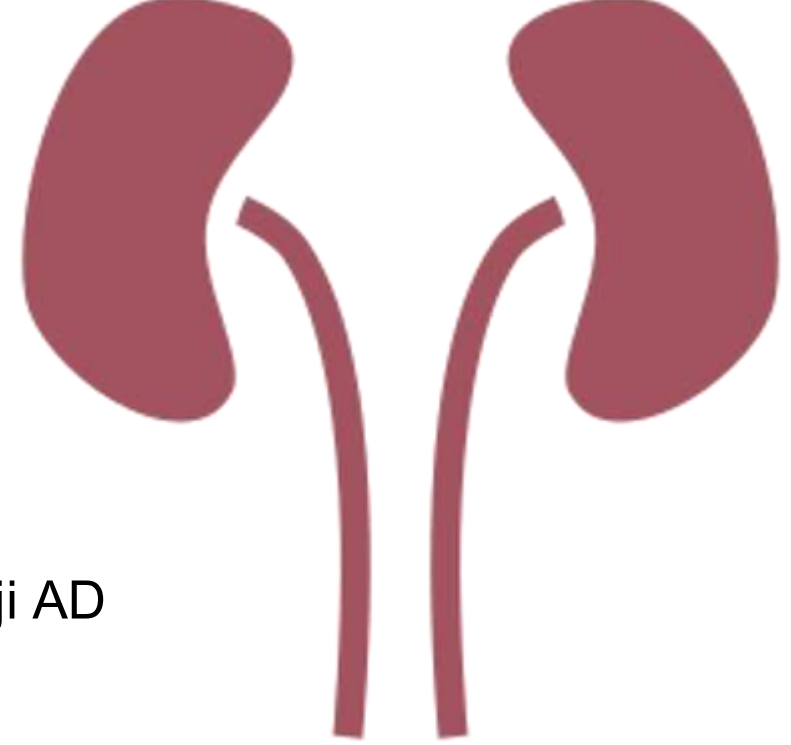


# HIV ve ART İLİŞKİLİ OSTEOARTİKÜLER ve RENAL PATOLOJİLER ve YÖNETİMİ



Dr Güle ÇINAR  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

*Virüs, inflamasyon, yaşlanma ve ART'ın kesişiminde kemik, eklem ve böbrek*

# Kemik hastalığı HİYB'de sık ve erken

**%43**

osteopeni prevalansı

**%14**

osteoporoz prevalansı

**2,02×**

vertebral kırık riski (RR)

**Genel kırık riski RR 1,32 (1,29–1,35)**

Kırıklar HIV-negatif akranlara göre daha genç yaşta görülür.

Çalışmalar arası heterojenite ve yaş/kohort farklılıkları ne anlatıyor?

# Kemik kaybı çok bileşenli bir süreç

1

## Virüs

gp120, Vpr, Tat →  
osteoklastogenez ↑

2

## İnflamasyon

IL-6, TNF- $\alpha$ ; kronik  
immun aktivasyon

3

## İmmun yeniden yapılanma

T hücre kaynaklı RANKL ↑  
B hücre OPG ↓

4

## İlaç

TDF: fosfatüri, PTH ↑  
booster etkileşimleri

**Sonuç: RANKL/OPG dengesi yıkım lehine döner**

**Osteoklast aktivitesi ↑**

**Osteoblast farklılaşması ↓**

# ART başlangıcı paradoksu: tedavi başlar, kemik kaybeder



- Rejimden bağımsız: TDF-dışı rejimlerde de kayıp
- İmmun yeniden yapılanmada T hücre kaynaklı RANKL artışı
- Düşük CD4 ile başlayanlarda daha belirgin

# Geleneksel risk faktörleri HİYB’de kümelenir



# Normal DEXA, sağlam kemik demek midir?

## DEXA ne görür?

- Alan yoğunluğu ( $\text{g}/\text{cm}^2$ )
- T- ve Z-skoru
- **Mikromimariyi görmez**
- **Sessiz vertebral kırığı kaçırabilir**

### TBS

Trabeküler doku skoru; DEXA görüntüsünden

### HR-pQCT

Kortikal ve trabeküler mikroyapı

### Mikroindentasyon

Kemik materyal dayanıklılığı

### VFA

Morfometrik vertebral kırık taraması

# Kırık kemikte başlar, düşmede tamamlanır



## *Osteosarkopeni*

- Kırılganlık; inflamasyon, kemik sağlığı ve T hücre tükenmesiyle ilişkili
- Genç erkeklerde sarkopenik obezite ve düşük KMD; seks steroidleriyle bağlantılı
- Kırık riski yalnız kemikten değil düşmeden de gelir: denge ve kas gücü önemli

# TDF kemięe böbrek üzerinden de dokunur



~%90

TAF ile daha düşük plazma tenofovir düzeyi;  
hücre içi tenofovir-difosfat korunur

- TDF + booster kombinasyonu en yüksek riski tařır
- Serum fosfat, idrar fosfat ve tübüler proteinüri izlemi
- PrEP kullanicılarında da aynı mekanizma geçerli

# TDF'den geçiş kemiği toparlar — kısmen

## 2023

*Front Endocrinol*

TDF → TAF pilot RKÇ:  
kemik kalitesinde iyileřme

## 2024

*AIDS*

Randomize geçiş:  
kemik yıkım belirteçlerinde dūřūř

## 2025

*Infect Dis Ther*

TDF → B/F/TAF erken ve gecikmeli  
geçiş: Çok merkezli RKÇ

Geçiş KMD ve belirteçleri iyileştirir.

# INSTI çağında kilo sorun mu?

## + Koruyucu yönler

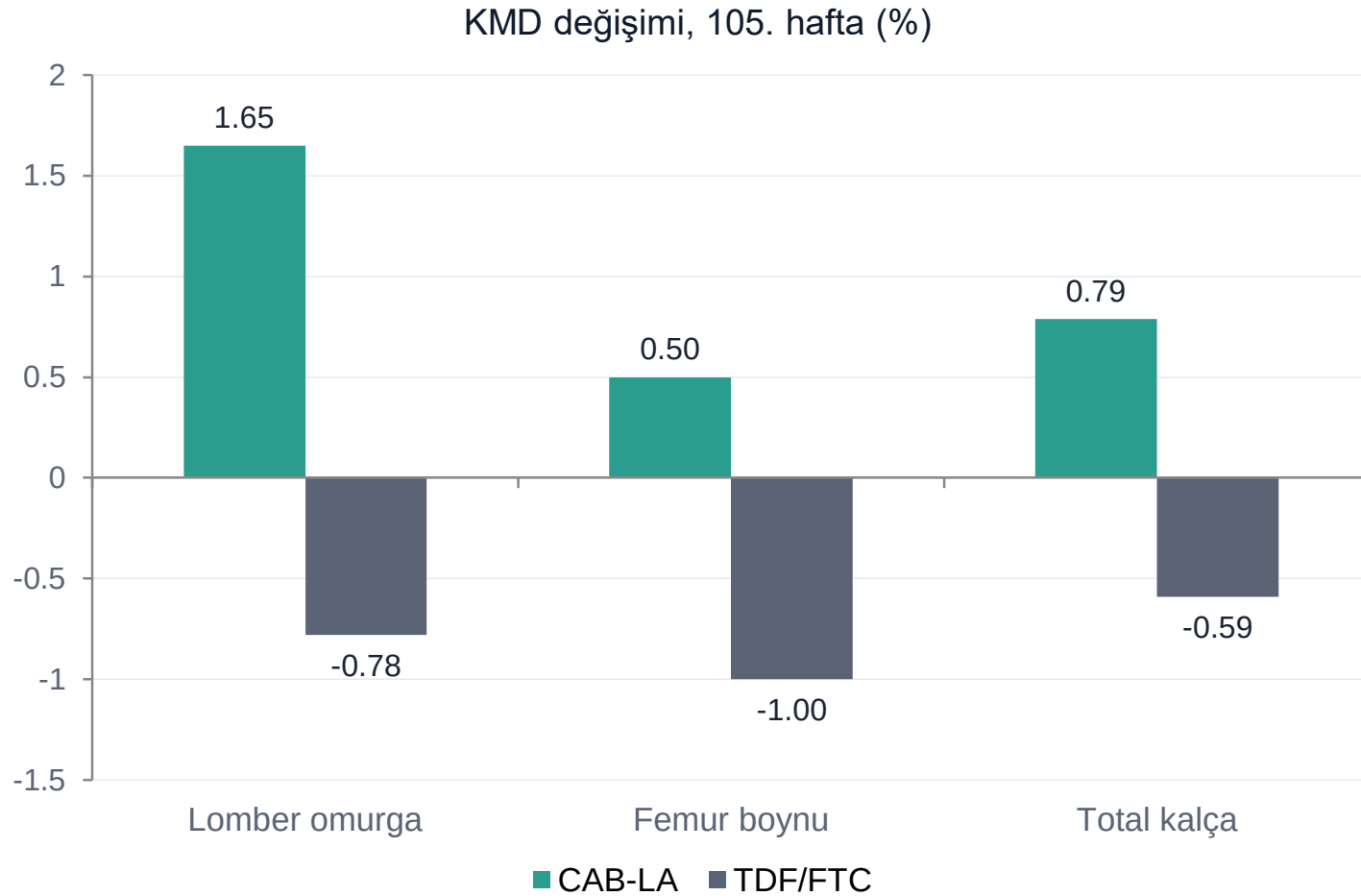
- INSTI rejimleri KMD açısından büyük ölçüde nötr
- Artan vücut ağırlığı ile mekanik yük
- Daha az ilaç etkileşimi (booster yok)

## – Endişeler

- Sarkopenik obezite: yağ artarken kas azalabilir
- Kemik iliği yağlanması ve kemik kalitesi
- Kilo artışı kırılabilirlik ve düşme riskini maskeleyebilir

***Tartıya değil vücut kompozisyonuna bakılmalı.***

# Uzun etkili enjeksiyonlar kemiği korur mu?



**%15,2 vs %24,6**

>%5 KMD kaybı: CAB-LA vs TDF/FTC

- HPTN 083 kemik alt çalışması, n=254
- Kırık riski olanlarda TDF yerine CAB-LA düşünülebilir?

# Omurga, HİYB'de kırığın ilk adresidir

**2,02×**  
vertebral  
kırık RR

## Neden aktif aramalıyız?

- Vertebral kırıkların çoğu asemptomatiktir
- Tek bir vertebral kırık, yeni kırık riskini belirgin artırır ve tedavi eşiğini değiştirir
- DEXA sırasında VFA veya torakolomber lateral grafi ile morfometrik tarama
- Boy kaybı > 4 cm ve kifoz: tarama için klinik ipucu

# Osteonekroz: nadir ama iki taraflı ve yıkıcı

## Risk faktörleri

Glukokortikoid

Alkol

Dislipidemi

Hiperkoagülabilité

Antifosfolipid antikorlar

Eski PI maruziyeti

Sıklıkla bilateral:  
Bir kalçada tanı konunca diğeri MRG ile  
değerlendirin.

Kasık ağrısı, normal grafi

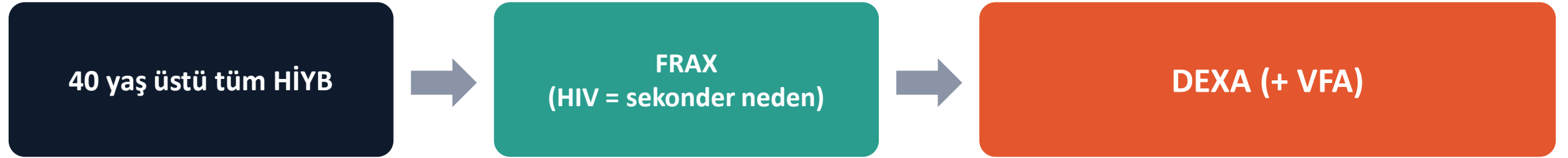
MRG: “double-line” işareti

ARCO evreleme

Erken: kor dekompresyon

Kollaps: total kalça artroplastisi

# Tarama: kime FRAX, kime DEXA?



## DEXA endikasyonları

- Postmenopozal kadın
- $\geq 50$  yaş erkek
- Kırılgnalık kırığı öyküsü
- Yüksek FRAX
- Uzun süreli glukokortikoid kullanımı

## Her durumda

- 25(OH)D, Ca, P, ALP
- Sekonder nedenler: hipogonadizm, tiroid, PTH
- Düşme riski değerlendirmesi

# Kılavuz var, uygulama yok

Önerilen DEXA

İstenen DEXA

Tedavi başlanan

## Risk faktörleri

Klinik risk faktörleri için evet veya hayır yanıtı istenmektedir. Alan boş bırakılırsa "hayır" yanıtı verildiği varsayılır. [Risk faktörlerine ilişkin notlara da bakınız](#)

Kullanılan risk faktörleri şunlardır:

|                        |   |                                   |   |
|------------------------|---|-----------------------------------|---|
| Yaş                    | ▼ | Mevcut sigara kullanımı           | ▼ |
| Cinsiyet               | ▼ | Glukokortikoid kullanımı          | ▼ |
| Ağırlık                | ▼ | Romatoid artrit                   | ▼ |
| Boy                    | ▼ | Sekonder osteoporoz               | ▼ |
| Önceki kırık           | ▼ | Alkol 3 veya daha fazla ünite/gün | ▼ |
| Ebeveynde kalça kırığı | ▼ | Kemik mineral yoğunluğu (KMY)     | ▼ |

# FRAX HİYB'de riski hafife alır — düzeltin

1

**HIV = sekonder osteoporoz**

FRAX'ta ilgili kutuyu işaretleyin

2

**Gençlerde düşük duyarlılık**

<50 yaşta kırıkları öngörmede yetersiz

3

**Modifiye FRAX**

Yaşlı veteranlarda performans testi

4

**TBS ve FRAXplus**

Kemik kalitesi ile risk düzeltmesi

# En iyi osteoporoz ilacı bazen doğru ART'dır

## Tercih

- TAF içeren rejimler
- Tenofovirsiz INSTI rejimleri (DTG/3TC vb.)
- CAB+RPV LA (uygun hastada)

## Dikkat

- Booster'lı rejimler
- ABC (kardiyovasküler riskle birlikte değerlendirin)
- EFV (D vitamini düzeyi)

## Kaçının

- TDF, özellikle booster ile
- Kemik riski yüksekse TDF-bazlı PrEP

**HBV ko-infeksiyonunda tenofovirden vazgeçmeyin: TAF'a geçin.**

# Temel önlem + doğru ilaç

## Farmakoterapi

Bisfosfonat · denosumab ·  
anabolik

## ART optimizasyonu

TDF'den geçiş · booster azaltma

## Yaşam tarzı ve temel

D vitamini, kalsiyum, direnç egzersizi, sigara/alkol, düşme önleme,  
hipogonadizm

## İlaç seçiminde incelikler

- Alendronat veya zoledronik asit ilk basamak
- Denosumab bırakılınca rebound: ardından bisfosfonat
- Anaboliklerde kardiyovasküler risk değerlendirmesi
- ART başlangıcında tek doz zoledronik asit (RKÇ'ler)

# Özel gruplar, özel kararlar

## Perimenopozal kadınlar

Hızlanan kayıp; TDF'den geçişi erken düşünün (BEING)

## Ergen ve gençler

Tepe kemik kütleini koruyun; TDF'ten kaçınin

## Trans kadınlar

Hormon tedavisi + PrEP etkileşimini gözetin

## İleri yaş

Kırılganlık ve düşme; FRAX + fonksiyonel değerlendirme

# İnflamatuvar artrit: ART sonrası da bitmedi

|         | HIV ilişkili artropati                  | Reaktif artrit                           | Psoriatik artrit                                         |
|---------|-----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Tutulum | Asimetrik oligoartrit; diz, ayak bileği | Asimetrik oligoartrit, entezit, daktilit | DİF eklemleri, daktilit, deri ve tırnak                  |
| Seyir   | Kısa süreli, kendini sınırlayan         | Kronikleşebilir                          | Daha ağır ve inatçı olabilir                             |
| HLA-B27 | Genellikle negatif                      | Sıklıkla pozitif                         | Değişken                                                 |
| Tedavi  | NSAİİ, ART                              | NSAİİ, sulfasalazin                      | NSAİİ, DMARD; baskılanmış viremide biyolojikler dikkatle |

*Ayrıcı tanıda unutulmaması gerekenler: IRIS ilişkili artrit, DİLS (diffüz infiltratif lenfositöz sendromu), septik artrit.*



**HİYB'de kemik hastalığı sık ve erken**

**ART başlangıcı ve TDF: kemik kaybının iki zirvesi**

**DEXA tek başına yetmez: vertebral kırık ve kalite**

**ART optimizasyonu ilk tedavi basamağı**

**Osteonekroz, artrit ve infeksiyon ayırıcı tanıda**

# HIV ve böbrek

**%4,8–6,4**

HİYB'de KBH prevalansı  
Afrika'da en yüksek

**%54 → %29**

Güney Afrika'da  
HIVAN'ın biyopsi tanıları  
içindeki payı  
(2005–09 → 2016–20)

**~%13**

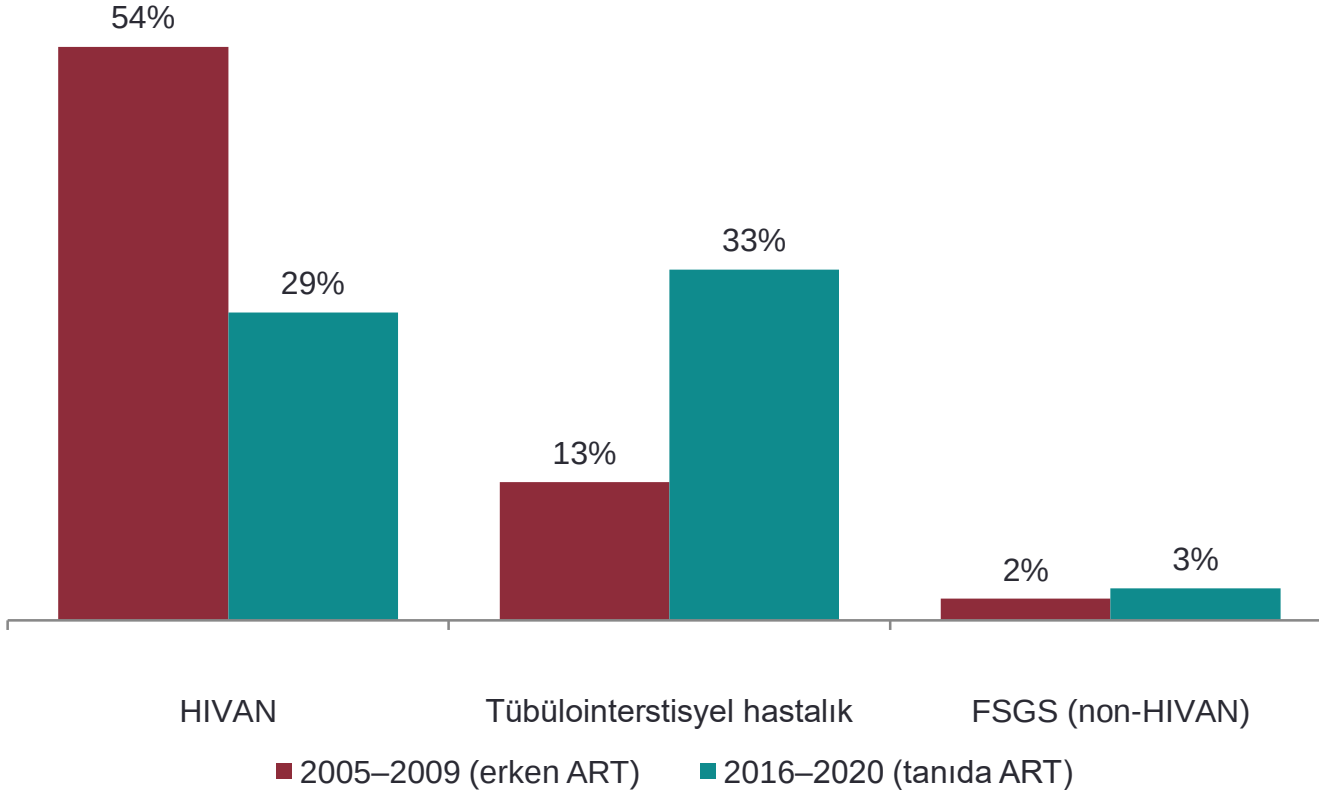
Afrika kökenli  
ABD'lilerde iki APOL1  
risk alleli taşıyıcılığı

Yük azalmadı, şekil değiştirdi.

ART çağında HIV ilişkili böbrek hastalığı; virüs kaynaklı kollabe glomerülopatiden yaşlanma, HT, DM, genetik yatkınlık ve kümülatif ilaç maruziyetinin belirlediği KBH'ye evrildi.

# Biyopsi masasında değişen spektrum

Biyopsi tanılarının oranı (%), n=671, Cape Town



HIVAN payı yarıya indi; tübülointerstisyel hastalık (TİH) yaklaşık 2,5 kat arttı.



Tenofovir maruziyeti TİH ile güçlü ilişkili: aOR 2,99.



TİH olgularının %48'i granüloamatöz interstisyel nefrit — çoğunlukla tüberküloz.



Kaynak ülkelerde modern biyopsi: diyabetik nefropati, arterionefroskleroz, APOL1-FSGS ve immün kompleks GN ön planda.

# Dört katmanlı risk: virüs, genetik, konak, ilaç



## HIV'e özgü

- Yüksek viral yük, düşük CD4
- Geç tanı / geç ART başlangıcı
- Kronik immün aktivasyon ve inflamasyon
- Böbreğin HIV rezervuarı olması



## Genetik

- APOL1 G1/G2 — iki risk alleli
- Afrika kökeni
- Tübüler taşıyıcı polimorfizmleri (ABCC2/ABCC4) — TDF yatkınlığı
- Aile öyküsünde KBH



## Geleneksel / konak

- Yaş ≥50: HİVB'de komorbidite daha erken ve sık
- Hipertansiyon, diyabet, dislipidemi
- INSTI dönemi kilo artışı, obezite
- Sigara, KVH öyküsü



## İlaç ve koinfeksiyon

- TDF (özellikle booster ile), ATV/r, LPV/r
- Nefrotoksik OI/TB ilaçları, NSAİİ
- HCV viremisi, HBV, tüberküloz
- Damar içi madde kullanımı

# HIVAN patogenezi: virüs, podosit ve ikinci darbe



## Böbrek bir HIV rezervuarıdır.

Plazma viremi baskılanmışlarda bile greftte HIV RNA saptanabilir; renal kompartman kendi viral evrimini sürdürebilir.

# APOL1: evrimsel bir kalkan, renal bir bedel

**OR  $\approx$  29**

HIVAN riski, iki risk alleli (ABD)

**OR  $\approx$  89**

HIVAN riski, iki risk alleli (Güney Afrika)

**~%50**

Tedavisiz HIV + iki risk alleli: yaşam boyu HIVAN riski

- G1 (S342G/I384M) ve G2 (N388/Y389 delesyonu): T. b. rhodesiense'e karşı koruma — pozitif seleksiyon
- Resesif model: iki risk alleli gerekir; penetrans düşük
- Mekanizma: APOL1'in katyon kanalı olarak işlev kazanması → podosit K<sup>+</sup> kaybı, hücre hasarı
- Tetikleyici "ikinci darbe": HIV, IFN tedavisi, COVID-19, inflamasyon

## KDIGO 2025 uzlaşısı

- "APOL1 böbrek hastalığı" tek başına bir tanı kategorisi olarak benimsendi
- Tanı: iki risk alleli + KBH (proteinürik ya da non-proteinürik)
- Afrika kökenli, KBH'li HiYB'de genetik danışmanlıkla genotipleme önerilebilir
- Canlı donör değerlendirmesinde APOL1 testi tartışılmalı

# HIVAN: klasik tablo, modern bağlam



## Histopatoloji

- Kollabe FSGS: glomerüler yumak kollapsı, podosit hipertrofisi/hiperplazisi ("psödokresent")
- Mikrokistik tübüler dilatasyon, protein silendirleri
- Belirgin interstisyel inflamasyon ve fibrozis
- EM: endotelde tübüloretiküler inklüzyonlar (IFN izi)



## Klinik

- Nefrotik düzeyde proteinüri; ödem ve HT beklenenden hafif olabilir
- USG: büyük, hiperekojen böbrekler
- Genellikle CD4 <200, yüksek viral yük, Afrika kökeni
- Tedavisiz seyrinde aylar içinde SEBH



Viral yükü uzun süredir baskılanmış bir hastada kollabe FSGS görürseniz, önce HIVAN değil; APOL1 ilişkili hastalık, diğer viral tetikleyiciler (CMV, parvovirüs B19, SARS-CoV-2) ve ilaçları (IFN, bifosfonat) düşünün.

# HIVAN'ın ötesinde: geniş bir spektrum



## Glomerüler

- **HIVICK:** IgA nefropatisi, lupus benzeri "full-house" GN, post-enfeksiyöz GN
- **MPGN / kriyoglobulinemi:** HCV viremisi
- **Membranöz:** HBV, sifiliz
- **TMA:** ileri HIV, TTP benzeri tablo
- **Metabolik:** diyabetik nefropati, arterionefroskleroz



## Tübülointerstisyel

- **TDF proksimal tübülopatisi:** Fanconi, nefrojenik DI
- **İlaç AİN:** TMP-SMX, rifampisin, beta-laktam, PPI, NSAİİ
- **Granülomatöz İN:** tüberküloz
- **Kristal nefropati:** atazanavir, sülfadiazin, IV asiklovir
- **Diğer:** IRIS ilişkili İN, AA amiloidoz (IVDU)

# İpucundan tanıya: pratik ayırıcı tanı

| Klinik / laboratuvar ipucu                                          | Öncelikli düşünce                 | Sonraki adım                        |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Nefrotik proteinüri, yüksek VY, düşük CD4, büyük hiperekojen böbrek | HIVAN                             | Hemen ART; biyopsi; APOL1           |
| Hematüri, düşük C3/C4, kriyoglobulin                                | HIVICK / HCV-MPGN                 | HCV RNA, kriyo, biyopsi; DAA        |
| UACR/UPCR <0,4, normoglisemik glukozüri, hipofosfatemi              | Proksimal tübülopati (TDF)        | TDF'yi kes; TAF ya da TDF'siz rejim |
| INSTI/COBI/RPV başlangıcında <0,4 mg/dL kreatinin artışı            | Tübüler sekresyon inhibisyonu     | Sistatin C; yeni bazal kabul et     |
| Steril piyüri, lökosit silendiri, yeni ilaç                         | Akut interstisyel nefrit          | İlacı kes; biyopsi, steroid         |
| Kolik, kristalüri, atazanavir                                       | Nefrolitiazis / kristal nefropati | Görüntüleme; ATV'yi değiştir        |
| Anemi, trombositopeni, şistosit, LDH artışı                         | Trombotik mikroanjiyopati         | ADAMTS13; acil ART, plazma değişimi |

**Biyopsi endikasyonu:** UPCR >1 g/g, aktif sediment, açıklanamayan hızlı eGFR düşüşü ya da sonucun tedaviyi değiştireceği her durum.

# ART ve böbrek: dört mekanizma, dört farklı yaklaşım



## Proksimal tübül toksisitesi

TDF (yüksek plazma tenofovir)

**Gerçek hasar → ilacı değiştir**



## Kreatinin sekresyon inhibisyonu

DTG, BIC, COBI, RPV (OCT2 / MATE1)

**Gerçek GFR değişmez → izle**



## Kristal ve taş

ATV (IDV tarihsel);  
ATV/r ile KBH riski

**Hidrasyon, alternatif rejim**



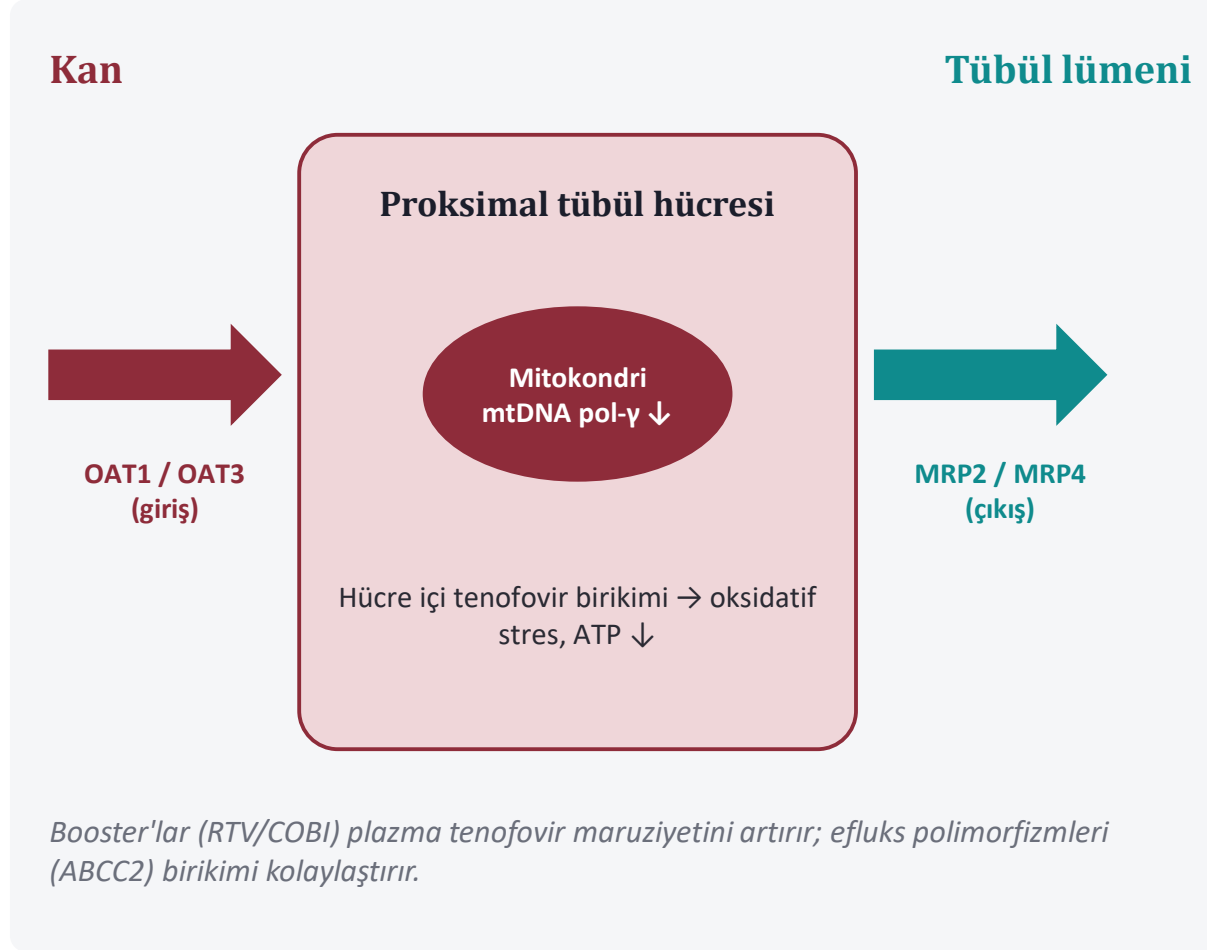
## Dolaylı / metabolik

PI: dislipidemi, insülin direnci; INSTI: kilo artışı

**Kardiyorenal risk yönetimi**

**Böbrek açısından nötr seçenekler:** ABC, DOR, RAL, BIC, DTG, CAB ve LEN; TAF, TDF'ye göre belirgin daha güvenli.

# TDF: proksimal tübülde bir birikim hikâyesi



## Klinik spektrum

- Subklinik tübüler disfonksiyon (sık) → Fanconi sendromu (<%1)
- AKİ, KBH progresyonu, nefrojenik diabetes insipidus
- Fosfatüriye bağlı osteomalazi, kemik mineral yoğunluğu kaybı
- Kesilme sonrası düzelme sıklıkla kısmi; uzun maruziyette kalıcı hasar

## Risk faktörleri

İleri yaş  
düşük vücut ağırlığı  
bazal eGFR <90  
booster'lı PI  
DM/HT  
NSAİİ  
HCV  
Uzun maruziyet süresi

# TAF: aynı etkinlik, farklı bir böbrek profili

~%90

daha düşük plazma tenofovir düzeyi (TDF'ye göre); hücre içi TFV-DP daha yüksek

1.069

CrCl 30–89 mL/dk olan HiYB; B/F/TAF ile 240 haftaya kadar izlem (9 faz 3/3b çalışma)

<%0,1

renal advers olay nedeniyle bırakma; proksimal tübülopati ya da Fanconi yok

## Güncel kanıt (2024–2026)

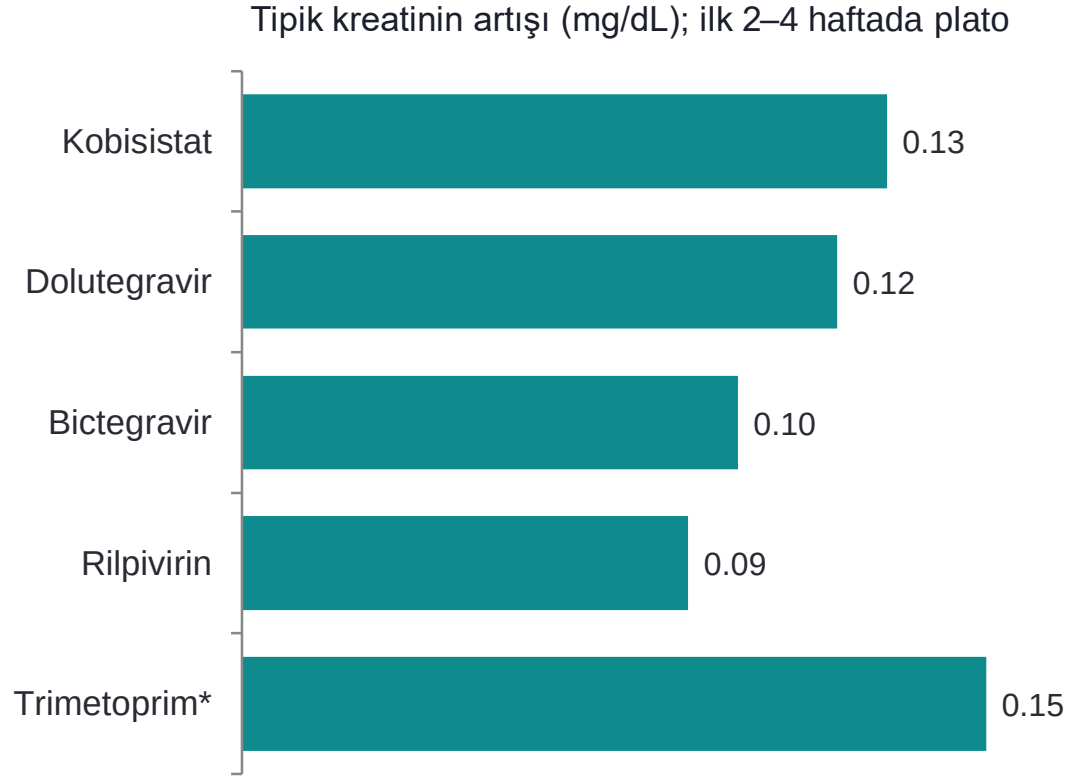
- Sistematik derleme ve meta-analiz: tedavi, PrEP ve HBV'de TAF rejimleri ile daha az renal olay
- B/F/TAF: evre 2'deki hafif CrCl düşüşü (240. hf –6,5 mL/dk) BIC'in kreatinin sekresyonu etkisiyle uyumlu
- HBV ± KBH: TAF'a geçişle eGFR'de düzelme (tek kollu meta-analiz, 2025)



## Dikkat

TAF sıfır risk değildir: nadir tübülopati olguları bildirildi. Kilo ve lipid artışı dolaylı kardiyorenal riski etkiler.

# "Psödo-eGFR düşüşü": kreatinin yükseliyor, GFR değil



\*ART dışı; aynı OCT2/MATE1 mekanizması. Değerler faz 3 çalışmalarından yaklaşık ortalamalardır.

## Nasıl yorumlanır?

- **Zaman:** artış ilk 2–4 haftada olur, sonra sabitlenir; bu değer "yeni bazal"dır
- **Eşik:** >0,4 mg/dL ( $\approx 35 \mu\text{mol/L}$ ) artış ya da ilerleyici düşüş gerçek hasarı araştırmayı gerektirir
- **Sistatin C:** tübüler sekresyondan etkilenmez; eGFR<sub>cr-sis</sub> ile doğrula
- **Proteinüri:** yeni proteinüri eşlik ediyorsa fenomen değil, hastalıktır

# PrEP ve böbrek: seçenekler çoğalıyor

| Rejim                          | Böbrek eşiği             | Renal profil                                                                   | İzlem                  |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>F/TDF (günlük, oral)</b>    | CrCl $\geq$ 60 mL/dk     | Küçük, çoğunlukla geri dönüşlü eGFR düşüşü; $\geq$ 50 yaş ve DM/HT'de belirgin | 3–6 ayda bir kreatinin |
| <b>F/TAF (günlük, oral)</b>    | CrCl $\geq$ 30 mL/dk     | Tübüler biyobelirteçler ve kemik açısından daha iyi (DISCOVER)                 | 6–12 ayda bir          |
| <b>CAB-LA (2 ayda bir, IM)</b> | Renal doz ayarı yok      | Böbrek sinyali yok                                                             | Rutin                  |
| <b>LEN (6 ayda bir, SC)</b>    | CrCl $\geq$ 15: ayar yok | PURPOSE 1–2'de renal güvenlik sinyali yok                                      | Rutin                  |

**0 / 2.134**

PURPOSE 1: LEN kolunda HIV enfeksiyonu (kadınlar, Sahra altı Afrika)

**2 / 2.179**

PURPOSE 2: LEN kolunda HIV enfeksiyonu; arka plan insidansına göre %96 azalma

# AKİ: ART dışındaki suçlular



## Akut tübüler nekroz

Amfoterisin B, foskarnet, sidofovir, pentamidin, aminoglikozid, kolistin; sepsis, hipovolemi



## Akut interstisyel nefrit

TMP-SMX, rifampisin, beta-laktamlar, PPI, NSAİİ; IRIS ilişkili İN



## Kristal / obstrüksiyon

Sülfadiazin, IV yüksek doz asiklovir, atazanavir, metotreksat



## Rabdomiyoliz / TMA

Booster + simvastatin, madde kullanımı; ileri HIV'de TMA



### Klinik inciler:

TMP-SMX hem kreatinin sekresyonunu hem ENaC'ı bloke eder → psödo-AKİ ve hiperkalemi. Rifampisin: DTG 50 mg 2×1; BIC ve TAF ile birlikte önerilmez. TDF + yüksek doz NSAİİ: AKİ riski belirgin artar.

### UACR/UPCR >0,4:

Proteinürinin çoğu albümin, yani **glomerüler** kaynaklı.  
Akla HIVAN, HIVICK, diyabetik nefropati gelir.

### UACR/UPCR <0,4:

Albümin az, diğer proteinler fazla, yani **tübüler** kaynaklı.  
Akla ilk TDF tübülopatisi gelmeli.

1

#### Tanıda / ART öncesi

eGFR (CKD-EPI 2021), UACR +  
UPCR, idrar tetkiki, fosfat,  
glukoz, HBV/HCV

2

#### ART sonrası 1. ay

Kreatinin ve eGFR:  
INSTI/COBI/RPV için "yeni  
bazal"

3

#### Yüksek risk / TDF

3–6 ayda bir: eGFR, UPCR,  
fosfat, idrar glukozu; tübüler  
belirteçler

4

#### Düşük risk

12 ayda bir: eGFR + UACR/UPCR  
+ idrar tetkiki



**Seçilmiş durumlarda ek test:** Afrika kökenli ve proteinürik KBH'li hastada genetik danışmanlıkla APOL1 genotiplemesi (KDIGO 2025).  
Kreatinin güvenilmezse sistatin C; tübülopati şüphesinde RBP/kreatinin veya  $\beta$ 2-mikroglobulin.

# eGFR'yi doğru okumak: kreatinin, sistatin C, ölçülmüş GFR



## Kreatinini yanıltanlar

- OCT2/MATE1 inhibitörleri: DTG, BIC, COBI, RPV, TMP
- Düşük kas kütlesi: sarkopeni, kaşeksi, ileri yaş, amputasyon
- Yüksek kas kütlesi, kreatin desteği, yüksek proteinli diyet
- Irk katsayılı eski denklemler



## KDIGO 2024 yaklaşımı

- İlk basamak: ırk içermeyen CKD-EPI 2021 eGFR<sub>cr</sub>
- Şüphede: eGFR<sub>cr</sub>-sis (kombine) ile doğrula
- Sistatin C'nin tuzakları: inflamasyon, tiroid, steroid, sigara
- Kritik kararda (transplant, dar terapötik aralık): ölçülmüş GFR

İrk katsayısının kaldırılması, daha önce fark edilmeyen düşük eGFR'li Siyah bireyleri görünür kıldı; bu değişiklik ilaç dozlaması ve transplant listelemesini doğrudan etkiliyor.

# Proksimal tübülopati: tanı kontrol listesi

## En az iki kriter = tübülopati



### Normoglisemik glukozüri

Plazma glukozu normalken idrarda glukoz



### Tübüler proteinüri

UPCR artışı + UACR/UPCR  $<0,4$ ; RBP veya  $\beta 2$ -mikroglobulin  $\uparrow$



### Fosfat kaybı

Hipofosfatemi +  $FEPO_4 > \%20$  veya düşük TmP/GFR



### Ürat kaybı

Hipourisemi +  $FEürat > \%10$



### Asit-baz / elektrolit

Hipokalemi, normal anyon açıklı metabolik asidoz (tip 2 RTA)

## Yönetim

- TDF'yi kes: TAF ya da tenofovirsiz rejim
- HBV koinfeksiyonunda tenofoviri tamamen bırakma: TAF'a geç
- Fosfat ve D vitamini replasmanı; asidoz düzeltme
- DEXA ile kemik değerlendirmesi (osteomalazi)
- 3 ayda bir fosfat, UPCR, idrar glukozu ile düzelmeyi izle

# Risk sınıflama: KDIGO ısı haritası ve D:A:D skoru

|           | UACR (mg/g) → |           |         |
|-----------|---------------|-----------|---------|
|           | A1 <30        | A2 30–300 | A3 >300 |
| G1 ≥90    |               |           |         |
| G2 60–89  |               |           |         |
| G3a 45–59 |               |           |         |
| G3b 30–44 |               |           |         |
| G4 15–29  |               |           |         |
| G5 <15    |               |           |         |

eGFR (mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>) ↓ · Yeşil: düşük · Sarı: orta · Turuncu: yüksek · Kırmızı: çok yüksek risk

## D:A:D KBH risk skoru

HIV'e özgü, 5 yıllık KBH riskini öngören ve dış kohortlarda doğrulanmış skor

- Yaş, cinsiyet, damar içi madde kullanımı
- Bazal eGFR, HCV koinfeksiyonu
- CD4 en düşük değeri, hipertansiyon, diyabet, KVH
- Tam modelde: TDF, ATV/r, LPV/r maruziyeti

<0  
Düşük

0–4  
Orta

≥5  
Yüksek

# Pratik algoritma: eGFR düşüşü ya da proteinüri saptandı

## 1. Doğrula

3 ay içinde tekrar · sistatin C · UACR ve UPCR birlikte · idrar sedimenti

### İzole kreatinin artışı

INSTI/COBI/RPV başlangıcı, <0,4 mg/dL, sistatin C normal

İzle; yeni bazal

### Tübüler patern

UACR/UPCR <0,4, glukozüri, hipofosfatemi

TDF'yi kes → TAF / TDF'siz

### Glomerüler patern

UACR/UPCR >0,4, hematüri, ödem

Nefroloji + biyopsi; RAS-i, SGLT2i

### Akut böbrek hasarı

Hızlı kreatinin artışı, yeni ilaç, enfeksiyon

İlaç gözden geçir; prerenal / obstrüksiyon

**Nefroloji konsültasyonu:** eGFR <30 · kalıcı UACR >300 mg/g · eGFR kaybı >5 mL/dk/yıl · aktif sediment · dirençli HT · açıklanamayan elektrolit bozukluğu

# HIVAN tedavisi: zaman böbrektir



## ART: hemen

HIVAN tek başına ART endikasyonudur; viral baskılanma renal sağkalımı belirgin iyileştirir. Böbrek dozlamasına uygun, booster'sız INSTI tabanlı rejim tercih edilir.



## RAS blokajı

ACE-i / ARB proteinüriyi azaltır, progresyonu yavaşlatır; maksimum tolere edilen doz. K<sup>+</sup> ve kreatinin izlemi.



## SGLT2 inhibitörü

KDIGO 2024: eGFR  $\geq 20$  ve albüminürik KBH'de önerilir; HIV'e özgü RKÇ yok ama mekanizma ve gözlemsel veri destekler.



## Kortikosteroid

Seçilmiş olgularda (belirgin interstisyel inflamasyon); kanıt zayıf, OI riski. Rutin önerilmez.

# KBH'de ART seçimi ve doz ayarı

| İlaç / rejim       | CrCl ≥60 | 30–59                    | 15–29               | <15 / HD                                 |
|--------------------|----------|--------------------------|---------------------|------------------------------------------|
| TDF                | Ayar yok | Kaçın (EACS <60)         | Önerilmez           | Önerilmez*                               |
| FTC/TAF            | Ayar yok | Ayar yok                 | Önerilmez           | HD: günde 1, diyaliz sonrası             |
| B/F/TAF            | Ayar yok | Ayar yok                 | Önerilmez           | HD: standart, diyaliz sonrası            |
| 3TC                | Ayar yok | 150 mg/gün (30–49)       | Yükleme → 100 mg    | Yükleme → 25–50 mg                       |
| DTG/3TC (STR)      | Ayar yok | ≥30: kullanılabilir      | Önerilmez           | Önerilmez                                |
| ABC, DTG, RAL, DOR | Ayar yok | Ayar yok                 | Ayar yok            | Ayar yok; HD'de INSTI-deneyimliye dikkat |
| DRV/c              | Ayar yok | TDF ile CrCl <70 başlama | Ayar yok            | Ayar yok                                 |
| CAB/RPV LA         | Ayar yok | Ayar yok                 | İzlem; veri sınırlı | CAPRI: n=12, olumlu                      |
| LEN                | Ayar yok | Ayar yok                 | Ayar yok            | <15: veri yok                            |

\*Mecbur kalınırsa HD'de haftada bir, diyaliz sonrası. Doz önerileri SmPC ve EACS v13.0/DHHS tablolarına göre; güncel ürün bilgisi ile doğrulayın.

# Kardiyorenal-metabolik koruma

1

## RAS-i

UACR  $\geq 30$  mg/g veya HT varlığında; maksimum tolere doz

2

## SGLT2i

eGFR  $\geq 20$ : DM'den bağımsız; diyalize kadar sürdür

3

## Finerenon

T2DM + albüminüri; booster'lı rejimde kontrendike

4

## GLP-1 RA

FLOW: majör böbrek olaylarında %24 azalma (semaglutid)

5

## Statin

REPRIEVE: pitavastatin ile MACE %35 azalma (HİYB)



### HIV'e özgü SGLT2i verisi (2025–2026)

- ABD çok merkezli prospektif kohort (JAIDS 2026): SGLT2i kullanan HİYB'de böbrek fonksiyonu kaybının yavaşladığı gözlemlendi
- Fransız kohortu (Infect Dis Now 2025, n=20): viral yük, CD4 ve HIV DNA değişmedi; medyan 3 kg kilo kaybı; IL-1 $\beta$  ve IL-8 azaldı

# Böbrek hastasında kritik ilaç etkileşimleri

| Kombinasyon                                         | Etki                                                               | Öneri                                                  |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>DTG + metformin</b>                              | Metformin EAA $\uparrow$ ~%79 (MATE1/OCT2)                         | Metformin $\leq 1000$ mg/gün; eGFR ile birlikte ayarla |
| <b>BIC + metformin</b>                              | Metformin EAA $\uparrow$ ~%39                                      | Klinik izlem; eGFR $< 45$ 'te doz azalt                |
| <b>RTV/COBI + finerenon</b>                         | Finerenon maruziyeti $\uparrow\uparrow$ (güçlü CYP3A4 inhibisyonu) | Kontrendike $\rightarrow$ booster'sız rejime geç       |
| <b>RTV/COBI + takrolimus / siklosporin</b>          | CNI düzeyi $\uparrow\uparrow$ , toksisite                          | Transplantta booster'sız rejim tercih                  |
| <b>RTV/COBI + simva/lovastatin</b>                  | Rabdomiyoliz, AKİ                                                  | Kontrendike; pitava- / rosuvastatin                    |
| <b>INSTI + kalsiyum / demir / lantanyum / Al-Mg</b> | INSTI emilimi $\downarrow$ (şelasyon)                              | INSTI'yi 2 saat önce veya 6 saat sonra ver             |
| <b>SGLT2i + ART</b>                                 | Anlamli etkileşim yok                                              | Güvenle kullanılabilir                                 |

# Diyalizdeki HIV'li hasta

- **İnfeksiyon kontrolü:** standart önlemler yeterli; HIV tek başına izolasyon ya da ayrı makine gerekçesi değildir
- **Zamanlama:** diyalizle uzaklaştırılan ilaçlar diyaliz günü, seans sonrası verilir
- **Rejim:** FTC/TAF veya B/F/TAF + diyaliz sonrası doz; ABC/DTG seçenektir
- **HBV:** yüksek doz aşı ve anti-HBs titresi; HBV koinfeksiyonunda TAF içeren rejim
- **Periton diyalizi:** uygun hastada eşit seçenek; peritonit riski benzer

## CAPRI çalışması

*Ağır böbrek yetmezliğinde uzun etkili CAB/RPV (faz 4)*

12

KBH evre 4–5 (eGFR <30), HD olan ve olmayan

%100

48. haftada HIV RNA <50 kopya/mL

0

ciddi ilaç ilişkili advers olay; CAB/RPV düzeyleri terapötik aralıkta

# Böbrek transplantasyonu: HIV artık engel değil

## HOPE in Action (NEJM 2024)

26 ABD merkezi; HIV+ donörden (n=99) vs HIV- donörden (n=99) böbrek alan HIV+ alıcılar

**aHR 1,00**

Birincil güvenlik bileşiği (ölüm, greft kaybı, ciddi AE, OI, kanser): non-inferior

**aHR ~3**

Atılım viremis; ART kesintisine bağlı, tedavi ile düzeldi

**Benzer**

Hasta ve greft sağkalımı, rejeksiyon; süperenfeksiyon kanıtı yok

## Klinik yönetim

- **Aday:** CD4 >200, ≥6 ay baskılanmış viral yük, aktif OI yok
- **Rejeksiyon:** HIV- alıcılara göre daha sık; indüksiyon seçimi ve CD4 dengesi
- **ART:** booster'sız INSTI tabanlı rejim (DTG-SOT pilot çalışması, 2025)
- **Profilaksi:** PCP, CMV, TB taraması, HBV/HCV durumu

**Politika:** ABD HHS, Kasım 2024 son kuralı ile HIV+ donörden HIV+ alıcıya böbrek ve karaciğer naklini araştırma zorunluluğundan çıkardı.

# Ufukta: APOL1 hedefli tedavi ve uzun etkili ART

## 2023

**Faz 2a (NEJM)**

Inaxaplin: 13. haftada UPCR'de %47,6 azalma (iki APOL1 alleli, proteinürik KBH)

## Eyl 2026

**AMPLIFIED (faz 2b)**

Orta proteinüri: UPCR -%44,7; T2DM kohortu: -%25,4. İlaçla ilişkili ciddi AE yok

## 2027 başı

**AMPLITUDE (faz 2/3)**

Kayıt tamamlandı; 48. hafta ara analizi  
→ ABD'de hızlandırılmış onay potansiyeli



### Diğer APOL1 yaklaşımları

Antisens oligonükleotidler ve JAK-STAT inhibisyonu (baricitinib) erken faz çalışmalarda



### Uzun etkili ART

CAB/RPV, LEN tabanlı kombinasyonlar, haftalık oral seçenekler: böbrek açısından nötr, uyumu kolaylaştırır



### Biyobelirteçler

Tübüler hasarın erken tanısı için idrar RBP,  $\beta$ 2-mikroglobulin, KIM-1



HIV ilişkili böbrek hastalığı azalmadı, dönüştü:  
komorbidite, genetik ve ilaç

Baskılanmış hastada kollabe FSGS → önce APOL1 ve diğer  
ikinci darbeleridüşün.

Kreatinin artışı  $\neq$  böbrek hasarı: INSTI/COBI'de yeni bazal,  
sistatin C ile doğrula.

UACR ve UPCR birlikte: tübüler ve glomerüler ayrımın en ucuz  
yolu.

TDF'den TAF'a ya da tenofovirsiz rejime geçiş kanıta dayalı ve  
güvenli.

SGLT2i, RAS-i, GLP-1 RA ve statin: HIV kliniğine taşınması  
gereken dörtlü.