HIV/AIDS ve Böbrek

Dr. Serhat Ünal

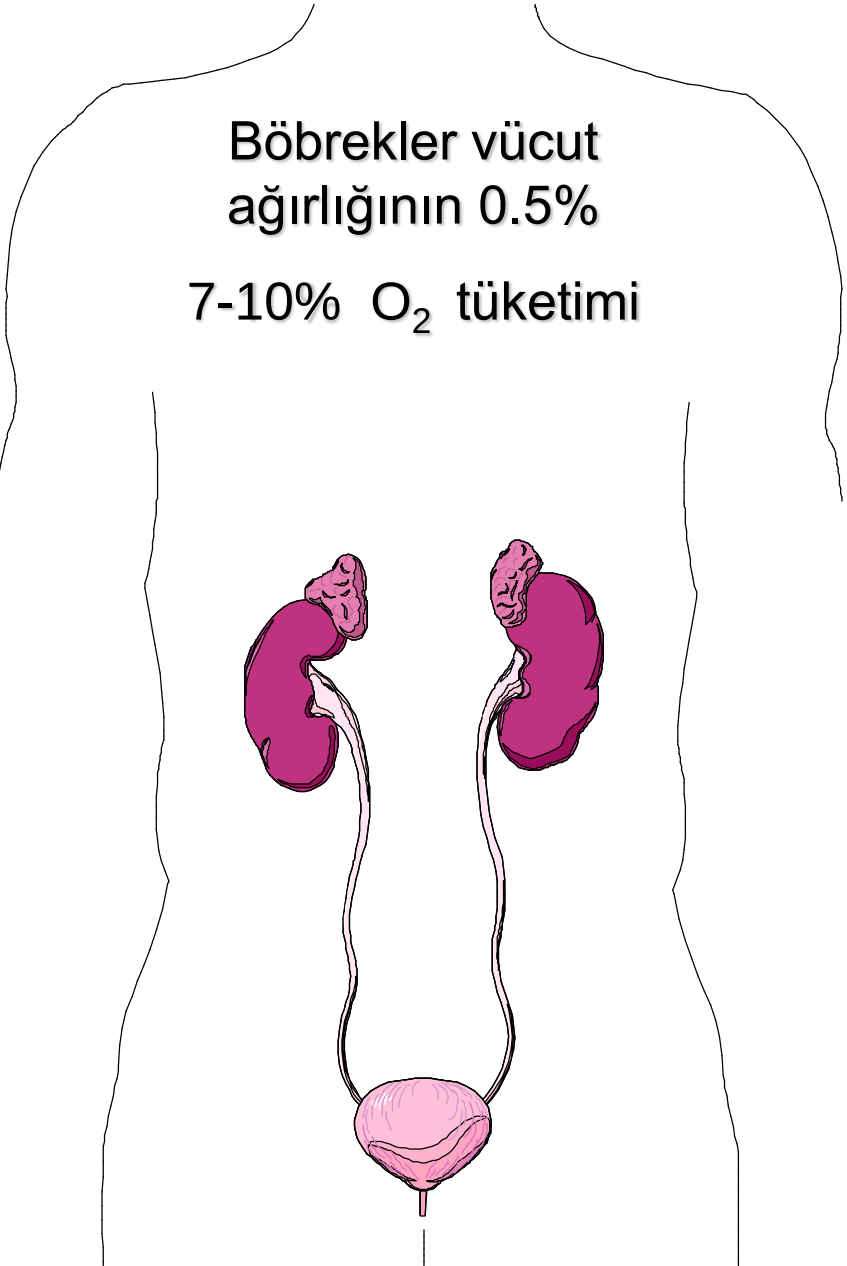
Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Böbrekler

Böbrekler vücut ağırlığının 0.5%

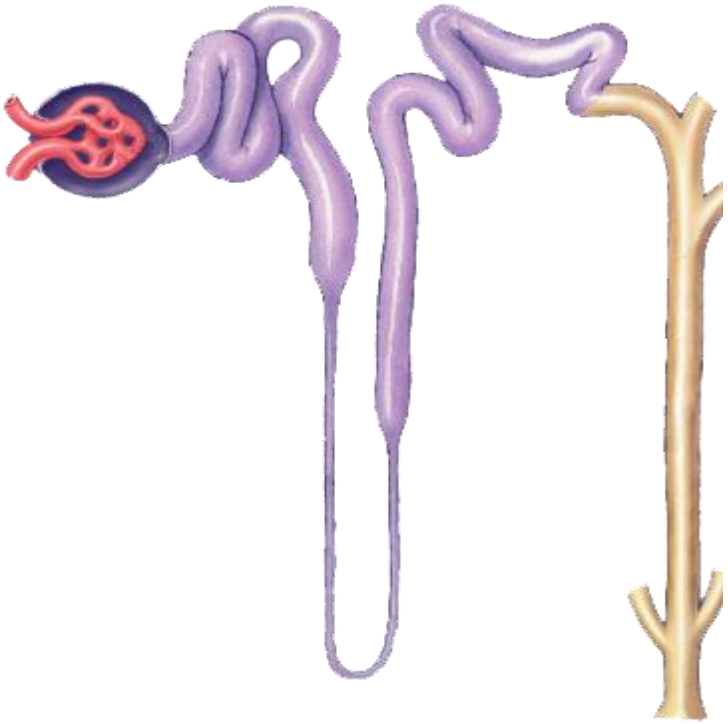
7-10% O_2 tüketimi

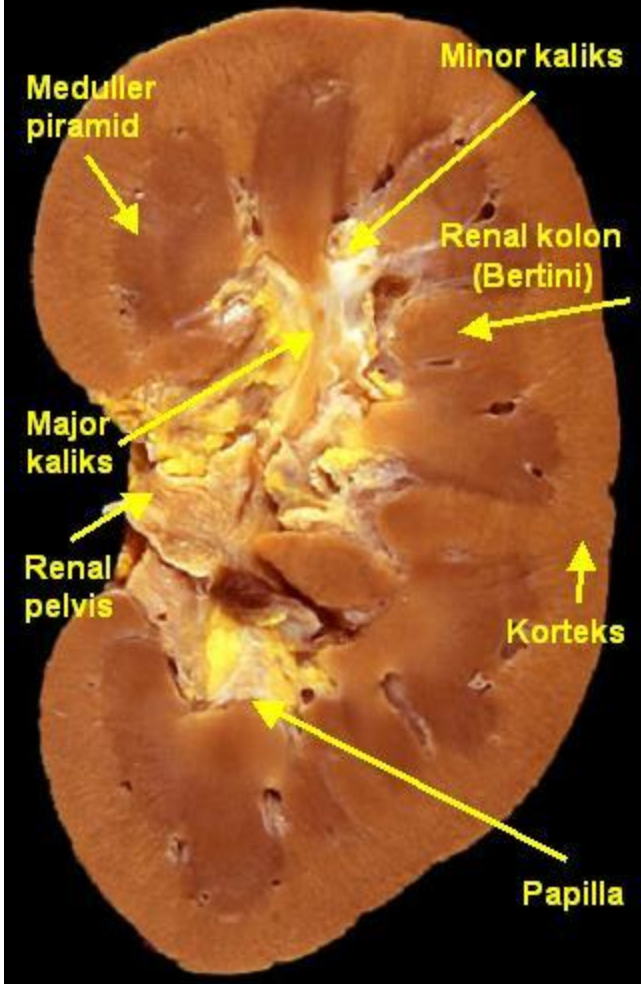


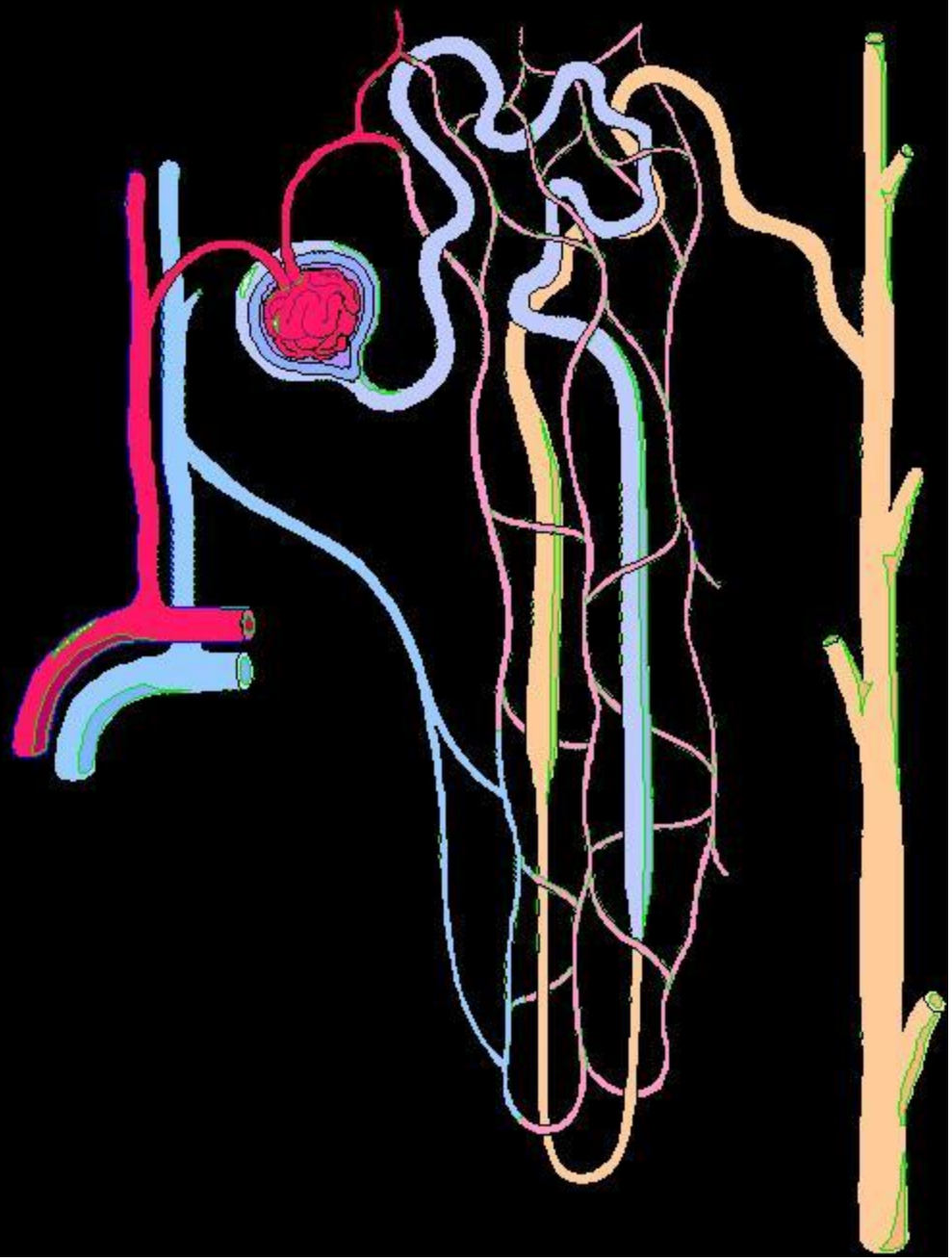
Glomerüler filtrasyon hızı GFR

125 ml/dk

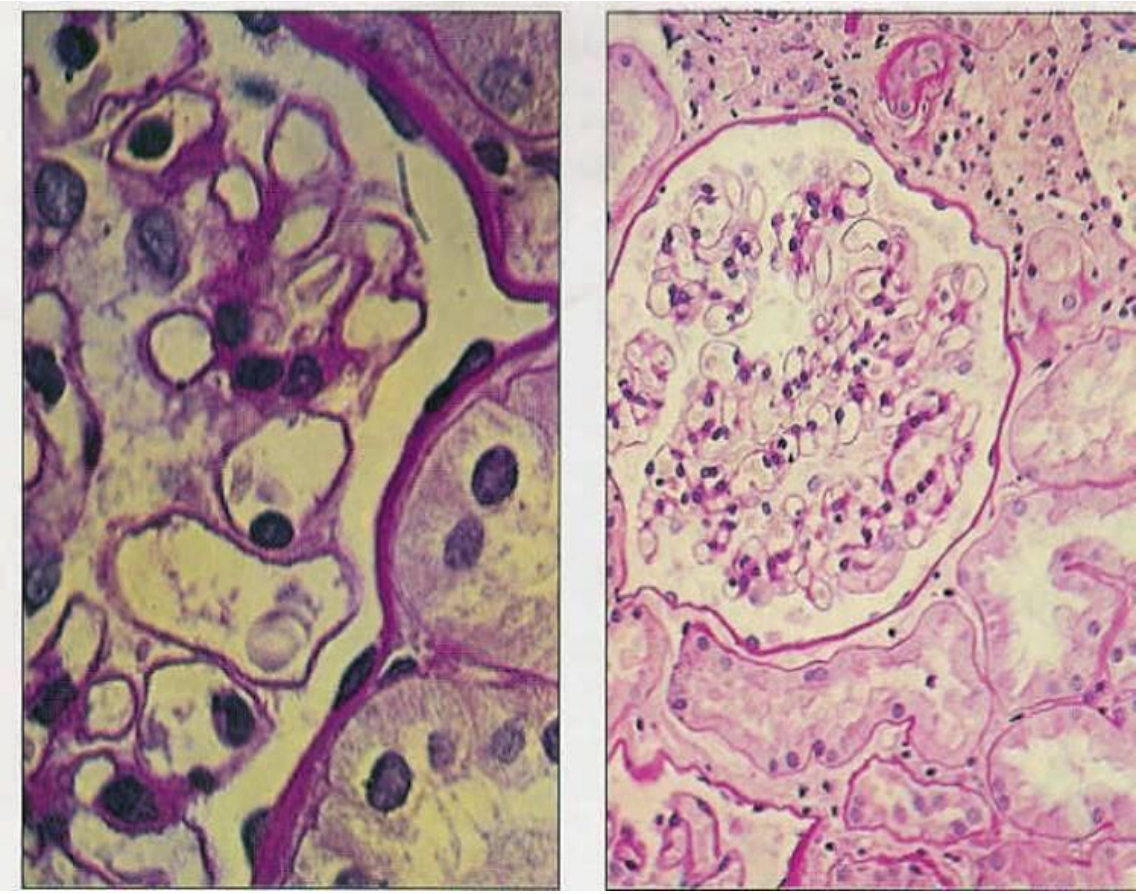
Günde 180 litre ultrafiltrat



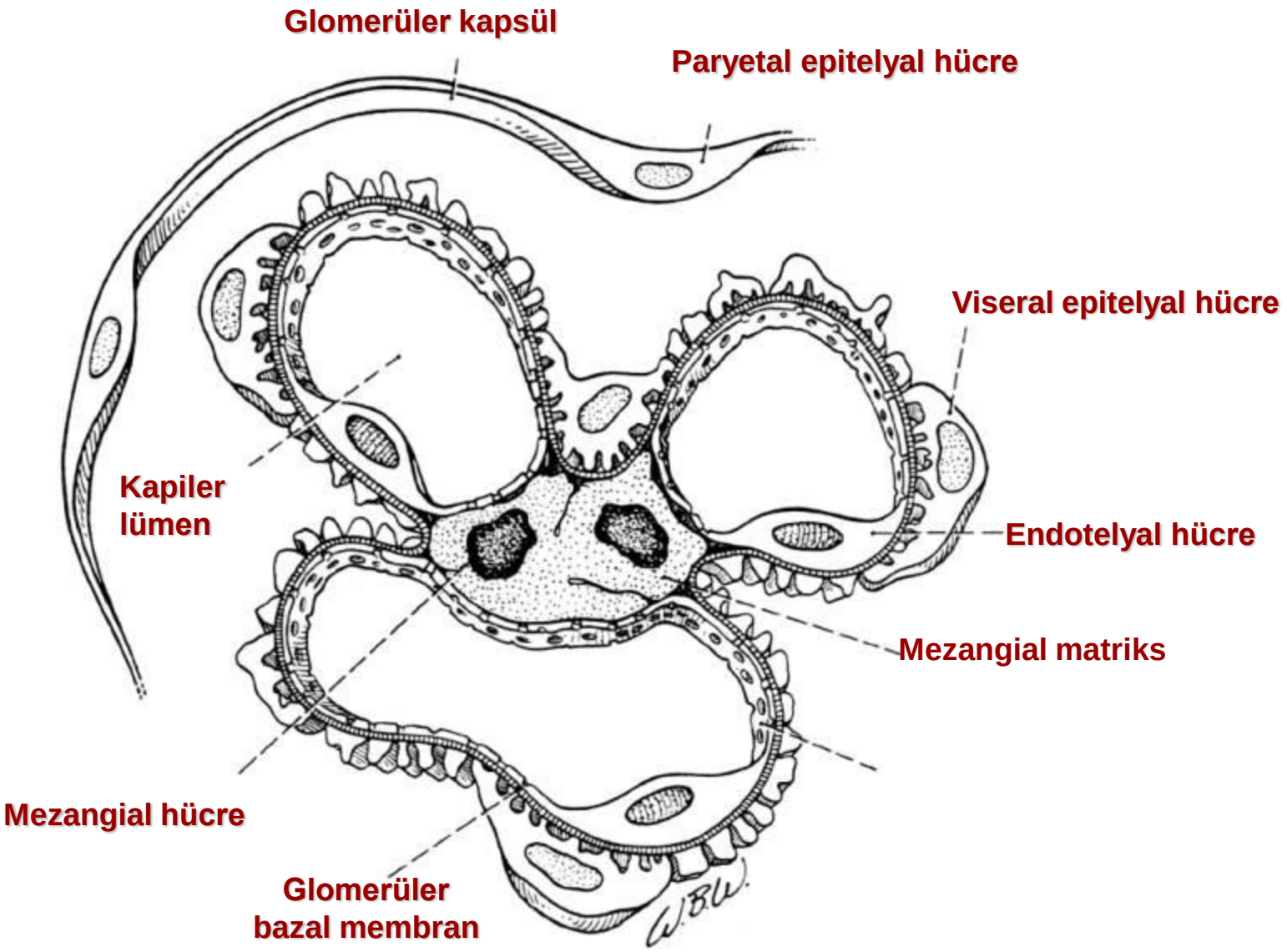

Meduller piramid
Minor kaliks
Renal kolon (Bertini)
Major kaliks
Renal pelvis
Korteks
Papilla



Normal Glomerül



Glomerüler Anatomi



Renal Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Artmış idrar protein atılımı; tubuler problem

- İdrar test çubukları (Kalitatif ölçüm)
- Spot idrar protein/kreatinin (Kantitatif ölçüm)

Artmiş idrar albumin atılımı; glomeruler problem (CVH risk faktörü)

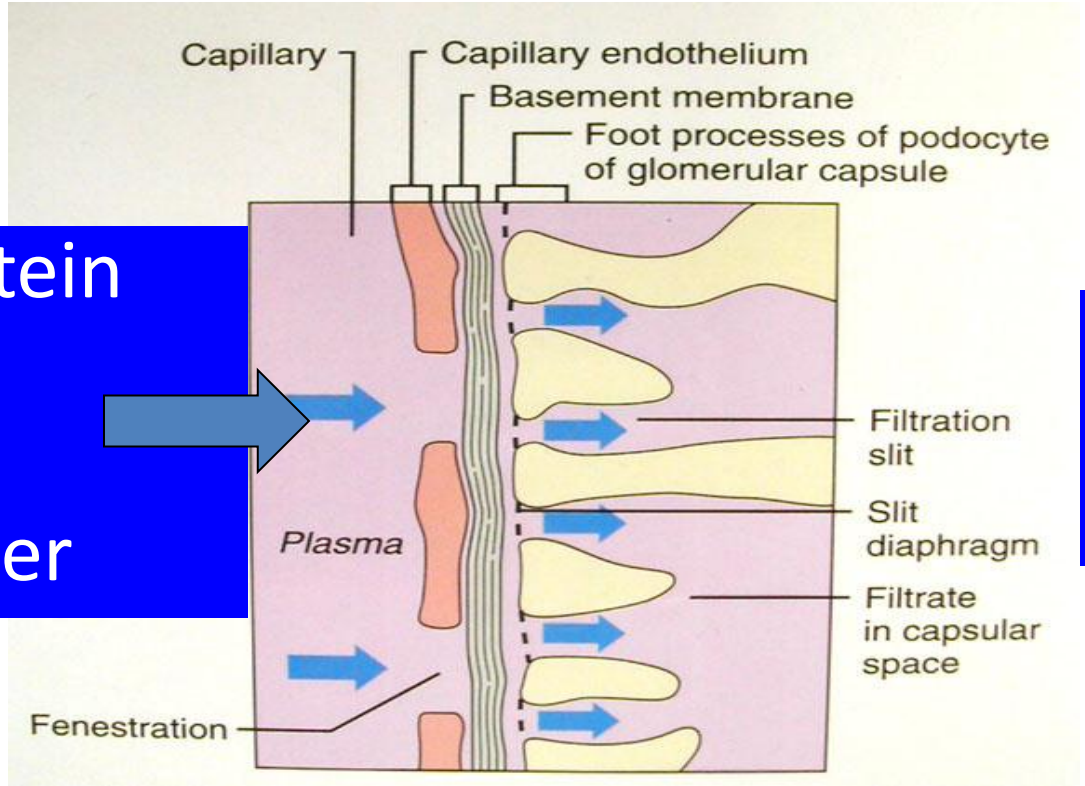
Kreatinin düzeyine göre GFR tahmin testleri

- GFR
- Cockcroft-Gault
- MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

Proteinüri ve albüminüri nedir?

Serum Protein

- Albümin
- Globulinler



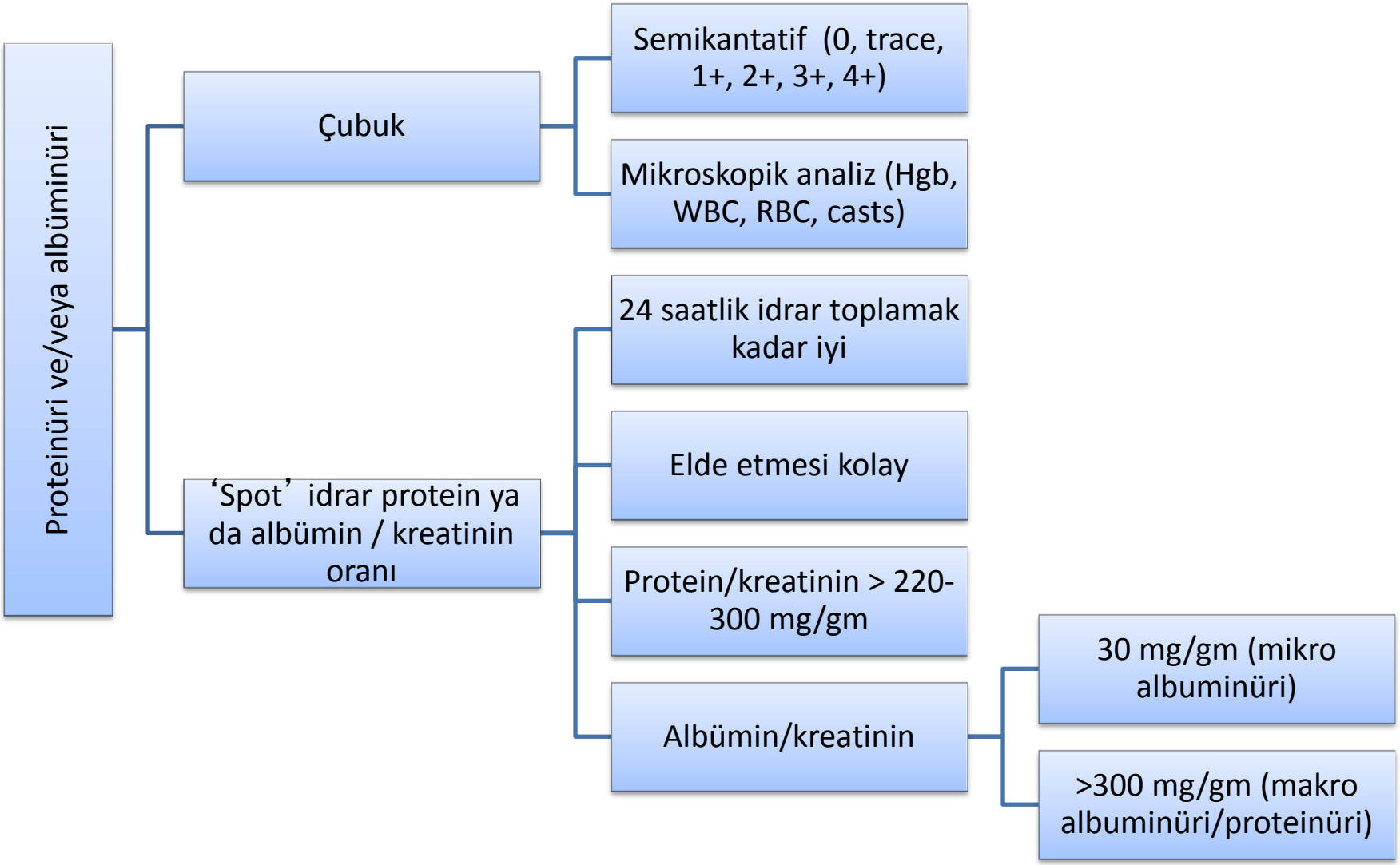
İdrar Proteini

Albümin >>>

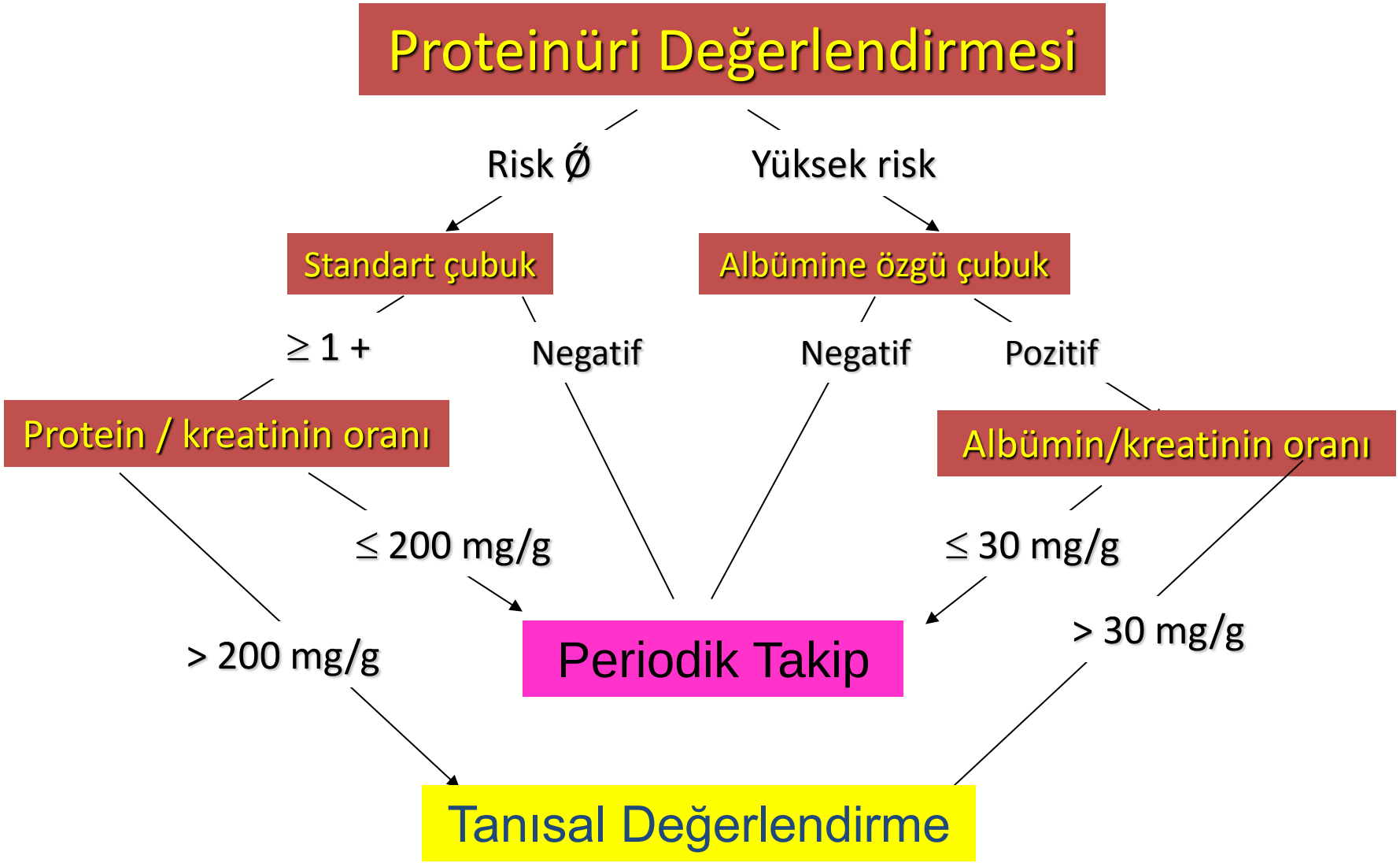
Globulinler

Proteinüri /albüminüri genel toplumda hem renal hem de kardiyovasküler sonuçlar için güçlü bir öngördürücüdür.

Renal fonksiyonlarının değerlendirilmesi



İdrarda Protein Atılımı



K-DOQI. AJKD 39: S1-S246, 2002

Renal Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Ideal belirteç (endojen ya da eksojen)

- Sürekli üretim
- Kolay ve ucuz
- Protein bağlanması olmayan ve serbest filtrelenebilen
- Tubuler sekresyonu olmayan
- Extrarenal metabolize olmayan
- Kesin ve yeniden tekrarlanabilir
- Diğer bileşenlerle etkileşmeyen
- Kişiler arası ve kişi özelinde değişkenlik göstermeyen

Glomeruler filtrasyon hızı (GFR)

- Genel renal fonksiyonların değerlendirilmesinde en iyi ölçüm
- Plazmadan bir belirtecin renal klirensi
- Belli zamanda belirteçten temizlenen plazma hacmi

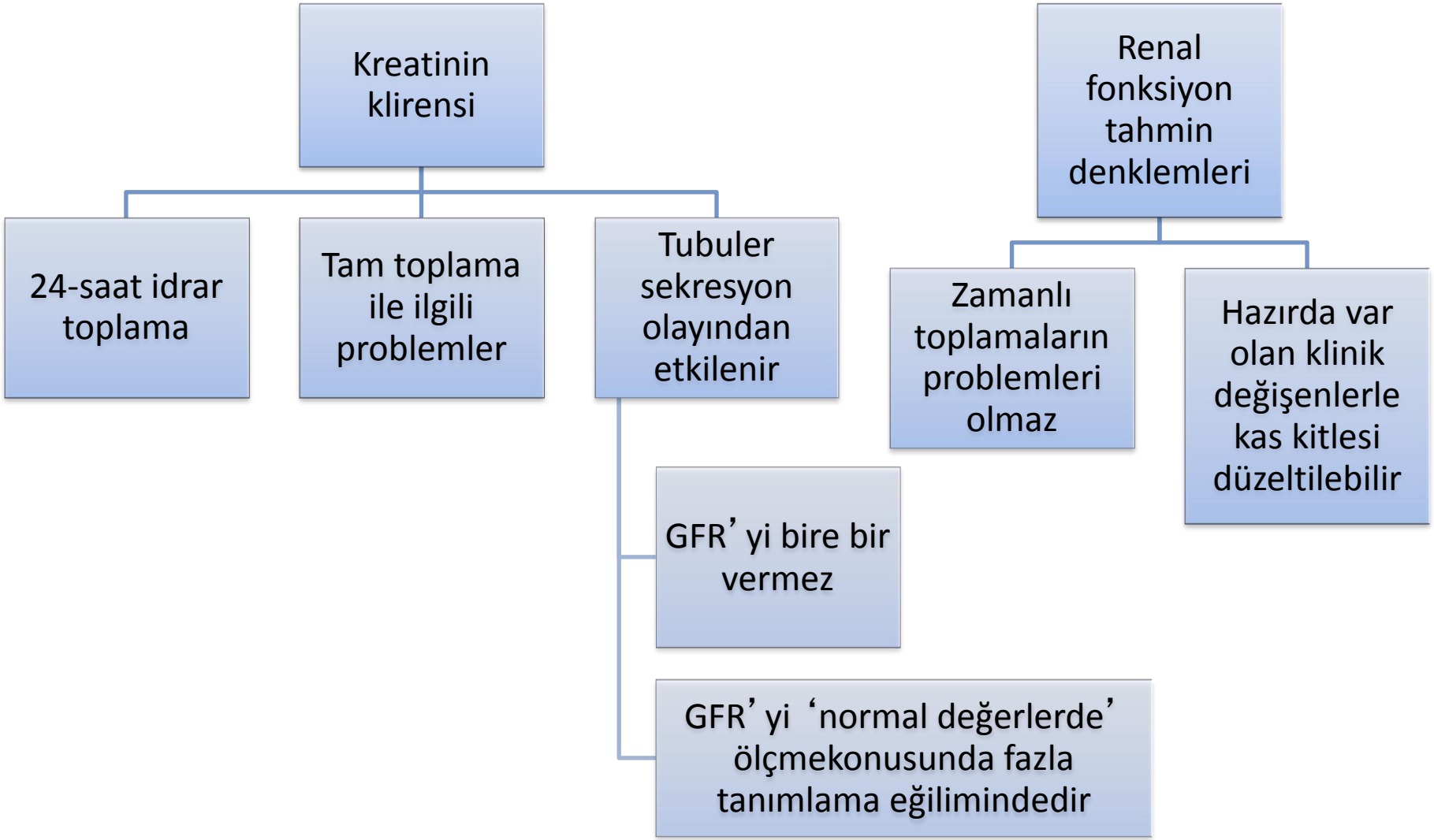
Renal Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Endoje

$$\text{ml/dk} \quad \frac{\text{İdrar kreatinin X İdrar volümü (24 saatlik)}}{\text{Plazma kreatinin X 1440}}$$

- Serum
  - Kas l
  - Üretimi kas kitlesine bağlı
    - Yaş, cinsiyet, VKİ' nde uç noktalar, hastalık durumları, ampütasyonlar, kronik steroid kullanımı
  - Ayrıca beslenme ile de ilişkilidir (çok kırmızı et tüketenler)
  - Ucuz, kolayca ölçülebilen, hazırda mevcut
  - Glomerullerden serbestçe filtre edilir

Renal Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi



Renal Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Cockcroft-Gault

249 beyaz ırk, erkek (Kanadalı), hastanede yatan yaşlı hasta

2 benzer 24 saatlik Kreatinin Klirensi olanlarda retrospektif değerlendirme

Empirik olarak kadınlardaki görece kas kitlesiyle % 15 azalma

Bu denkleme dayanarak renal ilaç dozu

Kreatinin Klirensi (mL/min) =

(140-yaş)

(kilo kg) x

(0.85 kadın ise) / 72 (Serum Kreatinin mg/dL)

Renal Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

- GFR' yi tahmin eder (mL/dk/1.73m^2)
- Serum kreatinini, cinsiyet, ırk (zenci- değil), yaş, BUN, albumini (kilo yok) birleştirir

1070 böbrek hastasından alınmış ve 558 hastada valide edilmiştir

- 60% erkek, 88% beyaz, 6% diyabetik

KBY evrelemesinde kullanılmıştır

- Basitleştirilmiş MDRD

Serum kreatinini, cinsiyet, ırk, yaş (kilo yok)

- Dikkat çekici bir şekilde tam MDRD ile benzer sonuçlar

Epidemiyoloji çalışmalarında yaygın olarak kullanılır

HIV/AIDS IDSA Rehberi

Renal fonksiyonları tahmin ederken	HIV hastalarında sistemik validasyon yok
	İlaç dozları için Cockcroft-Gault önerilir
	Evreleme için MDRD önerilir
	Her ikisi de yıpranmış hastalarda dikkatle kullanılmalıdır

Gupta, CID, 2005.

Normal Renal Fonksiyon

GFR için en iyi ortalama tahminler sağlıklı erkek ve kadın hastalarda sırasıyla 130mL/min/1.73m^2 ve 120mL/min/1.73m^2

Geniş varyasyon

(yaş, ırk, cinsiyet, beslenme)

GFR 60mL/dk/1.73m^2' den aşağıya düşerse dikkat edilmesi gereken ana nokta komplikasyonlar (ölüm, KV hastalık ,ESRD, anemi, hiper PTH; kalsiyum disregulasyonu), serum kreatinindeki artışla artıyorlar – hafif yükselmelerle bile

Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri

Evre	Tarif	GFR (ml/dak)
1	Normal veya artmış GFR ile böbrek hasarı	≥ 90
2	Hafif azalmış GFR ile böbrek hasarı	60 - 89
3	Orta derecede GFR azalması	30 - 59
4	Ağır GFR azalması	15 - 29
5	Böbrek yetersizliği	≤15 (veya diyaliz)

K/DOQI; AJKD,2002

Kronik Böbrek Hastalığı Prevalansı

TÜRKİYE - 2009

	n – (%)
Evre 5 GFH <15 ml/dk/1.73 m^2	69.815 (% 0.15)
Evre 4 GFH 15-29 ml/dk/1.73 m^2	125.667 (% 0.27)
Evre 3 GFH 30-59 ml/dk/1.73 m^2	2.173.577 (% 4.67)
Evre 2 GFH 60-89 ml/dk/1.73 m^2	2.396.985 (% 5.15)
Evre 1 GFH >90 ml/dk/1.73 m^2	2.527.307 (% 5.43)

18 yaşın üstündeki popülasyon: 46.543.409

HIV Seyrinde Görülebilecekler

Fırsatçı infeksiyonlar (PCP, CMV, toxoplazma…)
Kanserler (Kaposi, Lenfoma, Serviks Ca…)
Koinfeksiyonlar (HBV, HCV…)
Kardiyovasküler (KAH, KKY, Endokardit…)
Solunumsal (Pnömoni, PAH…)
Kas-İskelet (Artralji, Myopati…)
Nörolojik (SSS kitlesi, HAND, nöropati)
…

HIV/AIDS infeksiyonunun vücuttaki tüm sistemleri etkileyen, kesin tedavisi olmayan ancak uygun ve etkin ART ile başarılı bir şekilde yönetilebilen kronik bir infeksiyon hastalığı olduğu unutulmamalıdır.

Vaka

	• 51 yaş, erkek
Tanı tarihi:	• Şubat 2012
Sigara	• 20 paket/yıl
	• F.M.'de belirgin bir özellik yok
Özgeçmiş:	• Hipertansiyon
Soygeçmiş:	• Annede Alzheimer Hastalığı

Vaka- Kan Tetkikleri

CBC:	• N
KCFT:	• N
Üre-N:	• 18.64 mg/dL (6 – 20)
Kreatinin:	• 1.05 mg/dL (0.7 – 1.2)
GFR	• >60 mL/dk/1.73m²
TFT:	• N

Vaka- Tam Otomatik İdrar

Renk:	• SARI RENKSİZ– AÇIK SARI
Görünüm:	• BERRAK
pH:	• 5.5 (4.5 – 8.0)
Dansite:	• 1.020 (1.003 – 1.030)
Protein:	• 100 mg/dL
Glukoz:	• NORMAL
Keton:	• Negatif
Bilirubin:	• Negatif
Nitrit:	• Negatif
Mikroskopi:	• RBC ve WBC izlenmedi
24 saatlik idrar:	• 1480.30 mg/gün proteinüri

Vaka- HIV Tetkikleri

HIV Virüs Yükü:	645,000 kopya/mL
CD4:	590 hücre/mm^3
CD4/CD8:	0,2

Vaka - Tedavi

Truvada ® + Stocrin ® Tedavi ile

(12 ay sonunda):

- HIV Virüs Yükü: <50 kopya/mL
- CD4: 784 hücre/mm^3
- CD4/CD8: 0,3
- Üre-N: 20.95 mg/dL (6 – 20)
- Kreatinin: 1.27 mg/dL (0.7 – 1.2)
- 24 saatlik idrar: 946 mg/gün proteinüri

HIV ve Böbrek Hasarı

Böbrek hasarı HIV infeksiyonunun en sık görülen komplikasyonlarından biridir (%30).*

Böbrek hasarı gelişen bireylerde AIDS daha hızlı bir seyir göstermekte ve mortalite nedeni olabilmektedir.*

Zenci bireylerde böbrek hastalığı açısından 11 kat artmış risk mevcuttur. **

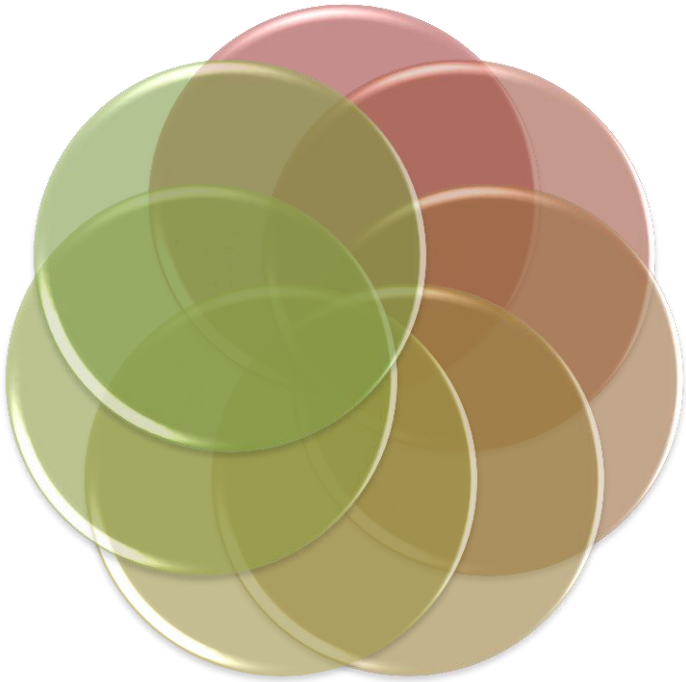
* *Szchech LA et el* Clin Infect Dis 2004; 39: 1199-1206.
** *Stehman-breen et al*. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2352-2357

HIV ve Böbrek Hasarı Çeşitleri

Akut böbrek hasarı

Yaşlanma ilişkili böbrek fonksiyonlarında azalma

İlaçların yan etkileri nedeniyle



Diyabetik ve hipertansif nefropati

HIV ilişkili trombotik mikroanjiopati

HIV ilişkili nefropati (HIVAN)

Kronik böbrek hastalığı

Akut Böbrek Hasarı

ART'nin yaygınlaşmasından önce ABH gelişimi çoğunlukla sepsis ve volüm deplesyonu nedeniyle görülmekteydi.*

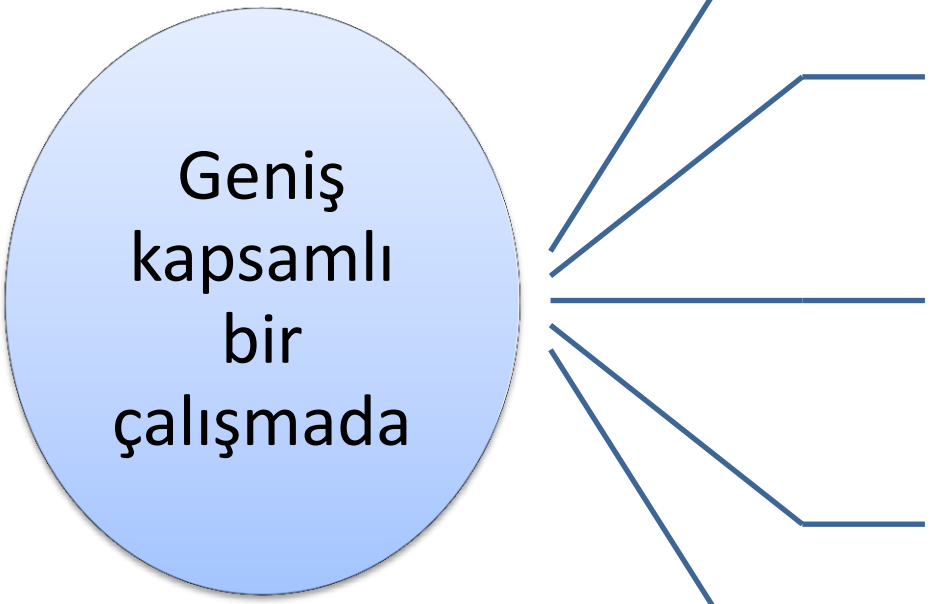
ABH'nın insidansı HIV infekte bireylerde HIV ile infekte olmayanlara oranla daha sıktır.

Tek merkezli 754 HIV infekte hasta ile yapılan bir çalışmada

- hastalar 2 yıl takip edilmiş ve 71'inde toplam 111 adet ABH epizodu saptanmıştır.**

*Peraldi MN et al, Nefrol Dial Transplant 1999;14:1578.
**Franceshini N et al, Kidney Int 2005; 67:1526.

ABH'nın nedenleri



toplam 111 ABH epizodu saptanmış ve nedenleri şöyle sıralanmıştır.*

Prerenal: (Siroz, Kalp yetmezliği vb.) % 39

Akut tübüler nekroz: % 37

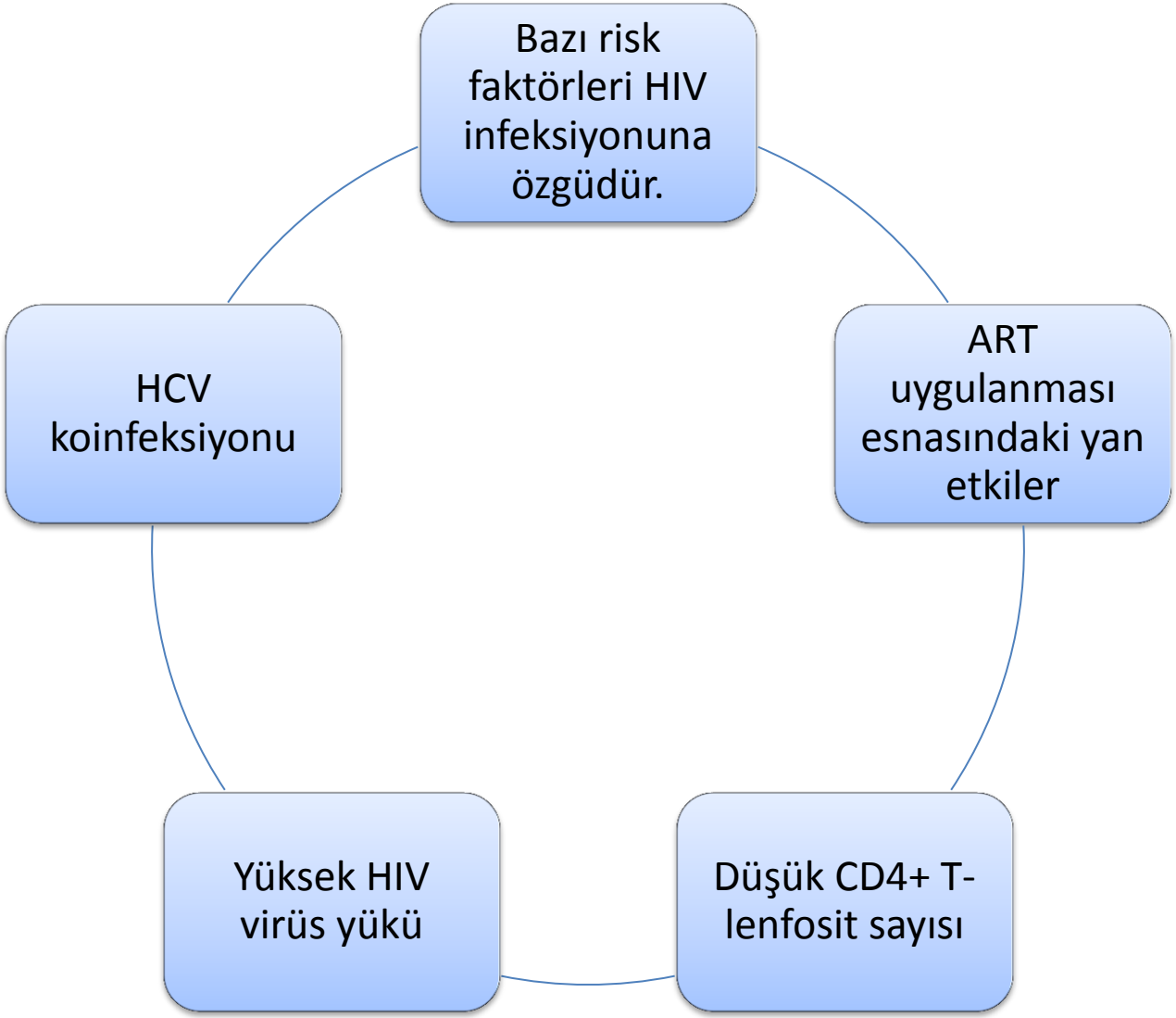
Kristal nefropatisi: % 5

İntertisiyel nefrit: % 5

*Franceshini N et al, Kidney Int 2005; 67:1526.

ABH- Risk Faktörleri

ABH- Risk Faktörleri



ABH'nın etkisi

2003 yılına ait bir çalışmada

- ABH gelişen hastaların hastanede yatarken ki mortalite oranı gelişmeyenlere oranla daha yüksek bulunmuştur (%27 vs. %4).*

ABH gelişen hastalarda uzun dönemde de mortalite oranının arttığını gösteren çalışmalar vardır.

1986-2006 yılları arasında yapılan bir çalışmada

- hastanede yattığı sırada ABH epizodu geçiren hastaların (17.325 hasta) taburculuk sonrası dönemdeki mortalite oranı daha yüksek bulunmuştur. **

*Wyatt, CM et al. AIDS 2006; 20:561
** Choi, AI et al. Kideny Int 2010; 78:478

İlaçların Yan Etkileri

ART’de kullanılan ilaçlar kadar fırsatçı enfeksiyonlar, malignitiler ve diğer komorbiditeler nedeniyle kullanılan ilaçlar nedeniyle de böbrek hasarı görülebilmektedir.

NRTI ve Laktik Asidoz

NRTI have been associated with disturbances in lactic acid homeostasis with presentations ranging from asymptomatic chronic hyperlactemia to acute, life-threatening lactic acidosis.

Although first described with didanosine, it more commonly occurs with zidovudine.

All NRTI have been implicated, with dual NRTI therapies having an increased risk for lactic acidosis.

NRTI Laktik Asidoz; Patogenez

Believed to be related at least in part to inhibition of mitochondrial DNA polymerase by intracellularly generated triphosphate metabolites of these drugs.

Inhibition of hepatic mitochondrial DNA synthesis is thought to lead to impaired mitochondrial ATP synthesis, ATP depletion, and impaired oxidative phosphorylation with increased lactic acid production.

NRTI Laktik Asidoz; Sıklık

Approximately 20-30% of patients on NRTI can be found to have asymptomatic hyperlactemia

(levels < 2.5 mmol/L) without acidemia.

Severe lactic acidosis

(levels > 5 mmol/L)

is much rarer occurring in 1.5-2.5% of patients.

NRTI Laktik Asidoz; Prognoz

Treatment is often continued in patients with asymptomatic hyperlactemia without progression to severe lactic acidosis.

Severe lactic acidosis necessitates discontinuation of offending medications.

Hyperlactemia may persist for several weeks after discontinuation of NRTI.

Mortality rates with severe lactic acidosis secondary to NRTI approach 80%.

Sık Kullanılan İlaçlar - ART

- ART rejimlerinde kullanılan neredeyse bütün ilaçlar ile ilgili nefrotoksik yan etkilere rastlanıldığına dair raporlar mevcuttur.
- Ancak böbrek hasarı ile yakından ilişkili olanlar ajanlar indinavir ve atazanavir'dir.
- İndinavir ve atazanavir kronik intertisial nefrit, nefrolitiazis ve kristal nefropati yapabilmektedir.
- İndinavir've atazanavir' in böbrek üzerine olan toksik etklerii ilaç kesildikten sonra dahi görülebilmekte ancak yeterli hidrasyon ile önlenebilmektedir..

Sık Kullanılan İlaçlar - ART

Son yıllarda çok sık kullanılan ve renal hasar ile ilişkisi olan bir diğer ajan tenofovir'dir

Tenofovir muhtemel mitokondrial DNA polimeraz gama enzimi ile nefrotoksik etkisini göstermekte ve proksimal tübülde hasar yapmaktadır.

Sık Kullanılan İlaçlar - ART

Tenofovir'in proteinüri, glukozüri, aminoasidüri, hipokalemi, hipofosfateimi ve metabolik asidoz ile izleyen Fankoni sendromuna neden olabilir.

Tenofovire bağlı nefrotoksisitenin erken saptanması için idrarda Beta 2 ve alfa 1 mikroglobulin testi tarama olarak kullanılabilir.

Ancak daha az sıklıkta da olsa bu sendroma stavudin, abakavir ve didanozin'in de neden olabileceğine akılda tutulmalıdır.

Sık Kullanılan İlaçlar - ART

ART verirken tenofovir ile beraber güçlendirilmiş PI'lerin kombine edilmesi halinde böbrek hasarının daha sık görüldüğünü öne süren araştırmalar da mevcuttur.

Muhtemel mekanizma olarak bu ilaçların böbrekten tenofovir ile benzer aracılarla sekrete edildiği ve bu nedenle tenofovirin atılımını yavaşlattığı gösterilmektedir.

Sık Kullanılan İlaçlar - ART

1998 -2008 tarihleri arasında yürütülen bir çalışmada

Abakavir ve tenofovir alan iki hasta grubunda KBH gelişimi takip edilmiş ve Evre 1 ve 2 KBH gelişimi tenofovir grubunda % 48.8, abakavir gurubunda ise 23.7 olarak bulunmuştur.

Evre 3 KBH ise sırasıyla % 5.8 ve % 0.0 olarak raporlanmıştır. *

* *Monteagudo-chu MO et al*. J Pharm Pract 2012; 25: 552-559

Peki gerçek hayat?

TDF toksisite genel riski düşüktür

- Retrospektif veri tabanları renal toksisite nedeniyle bırakma sıklığının düşük olduğunu gösteriyor
  - % 0.8 Jones, JAIDS, 2004.
  - % 1.9 Karras, CID, 2003.
  - % 7 (% 1.3 TDF bırakma) Harris, 2003 IAS.
  - % 0.39 Moreno, JAIDS, 2006.
  - % 1.6 Padilla AIDS Patient Care STDS, 2005.
  - 2/71 ARF vakası Franceschini, KI, 2005
  - % 0 Gallant, CID, 2005
- Surveyans ve tanıma bias'ları
- Standart tanımlama eksikliği

Kimlere dikkat edelim?

Risk faktörleri

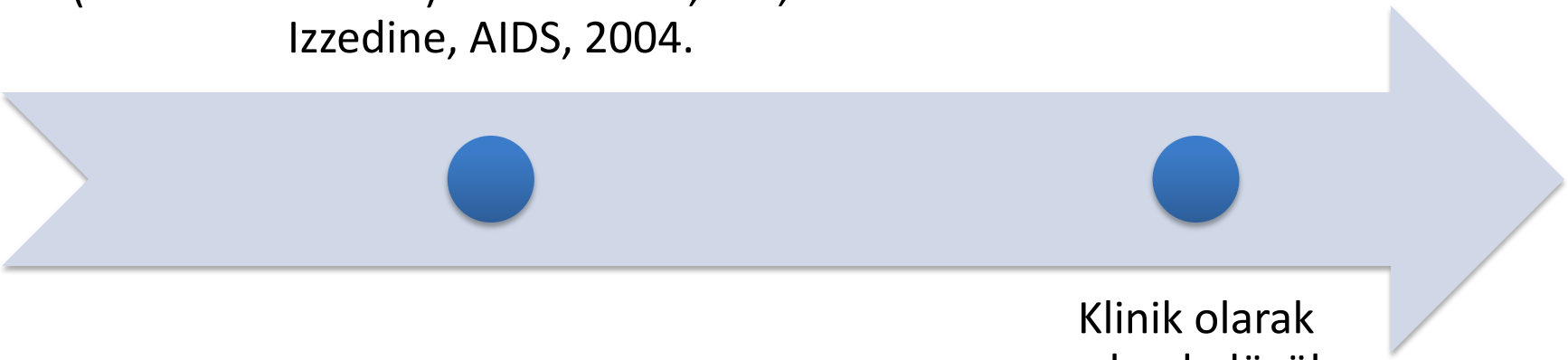
- Düşük ağırlık bireyler, JAIDS, 2004.
- Düşük başlangıç renal fonksiyonu (sadece yüksek serum kreatinini değil) Harris, 11th CROI, 2004.
- Düşük CD4 sayımı Harris, 2003 IAS; Gallant, CID, 2005.
- RTV-boosted PI ya da DDI eşzamanlı kullanımı Zimmerman CID 2006

Risk faktörleri yok

- Irk, cinsiyet, yaş, önceden adefovir kullanımı, TDF kullanım süresi

Peki ya TDF' yi kesersem?

Tüm vakalarda tübüler abnormaliteler düzeliyor, ancak bazı hastalarda renal fonksiyonlar başlangıç seviyesine dönmeyebilir (kısa dönem izlem) Zimmerman, CID, 2006. Izzedine, AIDS, 2004.



Klinik olarak anlamlı düşük renal fonksiyon (görece normal aralıkta) önemi bilinmemektedir

Sık Kullanılan İlaçlar - ART

Zidovudin, didanozin veya integraz inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda da böbrek hasarı gelişebilir.

İlişkili mekanizma rabdomiyoliz nedeniyle oluşan pigmentlerin yarattığı hasardır.

Sık Kullanılan İlaçlar - Diğer

Asiklovir

- Kristal Nefropati

Foskarnet

Cidofovir

TMP/SMX

- İntertisiyel nefrit ve ATN

Cobisitat

- Kreatinin tübüler sekresyonunu bozabilir ve test sonuçların GFR'nin olduğundan düşük olmasına neden olabilir.

HIV İlişkili Trombotik Mikroanjiopati

Bu durumun etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır.

HIV infeksiyonun böbrek epiteli ve endoteli üzerine direk olarak toksik etkisi olduğunu belirleyen yayınlar vardır.

Nadir gözlenen bir komplikasyondur ve ABH kadar KBH şeklinde de prezente olabilir.

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)

HIV infekte hastalarda KBH görülme sıklığının hastaların yaşlanması ile beraber artacağı öngörülebilir.

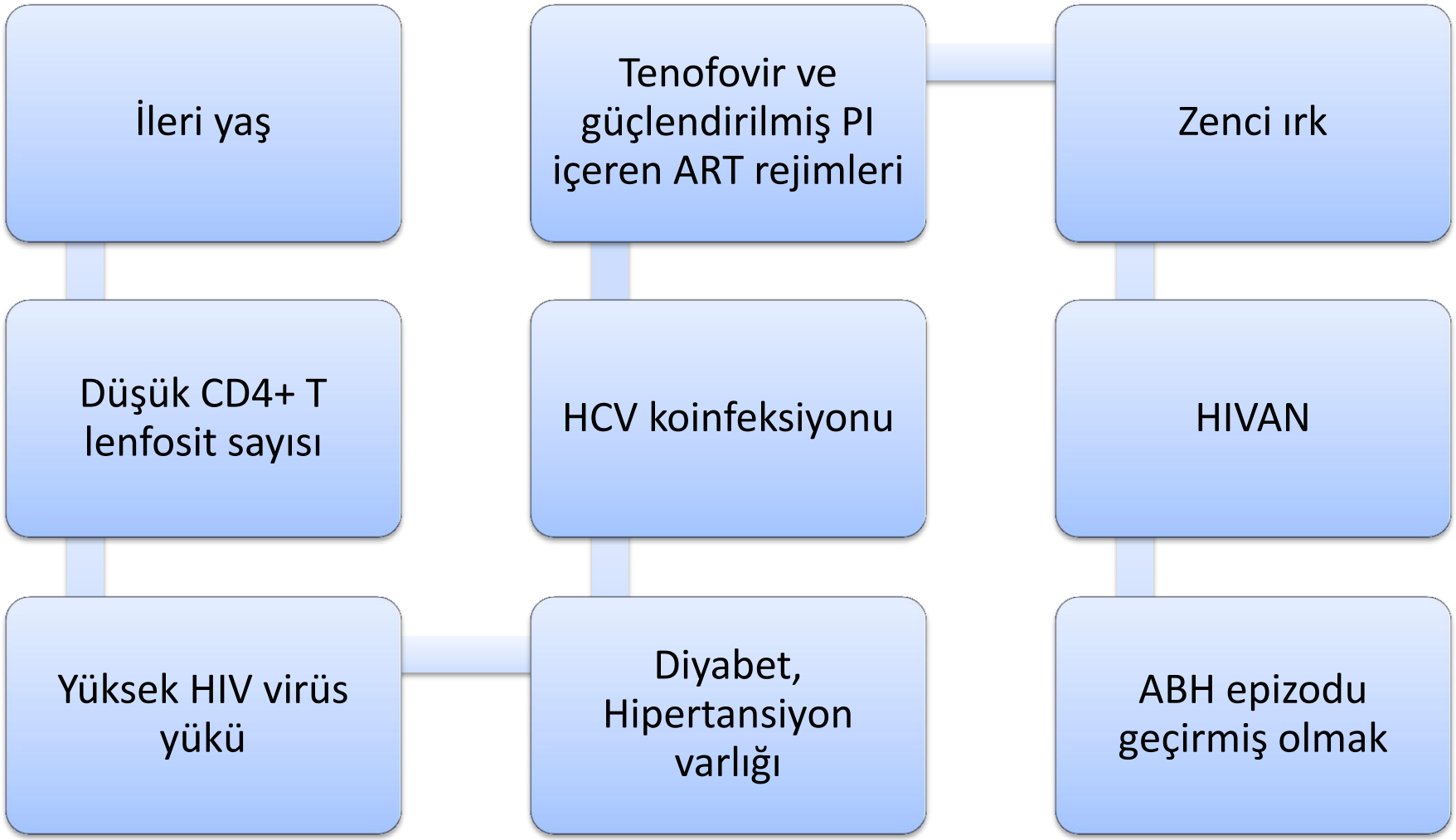
Çeşitli çalışmalarda çalışılan popülasyona göre değişik oranlar verilmeketedir.

783 hastanın olduğu bir seride % 7 hastada KBH saptanmıştır.*

Güney Afrika Cumhuriyeti Burundi'de yapılan bir çalışmada bu oran % 46 olarak bulunmuştur.**

- * Jotwani, V et al. Am J Kidney Dis 2012; 59:628.
- ** Cailhol, J et al. BMC Nephrol 2011; 12:40.

KBH Risk Faktörleri



KBH

Uzun dönemde ise ART alan hastalarda KBH gelişim sıklığı artmaktadır.

Ancak bu durum artan sağ kalımın uzaması ve yaşlanmayla beraber görülme sıklığı artan hipertansiyon ve diabet gibi komorbiditeler nedeniyle de olabilir.

Bu nedenle bu hasta grubunda tansiyon ve glukoz yönetimi bilhassa önemlidir.

KBH- Yönetim

TA hedefi sınır olarak 130/80 olarak alınmalı ve bu değerin üstünde bireylere yaşam tarzı önerileri yapılmalı, sigara bıraktırılmalı ve gerektiğinde ilaç tedavisi planlanmalıdır.

İlk tercih edilecek ilaç grubu ACE/ARB'lerdir.

Beta blokerler, protez inhibitörleri ile etkileşebileceğ inden ikinci sırada tercih edilir.

KBH- Yönetim

Glukoz yönetimi ise hastaya göre bireyselleştirmelidir ancak genel kabul gören hedef değerler

HgA1c <%7,

AKŞ 90-130

TKŞ <180

HIVAN

İlk defa 1984 yılında tanımlanmıştır.

Etkin ART kullanımı ile HIV pozitif hastalarda mortalitede ve HIV ilişkili durumların yarattığı morbiditelerde azalma olmuştur.

Günümüzde kalp, böbrek ve akciğer hastalıkları hastalarda morbidite ve mortalitenin esas nedeni olarak ön plana çıkmaktadır.

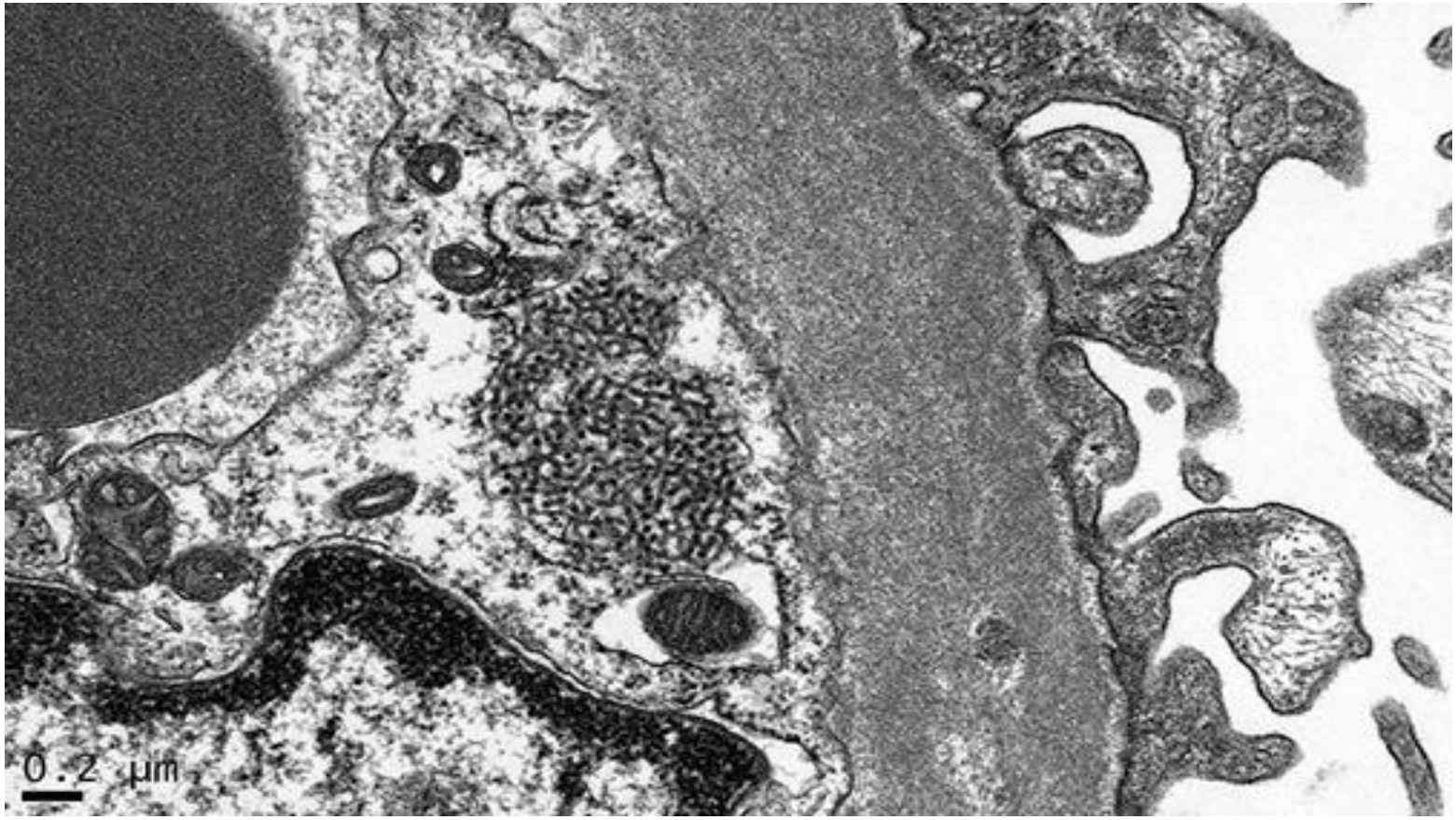
HIVAN- Patoloji

HIV infekte bireylerde gelişen KBH'ın en sık nedeni HIVAN'dır (%60).

HIVAN patoloji preparatlarında sıklıkla tübülointertisiyel hasarın eşlik ettiği "fokal segmental glomerülosklerozz" olarak gözlenir.

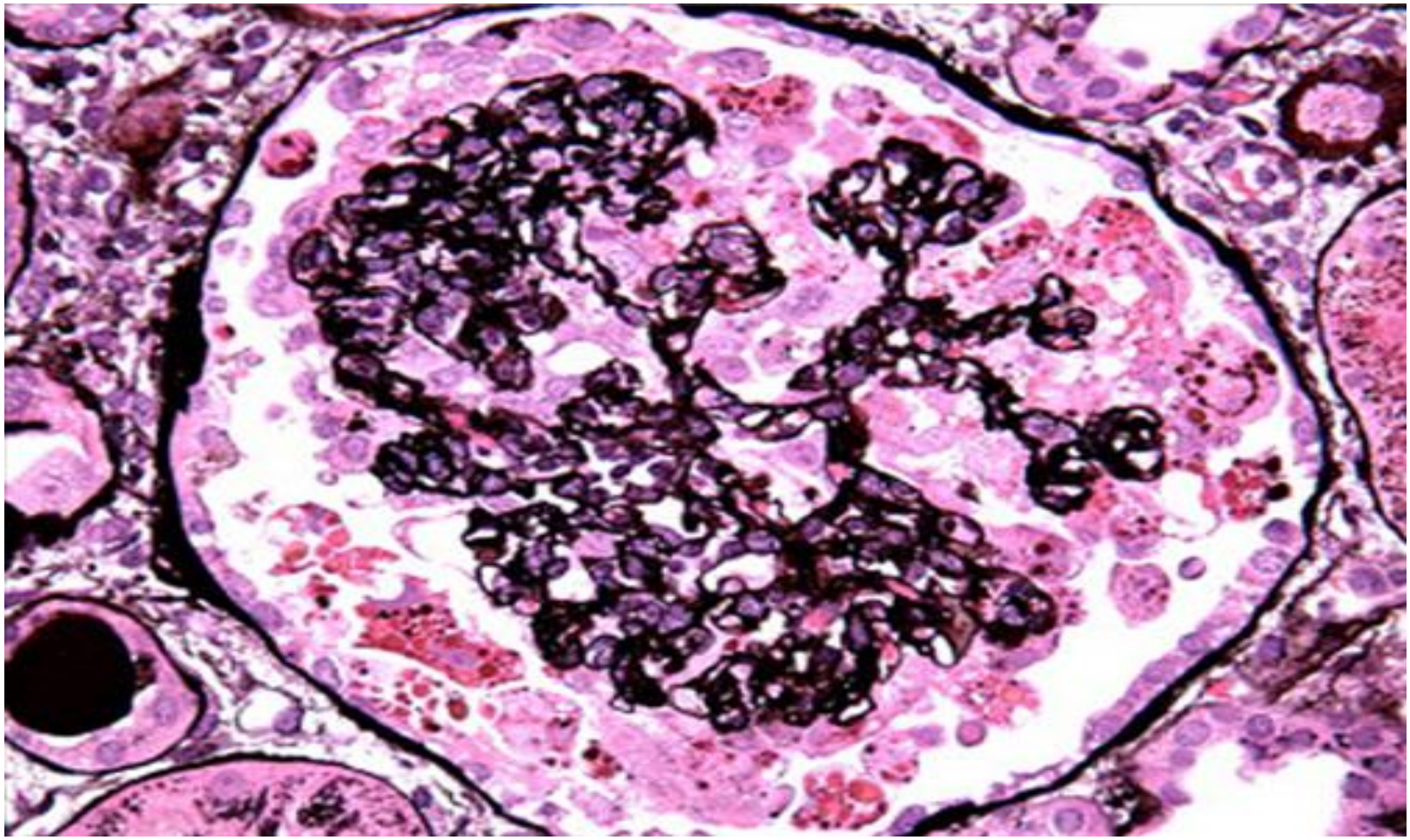
İdiopatik FSGS'den mikrokistik tübüler genişleme ve intertisiyel inflamasyonun varlığı ile ayrılır.

HIVAN- Elektron Mikroskopi



Glomerül endotelin tübüloretiküler inklüzyon

HIVAN- Işık Mikroskopu



Glomerüler kapiller lümen bazal membran hücrelerinin kollapsı ile tıkanması ve glomerüler epitelin hipertrofi ve hiperplazisi

HIVAN- Patogenez

Birden çok faktör sunulmaktadır. Bunlar;

- Böbrek epitelinin HIV ile direk olarak hasarlanması
- Böbrek hücrelerinde HIV viral genlerinin ekspresyonu
- Konağın genetik yatkınlığı (APOL1 geni, 22. kromozom)
- Zenci ırk

HIVAN- Epidemiyoloji

Afrikalı genç erkek zencilerde KBH'nın en sık görülen nedenidir.*

ART'nin etkin kullanımı ile görülme riski azalırken HIV pandemisinin artması nedeniyle HIVAN görülen hasta sayısı rakamsal olarak artmaktadır.

* USDRS 2004

HIVAN- Tetkik

Tanı anında proteinüri saptanmayan ve BFT'si normal sınırlarda olan hastalara yılda 1 defa bu testler tekrarlanmalıdır.

Böbrek hastalığı açısından ek risk taşıyan hastalarda bu testler daha sık aralıklarla tekrarlanbilir.

İdrar tahlilinde hematüri, proteinüri saptanan ve GFR değerinde düşme olan hastalara renal USG planlanmalı ve nefroloji bölümü ile böbrek biyopsisi açısından konsülte edilmelidir.

HIVAN- Klinik

ART kullanan ve CD4+ T lenfosit sayısı yeterli olup HIV virüs yükü ölçülemeycek kadar düşük olanlarda HIVAN gözlenmesi beklenmez.

Ödem

Diğer hastalarda ise ciddi proteinüri, hızla bozulan böbrek fonksiyonları ve büyümüş böbrek boyutları ile kendini gösterir.

Hastalar sıklıkla normatansiftir. (%75)

HIVAN- Klinik

Hastaların böbrek hastalığına bağlı özgün bir şikayetleri olmaz.

Kronik yorgunluk, iştah kaybı, eser ödem gibi özgün olmayan şikayetler tariflerler.

Kan tetkiklerinde böbrek fonksiyon testleri hastalığın evresine göre normal veya bozulmuş olabilir

İdrar tetkiğinde sıklıkla masif proteinüri saptanır. (ortalama: 4.7 gr/gün)

HIVAN- Tedavi

Hipertansif olan veya proteinürisi bulunan hastalara ACEi/ARB grubu ilaçlar verilmelidir.

HIVAN tanısı alan hastalara ART başlanılmalıdır.

ART ve ACEi/ARB ile tedaviye rağmen renal replasman tedavisi gerektirecek kadar agresif hastalıkla sistemik kortikosteroid kullanılmasını öneren yayınlar olmasına rağmen bu konuda bir fikir birliği henüz sağlanamamıştır.

HIVAN- Tedavi

Tedavide en etkin yöntem uygun ve etkili ART verilmesidir.

Etkin ART ile kısa dönemde böbrek fonksiyonları korunmakta ve GFR değerlerinde düzelme gözlenmektedir. *

ART ile HIV virüs yükü baskılanan hastalarda histopatolojik özelliklerde dahi düzelme gözlenmektedir.

* *Kalayjian RC et al* AIDS2008; 22: 481-487.

HIVAN- Hedefler

- Proteinüri 1 gram/gün altında
- TA 130/80 mmHg'dan düşük tutulmalıdır.
- Hastalar nefroloji bölümü ile ortak takip edilmelidir.
- Hastaların kullandığı ilaçların dozu gözden geçirilmelidir.
- Böbrek fonksiyonları bozulmaya devam eden hastalar renal replasman tedavileri açısından değerledirilmelidir.

İmmün kompleks aracılıklı Glomerülonefrit (IK-GMN)

HIVAN ön tanısı ile böbrek biyopsisi yapılan hastaların % 40'ında patolojik olarak IK-GMN tanısı konabilir. Bunlar;

- Membranöz nefropati
- Membranoproliferatif GMN
- Mezengial proliferatif GMN
- Lupus benzeri proliferatif GMN
- Ig A nefropatisi şeklinde olabilir.

IK-GMN

Bu patolojik bulgulara ilaveten Güney Afrika'da yapılan biyopsi çalışmalarında

- HIV İmmün Kompleks Böbrek Hastalığı (HIVICK) olarak isimlendirilen bir bulgu saptanmıştır.*

Bu bulgu çok detaylı olarak çalışmamış olmasına rağmen sıklıkla zenci ve ilerlemiş AIDS hastalığı olan hastalarda gözülmektedir ve ART uygulanması ile HIVAN'da olduğu gibi bir düzelme olmamaktadır.

* Gerntholtz, TE. Kidney Int 2006; 69:1885.

IK-GMN

HIVICK patoloji preperatlarında bazal membranda “ball in cup” şeklinde görülmektedir.

HCV koinfeksiyonu olan hastalarda membranoproliferatif GMN görülme sıklığı armıştır.

Klasik bulgu kriyoglobulinemi ve hipokomplemantamedir.

Sonuç

HIV pozitif bireylerde böbrek hastalıkları sıklığı artan bir mobidite ve mortalite nedenidir.

HIV tanısı alan her hastada böbrek fonksiyonları, proteinüri, TA ve glukoz takip edilmeli ve gerektiğinde müdahale edilmelidir.

Tedavide kullanılan ajanların olası nefrotoksik etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.

Hacettepe Deneyimi

12 aydan uzun süreyle takip edilen 164 HIV pozitif hastanın

- 5'inde (%3.0) ABH epizodu 6'sında (%3.7) ise KBH gelişmiştir.

ABH nedenleri:

- 2 vaka post-renal (1'i retroperitoneal kitleye bağlı diğeri benign prostat hiperplazisine bağlı hidroüreteronefroz)
- 2 vaka prerenal (Hidrasyon ile tam düzelme saptandı)
- 2 vakada ise akut tübüler nekroz saptandı.

HacettepeDeneyimi

KBH olarak 5 vakadan;

- 1’i HIVAN olarak düşünülmektedir ancak henüz böbrek biyopsisi yapılamamıştır.
- 1 vakada etyoloji diyabetik nefropati olarak belirlenmiştir.
- 1 vakada hidro-üretero-nefroz nedeniyle KBH gelişmiştir. (ABH listesinde verilen hastalardan farklı bir hastadır.)
- Kalan 2 vakada etyoloji tam aydınlatılamamıştır.

IDSA Kılavuzları: Tarama Algoritması

Böbrek hastalığı riski için kalitatif değerlendirme
- Irk
- Ailede böbrek hastalığı öyküsü
- CD4 lenfosit sayımı
- HIV RNA seviyesi
- Nefrotoksik ilaç kullanım hikayesi
- Ko-morbiditeler
  - Diabetes mellitus
  - Hipertansiyon
  - Hepatitis C infeksiyonu

Artmış riski olan hastalarda tarama çalışmaları:
- İdrar tahlili (proteinüri için)
- Serum kreatinin (uygun formüller kullanarak tahmini kreatinin klirensi veya GFR

Anormal değerler
- Dipstickle $\geq$ +1 proteinüri
- kreatinin klirensi veya glomerular filtrasyon hızı < 60 mL/dak/1.73m^2

Anormal değer yok

- Proteinüriyi spot idrardan protein kreatinine detaylı değerlendir
- Renal ultrason
- Ileri değerlendirme ve olasıbiyopsi için bir nefroloğa yönlendirmeyi düşün

Böbrek hastalığı için risk faktörü olmayan gruplar klinik olarak takip edilmeli ve klinik olaylar işaretleri ve semptomları gösterirse, tekrar değerlendirilmelidir

HIV infeksiyonu ile ilişkili böbrek hastalığı risk grubunda olanlar düzenli olarak (ör. senede bir) tekrar değerlendirilmelidir.

Gupta, CID, 2005.

EACS
European
AIDS
Clinical
Society

GUIDELINES

Version 7.0
October 2013

Kidney Disease: Diagnosis and Management

Diagnosis of Kidney Disease

		eGFR[I]		
		≥ 60 mL/min	30-59 mL/min	< 30 mL/min
Proteinuria[II]	UP/C[III] < 50	Regular follow-up		• Check risk factors for CKD and nephrotoxic medication including ART[IV] • Discontinue or adjust drug dosages where appropriate[V] • Perform renal ultrasound • Urgent referral to nephrologist
	UP/C[III] 50-100	• Check risk factors for CKD and nephrotoxic medication including ART[IV] • Discontinue or adjust drug dosages where appropriate[V] • Perform renal ultrasound • If haematuria present with any level of proteinuria refer to nephrologist. • Refer to nephrologist if new CKD or progressive decline in eGFR		
	UP/C[III] > 100			

EACS Rehber 7, 2013

Management of HIV-associated Kidney Disease[vi]

Prevention of progressive renal disease	Comment
1. ART	Start ART immediately where HIV-associated nephropathy (HIVAN)[vii] or HIV immune complex disease strongly suspected. Immunosuppressive therapy may have a role in immune complex diseases. Renal biopsy to confirm histological diagnosis recommended
2. Start ACE inhibitors or angiotensin-II receptor antagonists if: a. Hypertension and/or b. Proteinuria	**Monitor eGFR and K^+ level closely on starting treatment or increasing dose** a. Blood pressure target: < 130/80 mmHg
3. General measures: a. Avoid nephrotoxic drugs b. Lifestyle measures (smoking, weight, diet) c. Treat dyslipidaemia[viii] and diabetes[ix] d. Adjust drug dosages where necessary	CKD and proteinuria are independent risk factors for CVD

EACS Rehber 7, 2013

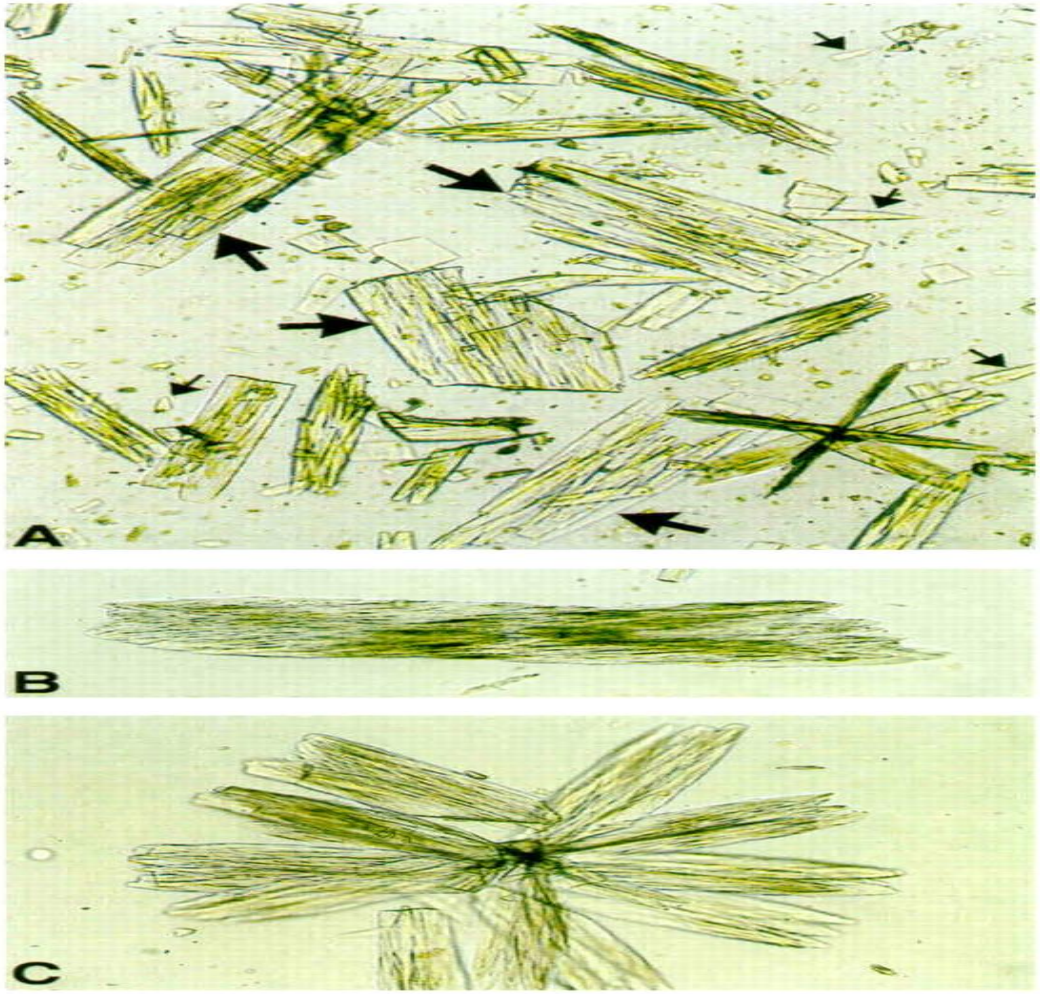
Indications and Tests for Proximal Renal Tubulopathy (PRT)

Indications for proximal renal tubulopathy tests	Proximal renal tubulopathy tests[iv], including	Consider stopping TDF if
• Progressive decline in eGFR[i] & eGFR < 90 mL/min & no other cause and/or • Confirmed hypophosphataemia[ii] and/or • Confirmed increase in UP/C[iii] • Renal insufficiency even if stable (eGFR < 60 mL/min) • Tubular proteinuria[v]	• Blood phosphate and urinary phosphate excretion[vi] • Blood glucose and glucosuria • Serum bicarbonate and urinary pH[vii] • Blood uric acid level and urinary uric acid excretion[viii] • Serum potassium and urinary potassium excretion	• Confirmed proximal renal tubulopathy with no other cause

EACS Rehber 7, 2013

ARV-associated Nephrotoxicity

Renal abnormality*	ARV
Proximal tubulopathy with any combination of: 1. Proteinuria: urine dipstick ≥ 1, or confirmed increase in UP/C > 30 mg/mmol[I] 2. Progressive decline in eGFR and eGFR < 90 mL/min[II] 3. Phosphaturia[III]: confirmed hypophosphataemia secondary to increased urine phosphate leak	TDF
Nephrolithiasis: 1. Crystalluria 2. Haematuria[IV] 3. Leucocyturia 4. Loin pain 5. Acute renal insufficiency	IDV ATV (DR
Interstitial nephritis: 1. Progressive decline in eGFR[II] 2. Tubular proteinuria[III]/ haematuria 3. Eosinophiluria (if acute)	IDV ATV



EACS Rehber 7, 2013

Dose Adjustment of ARVs for Impaired Renal function

		eGFR[1] (mL/min)				Haemodialysis
		≥ 50	30–49	10–29	< 10	
NRTIs						
ABC	300 mg q12h	No dose adjustment required	No dose adjustment required	No dose adjustment required		
ddI[2]	≥ 60 kg	400 mg q24h	200 mg q24h	150 mg q24h	> 60 kg: 100 mg/24h	
	< 60 kg	250 mg q24h	125 mg q24h	100 mg q24h	< 60 kg: 75 mg/24h	
d4T	> 60 kg	30 mg q12h	15 mg q12h	15 mg q24h	15 mg q24h	15 mg q24h AD[3]
	< 60 kg	40 mg q12h	20 mg q12h	20 mg q24h	20 mg q24h	20 mg q24h AD[3]
FTC		200 mg q24h	200 mg q48h	200 mg q72h	200 mg q96h	200 mg q96h
3TC		300 mg q24h	150 mg q24h	100 mg q24h[3]	50–25 mg q24h[3]	50–25 mg q24h[3] AD[3]
TDF[3,4]		300 mg q24h	300 mg q48h	Not recommended (300 mg q72–96h, if no alternative)	Not recommended (300 mg q7d, if no alternative)	300 mg q7d AD[3]
ZDV		300 mg q12h	No dose adjustment required		100 mg q8h	100 mg q8h
ABC/3TC		Use individual drugs				
ZDV/3TC						
ZDV/3TC/ABC						
FTC/TDF		q24h	q48h	Use individual drugs		
NNRTIs						
EFV		600 mg q24h	No dose adjustment required			
ETV		200 mg q12h	No dose adjustment required			
NVP		200 mg q12h	No dose adjustment required			

	eGFR[1] (mL/min)				Haemodialysis
	≥ 50	30–49	10–29	< 10	
PIs					
ATV/r	300/100 mg q24h	No dose adjustment required[5,6]			
DRV/r	600/100 mg q24h 600/100 mg q12h	No dose adjustment required[5]			
FPV/r	700/100 mg q12h	No dose adjustment required[5]			
LPV/r	400/100 mg q12h	No dose adjustment required[5]			
SQV/r	1000/100 mg q12h	No dose adjustment required[5]			
TPV/r	500/200 mg q12h	No dose adjustment required[5]			
Other ART					
RAL	400 mg q12h	No dose adjustment required[5] (dose AD[5])			
FTC/TDF/COBI/EVG	Do not initiate if eGFR < 70 mL/min	Discontinue if eGFR: < 50 mL/min			
MVC: co-administered without CYP3A4 inhibitors[5,6]	300 mg q12h	No dose adjustment required			
MVC: co-administered with CYP3A4 inhibitors[5,6]	If eGFR < 60 mL/min 150 mg q24h[5,6] except: 150 mg q12h if co-administered with FPV/r				

Teşekkürler…