



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY
DR. SADI KONUK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ



BÖBREK VE HIV

DR.SÜHEYLA APAYDIN
SB BAKIRKÖY DR.SADI KONUK EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ

HIV İLE İNFEKTE KİŞİLERDE BÖBREK HASTALIĞI

- Böbrek hastalığı en önemli komplikasyonlarından biri.
- 487 hastayı kapsayan çalışmada başlangıçta % 2 olan Kronik BH prevalansı 5 yılın sonunda % 6 ya yükseldiği gösterilmiş.

HIV ile İnfekte Olanlarda Görülen Böbrek Lezyonları

Doğrudan HIV a Bağlı Böbrek Hasarı

- HIVAN
- İmmün kompleks hastalıklar(HIVICK)
- Trombotik mikroanjiopati
- İmmünotaktoid glomerülopati
- Fibriller glomerülonefrit

HIV ile İnfekte Olanlarda Görülen Böbrek Lezyonları

İlaça Bağlı Böbrek Hasarı

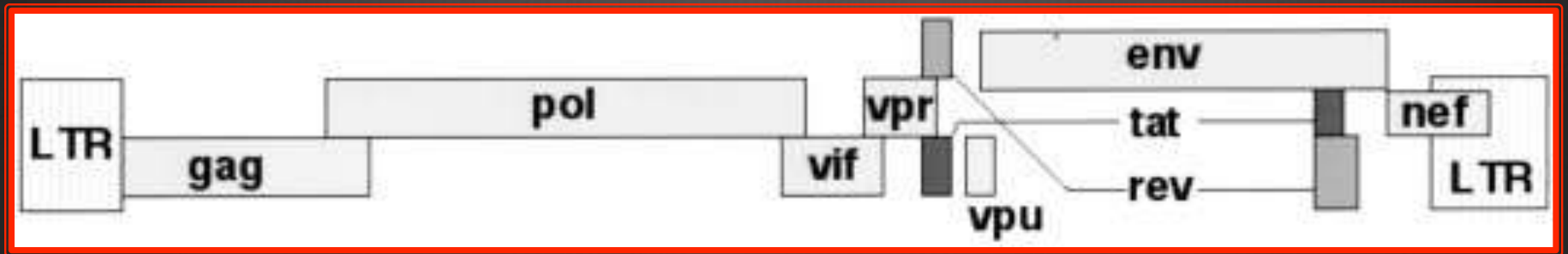
- Antiretroviral ilaçlara bağlı
- Antimikrobiyal ilaçlara bağlı
- Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlara bağlı
- Kontrast madde nefrotoksitesisi

HIV ile İnfekte Olanlarda Görülen Böbrek Lezyonları

HIV dan Bağımsız Diğer Böbrek Lezyonları

- Hepatit B veya C ko-enfeksiyonu
- Diabetik nefropati
- Hipertansif nefropati
- Fokal segmental glomerüloskleroz
- Amyloidoz
- Post-infeksiyöz glomerülonefrit

HIV-1 Genomu



15 protein kodlayan 9 gen

Viral Genler ve Böbrek Hasarındaki Rollerini

vpr

Podosit tarafından eksprese edilir ve fokal glomerüloskleroza (FGS) neden olur.

nef

Podosit tarafından eksprese edilir, podosit çoğalmasına ve farklılaşmasına neden olur. Ayrıca podositte eksprese olduğunda mezangiyal hücre çoğalmasına da neden olur.

env

gp160 ve g120 eksprese olduğunda mezangiyal hücre çoğalması ve apoptoza neden olur.

tat

Podosit tarafından eksprese edilir , diğer viral genlerle beraber fokal glomerüloskleroza (FGS) neden olur.

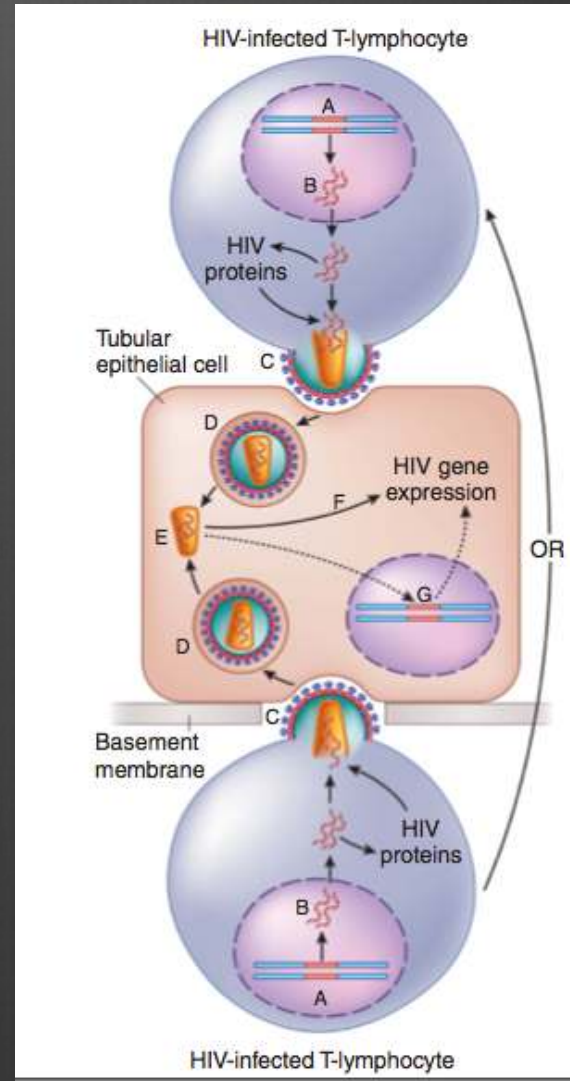
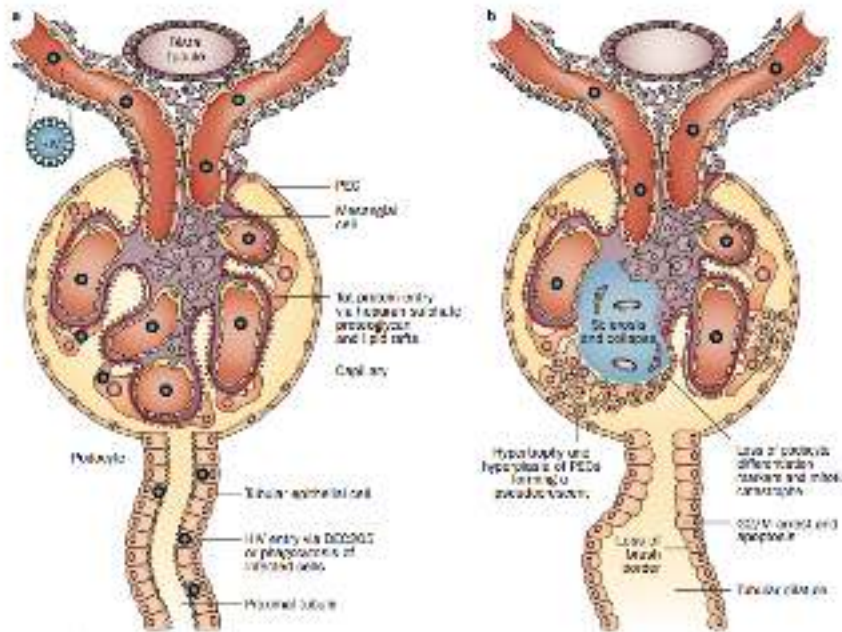
rev

Podosit tarafından eksprese edilir , diğer viral genlerle beraber fokal glomerüloskleroza (FGS) neden olur.

vif

Podosit tarafından eksprese edilir , diğer viral genlerle beraber fokal glomerüloskleroza (FGS) neden olur.

Patogeneze



Podosit

- Podosit normal olarak gelişim düzeyi tam olarak sonlanmış, proliferasyon olmaması bir hücredir.
- HIVAN kollapsing glomerulopatisi aşırı podosit başkalaşması ve proliferasyonu ile karakterizedir.
- Deneysel olarak nef geninin HIVAN da görülen değişikliklerin çoğundan sorumlu tutulmuştur.

PATOGENEZ

Transaktivator
of
transcription
(Tat)

Proinflamatuvar
sitokinler

Siklin
T1

Podosit
hasarı

Viral protein r
(Vpr)

Pro-
apoptotik
viral etki

ERK
aktivasyonu/
kaspaz aracılı
apoptoz

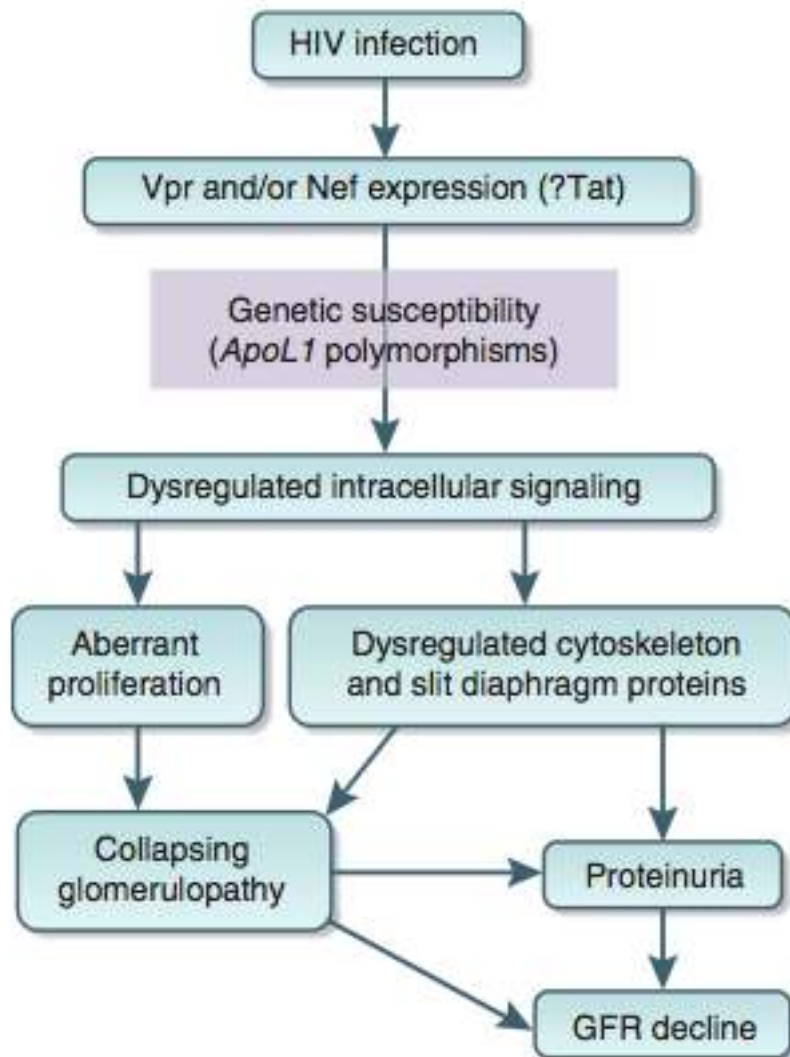
Tübüller
hasarı

Negatif
faktör
(Nef)

Podositin yeniden
yapılanması

MAP
kinaz
1.2
Stat3
yolağı

Podosit
hasarı



RAS ve HIV

- ❁ Renin ve HIV proteaz aynı fonksiyonu paylaşıyor,
- ❁ Renin Anjiotensinojeni anjiotensin I dönüştürür.
- ❁ HIV proteaz HIV gag poliprotein üzerinden HIV replikasyonunun sağlıyor.
- ❁ HIV replaksyonun bloke eden cART ler RAS de baskılar.
- ❁ HIV gen ekspresyonu (Vpr) ATII bağılı podosit zedelenmesini arttırıyor.

HIVAN: HIV ASSOCIATED NEPHROPATHY

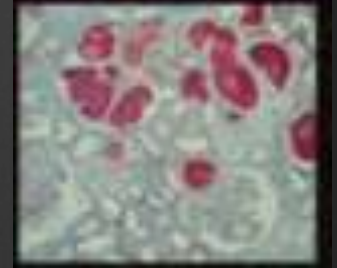
Glomerüler

Kollapsing FSGS



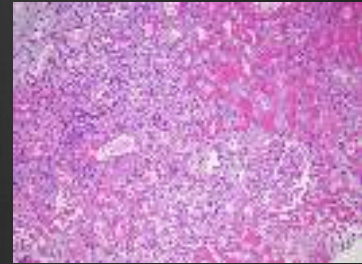
Tübüler

Mikrokistik dilatasyon



İnterstisyel

**İnterstisyel nefrit
(%20-25)**



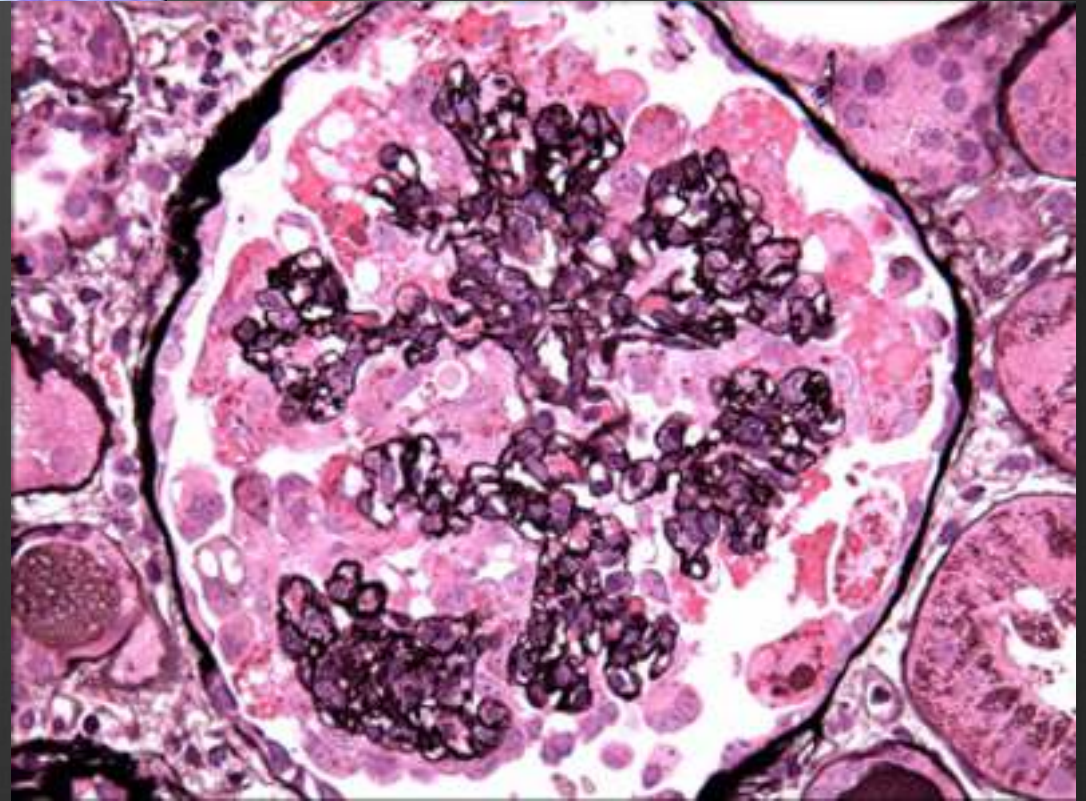
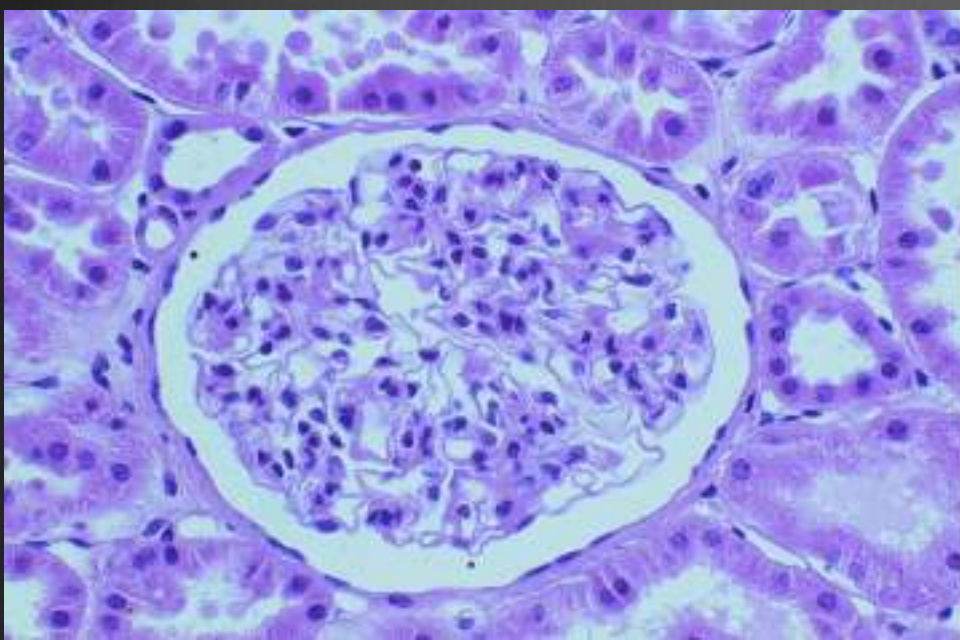
Sellüler

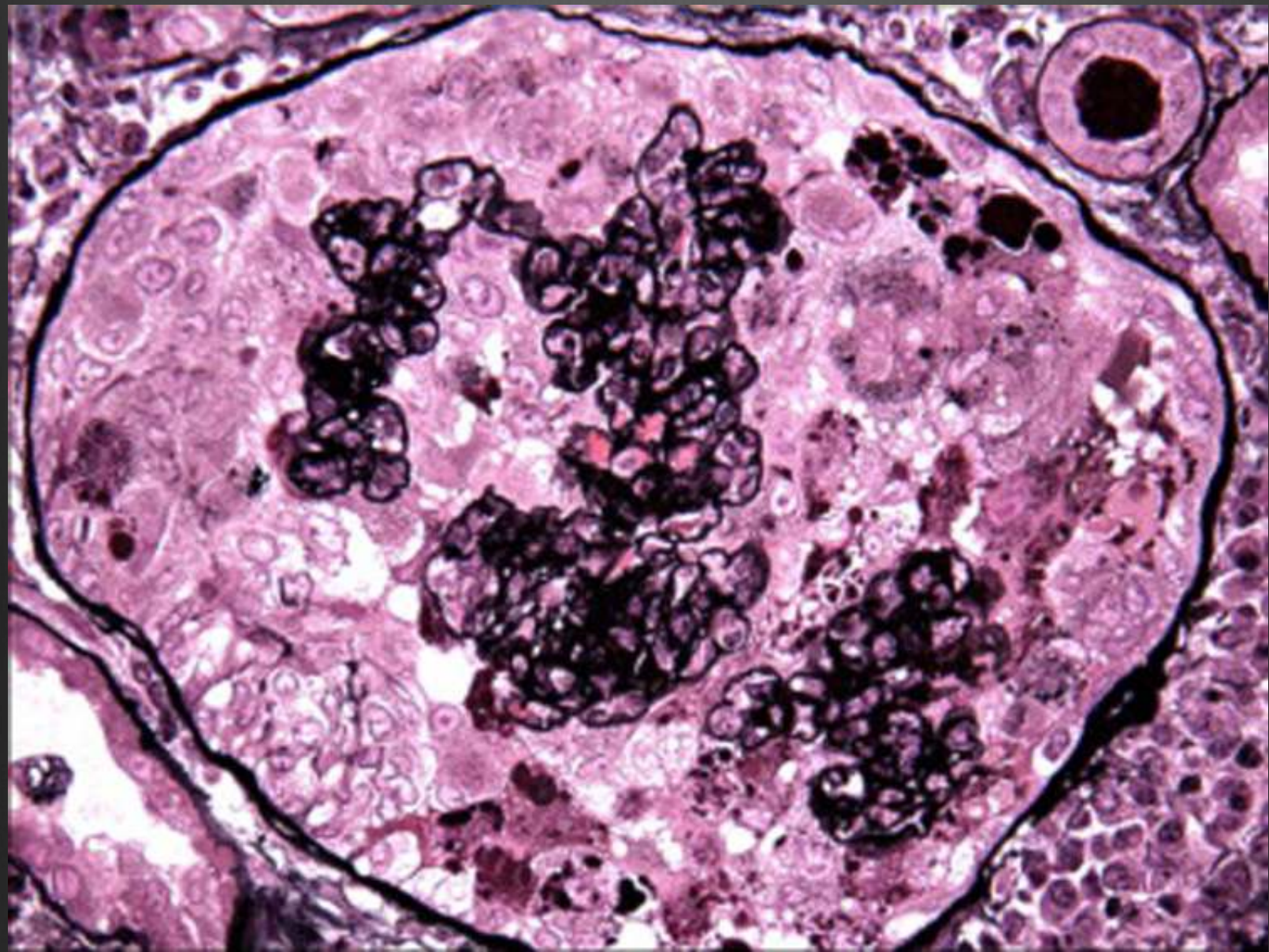
**Tübülo-retiklüler
inklüzyon cisimcikleri
(İnterferon footprints)**

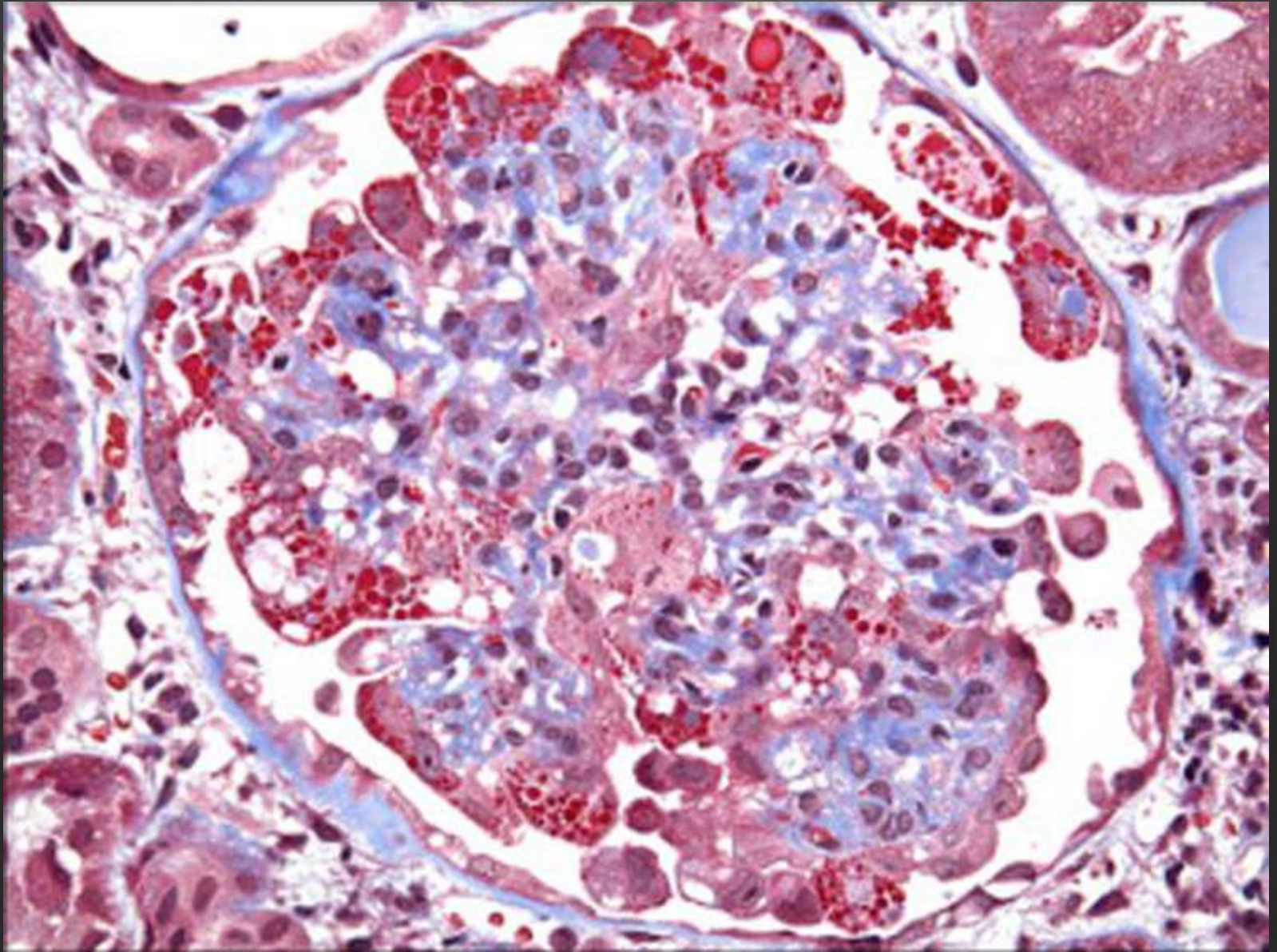


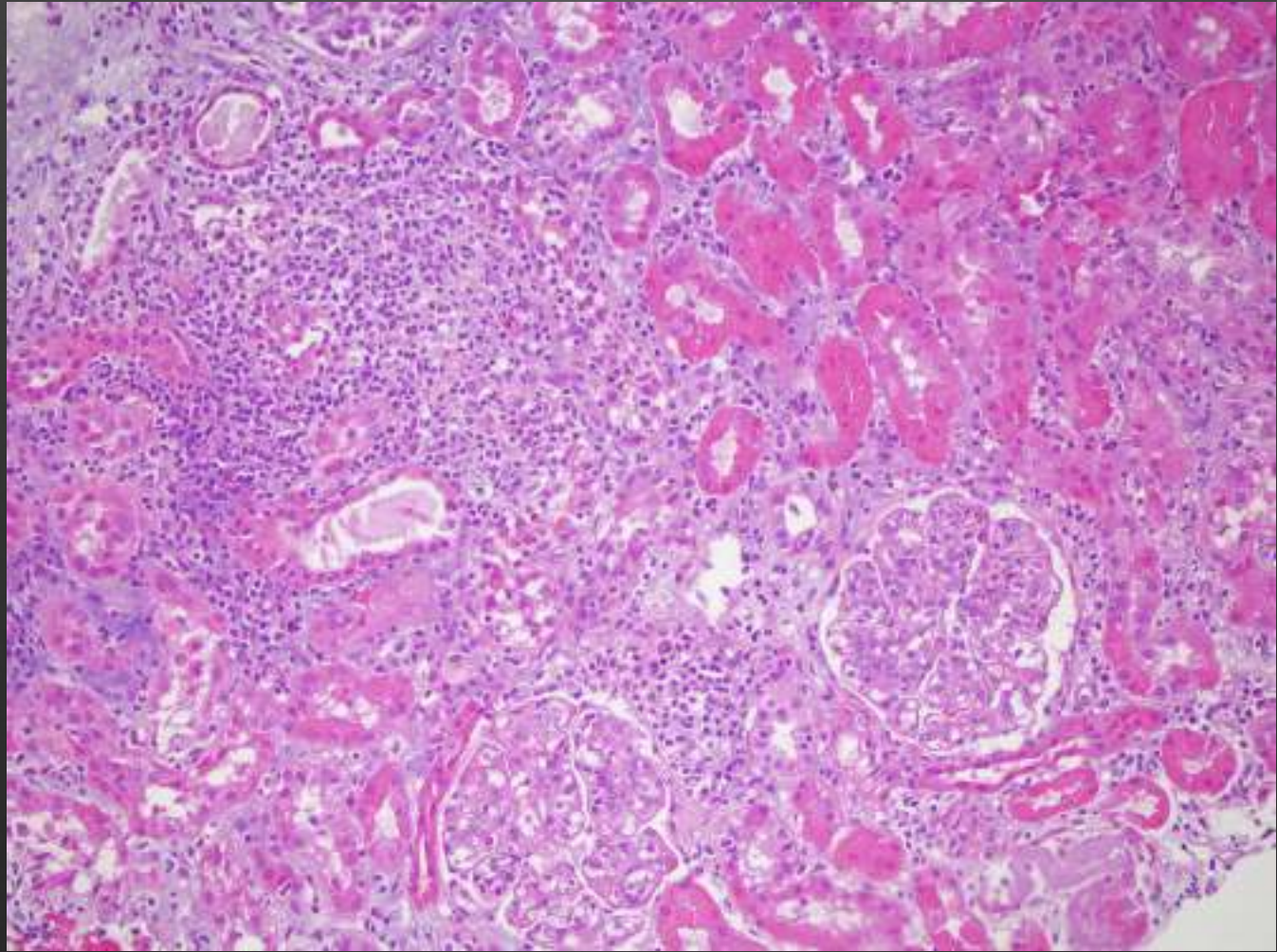
HIVAN

- ❁ Böbrek hücrelerinin doğrudan HIV ile infeksiyonu
- ❁ Hızlı böbrek fonksiyon bozukluğu
- ❁ İlerlemiş yüksek viral yüklü, düşük CD4 l  hastalarda daha sık
- ❁ Batı Afrika ve Haiti (göçmen) daha sık
- ❁ Ciddi proteinüri (nefrotik sendrom)









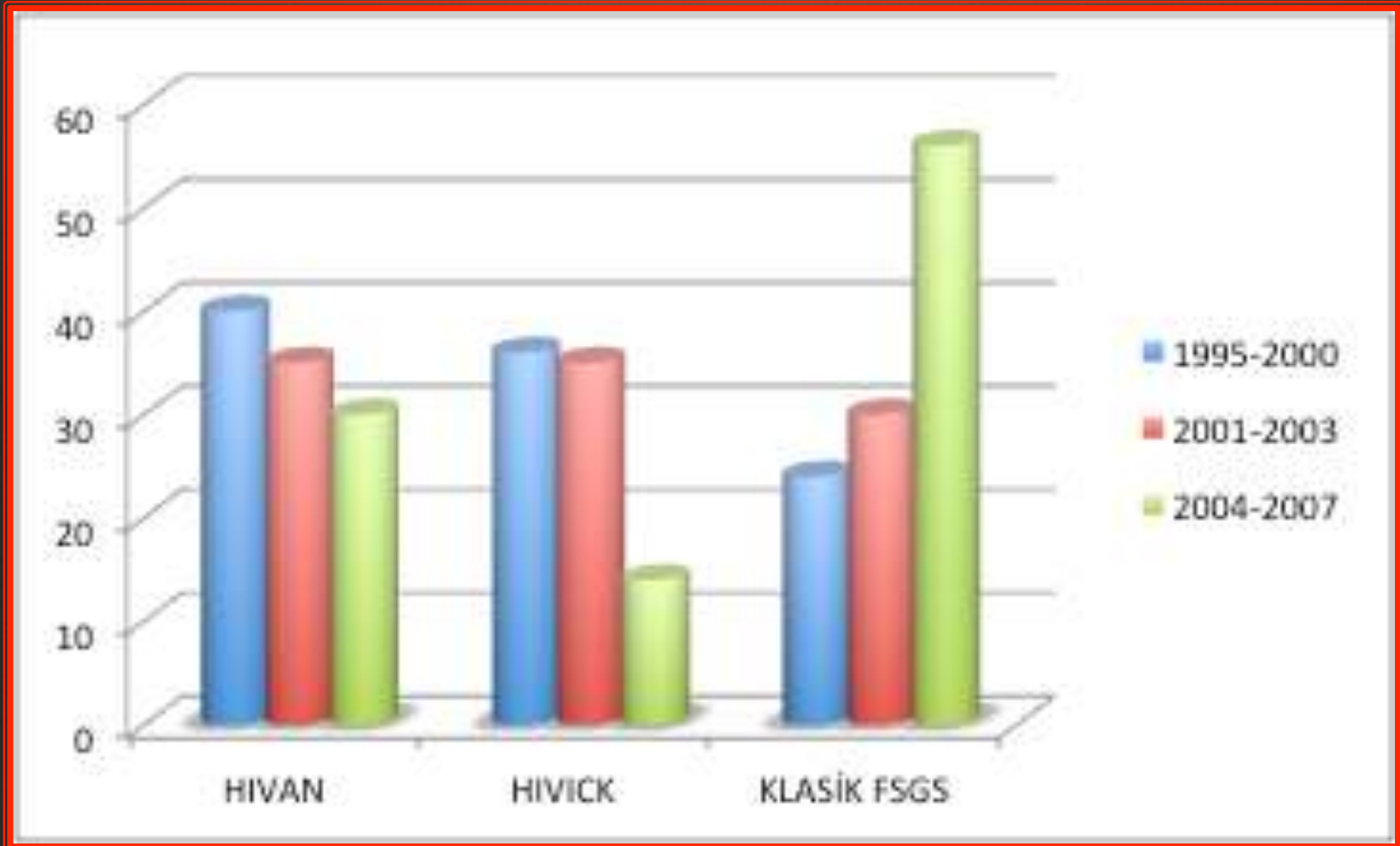
HIVICK

- HIV li hastalarda (genellikle) daha az tanınan glomerül hastalıkları
- B lenfositlerin aktivasyonu ve immün kompleks oluşumuna bağlı olabilir.
- Glomerüllerde viral antijenler saptanabilir ve HIV antijenlerine karşı reaktif olan ve immün kompleks oluşturan antikolar gösterilebilir (IgA-p24 antijeni, IgG-p24 ve IgG-gp120 gibi....)

HIV a bağı olmayan glomerül hastalıkları

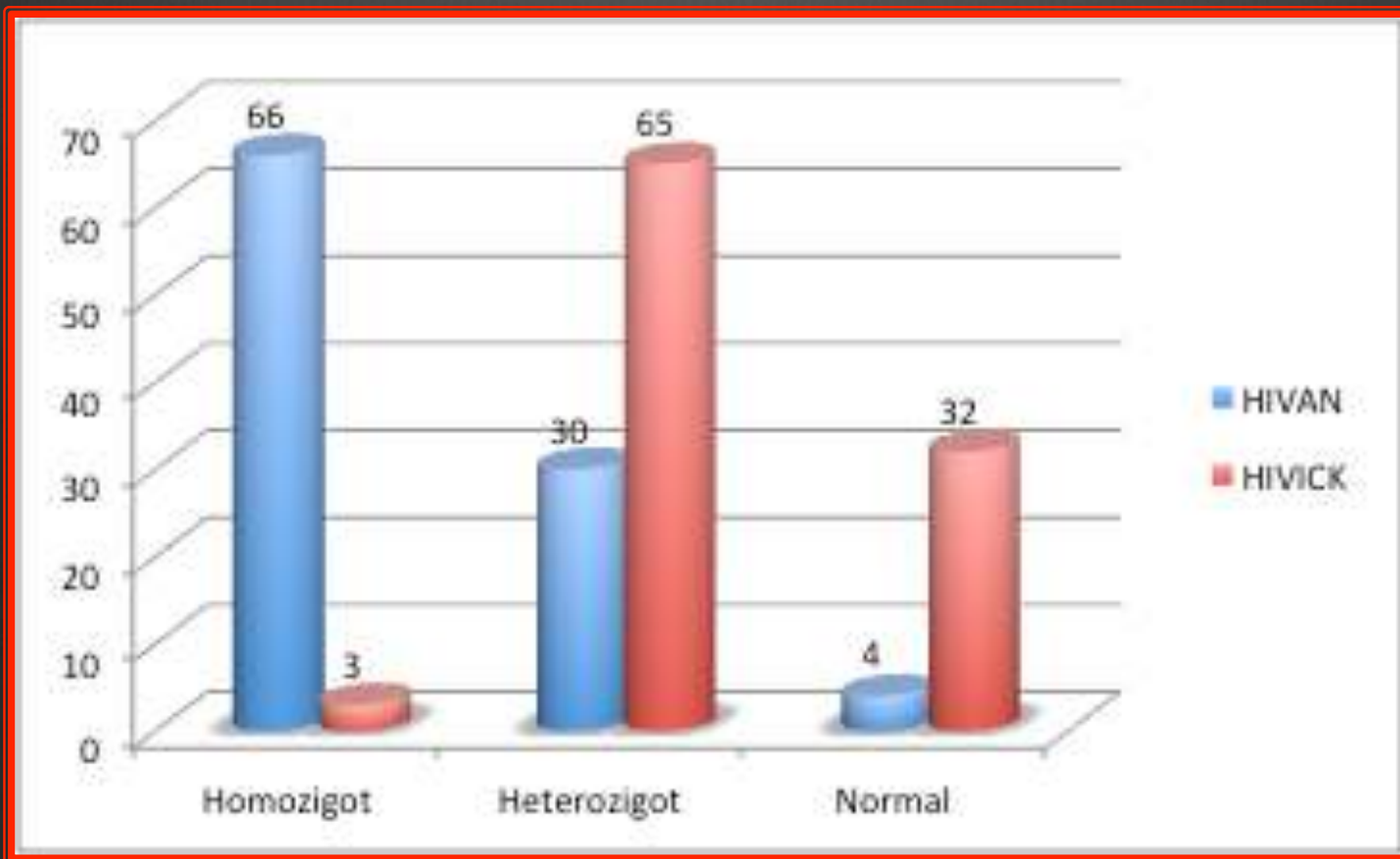
- **Hepatit C ye Sekonder MPGN**
 - HIV li hastalarda % 25-30 eşlik eden HCV enfeksiyon
 - HCV li hastalarda ise % 5-10 eşlik eden HIV enfeksiyonu
 - HIVICK olarak sınıflanmaz
- **Diabetik Nefropati**
 - Hepatit C
 - HAART
- **FSGS –Non spesifik**

Zamana ve HAART Bağlı Böbrek Lezyonlarının Değişimi



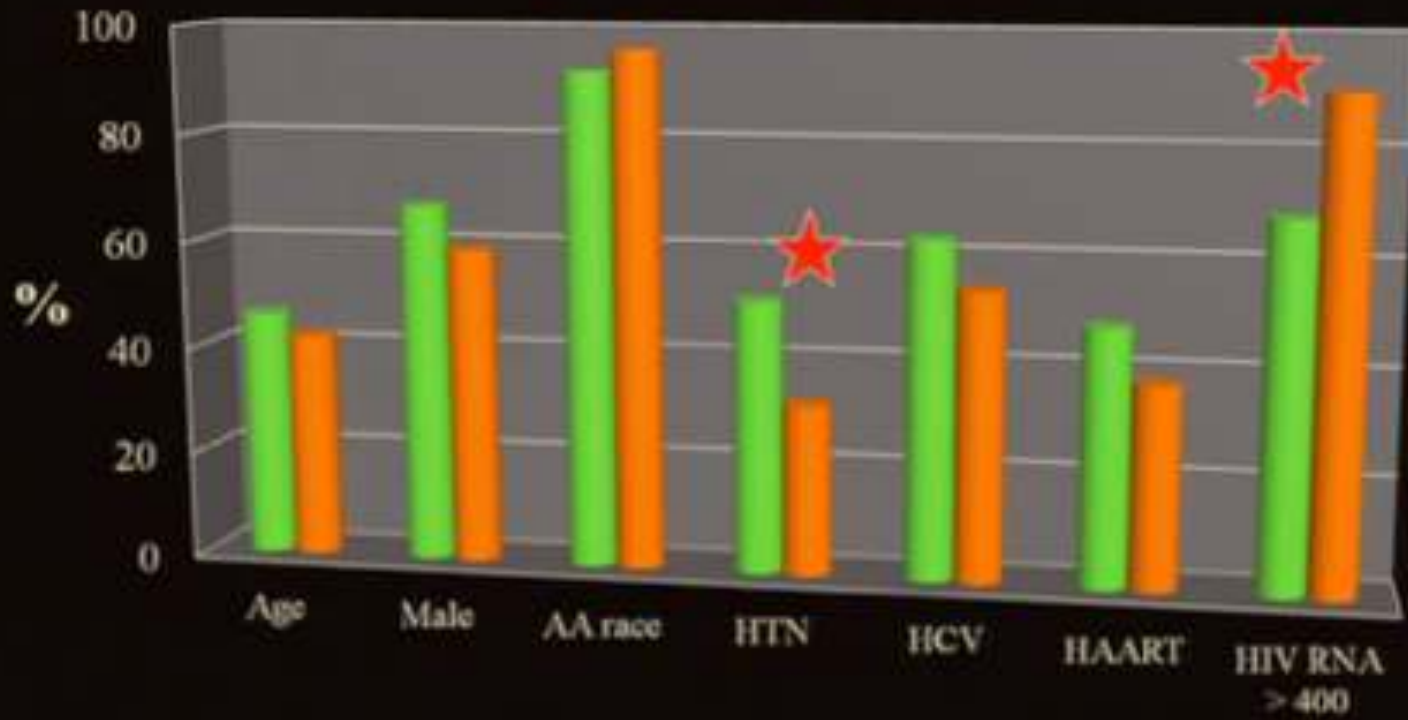
APOL 1 Geni

Characteristic	FSGS (n=35)	Immune-Complex GN (n=31)	Diabetic Nephropathy (n=14)	P Value
No. of APOL1 risk alleles				<0.001
0 allele	3 (8)	10 (32)	7 (50)	
1 allele	10 (29)	20 (64)	4 (29)	
2 alleles	22 (63)	1 (3)	3 (21)	



HIVICK vs HIVAN *(U.S. Data)*

■ HIVICK ■ HIVAN



HIVAN VE HIVICK RİSK FAKTÖRLERİ

Table 3. Risk factors for HIVICK or HIVAN versus matched controls

Risk Factor, <i>n</i> (%)	HIVICK Patients and Matched Controls		HIVAN Patients and Matched Controls	
	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Black race	4.8 (2.0 to 11.5)	2.3 (0.9 to 6.8)	10.0 (2.3 to 42.9)	10.3 (1.3 to 79.5)✘
Injection drug use	2.0 (1.2 to 3.4)	—	1.2 (0.6 to 2.4)	—
HIV RNA >400 copies/ml	3.2 (1.7 to 5.9)	2.5 (1.2 to 5.2)	17.2 (4.0 to 74.3)	11.7 (2.6 to 52.7)✘
CD4+cell count <200 cells/mm ³	1.9 (1.1 to 3.4)	1.9 (0.95 to 3.7)	3.6 (1.7 to 7.5) ✘	—
Hepatitis C antibody positive	2.1 (1.2 to 3.7)	1.8 (0.95 to 3.4)	1.2 (0.7 to 2.3)	—
Hepatitis B surface antigen positive	0.7 (0.2 to 2.1)	—	0.3 (0.04 to 2.4)	—
Diabetes	2.5 (1.2 to 5.1)	2.8 (1.1 to 6.8)	2.0 (0.7 to 5.8)	—
Hypertension	2.8 (1.7 to 4.8)	2.3 (1.2 to 4.5)	2.3 (1.1 to 4.6)	—
cART	0.5 (0.3 to 0.9)	—	0.2 (0.1 to 0.4)	0.4 (0.14 to 1.1)

Patogenez Farkı

HIVAN

- Doğrudan viral enfeksiyonun etkisi
- Etkilenen hücrede viral genom yazılımı
- İK oluşumu yok
- Kompleman aktifleşmez
- Çoğu hastada hastalık aktif –viral yük fazladır
- APOL1 homozigot

HIVICK

- Virüs Ag. Karşı Ab: İK oluşumu
- Böbrek dokusunda enfeksiyon yok
- Kompleman aktivasyonu yok.
- Aktif viremili hastalardır
- APOL1 geni heterozigot veya yok

HIVAN**HIVICK****Sistemik Hastalık**

Ağırlık kaybı,
kas kitlesi azalması,
tekrarlayan fırsatçı enfeksiyonlar

Glomerül lezyonuna bağlı belirtiler

İdrar tahlili

Fakir sediment

Hematüri,
lökositüri,
silendirüri

(Glomerülonefrite özel)

Proteinüri

Erken dönemde non-nefrotik

Geç dönemde nefrotik

Düşük dereceli proteinüriden nefrotik düzeye kadar

Kan biyokimyası

Üre, kreatinin artışı

Glomerülonefrite bağlı (Nefritik veya Nefrotik Sendrom Kliniği)

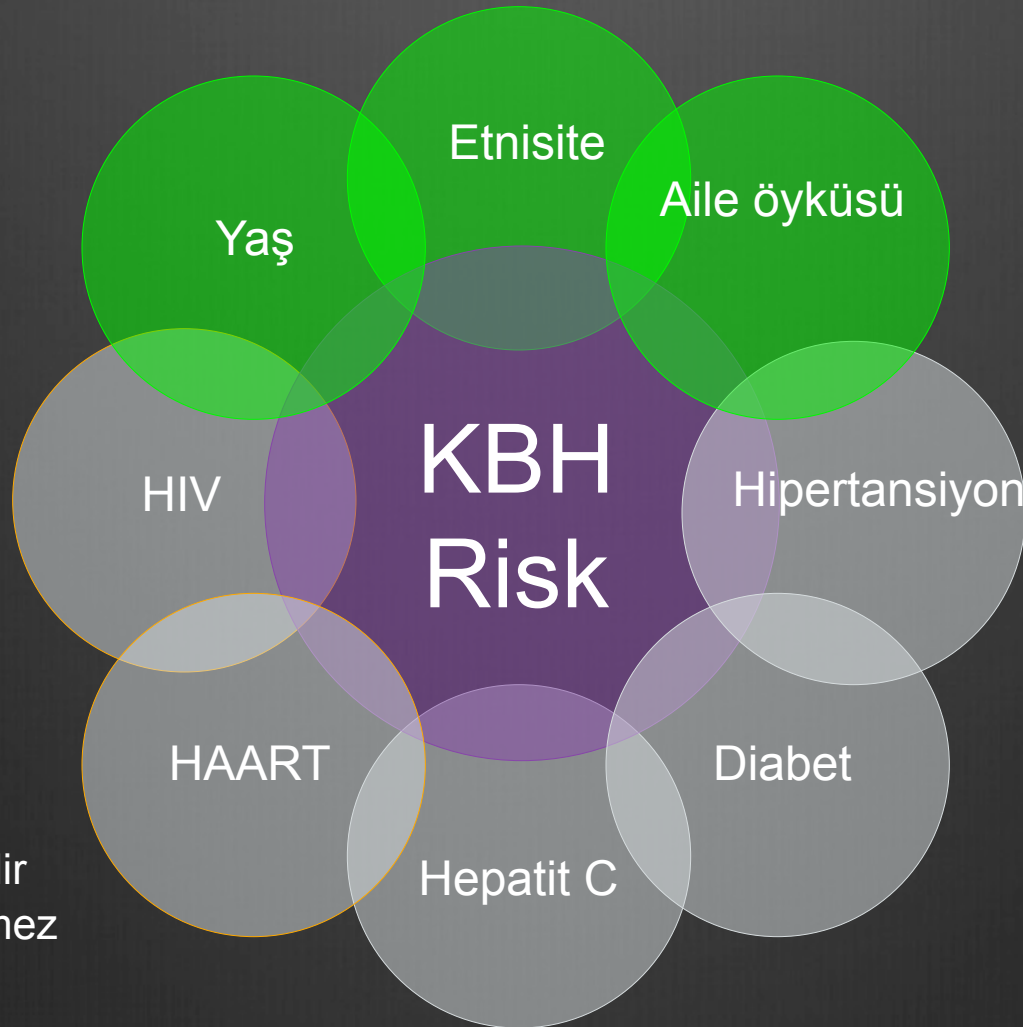
Serolojik inceleme

ANA, ANCA, Anti SMA, RF, Anti-

BÖBREK BİYOPSİSİ

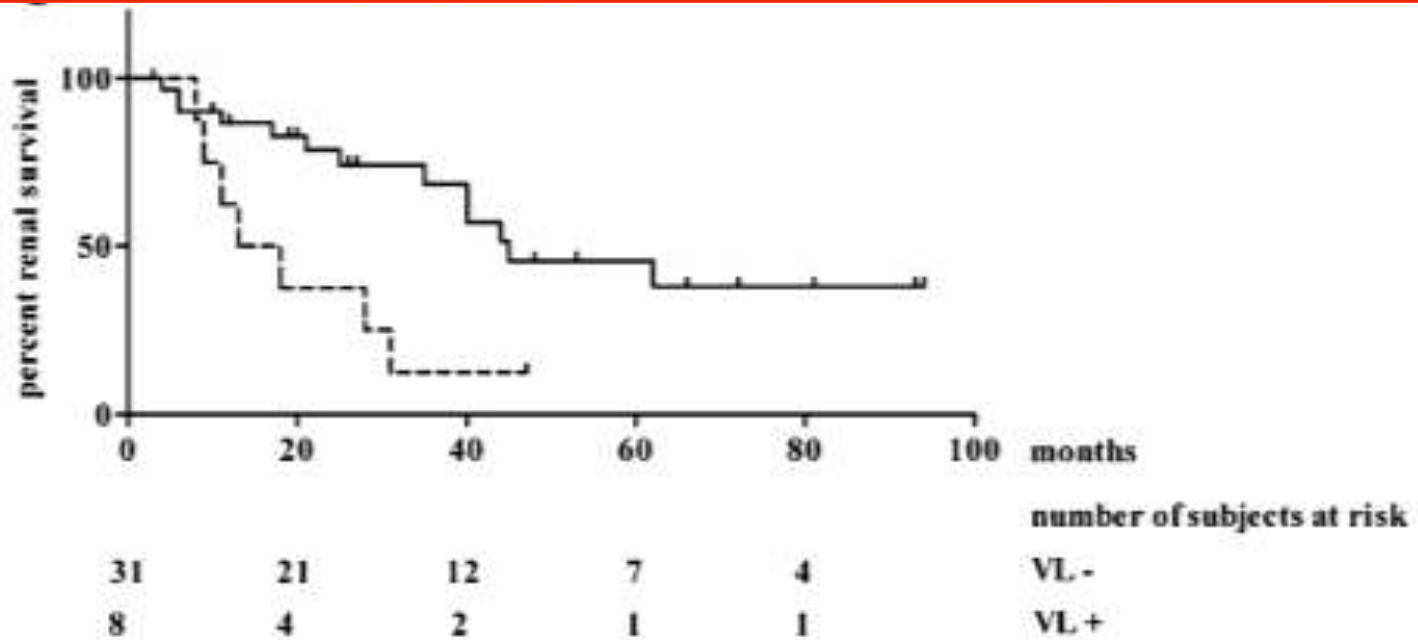
- Proteinüri veya hematürinin eşlik ettiği açıklanamayan akut böbrek hasarı
- Yeni başlamış nefrotik düzeyde proteinüri
- Açıklanamayan hematüri, eritrosit slendirlerinin veya böbrek fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği
- Hızlı ilerleyen nefrit
- Trombotik mikroanjiopati bulguları
- Nedeni açıklanamayan veya beklenmedik şekilde hızlı ilerleyen kronik böbrek hastalığı

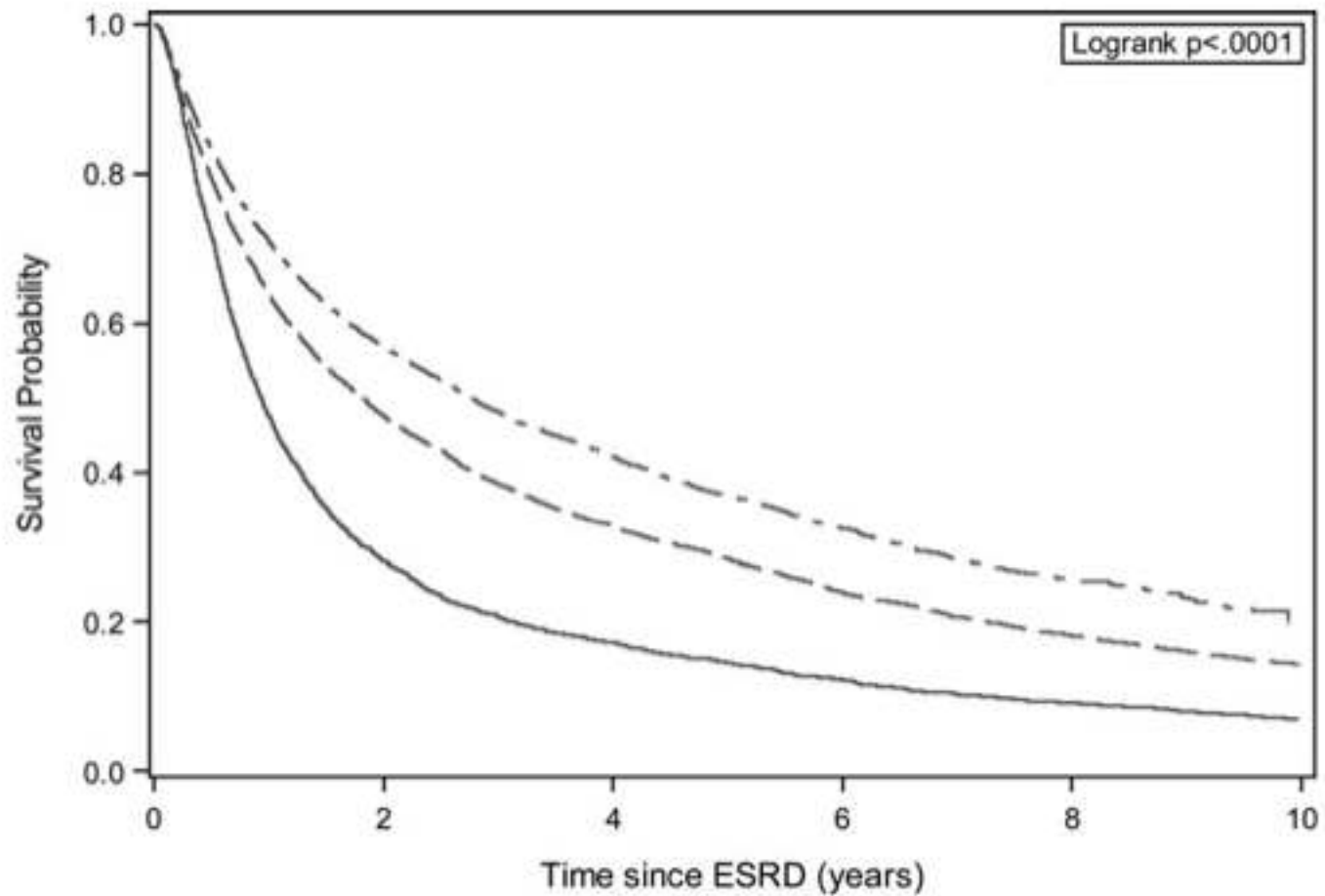
HIV Pozitif Kişilerde KBH İçin Risk Faktörleri



- = Değişirilebilir
- = Değişirilemez

VİRAL YÜK





Era ——— Pre-HAART — — — Early HAART — - - Modern HAART

No. at risk	0	2	4	6	8	10
Pre-HAART	2371	665	409	291	216	164
Early HAART	4721	2244	1544	1131	859	674
Modern HAART	7627	3629	1976	950	335	0

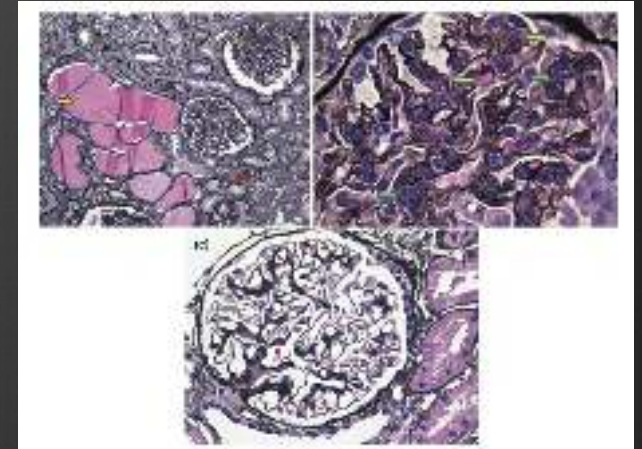
HIVAN de Steroid Tedavisi

- SDBY gidiŖi yavaŖlatabilir
- Primer mekanizma etkili olabilir:
 - *NF-kb azaltır*
 - *İnterstisyel infiltrasyonu azaltır.*
 - *Podositopatiyi dŖzelttiđine dair bir kanıt yok.*
- **İnfeksiyon riski artabilir**
- **Akut interstisyel nefritli hastalarda yararlıdır.**

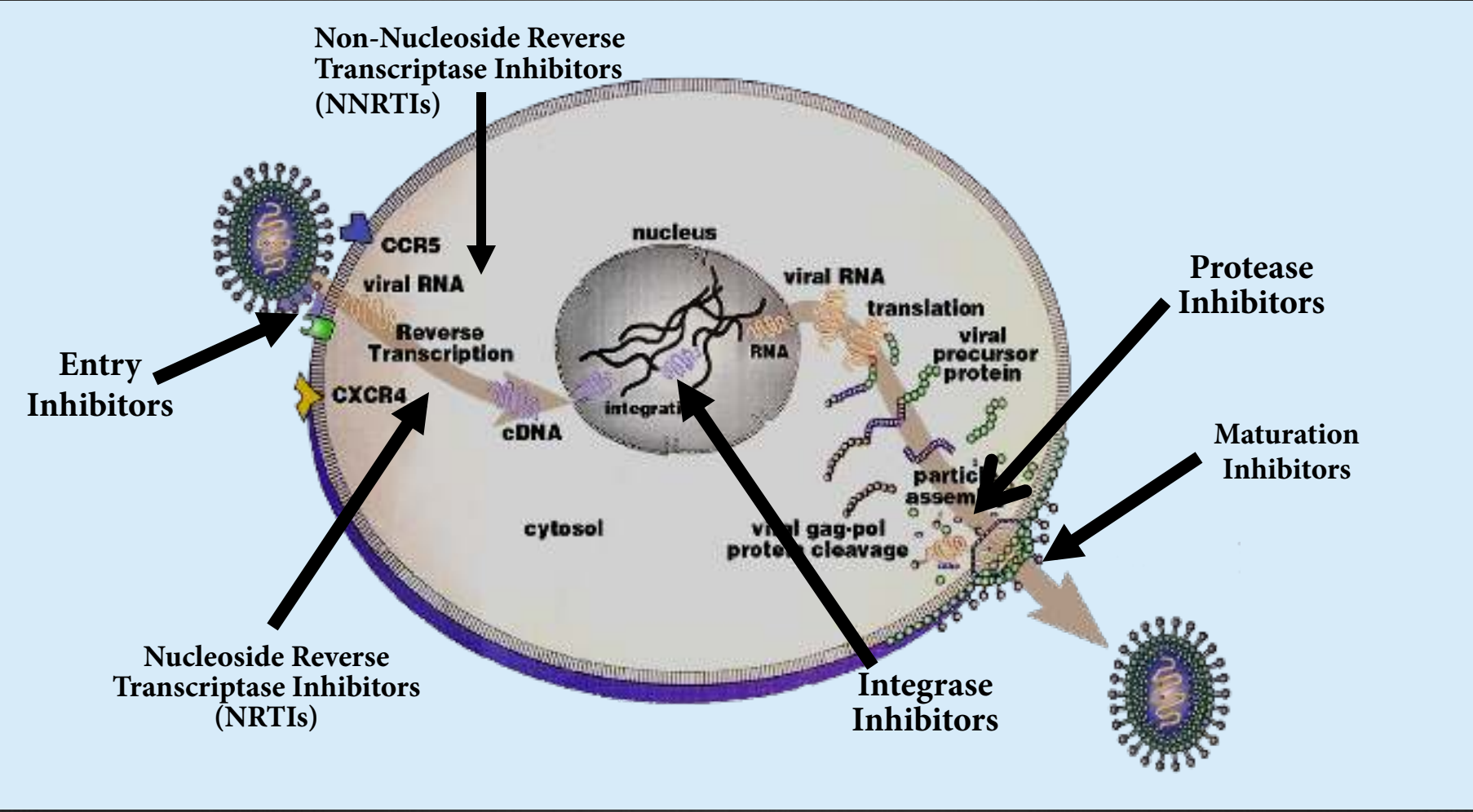
HAART nin Prognoza Etkisi

• HAART tedavisinin böbrek hastalığının gidişini olumlu etkilemediği genel olarak kabul edilirdi .

- 20 HIV (1 HIVAN, 2 MCD,9 HIVICK, 8 KTIN)
- 3 Tedavisiz (iyileşme yok)
- 16 hastada **proteinüri azalmış.**
- 12 hastada **eGFR artmış.**



HIV INHIBİSYONUN HEDEFLERİ



HAART-Bağlı Nefrotoksisite

Table 2 | Renal effects of highly active anti-retroviral therapies

Class	Drug	Renal abnormality
Nucleoside reverse transcriptase inhibitors	Abacavir	AIN (case report) Fanconi syndrome (case report)
	Didanosine	Fanconi syndrome AKI Lactic acidosis Nephrogenic diabetes insipidus (case reports)
	Lamivudine	Renal tubular acidosis Hypophosphataemia (case report)
	Stavudine	Renal tubular acidosis Hypophosphataemia (case report)
	Zidovudine	None reported
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors	Nevirapine	None reported
	Delavirdine	None reported
	Efavirenz	Nephrolithiasis
Nucleotide reverse transcriptase inhibitors	Tenofovir	Proximal tubular dysfunction with Fanconi syndrome Nephrogenic diabetes insipidus AKI CKD

HAART-Bağlı Nefrotoksisite

Protease inhibitors	Amprenavir	None reported
	Atazanavir	AIN (case report)
	Darunavir	None reported
	Fosamprenavir	None reported
	Indinavir	AKI (AIN) CKD (AIN) Nephrolithiasis Intratubular drug precipitation Papillary necrosis Hypertension Renal atrophy
	Lopinavir	None reported
	Nelfinavir	Nephrolithiasis (case report)
	Ritonavir	AKI
	Saquinavir	AKI in association with Ritonavir
	Tipranavir	None reported
Fusion or entry inhibitors	Enfuvirtide	Membranoproliferative glomerulonephritis (case report)
	Maraviroc	None reported
Integrase inhibitor	Raltegravir	None reported

HAART Bağlı Nefropati

Proteaz İnhibitörleri

- İndinavir/Atazanavir



Kristalüri/AKI/Nefrolitiazis

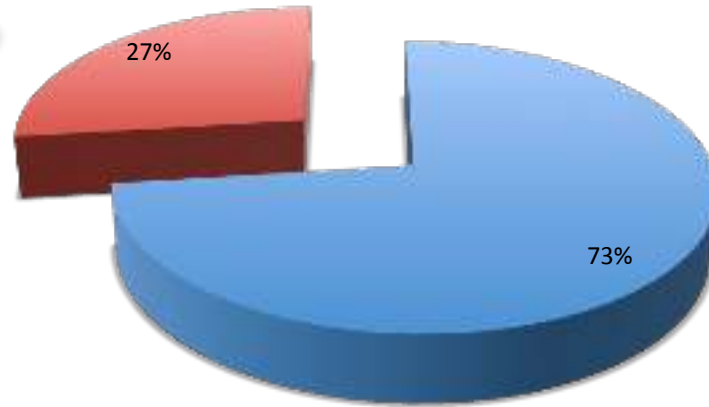
Diğer PI daha az görülür.

(Siprofloksasin-Asiklovir-Sulfadiazin)

- Allerjik İnterstisyel Nefrit.

% 51 AIN

Indinavir
Atazanavir
Abacavir
HIV
IRIS



■ Glomerül H. ■ Tübulointerstisyel

% 49 ATN

Tenofovir
Cidofovir
Amfoterisin B
Vancomisin

NRTI ya bağlı Nefrotoksisite

Nükleozid RTI

Zidovudin
Didanosin
Lamuvudine
Abacavir
Entecavir
Emtricitabine

Nükleotid RTI

Tenofovir
Adefovir
Cidofovir

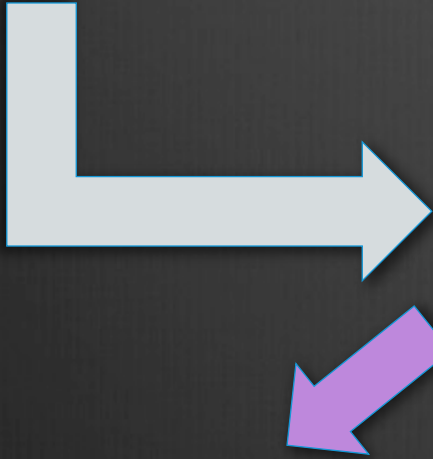
*DNA polimeraz
inhibisyonu*

Mitokondriyal Solunumun
Engellenmesi

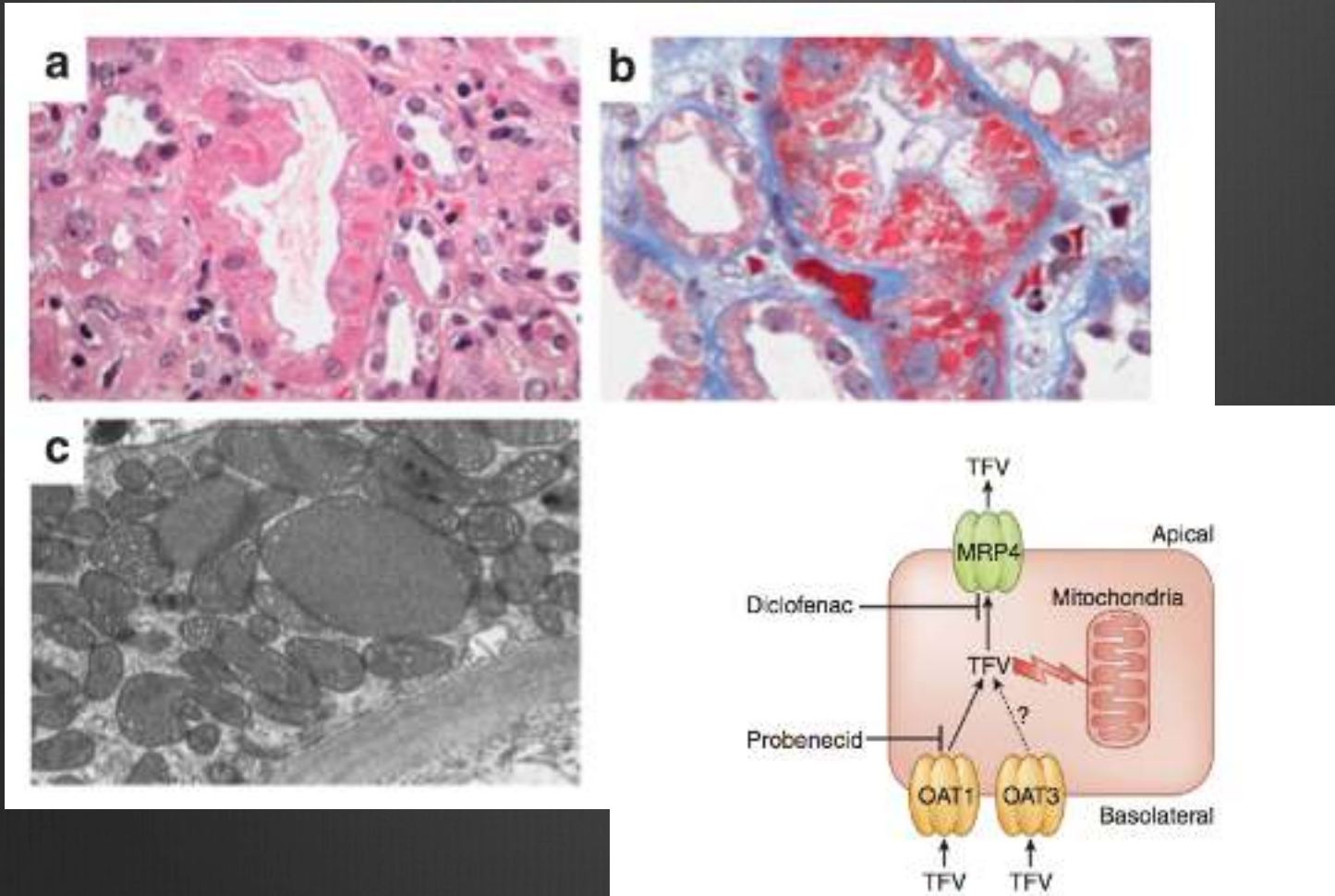
Laktik asidoz Tip B

Fanconi Sendromu

AKI (ATN)

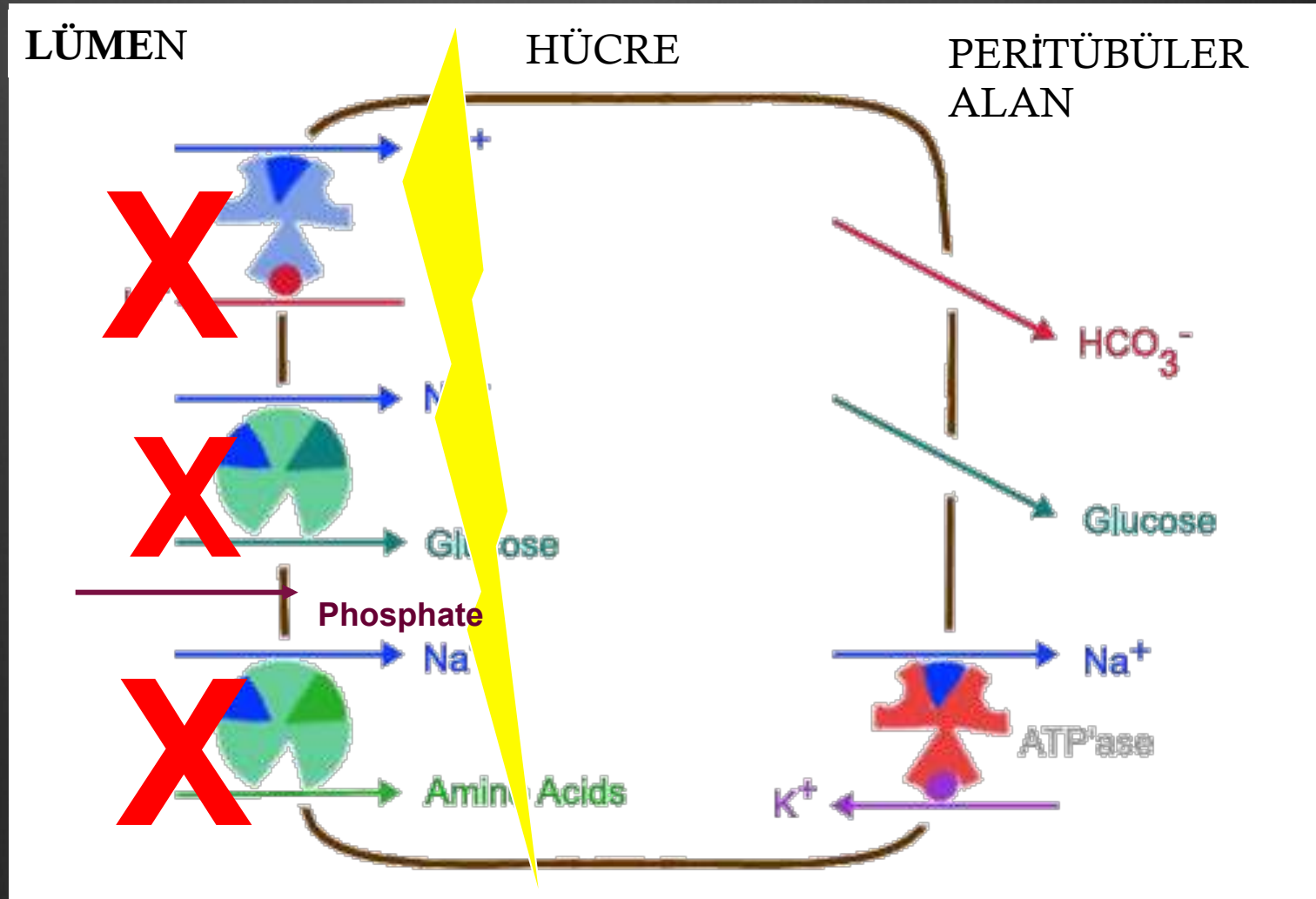


Tenofovir nefrotoksitesisi



Hastaların % 0.7-10 unda akut böbrek hasarı (AKI) -% 22 -81 inde subklinik tübüler hasar yapar.

Fanconi Sendromu

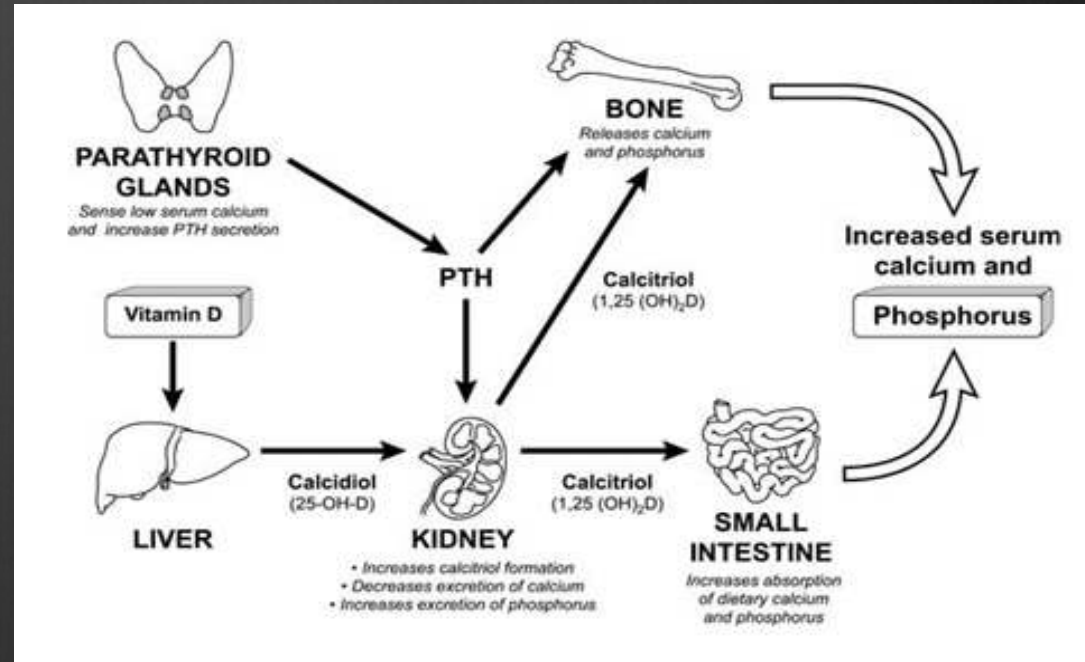


Glukoz
Fosfat
Amino Asitler
Bikarbonat
Sodyum



Tenofovir Nefrotoksitesinde Klinik

- Fanconi Sendromu-Akut
- Kronik tübüler disfonksiyon
 - Kronik fosfat kaybı → hipofosfatemi
 - BMD azalma (*osteopeni, osteoporoz*)

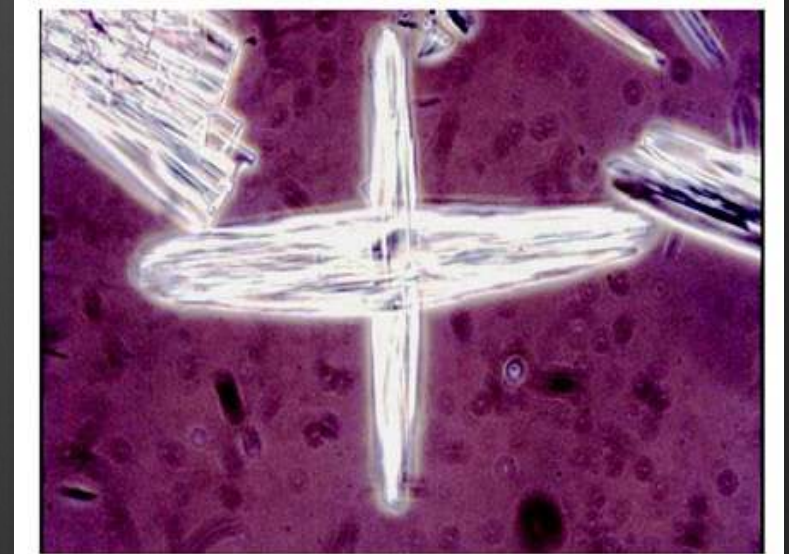


	HIVAN	HAART Nefropatisi
Sistemik Hastalık	Ağırlık kaybı, kas kitlesi azalması, tekrarlayan fırsatçı enfeksiyonlar	Osteomalazi, cilt döküntüsü, lipodistrofi diyare, laktik asidoz, nöropati, hepatotoksisite
Mekanizma	Viral proteinler	Nefrotoksisite Tubulopati Alerjik İnterstisyel nefrit
CD4 sayısı	<200/ μL	>200/ μL
Viral Yük	>400/ μL	<400/ μL
İdrar tahlili	Fakir sediment	Glukozüri, Hematüri, Lökositüri Kristalüri (İğne veya çomak benzeri)
Proteinüri	Erken dönemde non-nefrotik Geç dönemde nefrotik	<300 mg/gün
Kan biyokimyası	Üre, kreatinin artışı	Hipofosfatemisi, üre ve kreatinin artışı, ürik asit düşüklüğü,

	HIVAN	HAART Nefropatisi
APOL-1 geni	Homozigot	Değişken
Böbrek Fonksiyonu	Hızlı böbrek fonksiyon kaybı	Böbrek fonksiyonlarında yavaş kronik bozulma
Ultrasonografi	Boyutları normal veya artmış;kortikal ekojenitesi artmış	Boyutları normal ve küçük, ekojenite ise normal veya artmış olabilir.
Böbrek histolojisi	Glomerüller Kollapsing FSGS Tübüler mikrokistik dilatasyon İnterstisyel nefrit Tübülo-retiküler inklüzyon cisimcikleri (İnterferon footprints)	Akut interstisyel nefrit Akut böbrek hasarı (ATN) Tüp epitellerinde basıklaşma, fırçamsı kenar kaybı, tüp epitellerinde dökülme, İnterstisyel alanda mononükleer hücre infiltrasyonu

Üriner Sistem Taşları

- ❁ İlaçlar böbrek tüp lümenlerinde iyi çözülmeyen kristaller oluşturur
- ❁ Kristaller taş oluşumuna kolaylık sağlayabilir.
- ❁ Obstrüksiyon gelişebilir.
- ❁ Akut kolik ağrı, hematüri
- ❁ Düşük GFR ve hipovolemi tetikleyebilir.
- ❁ Indinavir
- ❁ Atazanavir



INDINAVIR

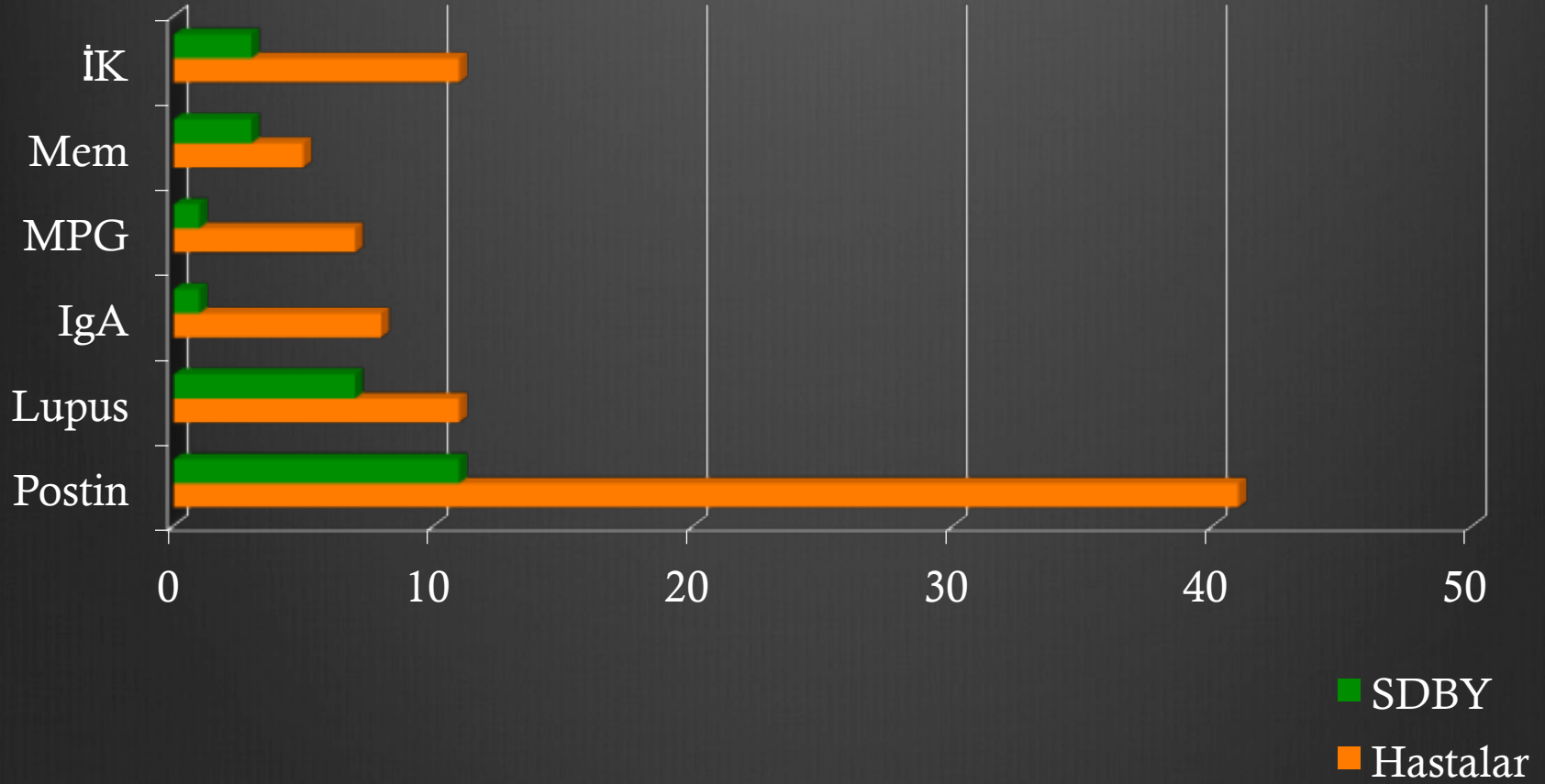
HIV 'de Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)

- ❁ ABD verilerine göre HIV li poölasyonda KBH prevalansı 100 de 1.2 iken normal toplumda 0.6/100
- ❁ Evre 4 KBH 3 kat daha yüksek
- ❁ Evre 5 KBH (SDBY) ise 5 kat daha yüksek
- ❁ Yaşla artıyor, ancak HIV li hastaalrda KBH sıklığı gençlerde daha yüksek.
- ❁ Nefrotoksisite önemli bir böbrek hasarı nedeni olarak görülüyor.

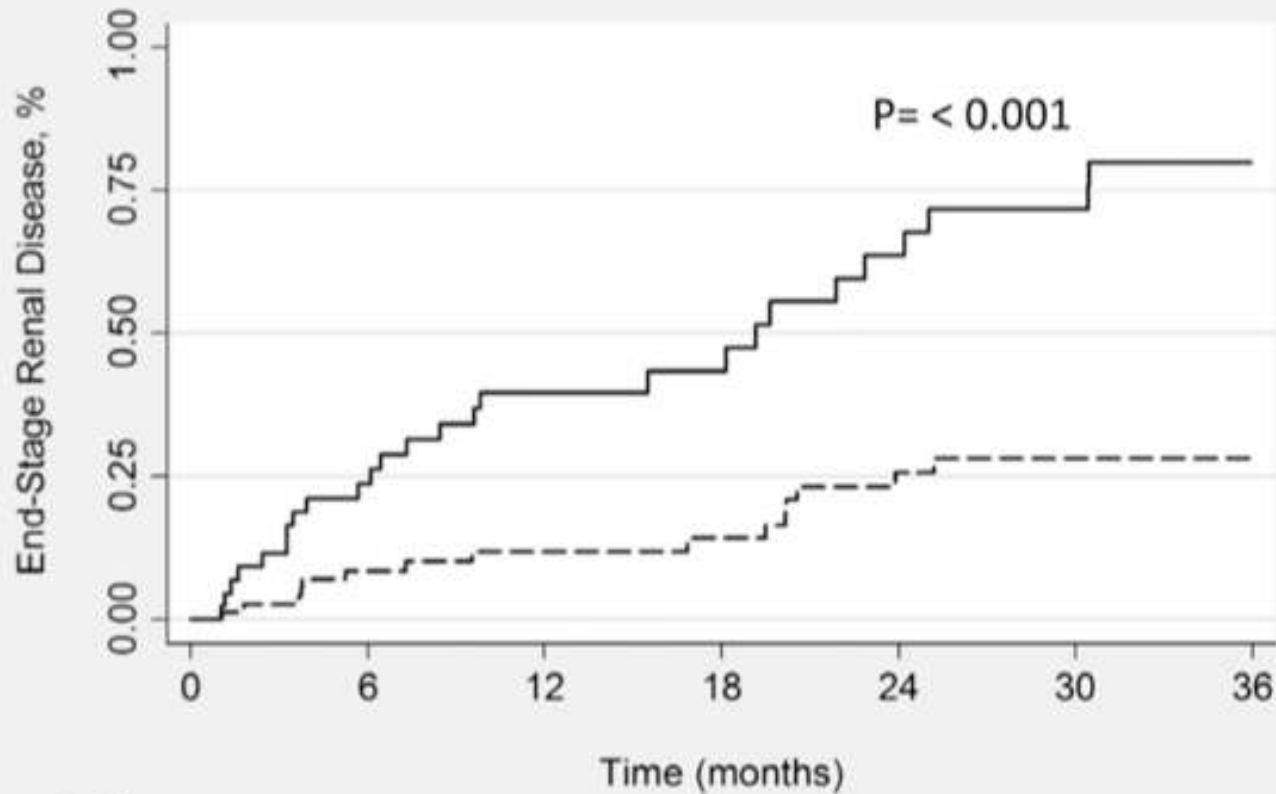
HIV 'de Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)

- HIV ile ilişkisiz
 - Diyabet
 - Yüksek Kan Basıncı
 - Hepatit B/C
 - Nefrotoksik ilaçların sık kullanılması (NSAID)
- HIV ile ilişkili
 - Doğrudan
 - Dolaylı (Antiviraller vb..)

HIVICK BAĞLI SDBY GELİŞEN HASTALAR



HIVAN ve HIVICK ‘ de SDBY İnsidensi



Number at risk

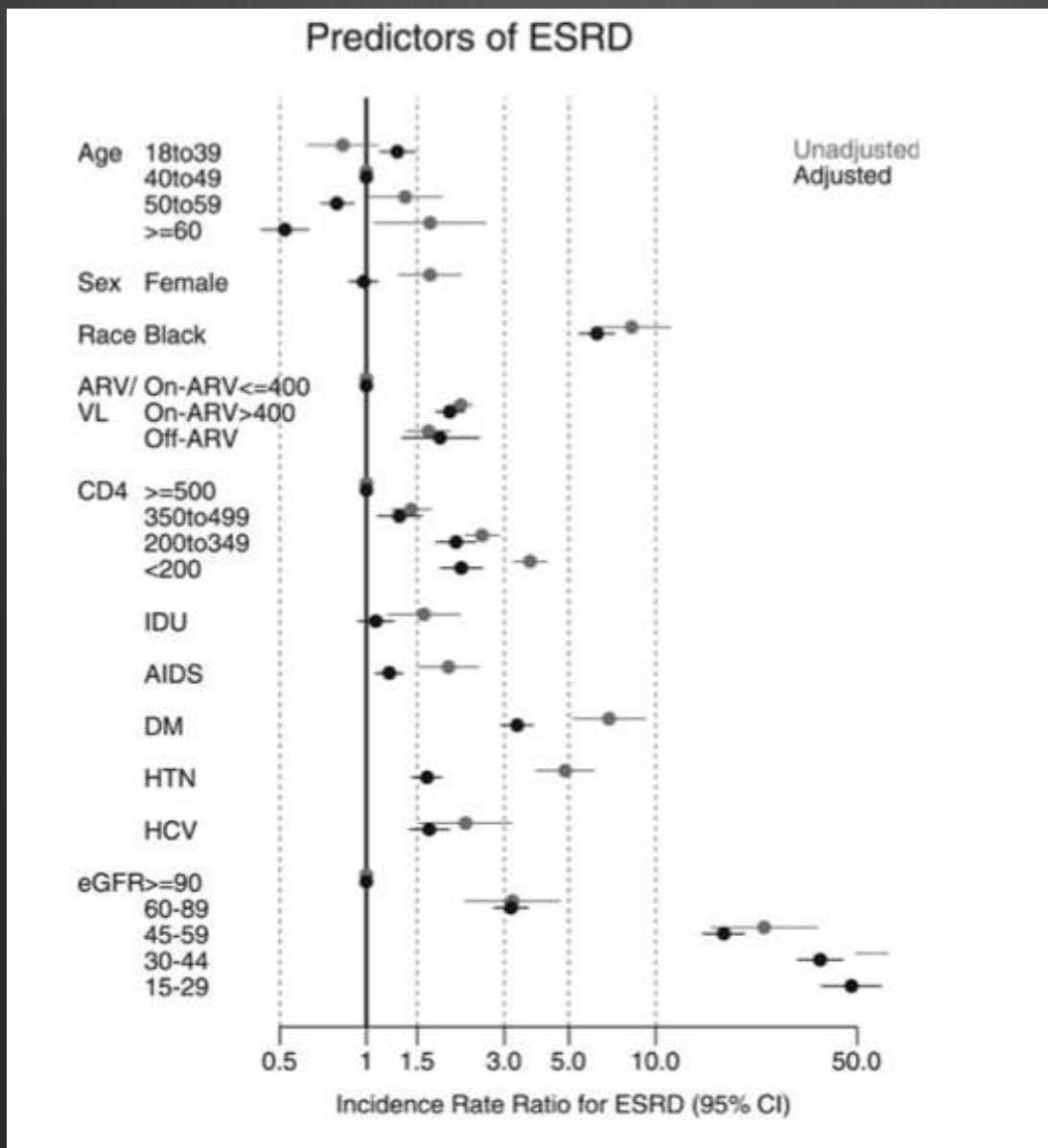
HIVAN	43	30	19	14	9	7	4
HIVICK	74	60	45	38	31	27	24

— HIVAN - - - - HIVICK

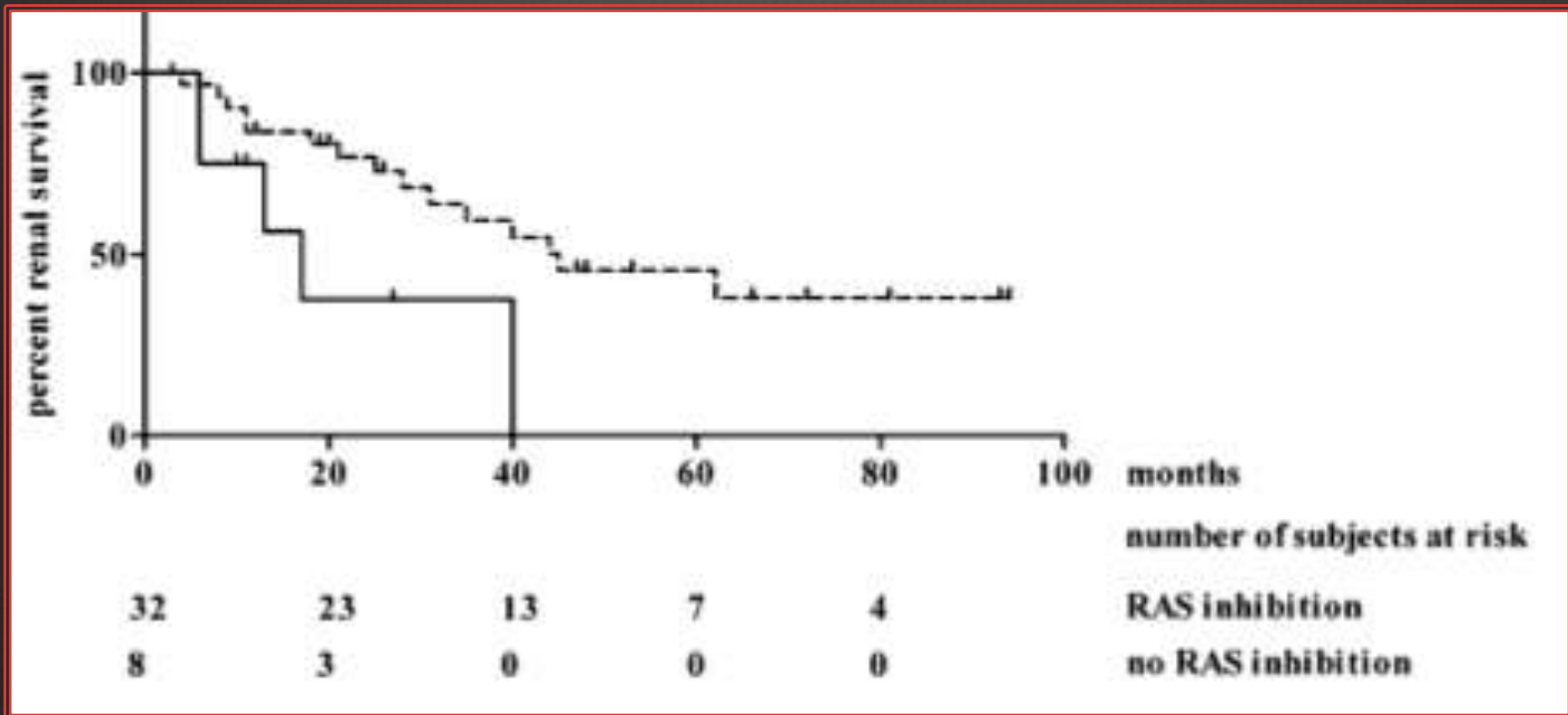
HIVAN

HIVICK

SDBY -risk faktörleri



RAS inhibisyonu



Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease in Patients Infected With HIV: 2014 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America

1. We recommend monitoring creatinine-based estimated GFR when ART is initiated or changed, and at least twice yearly in stable HIV-infected patients, using the same estimation method to track trends over time. More frequent monitoring may be appropriate for patients with additional kidney disease risk factors (strong, low).

2. We suggest monitoring kidney damage with urinalysis or a quantitative measure of albuminuria/proteinuria at baseline, when ART is initiated or changed, and at least annually in stable HIV-infected patients. More frequent monitoring may be appropriate for patients with additional kidney disease risk factors (weak, low).

- GFR ölçümleri nomogram bazlı **CKD-EPI** ile yapılmalıdır.
- İdrar protein aranması dipstick ve ACR (PCR) ile yapılmalıdır.
- Başlangıç eGFR sine göre % 25 azalma veya ilk tanıda 60 ml/dk-1,73 m² BSA altında ise “**Nefrolojiye** “ yollanmalıdır.
- Anlamlı proteinüri hem böbrek hasarının hem de kötü prognozun habercisidir.

Measurement	Normal to Mildly Increased (A1)	Moderately Increased (A2)	Severely Increased (A3)
AER, mg/24 h	<30	30–300	>300
PER, mg/24 h	<150	150–500	>500
ACR			
mg/mmol	<3	3–30	>30
mg/g	<30	30–300	>300
PCR			
mg/mmol	<15	15–50	>50
mg/g	<150	150–500	>500
Protein reagent strip	Negative or trace	Trace to 1+	1+ or greater

Baseline visit

Estimation of glomerular filtration rate (eGFR)
Urinalysis (dipstick + protein/creatinine ration [uPCR])

eGFR \geq 60 mL/min
<1+ proteinuria or
uPCR <45 mg/mmol

eGFR <60 mL/min
>1+ proteinuria or
uPCR >45 mg/mmol

Receiving
tenofovir or
indinavir

Not receiving
tenofovir or
indinavir

- Confirm abnormal findings
- Perform renal ultrasound
- Consider referral to renal physician if abnormalities persist or progress

Evaluation at
each clinic visit
(2–4x/year)
(eGFR and
urinalysis)

Annual
valuation
(eGFR and
urinalysis)

IRIS

- ⊗ İmmune Reconstitution Inflammatory Syndrome
- ⊗ İnsidens % 10-20
- ⊗ HAART yi takiben medyan 20-30 gün subklinik infeksiyonda alevlenme
- ⊗ Tedavi öncesi CD4 hücre deplesyonunun ağırlığı ile ilgili
- ⊗ Hızlı viral süpressyon
- ⊗ İnterstisyel Nefrit
- ⊗ Kısa süreli Steroid tedavisine cevaplı

HIV li hastada böbrek transplantasyonu

- CD4 T hücre sayısı >200 hücre / μ L
- HIV RNA s1 süprese edilmiş olmalı
- Anti-Retroviral tedavi almalı
- Fırsatçı infeksiyon ve malignite olmamalı
- Kriptosporidozid, Primer MSS lenfoması ve Progresif multifokal lökoensefalopati geçirmemiş olmalı
- Ömür boyu TMP-SMX profilaksisi almalı
- CMV ve diğer fırsatçılar için 3-6 ay profilaksi yeterli
- CNI dozları iyi izlenmeli

HIV li Hastalarda Böbrek Nakli

- Ekim 2007-Eylül 2015
- 18 HIV pozitif hasta
- 13 böbrek nakli , 5 I karaciğer ve böbrek kombine nakil
- Steroid, m-TOR ve CNI tedavisi
- HIV için TARV protokolü alıyor.
- Ortalama takip 3.1 yıl. Hasta sağkalım 1 ve 3. yıllarda % 86.6 ve 84.6 , greft sağkalım ise % 81.2 ve % 78.6
- Rejeksiyon rate 1. yılda % 20.

HIV li vericiden HIV li alıcıya böbrek nakli

● Eylül 2008-Şubat 2014

● 27 HIV (+) alıcı

	1yıl (%)	3 yıl (%)	5 yıl (%)
Hasta	84	84	74
Greft	93	84	84*

● * Fonksiyonlu greftle ölenler eğer yaşasaydı

- ✓ cART tedavi HIV li hastalarda böbrek hastalıklarının klinik görünümünü değiştirmiştir.
- ✓ HIVAN sıklığı azalmıştır.
- ✓ Nef ve Vpr gibi viral faktörlerin yanı sıra doğrudan podosit infeksiyonu da böbrek hasarına katkı da bulunur.
- ✓ *APOL1* genetik varyantı HIVAN için yatkınlık sağlarken aynı etkiyi HIVICK için göstermez.
- ✓ Bütün HIV li hastaların tanı sırasında, cART başlangıcında ve -en azından-yıllık olarak idrar tahlili, ACR ve eGFR hesaplaması yapılmalıdır.
- ✓ Kronik böbrek hasarı olan hastalarda ilaç dozları eGFR (CKD-EPI) tayin edilerek ayarlanmalıdır.
- ✓ İlaça bağlı böbrek hasarında ilaç kesilmeli, başka bir cART tercih edilmelidir.