireylerde, ART (Antiretroviral tedavi) ile yaşam süresi artmaktadır

- Böbrek, kalp, karaciğer hastalığı gibi komorbiditeler, mortalitenin en önemli nedenlerinden olan fırsatçı enfeksiyonların yerini almaktadır
- Böbrek hasarı gelişen bireylerde HIV enfeksiyonu daha hızlı seyir göstermekte ve mortalite nedeni olabilmektedir
- HIV enfeksiyonunda böbrek hastalığı %3,5- 48,5 oranında görülmektedir

Gaetano Alfano et al. *J. Clin. Med.* 2019, 8, 1254

Saraladevi Naicker et al. *Clinical Nephrology*, Vol. 83 – Suppl. 1/2015 (S32-S38)

HIV ile İlişkili Böbrek Hastalıkları



- HIV ile enfekte bireylerde;
 - ✓ İlaç nefrotoksisitesi,
 - ✓ HIV ilişkili nefropati (HIVAN),
 - ✓ HIV ilişkili immün kompleks böbrek hastalığı (HIVICK) durumlarına sekonder,
Akut ve kronik böbrek hastalığı riski artmıştır!
- Yaşlanan HIV ile enfekte bireyler;
 - ✓ Koenfeksiyonlar (Hepatit B/C)
 - ✓ Komorbidite tedavi (DM,HT) ilişkili böbrek hastalıkları açısından da daha fazla risk altındadır

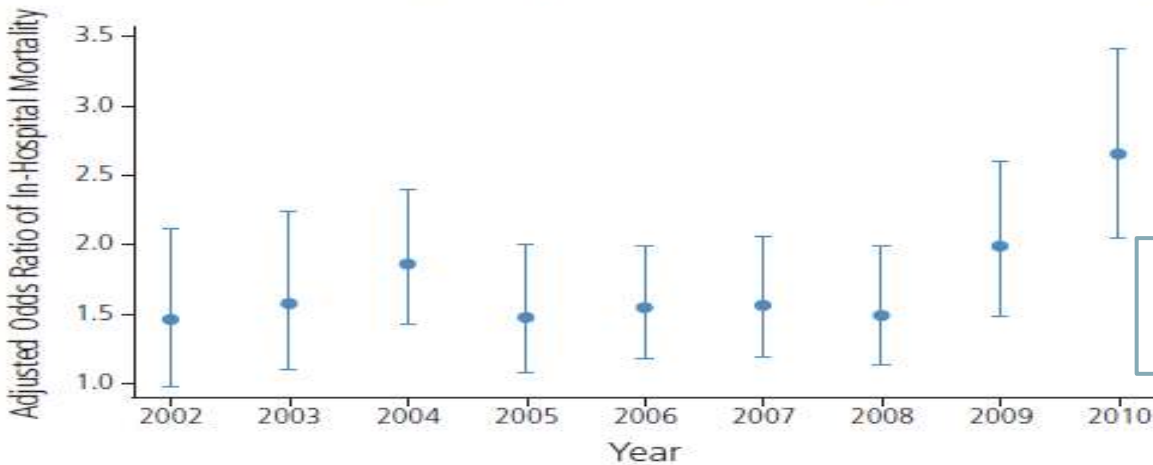
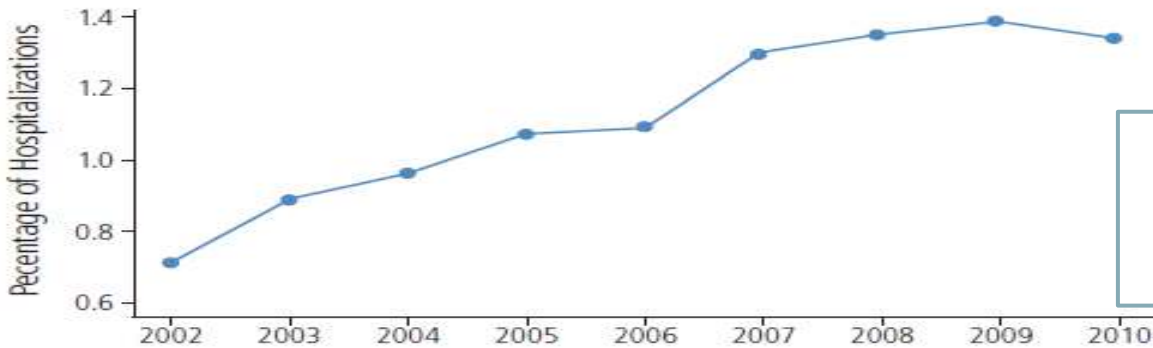
Kidney International (2018) **93**, 545–559;

https://www.uptodate.com/contents/overview-of-kidney-disease-in-hiv-positive-patients?search=HIVICK&source=search_result&selectedTitle=1~2&usage_type=default&display_rank=1

AKUT BÖBREK HASARI (ABH)

- Tanım: Serum kreatininde artma
 - ≥ 0.3 mg/dl (48 saatte)
 - ≥ Bazal değerin 1.5 kat (son 7 gün)İdrar hacminin < 0.5ml/kg/h (6 sa.) olması
- HIV ile enfekte bireylerde ABH insidansı, HIV ile enfekte olmayan bireylere göre artmaktadır
- ABH insidansı % 2.7- 6.9 hasta/yıl

- ART ile akut böbrek hasarı gelişme sıklığı azalmasına rağmen,
- Ciddi hastalık insidansı, diyaliz ihtiyacı olan akut böbrek hasarı artmaya devam etmektedir



ABH Risk Faktörleri

HIV'e spesifik

- İleri evre
- Yüksek viral yük
- Düşük CD4 sayısı
- HCV koenfeksiyonu

Genel popülasyonla benzer

- İleri yaş
- DM
- Kronik böbrek hastalığı
- Akut / Kronik KC hastalığı

- Akut böbrek hasarı gelişen HIV ile enfekte bireylerde mortalite ve morbidite riski artmaktadır

HIV ile enfekte bireylerde ABH:

- Kombine ART kullanımından önce
 - ✓ Septisemi
 - ✓ Hipovolemi
 - ✓ KC yet.
- cART;
 - İlaç toksisitesi nedeniyle de görülmektedir

HIV ile enfekte bireylerde en yaygın ABH türleri, HIV ile enfekte olmayan bireylerle benzer şekilde ;

- ✓ Prerenal durumlar (siroz, KKY vb.)
- ✓ Akut tübüler nekroz (en sık)

HIV and renal disease: a contemporary review

Joana Gameiro, Sofia Jorge and José A Lopes

Gameiro et al.

December 2017 715

Table 1. Causes of acute kidney injury in the HIV-infected patient.

Disease	Causes
Pre-renal	
Vascular	
Glomerular	
Acute tubular necrosis	
Acute interstitial nephritis	
Intra-tubular obstruction	
Post-renal	
Intravenous drug abuse related	

HIV: human immunodeficiency virus

HIV ile enfekte bireylerde ABH nedenleri multifaktoryel

ART öncesi dönemde yaklaşık %40 prerenal
ART sonrası dönemde; Komorbiditeler, ilaçlar ve ATN!

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI (KBH)

- Tanım: Proteinüri olması ya da
eGFR <60 ml/dk/1.73m² (son 3 ayda)
- KBH prevalans ve insidansı, HIV ile enfekte bireylerde genel popülasyona göre daha yüksektir
- Etkili ART'nin daha erken uygulanmasıyla HIV'e bağlı son evre böbrek hastalığının prevalansı ve insidansı azalmıştır

HIV&KBH Risk Faktörleri

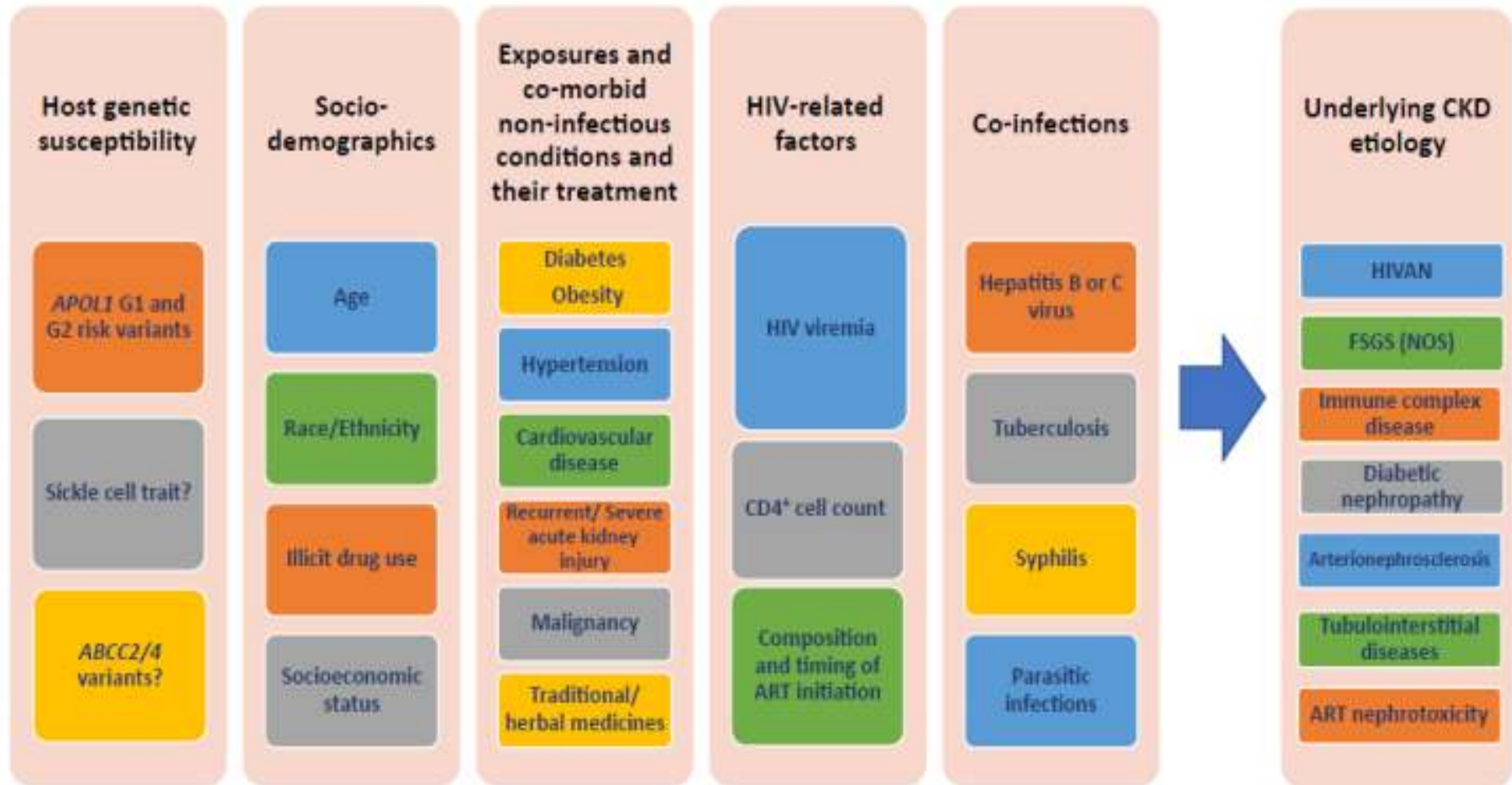


Figure 4 | Risk factors and underlying etiologies of CKD in HIV-positive individuals. APOL1, apolipoprotein L1; ABCC, ATP-binding cassette transporter proteins; ART, antiretroviral therapy; CKD, chronic kidney disease; FSGS (NOS), focal segmental glomerulosclerosis, not otherwise specified; GN, glomerulonephritis; HIVAN, HIV-associated nephropathy.

KBH Risk Faktörleri

HIV ile ilişkili

- Düşük CD4 sayısı
- Yüksek viral yük
- IV ilaç kullanımı
- HCV koenfeksiyonu
- cART
 - Tenofovir
 - İndanavir
 - Lopinavir/r
 - Atazanavir/r
 - Abacavir

Geleneksel

- Yaş
- Diyabet
- Hipertansiyon
- KV hastalık
- Geçirilmiş ABH

KBH - Klinik

- Ciddi proteinüri,
Böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulma ile karakterizedir
→ Progresif böbrek hasarı oluşur
- Kontrolsüz (ileri evre) HIV enfeksiyonu
- Düşük CD4 hücre sayısı, yüksek viral yük

Böbrek hasarının evreleri:

GFR düzeyine göre 1-5 arası evreleme

Normal yüksekte >> SDBY'ye

Albüminüri değerlendirilmesi:

<30 mg/g : Normal/ hafif artmış

30-300 mg/g : Orta artmış

>300 mg/g : Ciddi artmış

Önemi: KV mortalite ve SDBY'ye gidiş bu evrelemeye göre artıyor!

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	Green	Yellow	Orange
	G2	Mildly decreased	60-89	Green	Yellow	Orange
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	Yellow	Orange	Red
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44	Orange	Red	Red
	G4	Severely decreased	15-29	Red	Red	Red
	G5	Kidney failure	<15	Red	Red	Red

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk

Renal Değerlendirme

- Serum kreatinin temelli ölçümler ve hesaplamalar
 - ✓ 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi (ölçüm)
 - ✓ eGFR hesaplanması (yaş, cinsiyet, ırk, serum kreatinin)

MDRD

CKD-EPI → esas, önerilen

Cockcroft and Gault (+ağırlık; - ırk) → ilaç dozu ayarı

- Serum sistatin C:
 - Yaş ve kas kitesinden etkilenmez.
 - Tiroid fonksiyonları, steroid kullanımı, inflamasyon sonuçları etkileyebilir
 - HIV RNA düzeyleri ve Hepatit C ko-infeksiyonu ile ilişkili
- CKD-EPI (serum kreatinin ve sistatin C ile) en iyi sonuçlar

Cockcroft-Gault formula⁵

Male	$C_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{weight}}{72 \times S_{cr} \text{ (mg/dl)}}$	or	$C_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{weight}}{0.814 \times S_{cr} \text{ (mmol/l)}}$
Female	$C_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{weight} \times 0.85}{72 \times S_{cr} \text{ (mg/dl)}}$	or	$C_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{weight} \times 0.85}{0.814 \times S_{cr} \text{ (mmol/l)}}$

MDRD study equation (four-variable equation)⁷

$$\text{GFR (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times S_{cr} \text{ (mg/dl)}^{-1.154} \times \text{Age}^{-0.203} \times 0.742 \text{ (if female)} \times 1.210 \text{ (if black)}$$

or

$$\text{GFR (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 32,788 \times S_{cr} \text{ (mmol/l)}^{-1.154} \times \text{Age}^{-0.203} \times 0.742 \text{ (if female)} \times 1.210 \text{ (if black)}$$

MDRD Study Equation for Use with Standardized Serum Creatinine (Four-variable equation)⁷

$$\text{GFR (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 175 \times \text{Standardized } S_{cr} \text{ (mg/dl)}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times 0.742 \text{ (if female)} \times 1.210 \text{ (if black)}$$

or

$$\text{GFR (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 30,849 \times \text{Standardized } S_{cr} \text{ (mmol/l)}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times 0.742 \text{ (if female)} \times 1.210 \text{ (if black)}$$

CKD-EPI Equation for Use with Standardized Serum Creatinine¹²

$$\text{GFR (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 141 \times \min(S_{cr}/k, 1)^a \times \max(S_{cr}/k, 1)^{1.209} \times 0.993^{\text{Age}} \times 1.018 \text{ (if female)} \times 1.157 \text{ (if black)}$$

where k is 0.7 for females and 0.9 for males, a is -0.329 for females and -0.411 for males, min indicates the minimum of S_{cr}/k or 1, and max indicates the maximum of S_{cr}/k or 1.

Female	$\leq 0.7 \text{ } \text{GFR} = 144 \times (S_{cr}/0.7)^{-0.329}$		
	$> 0.7 \text{ } \text{GFR} = 144 \times (S_{cr}/0.7)^{-1.209}$	$\times (0.993)^{\text{Age}}$	$\times 1.157 \text{ (if black)}$
Male	$\leq 0.9 \text{ } \text{GFR} = 141 \times (S_{cr}/0.9)^{-0.411}$		
	$> 0.9 \text{ } \text{GFR} = 141 \times (S_{cr}/0.9)^{-1.209}$		

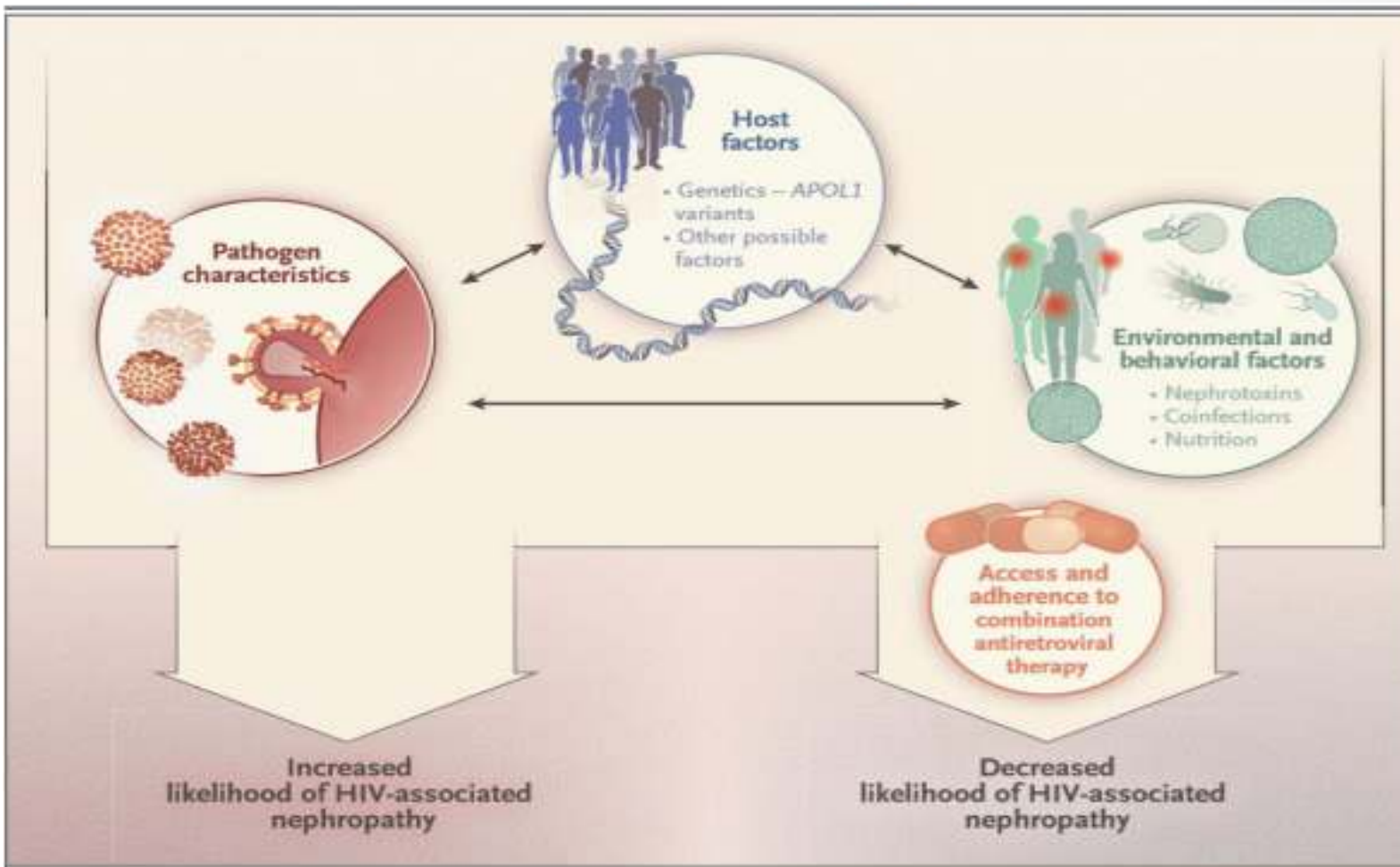
*Age in years, weight in kg, S_{cr} , serum creatinine

HIV Enfeksiyon/Tedavisine Bağlı Böbrek Hastalıkları

	Entity	Frequency	Associations
Glomerular	HIV-associated nephropathy (HIVAN)	Common	African descent; often advanced HIV disease
	HIV-associated immune complex kidney disease (HIVICK)	Common	All ethnic backgrounds
	Thrombotic microangiopathy	Uncommon	
	Membranoproliferative glomerulonephritis, with or without cryoglobulin-associated vasculitis	Rare	Hepatitis C; enfuvirtide
	Membranous nephropathy	Rare	Hepatitis B
	Fibrillary and immunotactoid glomerulopathies	Rare	
	Amyloid nephropathy (AA type)	Rare	
	Minimal change nephropathy	Rare	Nonsteroidal antiinflammatory medication
Tubular	Acute kidney injury	Moderately common	Aminoglycosides, cidofovir, foscarnet
	Proximal tubule injury (Fanconi syndrome)	Moderately common	Tenofovir disoproxil fumarate, adefovir, cidofovir, didanosine
	Diabetes insipidus	Uncommon	Amphotericin, tenofovir disoproxil fumarate, didanosine, abacavir
	Chronic tubular injury	Moderately common	Amphotericin, cidofovir, adefovir, tenofovir disoproxil fumarate
	Crystal nephropathy	Uncommon	Indinavir, atazanavir; sulfadiazine, ciprofloxacin, intravenous acyclovir
Interstitial	Interstitial nephritis	Uncommon	Allergy to β -lactam, sulfa, ciprofloxacin, rifampin, proton pump inhibitor, allopurinol, phenytoin; also causes of crystal nephropathy listed earlier, BK virus; generally advanced disease Immune reconstitution inflammatory syndrome; generally advanced disease; after initiation of antiretroviral therapy

HIVAN – HIV İlişkili Nefropati

- İlk olarak 1984'te
- En sık form
- Siyah ırk (daha sık)
- Genetik duyarlılığı APOL1 geni olanlarda daha fazla
- İlerleyici böbrek yetersizliği ve proteinüri görülür
- Histopatoloji;
 - ✓ FSGS (Fokal segmental glomeruloskleroz)'nin kollaps formu ile tanı konulur
 - ✓ Mikrokistik tübüler dilatasyon ve interstisyel inflamasyon meydana gelir



HIVAN patogenezi patojen, konak ve çevresel faktörlere bağlı olarak HIV'in kendisinin yapmış olduğu direkt etki ile oluşur. ART kullanımı ile insidansı giderek azalmıştır

HIV Enfeksiyon/Tedavisine Bağlı Böbrek Hastalıkları

	Entity	Frequency	Associations
Glomerular	HIV-associated nephropathy (HIVAN)	Common	African descent; often advanced HIV disease
	HIV-associated immune complex kidney disease (HIVICK)	Common	All ethnic backgrounds
	Thrombotic microangiopathy	Uncommon	
	Membranoproliferative glomerulonephritis, with or without cryoglobulin-associated vasculitis	Rare	Hepatitis C; enfuvirtide
	Membranous nephropathy	Rare	Hepatitis B
	Fibrillary and immunotactoid glomerulopathies	Rare	
	Amyloid nephropathy (AA type)	Rare	
	Minimal change nephropathy	Rare	Nonsteroidal antiinflammatory medication
Tubular	Acute kidney injury	Moderately common	Aminoglycosides, cidofovir, foscarnet
	Proximal tubule injury (Fanconi syndrome)	Moderately common	Tenofovir disoproxil fumarate, adefovir, cidofovir, didanosine
	Diabetes insipidus	Uncommon	Amphotericin, tenofovir disoproxil fumarate, didanosine, abacavir
	Chronic tubular injury	Moderately common	Amphotericin, cidofovir, adefovir, tenofovir disoproxil fumarate
	Crystal nephropathy	Uncommon	Indinavir, atazanavir; sulfadiazine, ciprofloxacin, intravenous acyclovir
Interstitial	Interstitial nephritis	Uncommon	Allergy to β -lactam, sulfa, ciprofloxacin, rifampin, proton pump inhibitor, allopurinol, phenytoin; also causes of crystal nephropathy listed earlier, BK virus; generally advanced disease Immune reconstitution inflammatory syndrome; generally advanced disease; after initiation of antiretroviral therapy

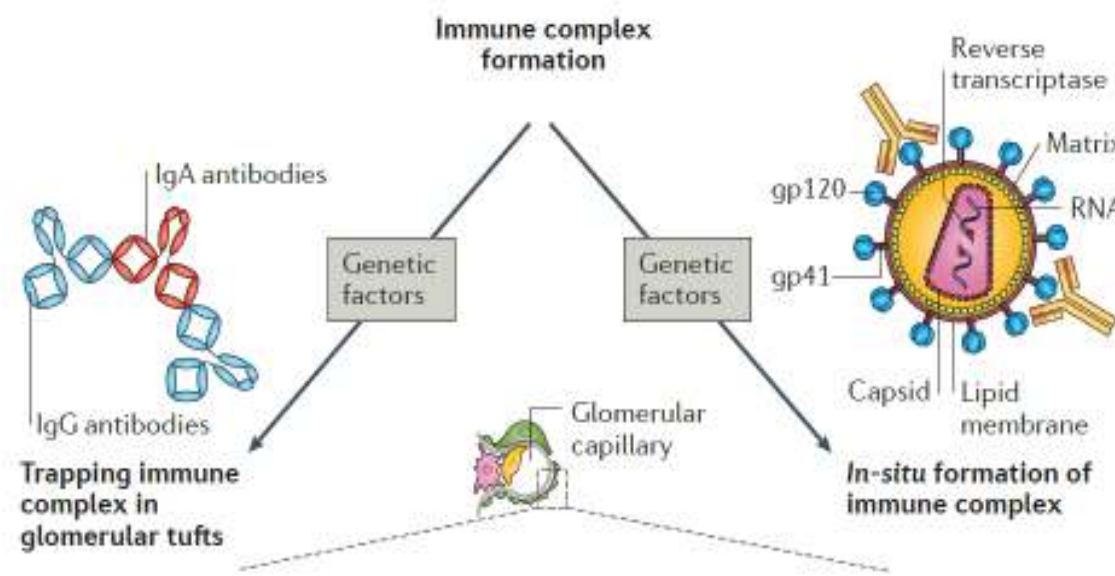
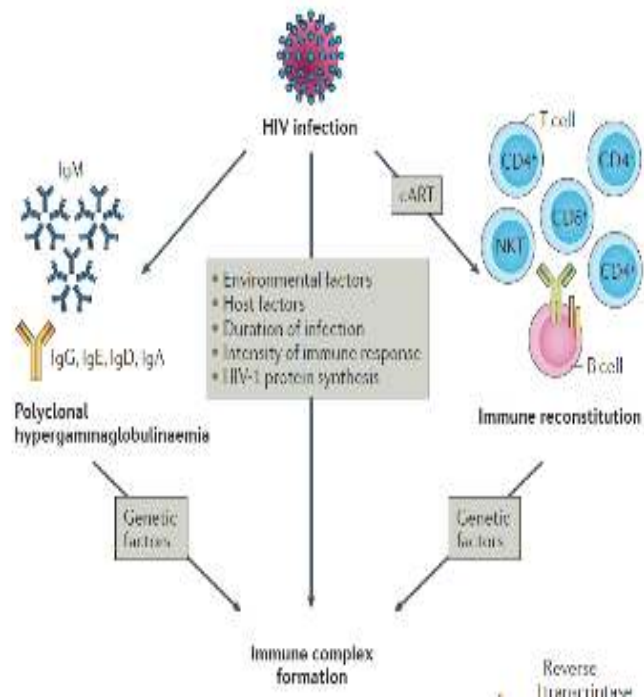
Böbrek Hastalıkları	İlişkilendirme /Subtipler
TÜBÜLOİNTERTİSYEL	
Akut böbrek hasarı	Sepsis , toksinler , ilaçlar
Proksimal tübüler hasar	Tenofovir, adefovir ,sidofovir ,didanozin
Kronik tübüler hasar	Amfoterisin,tenofovir, adefovir, sidofovir
Kristal nefropatisi	İndinavir,atazanavir,sulfadiazin,asiklovir
İnterstisyel nefrit	HIV, BK virüs, ARTyi takiben, ilaçlar
GLOMERÜLER LEZYON	
HIVFSGS veya Klasik HIVAN	APOL1 risk varyantları
HIVICK (Hepatit B veya C koenfeksiyonu olabilen grup)	<u>Mezengial proliferatif</u> <u>Membranoproliferatif (tip 1 ve 3)</u> <u>Lupus benzeri glomerulonefrit</u> Eksudatif-proliferatif Kresentik <u>IgA Nefropatisi</u> <u>Membranöz Nefropati</u>
Değişken glomerulonefropatiler	Minimal değişiklik hastalığı Membranöz nefropati Amiloidoz İmmunotaktoid nefropati
HIV-TTP / HÜS	TTP HUS Saraladevi N et al. <i>Clinical Nephrology, Vol. 83 – Suppl. 1/2015 (S32-S38)</i>

HIVICK-İmmun Kompleks Böbrek Hastalığı

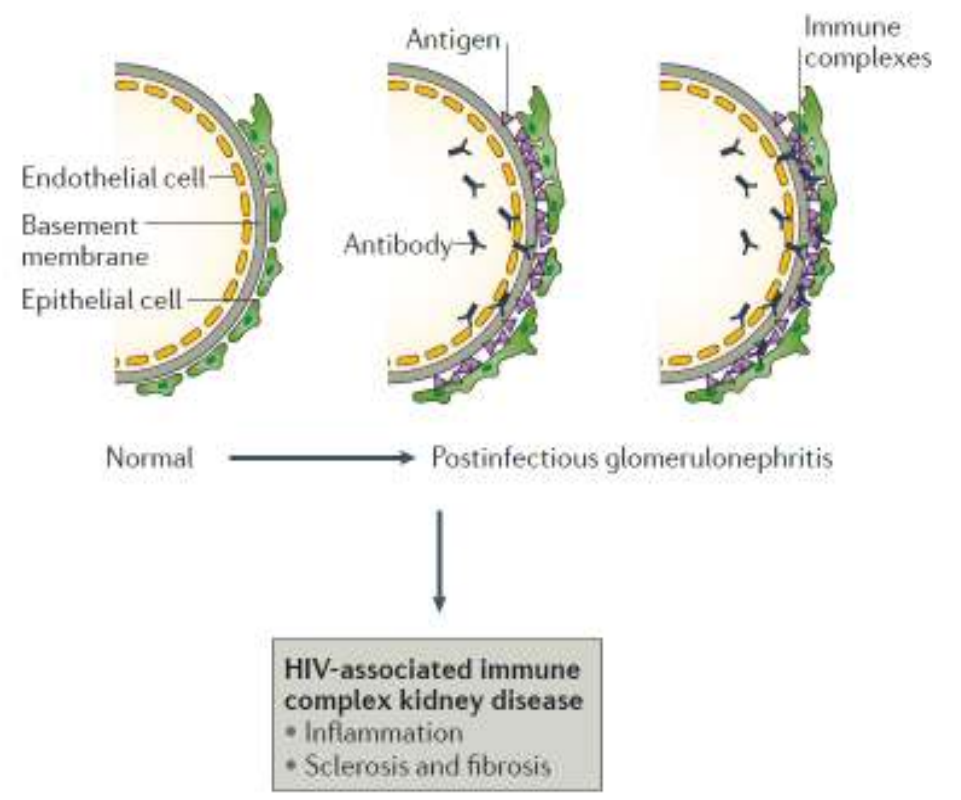
- 2.sık
- Beyaz&siyah ırk
- Proteinürik böbrek hastalığı ve HIVAN şüphesi olan hastaların %40'ının alternatif patolojik tanısı
 - ✓ Membranöz nefropati,
 - ✓ Membranoproliferatif ve mezengiyal proliferatif glomerulonefrit
 - ✓ Lupus benzeri proliferatif glomerulonefrit
 - ✓ Ig A nefropati
- İleri evre HIV enfeksiyonu ve yüksek viremi ile ilişkili
- Histopatoloji: Mezengiyal genişleme, Ball-and-cup görünümü

HIVICK

- Mezengiyal, subendotelyal, intra ve epimembranöz immun kompleks depolanmaları vardır
- Depolanmalar çok yoğun olabilir (Lupus benzeri GN)
- İnterstisyel infiltrasyon sık
- HIVAN'a göre daha fazla B hücreleri
- SDBY insidansı HIVAN'ı olan hastalarda gözlenenden daha düşük



- İmmun kompleksler; HIV antijeni ve antikor (gp 120 HIV'e karşı) içerir.
- Özellikle ART başladıktan sonra immün sistemin stimülasyonu, poliklonal gamapatinin immunkompleks oluşumunda rolü olduğu düşünülüyor



HIVICK-Klinik

- Böbrek yetersizliği, mikroskopik hematüri, HT ve nefrotik sendrom ile kendini gösterir
- Hipokomplementemi ve kriyoglobulinemi görülebilir
- MPGN veya daha seyrek olarak membranöz nefropati Őeklinde görülür
- Kesin tanı için böbrek biyopsisi gerekir

Comparison of Risk Factors and Outcomes in HIV Immune Complex Kidney Disease and HIV-Associated Nephropathy

Matthew C. Foy,^{*} Michelle M. Estrella,[†] Gregory M. Lucas,[†] Faryal Tahir,[§] Derek M. Fine,[†] Richard D. Moore,^{¶§} and Mohamed G. Atta[‡]

1996-2010 yılları arasında takip edilen, 751 HIV ile enfekte hastada, HIVAN-HIVICK karşılaştırılmış

1528 Clinical Journal of the

Table 3. Risk factors for	
Risk Factor	
Black race	
Injection drug use	
HIV RNA >400 copies/mL	
CD4+ cell count <200 cells/mm ³	
Hepatitis C antibody positive	
Hepatitis B surface antigen positive	
Diabetes	
Hypertension	
cART	

A dash indicates that the risk factor was not significantly associated with immune complex kidney disease in the multivariate model. cART, combined antiretroviral therapy.

HIVAN

Renal hasar daha progresif
eGFR daha düşük
 Apol1 geni ile ilişkili

HIVICK

İleri yaş
 DM, HT, ve HCV ile ilişkili
 CD4 hücre sayısı daha yüksek

siyah ırk, ileri evre HIV enf, yüksek viral yük ile ilişki

İlaç Nefrotoksitesisi

- HIV ile enfekte bireyler tedavilerinde kullanılan ilaçlara bağlı nefrotoksisite açısından risk altındadır
 - ✓ Antiretroviral tedavi
 - ✓ Fırsatçı enfeksiyon tedavi ajanları (Asiklovir, TMP-SMX, Aminoglikozidler, Amfoterisin)
 - ✓ Hepatit virüs koenfeksiyonu tedavi ajanları
- ART ile tedavi edilen hastalar sıklıkla komorbid durumların tedavisi için de ek ilaç alırlar
- İlaç nefrotoksitesisi akut veya kronik böbrek hasarı ya da asit-baz, elektrolit bozuklukları ile ortaya çıkabilir

ART Renal Toksisitesi

Antiretroviral Class	Antiretroviral Therapy	Renal Effect	Clinical Recommendations
Protease inhibitors	Indinavir	Nephrolithiasis, crystalluria, dysuria, papillary necrosis, acute kidney injury, interstitial nephritis Ritonavir may increase toxicity of indinavir	Daily fluid intake of >2 l/day
	Atazanavir	Crystalluria, stones, interstitial nephritis	
	Ritonavir	Increases levels of TDF	
Reverse transcriptase inhibitors	Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)	Renal tubular damage: Proximal tubular dysfunction, Fanconi syndrome, nephrogenic diabetes insipidus, acute tubular necrosis, acute kidney injury	Patients taking TDF should be monitored for signs of tubular dysfunction (elevated serum creatinine, hypophosphatemia, low serum uric acid, acidosis, glycosuria, proteinuria)

- Bazı antiretroviral ajanlar (booster olarak kullanılan cobicistat ve dolutegravir), kreatininin tubuler sekresyonuna etki ederek böbrek fonksiyonunda gerçek bir düşüş olmaksızın serum kreatininde artışa neden olabilir

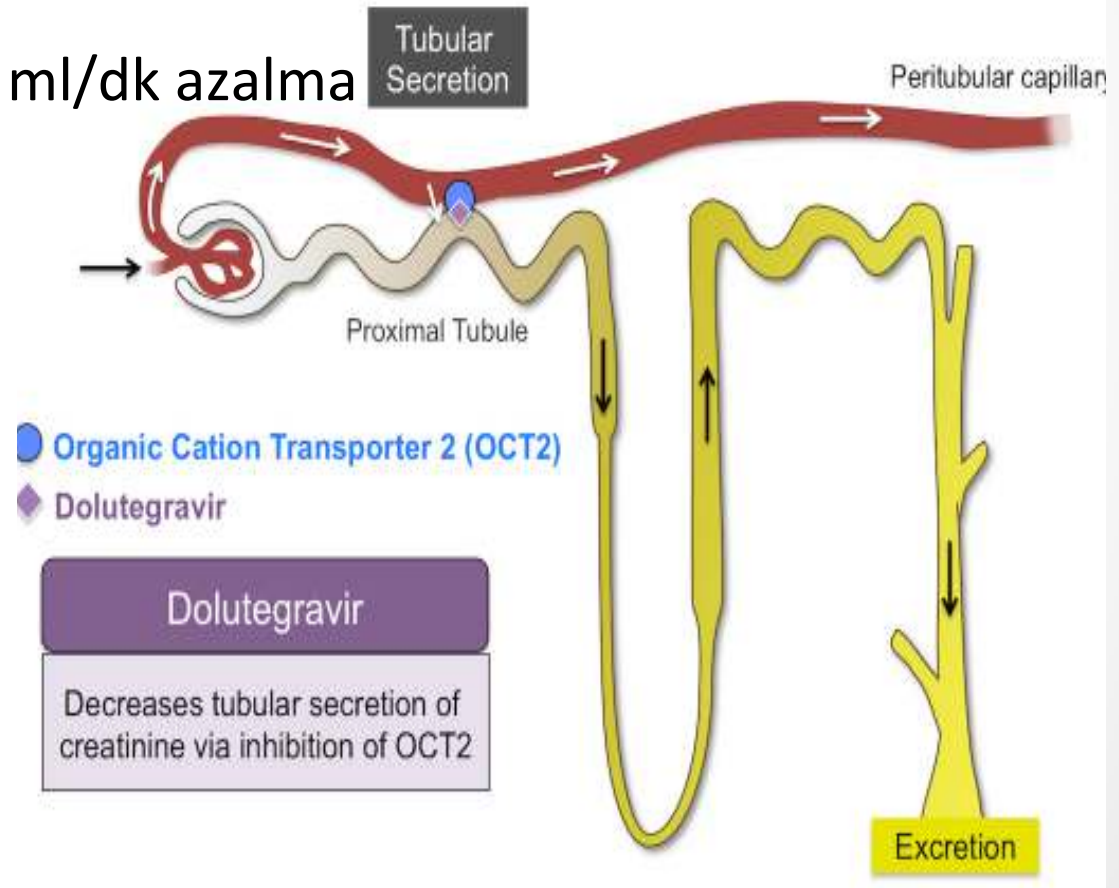
- eGFR'de %5-20 ml/dk azalma

Dolutegravir

Rilpivirine

Ritonavir

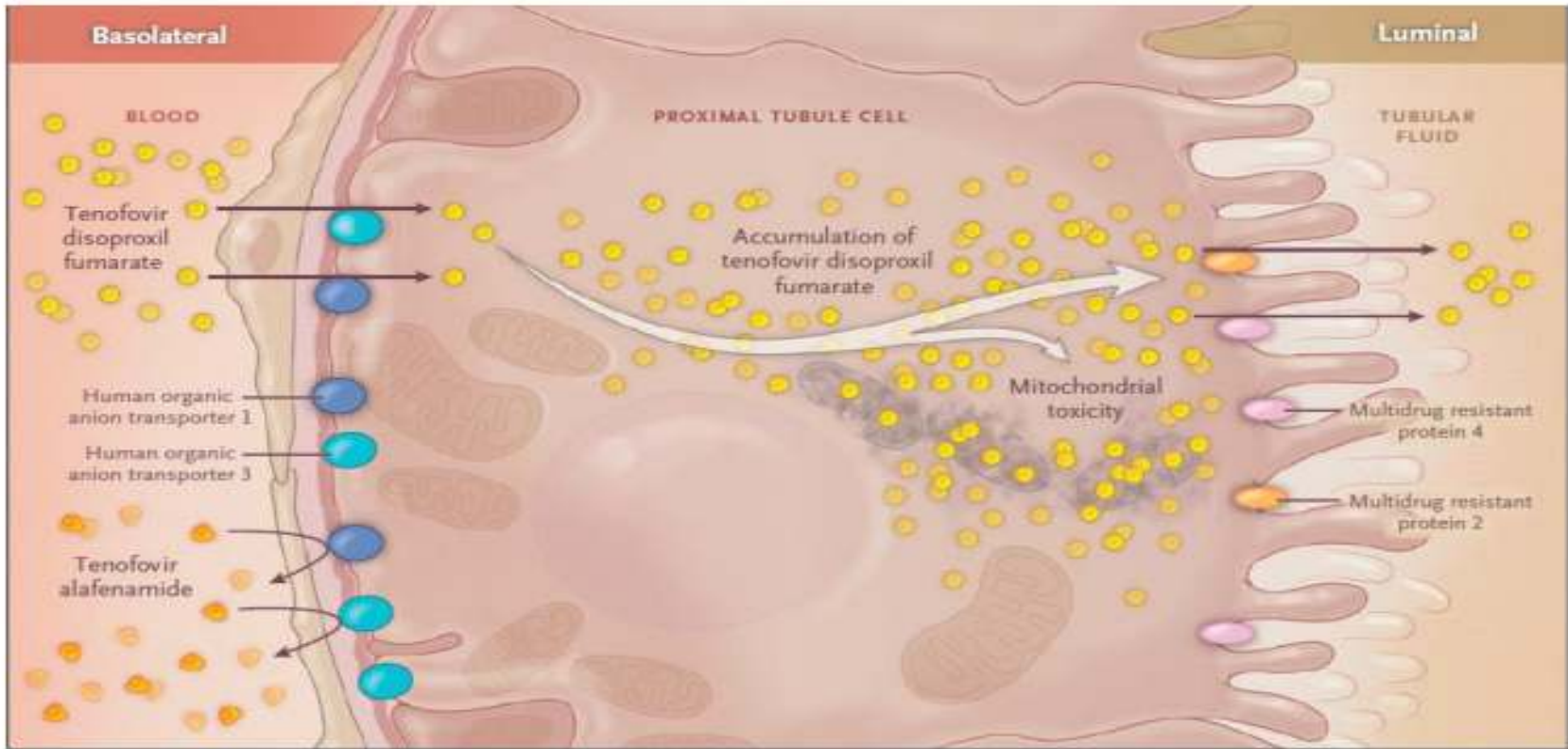
Cobicistat



TDF Nefrotoksitesitesi

- Proksimal tubullerde dilatasyon ve inklüzyon cisimcikleri ile hasara neden olur
- Önemli kümülatif nefrotoksisite potansiyeli
- Düşük derecede proteinüri ve ciddi fosfatüri sık
- Ciddi tübülopati, eGFR'de azalma, osteomalazi ve kemik kırıklarına yol açabilir
- TDF alan hastalar tubuler disfonksiyon açısından yakın takip edilmelidir
 - ✓ Serum kreatinin düzeyleri
 - ✓ Hipofosfatemi
 - ✓ Ürik asit
 - ✓ Glikozüri
 - ✓ Proteinüri

- TDF; tubulusta bazolateral membranda Human organik anyon transporter 1 ve 3 aracılığıyla → proksimal tubulusa
- Proksimal tubulusta birikerek → mitokondriyal toksisite
- Multidrug resistan protein 2 ve 4 ile → lümeneye sekrete olur
- Tenofovir alafenamid ise; HOAT1 ve 3'ü kullanmaz, nefrotoksitesi daha az, proksimal tubulusta birikim yapmıyor



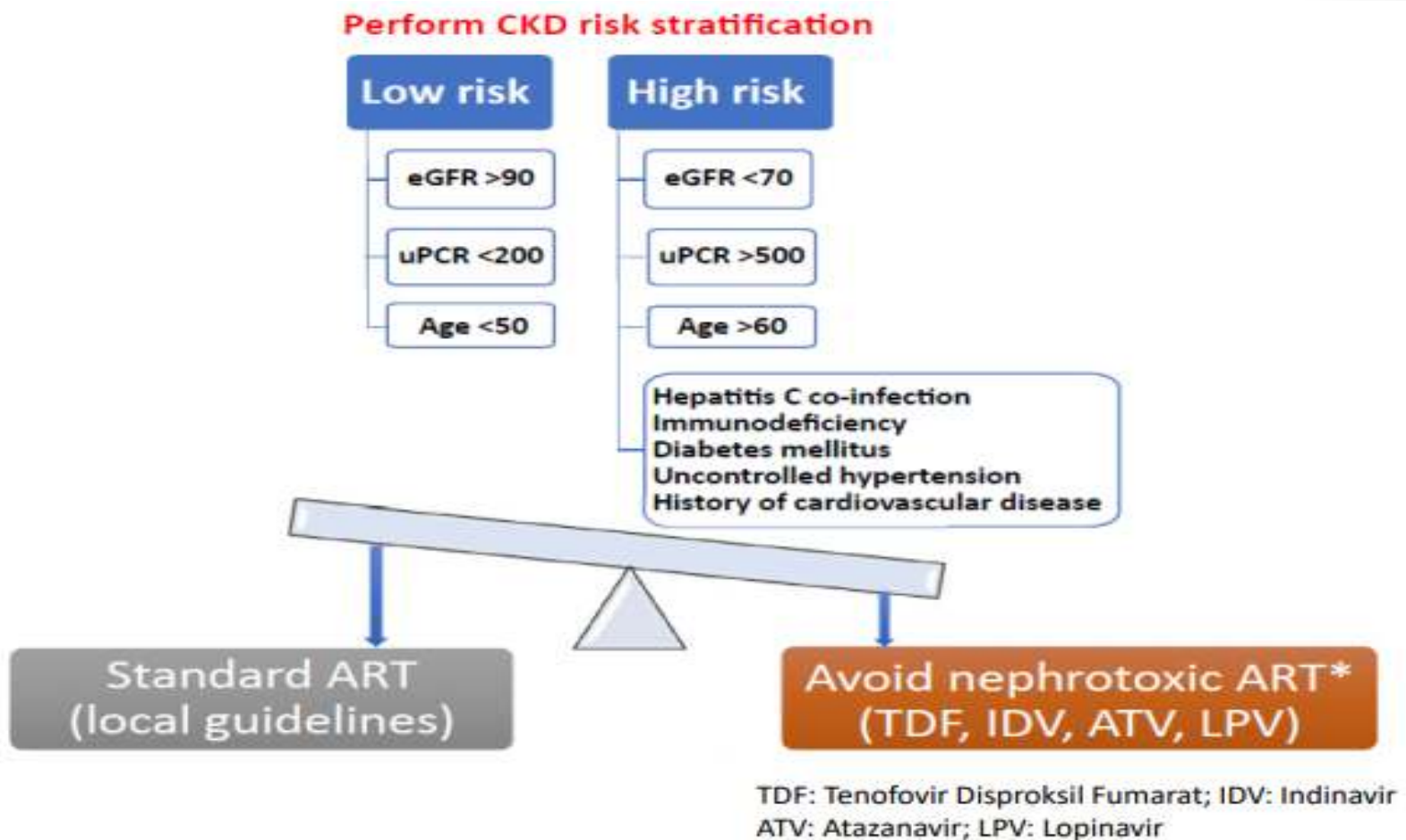
TDF Nefrotoksitesisi

TDF'nin

- Kesilmesi veya
- Tenofovir alafenamid'e (TAF) değiştirilmesi ile,
→ Renal fonksiyonlarda iyileşme meydana gelir

HIV Pozitif Bireylerde KBH Tanı ve Yönetimi

- Öncelikle risk değerlendirmesi yapılmalı



HIV Pozitif Bireylerde KBH Tanı ve Yönetimi

KBH taraması yapılmalı

- HIV tanısı anında
- ART başlangıcında ve modifikasyonunda

Kreatinin klirensi hesaplanmalı

- **CKD-EPI**

Proteinüri miktarı tayin edilmeli

- **İdrar albümin/kreatinin oranı** → glomeruler hasar
- **İdrar protein/kreatinin oranı** → glomeruler + tubuler hasar

HIV Pozitif Bireylerde KBH Tanı ve Yönetimi

- Tüm hastalarda böbrek hastalığı gelişimini izlemek için ;
 - ✓ eGFR yılda en az iki kez ,
 - ✓ İdrar tahlili / idrar protein atılımının yılda en az bir kez kantitatif değerlendirilmesi gerekmektedir
 - TDF + kobisistat ya da ritonavir alanlarda yılda iki kez,
 - ✓ İdrar glukoz ve serum fosfor düzeyleri bakılmalı

Glukozüri veya fosfatüri → tubuler hasar (TDF vb)

Fraksiyonel fosfat atılımına da bakılmalı
 - eGFR \geq % 25 azaldığında
- Protein atılımı $>$ 300 mg/gün olduğunda → NEFROLOJİ

Diagnosis of kidney disease

		eGFR ⁽¹⁾			
		> 60 mL/min	> 60 mL/min, but accelerated decline of eGFR*	> 30 - ≤ 60 mL/min	≤ 30 mL/min
Proteinuria (mg/mmol) ⁽²⁾	UA/C ⁽³⁾ < 3	Düzenli takip			KBH için risk faktörlerini ve ART dahil nefrotoksik ilaçları kontrol edin Gerekli olduğunda ilaçları kesilip, doz ayarlaması yapın Renal ultrason çekin Acilen nefroloğa sevk edin
	UA/C ⁽³⁾ 3-30	KBH için risk faktörlerini ve ART dahil nefrotoksik ilaçları kontrol edin. Gerekli olduğunda ilaçları kesin veya doz ayarlaması yapın. Renal ultrason yapın. Herhangi bir düzeyde proteinüriyle birlikte hematüri varsa nefroloğa sevk edin.			
	UA/C ⁽³⁾ > 30	Yeni KBH gelişimi veya eGFR'da progresif düşüş olursa nefroloğa sevk edin.			

* Defined as decrease in eGFR

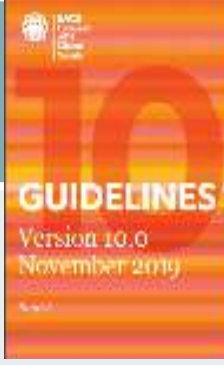
- ii. İdrar tahlili: Proteinüri/hematüri taramak için idrar daldırma çubuğu testi kullanın. Proteinüri ≥ 1+ ise glomeruler hastalık için idrarda albumin/kreatinin (UA/C) bakın veya hem glomeruler hem de tubuler hastalık için idrarda protein/kreatinin (UP/C) bakın. Proteinüri, >2-3 hafta ara ile ≥ 2 sefer doğrulanmışsa persistan kabul edilir.
- iii. KDIGO screening values for UA/C are: < 3, 3-30 and > 30 mg/mmol ve UP/C: < 15, 15-50, > 50 mg/mmol



1. ART

- **HIVAN veya HIV immün kompleks hastalığı kuvvetli şüphesinde hemen ART başlayın**
- İmmünsüpresif tedavinin immün kompleks hastalık gelişmesinde bir rolü olabilir
- **Renal biyopsi** (Histolojik tanıyı doğrulamak için) yapılması önerilir
- **TDF yerine non-tenofovir ilaç veya TAF ile değiştirmeyi değerlendir:**
 - ✓ UP/C 15-50 mg/mmol ise
 - ✓ eGFR > 60 mL/min, ancak 3 yıl veya daha uzun süre arka arkaya eGFR'de yılda 5ml/dk azalma veya başlangıç düzeyine göre eGFR'de teyit edilmiş %25 azalma varsa
 - ✓ Yüksek riskli komorbiditeler varsa (DM, HT gibi)
 - ✓ Vücut ağırlığı < 60 kg
 - ✓ Üçüncü ajan olarak PI/r kullanılıyorsa
- **TDF yerine non-tenofovir ilaç veya TAF ile değiştirin:**
 - ✓ eGFR ≤ 60 ml/dk
 - ✓ UP/C > 50 mg/mmol
 - ✓ Nefrotoksik ilaç kullanımı
 - ✓ TDF toksisite öyküsü (proksimal renal tübülopati)
- eGFR < 30 ml/dk olanlarda TAF kullanımına ait sınırlı veri ve uzun dönem sonuçları ?





İlerleyici Böbrek Hastalığının Önlenmesi	Yorum
2. ACE inh. veya ARB başlayın a. Hipertansiyon ve/veya b. Proteinüri	eGFR ve K+ düzeylerini, tedavi başlarken veya doz arttırırken yakından izleyin a. Hedef kan basıncı < 130/80 mmHg
3. Genel Önlemler a. Nefrotoksik ilaçlardan kaçının b. Yaşam tarzına ilişkin önlemler (sigara kullanımı, kilo, beslenme) c. Dislipidemi ve diyabeti tedavi edin d. Gerekli olduğunda doz ayarlaması yapın	KBH ve proteinüri KVH için bağımsız risk faktörleridir

ARV İlişkili Nefrotoksisite



Renal Anormallik	ARV	Yönetimi
Aşağıdakilerden herhangi birine eşlik eden proksimal tübülopati: <ol style="list-style-type: none">Proteinüri: dipstik ≥ 1, veya UP/C'de > 15 mg/mmol doğrulanmış artışeGFR de progresif düşüş ve eGFR ≤ 90 ml/dk olmasıFosfatüri: İdrarda artmış fosfat kaçışına sekonder doğrulanmış hipofosfatemiDiyabetik olmayanlarda glukozüri	TDF	Değerlendirme: <ul style="list-style-type: none">Proksimal renal tübülopati/renal Fanconi sendromu testleriRenal kemik hastalığı (hipofosfatemi renal kaynaklı ise): 25(OH) vitamin D, PTH, DXA ölçümü yapın TDF'yi non-tenofovir ilaçla veya TAF ile değiştir: <ul style="list-style-type: none">Tübüler proteinüri ve/veya glukozüriBaşka neden yokken eGFR'de ilerleyici azalmaBaşka neden yokken böbrek kaynaklı hipofosfatemiOsteopeni/osteoporoz ve idrarla artmış fosfat kaybı
Nefrolithiyazis: <ol style="list-style-type: none">KristalüriHematüriLökositüriLomber ağrıAkut böbrek yetersizliği	IDV ATV DRV	Değerlendirme: <ul style="list-style-type: none">Kristalüri/taş hastalığı için idrar analiziNefrolithiasisin diğer nedenlerini ekarte etİdrar yolları görüntülemesi (CT dahil) IDV/ATV'nin kesilmesi <ul style="list-style-type: none">Böbrek taşıTekrarlayan lomber ağrı 4/- hematüri

ARV İlişkili Nefrotoksisite



Renal Anormallik	ARV	Tedavi
İnterstisyel Nefrit: 1. eGFR’de ilerleyici azalma 2. Tübülar proteinüri/hematüri 3. Eozinofilüri (akut durumda) 4. Lökosit silendirleri	IDV ATV	Değerlendirme • Renal USG • Nefroloji konsültasyonu IDV/ATV’in kesilmesi • Başka neden yokken eGFR’de ilerleyici azalma
eGFR’de ilerleyici azalma (yukarıdakiler olmadan)	TDF PI/r	Tam değerlendirme • KBH için risk faktörleri • PRT, UA/C, UP/C • Üriner USG Potansiyel nefrotoksisitesi olan ARV’lerin kesilmesi • Başka neden yokken eGFR’de ilerleyici azalma

Proksimal Renal Tubulopati için Testler/Endikasyonları

Proksimal tübülopati test endikasyonları	Proksimal renal tübülopati testler	TDF'yi non-tenofovir ilaçla / TAF ile değiştir
<ul style="list-style-type: none">• eGFR'de ilerleyici azalma ve eGFR \leq 90 ml/dk (diğer nedenler olmadan)• Hipofosfatemisi ve/veya UP/C'de artış• Renal yetersizlik (eGFR \leq 60 ml/dk) stabil olsa bile• Tübüler proteinüri	<ul style="list-style-type: none">• Kan ve idrar fosfat ölçümü• Kan glukozu ve glukozüri• Serum bikarbonat ve idrar pH• Kan ve idrar ürik asit ölçümü• Serum ve idrar potasyum ölçümü	Başka neden olmadan proksimal renal tübülopatinin doğrulanması

Renal Replasman Tedavisi

- Hasta KBH dan son döneme ilerlediye; renal replasman tedavilerinden birini tercih etmeliyiz
 - ✓ Hemodiyaliz
 - ✓ Periton diyalizi
 - ✓ Böbrek transplantasyonu
- Hemodiyaliz ve periton diyalizi, HIV ile enfekte olmayan hastalarla benzer sağkalım süresine sahiptir

Renal Transplantasyon

En iyi sağkalım. Kimlere önerilir?

- HIV açısından iyi kontrol altında olan hastalara:

- ✓ ≥ 6 ay iyi HIV için ART alıyor olması

- ✓ Plazma HIV RNA < 50 kp/ml

- ✓ CD4+ hücre sayısı > 200 hücre/mm³

- Aktif fırsatçı enfeksiyon olmaması

- Hikayeleri olmayacak

- Progressif multifokal ensefelopati, Primer SSS lenfoması, pulmoner aspergillus, Viseral Kaposi sarkomu, Coccidiomycosis, kronik intestinal cryptosporidiosis

- Hepatit B veya C olanlarda hepatoloji değerlendirmesi

Outcomes of Kidney Transplantation in HIV-Infected Recipients

Table 1. Baseline Characteristics of Allograft Donors and of 150 HIV-Infected Kidney-Transplant Recipients and Post-Transplantation Characteristics.*

Characteristic	Value
Donor at baseline	
Age — yr	
Median	
Interquartile range	
Six-antigen-matched kidney — no. (%)	
Deceased — no. (%)	
Expanded criteria — no. (%)†	
High infectious risk — no. (%)	
Recipient at baseline	
Age — yr	
Median	
Interquartile range	
Male sex — no. (%)	
Race or ethnic group — no. (%)‡	
White	42/150 (28)
Black	103/150 (69)
Other	5/150 (3)

Amerika'da yapılmış bir çalışma

Transplant yapılan 150 HIV pozitif hasta değerlendirilmiş

İmmünyüpresif tedavi verilmiş

Outcomes of Kidney Transplantation in HIV-Infected Recipients

Table 2. Rates of Patient Survival and Graft Survival at 1 Year and 3 Years among HIV-Infected Kidney-Transplant Recipients (Study Patients) and Patients in the SRTR Database.*

Population	Patient Survival		Graft Survival	
	At 1 Year	At 3 Years	At 1 Year	At 3 Years
	<i>percent (95 percent confidence interval)</i>			
Study patients	94.6 (88.9–97.4)	88.2 (78.3–93.8)	90.4 (83.9–94.3)	73.7 (61.9–82.4)
SRTR patients				
Age ≥65 yr	91.8 (91.1–92.4)	79.5 (78.0–80.9)	88.3 (87.5–89.1)	74.4 (72.9–75.9)
Overall	96.2 (96.0–96.4)	90.6 (90.2–91.0)	92.5 (92.3–92.8)	82.8 (82.3–83.3)

* SRTR denotes Scientific Registry of Transplant Recipients.

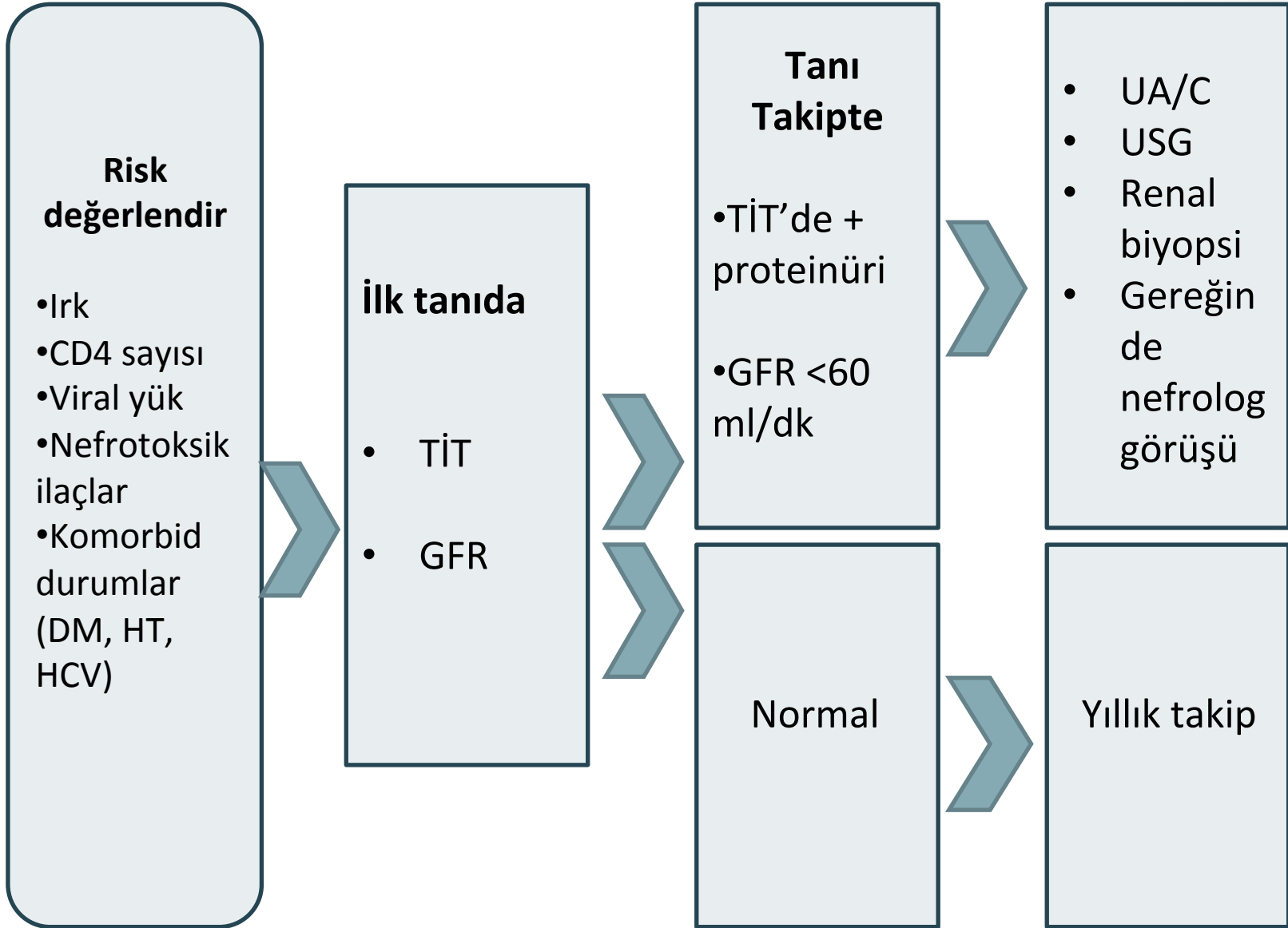
Renal Transplantasyon

- Klinik çalıřmalarda yüksek miktarda rejeksiyon bildirilmiřtir
- Henüz ideal immunsupresif tedavi bilinmiyor
- İmmunsupresif tedavinin HIV enfeksiyon seyrine olumsuz bir etkisi yoktur
- Bazı immünsupresif ajanlar, antiretroviral etkiler gösterebilir
- ART ile immunsupresif ilaçların etkileşimi olup olmadığı değerlendirilmelidir

Sonuç

- HIV ile enfekte bireylerde;
 - ✓ İlaç nefrotoksisitesi
 - ✓ HIV ilişkili nefropati (HIVAN)
 - ✓ HIV ilişkili immün kompleks böbrek hastalığı (HIVICK) durumlarına sekonder,

Akut ve kronik böbrek hastalığı riski artmıştır!



Tedavi

- ART başlanır
- ART alıyorsa toksisite değerlendirilir. (ilaç değişimi?)
- ACE inhibitörleri veya ARB (proteinürik ve/veya HT hastalarda) başlanır
- Nefrotoksik ilaçlardan sakınmak gerekir

TeŞEKKÜR EDERİM