



Oturum VI: HIV ile İlişkili Komorbid Durumlar

HIV ile İnfekte Bireylerde Kemik ve Böbrek Hastalıkları

27 Mayıs 2024, Samsun

Dr. Figen KAPTAN

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Olgu

- Ocak 2023 Acil servis
Bulantı, kusma KŞ: 287 GFR: 55 Kr: 4.22
- **Şubat 2023** Acil servis
Vücutta şişlik, bulantı, ishal (5-6 kez/G)
Anemi KŞ: 50 Kr: 4.18 İdrar protein: 2 gr
KBH + ABH, DM nefropati Nefroloji Kliniği'ne yatış
- Mart 2023 Acil servis
Bulantı, kusma, hiperglisemi KŞ: 850 Kr:8.44
Acil HD, YBÜ yatış, ardından Nefroloji Kliniği'ne nakil
DM nefropati HIV nefropatisi, hipoglisemi atakları
- Mayıs 2023 **rutin HD** programı

28 y E, halk bilimci
Tanı 2019 (dış merkez)

HT, Tip 1 DM (16 yıl), **KBY**
İnsülin, karvedilol, doksazosin, furosemid
IV ilaç kullanım öyküsü yok

Amca HD hastası, eksitus

43 kg, 153 cm, **VKİ 18.4 kg/m²**

Ekim 2019 HIV RNA 70,000 k/mL, CD4 %24
DTG/ABC/3TC
1. ay: HIV RNA 369 k/mL

2019-2022 düzenli kontrol
Son 1 yıldır kontrole gitmiyor
2019-2022 Acil Servis başvuruları 10-15X

Şubat 2023 HIV RNA: 6320 k/mL
CD4: %25, 455 hücre/mm³

Mayıs 2023 DRV/r + DTG

HIV ile yaşayan bireylerde böbrek hastalıklarının önemi

- Böbrek hastalığı riski daha yüksek
- Önemli bir morbidite ve mortalite nedeni
- Hastalık spektrumu geniş
 - Akut böbrek hasarı
 - Kronik böbrek hastalığı
 - HIV ilişkili nefropatiler: HIVAN, HIVICK
- ART'nin etkisi ile hastalık spektrumunda değişiklik
 - Glomerüler hastalıklarda azalma
 - Yaşam süresinin uzaması, komordid hastalıklarda artış (D)
 - Nefrotoksik ilaç maruziyeti, tübüler toksisite

Böbrek hastalığı rölatif riski

- **KBH** saptananlarda **SDBH** gelişme olasılığı **2-20X** yüksek

- Hastanede mortalite riski
- KVH
- KBH'na progresyon
- Uzun dönem mortalite

vs ART almayan HIV pozitif

- Tenofovir alanlarda **1.56** (0.83-2.93)

vs tenofovir dışı ART

- **Yaş** arttıkça risk önemli ölçüde artmakta

HIV ile yaşayan bireylerde böbrek hastalıklarının önemi

- Böbrek hastalığı riski daha yüksek
- Önemli bir morbidite ve mortalite nedeni
- Hastalık spektrumu geniş
 - Akut böbrek hasarı
 - Kronik böbrek hastalığı
 - HIV ilişkili nefropatiler: HIVAN, HIVICK
- ART'nin etkisi ile hastalık spektrumunda değişiklik
 - Glomerüler hastalıklarda azalma
 - Yaşam süresinin uzaması, komordid hastalıklarda
 - Nefrotoksik ilaç maruziyeti, tübüler toksisite

- **KBH** saptananlarda **SDBH** gelişme olasılığı **2-20X** yüksek
- HIV enfeksiyonu, **eşitsizlik**: KBH açısından da geçerli
 - Azınlık topluluklar
 - Kaynakları kısıtlı bölgeler
 - Afrika kökenli olmak
- Hastaneye başvuru sayısında artışa neden olmakta
 - Diyaliz, renal transplant
 - Ek morbidite (en önemlisi KVH)
- Son 20 yıl: **Global ölüm nedenleri** arasında **27. sıradan 18. sıraya** yükseldi

Tanımlar

Akut böbrek hasarı

- 48 saat içinde sCr ≥ 0.3 mg/dL artış
- Bilinen /tahminen son 7 gün içinde sCr ≥ 1.5 misli artışı
- 6 saat içinde idrar volümü < 0.5 mL/kg/saat

Kronik böbrek hastalığı

- ≥ 3 ay süreyle GFR < 60 mL/dk/1.73 m²
- Önceden KBH bilinmiyorsa 2 hafta içinde doğrulanmalı

HIV pozitif bireylerde akut böbrek hastalığı: Risk faktörleri

HIV ilişkili	HIV'den Bağımsız	Nefrotoksik İlaçlar
CD4 <200 hücre/mm ³ Viremi >10,000 k/mL ART'ye maruz kalma AIDS tanımlayan hst	İleri yaş Erkek cinsiyet Siyah ırk DM, KBH, HT HCV Karac Düşü Düşü Hipo SAPS APACHE II	Antiretroviral ilaçlar - NRTİ (tenofovir, abakavir*) - Pİ (indinavir, ritonavir, atazanavir) P/SMZ, rifampisin ir, sidofovir

En sık ABH nedenleri:

- Prerenal: İshal, kusma sepsis
- Renal: Akut tübüler nekroz (sepsis, nefrotoksik ilaç)

Simplified Acute Physiology Score
Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

*Aşırı duyarlılık

HIV ve kronik böbrek hastalığı: Risk faktörleri

- Azınlık topluluklar
- Kaynakları kısıtlı bölgeler
- Afrika kökenli olmak

Geleneksel RF'leri

- Yaş (ileri yaş)
- Irk (siyah)
- Sosyoekonomik durum
- DM ve obesite
- HT
- Sigara kullanımı

HIV ilişkili RF'leri

- Rekürren akut böbrek hasarı öyküsü*
- HIV viral replikasyon
- En düşük CD4 sayısı
- APOL 1 geninde riskli allel olması
- ART
- Koinfeksiyon: özellikle HBV ve HCV
- Madde kullanımı

İnfeksiyon dışı komorbidite prevalansında ↑ ≈ KBH prevalansında ↑

Büyük bir küresel sorun

Sağlık sistemleri üzerine önemli sonuçlara neden olmakta/olacak

- *NICE Rehberi: - KBH/ KBH progresyonu açısından en az 3 yıl izlem öneriyor.
- GFR normale dönmüş olsa bile şiddetli (>evre 3) ABH epizodu varsa daha uzun süre izlem önerilir.

HIV ve kronik böbrek hastalığı: Genetik faktörler

Apolipoprotein-1 geninde polimorfizm (kromozom 22)

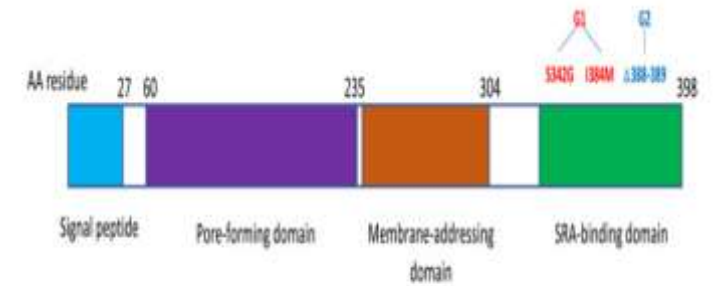
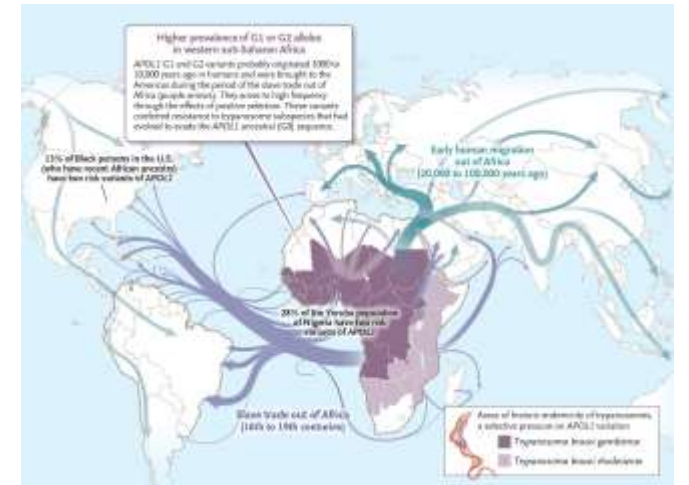
- Riskli alleller **G1** ve **G2**, otozomal resesif

Siyahi Afrikalı (Batı ve Güney Afrika kökenli)

- Agresif form HIV ilişkili nefropati (**HIVAN**) açısından güçlü ilişki
- Diğer renal bozukluklara duyarlılıkta artış
 - HT ilişkili böbrek hst
 - Fokal Segmental Glomeruloskleroz (FSGS)

Afrika kökenlilerin %70-80'inde APOL-1 riskli allelleri var

- **Trypanosoma** infeksiyonu prevalansı ile yakından ilişkili
- İnfeksiyona karşı gelişen pozitif seleksiyon



APOL1 non-risk genotypes: G0/G0
G0/G1
G0/G2

APOL1 high-risk genotypes: G1/G1
G2/G2
G1/G2

HIV ilişkili nefropatiler

HIV ilişkili nefropati: HIVAN

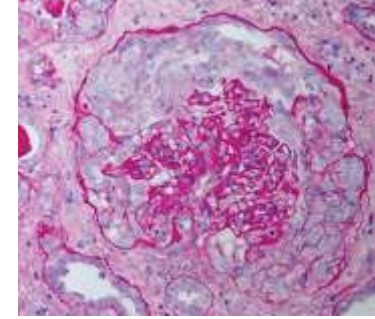
ART almayan, HIV infekte, **Afrika** kökenli, geç evre HIV **Nefrotik proteinüri, hızla SDBH'na progresyon**

Genetik yatkınlık: Klasik form ile güçlü ilişkili

- **APOL1** G1 ve G2 varyantı: riskli alleller + Çevresel faktörler (**HIV**)
- Renal epitel hücreler HIV-1 geni eksprese eder
- Spesifik konak faktörleri
- Renin anjiyotensin-aldosteron sistemi (**RAAS**)

Tedavi

- ART, ACE inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokerleri



Kollabe fokal **glomerüller** skleroz
Tübüllerde mikrokistik dilatasyon
Tübülointerstisyel inflamasyon

Non-kollabe FSGS (klasik olmayan form)

- Günümüzde böbrek biyopsilerinde **klasik HIVAN'dan daha sık**
- Genellikle ART almakta olan, HIV RNA negatif

HIV ilişkili nefropatiler

HIV immün kompleks böbrek hastalığı: HIVICK

ART'den sonra arttı

HIVICK: Prevalans %21

- Proteinüri daha az
- ART'ye maruz kalma daha fazla
- Viremi daha düşük
- CD4 sayısı daha yüksek
- GFR daha yüksek
- SDBH'na progresyon riski daha düşük

} vs
HIVAN

Anormal immün regülasyon



Gamma globulin ↑



İmmün kompleks oluşumu

Table 20. Common and/or Severe Adverse Effects Associated with Antiretroviral Therapy

Adverse Effect	Drug Class					
	NRTIs	NNRTIs	PIs	INSTIs	EIs	CI
Renal Effects/ Urolithiasis	TDF: ↑ SCr, proteinuria, hypophosphatemia, urinary phosphate wasting, glycosuria, hypokalemia, and	RPV: Inhibits Cr secretion without reducing renal glomerular function	ATV and LPV/r: Associated with increased risk of chronic kidney disease in a large cohort study.	DTG, COBI (as a boosting agent for EVG), and BIC: Inhibits Cr secretion without reducing renal glomerular function	IBA: SCr abnormalities ≥Grade 3 reported in 10% of trial participants FTR: SCr >1.8 x ULN seen in 19% in a clinical trial, but	N/A

TDF: sCr ↑, proteinüri, hipofosfatemi, idrar ile fosfat kaybı, glikozüri, hipokalemi, metabolik asidoz (non-anion gap).

COBI veya RTV ile birlikte kullanıldığında risk artar.

TAF: Renal biyobelirteçler üzerine etkisi daha az. Proteinüri oranı daha düşük.

RPV, COBI, DTG, BIC: Renal GFR'na etki etmeden kreatinin sekresyonunu inhibe eder.

ATV ve LPV/r: Büyük kohort çalışmalarında KBH riskinde artış ile ilişkili bulunmuş.

ATV: Kristal, taş oluşumu riski. Yeterli hidrasyon ile risk azalabilir.

IBA: %10 olguda SCr ↑ (≥ Evre 3) bildirilmiş.

FTR: Klinik çalışmalarda SCr ↑, ancak temel neden altta yatan renal hst'lar veya diğer ilaçlar.

ARV ilişkili nefropati

Proksimal renal tübülopati – TDF

Hücre içinde TDF birikimi → mitokondriyel toksisite, apoptoz

- **Proteinüri***
- eGFR progresif ↓ ve <90 mL/dk
- **Fosfatüri → Hipofosfatemi**
<0.8 mmol/L
- **Glikozüri** (non-diyabetik)
- İdrar P/K oranında progresif ↑
- Renal yetmezlik, eGFR ≤60
- Stabil olsa bile

*Tübüler proteinüri

- Spot idrar Prt/Kr
- Retinol bağlayan prt
- α1 veya β2 mikroglobulinüri
- İdrar sistatin C
- Amino asidüri

Renal tübüler asidoz

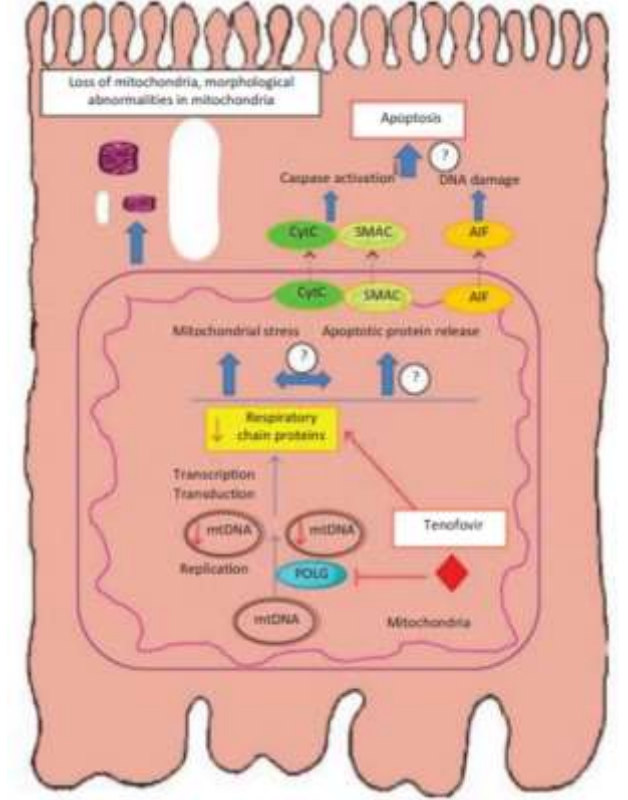
- Serum bikarbonat <21 mmol/L, idrar pH >5.5 ise

Alk F yüksek ise renal kemik hst araştırılması: 25(OH) vit D, PTH, DXA

Kan ve idrarda

- Glikoz
- Fosfat
- Ürik asid
- K⁺

Başka bir neden yok ise:
Doğrulanmış
proksimal renal tübülopati



TDF'yi değiştir

Tablo 10.2. HIV pozitif bireyin böbrek hastalığı açısından taranması ve değerlendirilmesi

	Tanı anında/ ART öncesi	ART sonrası izlem sıklığı	Yorum
KBH ^a için risk faktörleri	+	Yıllık	HT, DM, HBV, HCV enfeksiyonu, CD4 T lenfositlerinin <200 hücre/mm ³ düzeyinde kalma süresi sigara kullanma, nefrotoksik ilaç kullanımı, KVH, aile öyküsü, ileri yaş, siyah ırk gibi risk faktörleri varsa daha sık izlem gerekir ^b . DM var ise takipte TİT'e ek olarak İA/K istenir.
eGFR (CKD - EPI kreatinin +/-sistatin) ^c	+	3-12 ay	ART başlanmasından ya da değiştirilmesinden sonraki 1. ayda izlenir. eGFR <90mL/dk ise 3-6 ayda bir izlem gerekir. eGFR <60mL/dk ise idrarda İP/K istenir ve 3 ayda bir izlenir.
TİT	+	Yıllık	ART başlanmasından ya da değiştirilmesinden sonraki 1. ayda izlenir. eGFR <60mL/dk ise veya hızlı düşme izlendi ise 6 ayda bir istemek gerekir. Proteinüri ^d ≥1+ ise İP/K istenir. Glikozüri varsa DM veya ART toksisitesi araştırılmalıdır.

Glomerüler filtrasyon hızı

- Kompleks, sık kullanılan yöntemler mükemmel değil
- **CKD-EPI** formülü önerilir
 - **Kreatinin**, yaş, cinsiyet, ırk
 - İskelet kasındaki kreatin metabolizmasından kaynaklanır
 - Diyet/et
 - VKİ uç noktalarda ise güvenilir değil*
 - Bazı ilaçlardan etkilenir (DTG, Cobi)
 - eGFR >60 mL/dk/1.73 m² için MDRD'den daha kesin/doğru sonuç
- KBH tanımı: ≥3 ay süreyle eGFR <60 mL/dk/1.73 m²
 - Önceden KBH bilinmiyorsa 2 hafta içinde teyit edilmeli

*Yaşlı, VKİ düşük: Renal fonksiyon abartılmış saptanabilir.

CKD-EPI: 28 y E, kreatinin 4 mg

Equation	2021 CKD-EPI Creatinine
	Doğrulamak için 2021 CKD-EPI Creatinine-Cystatin C
	2009 CKD-EPI Creatinine
	2012 CKD-EPI Cystatin C
	2012 CKD-EPI Creatinine-Cystatin C
Sex	Female <input type="checkbox"/> Male <input checked="" type="checkbox"/>
Age	28 years
Serum creatinine	4 mg/dL ↵
20 ml/min/1.73 m ²	Stage IV
Estimated GFR by 2021 CKD-EPI Creatinine	CKD stage by CKD-EPI Creatinine

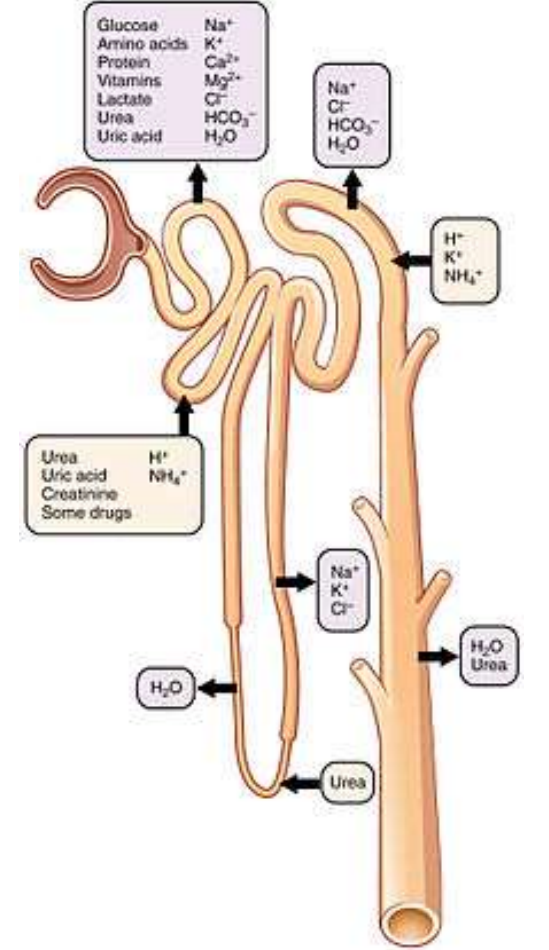
İdrar analizi

- Dipstick: Hematüri*, proteinüri için
- Protein $\geq 1+$ ise:
 - Glomerüler hastalık için
Spot idrar Alb/Kreatinin oranı
 - Glomerüler ve tübüler hastalık için
Spot idrar Prt/Kreatinin oranı



- ✓ DM
- ✓ HIV ilişkili böbrek hst

- ✓ İlaça bağlı nefrotoksisite (TDF)



Persistan proteinüri: ≥ 2 kez, $>2-3$ hafta arayla

*USG, yaşına göre ürolojik kanser açısından tarama önerilir.

İzole mikroskopik hematüri: Yıllık idrar analizi ile hematüri, proteinüri, eGFR, kan basıncı kontrolü.



**Böbrek Hastalıkları:
Küresel Sonuçların İyileştirilmesi**

KDIGO Kronik Böbrek Hastalığı Sınıflaması

- **GFR, mL/dk/1.73 m²**

Normal	Hafif azalmış	Böbrek Hastalığı		Böbrek yetmezliği	
G1	G2	G3a	G3b	G4	G5
≥90 Normal	89-60 Hafif ↓	59-45 Hafif-orta	44-30 Orta-ağır	29-15 Ağır	<15 veya Diyaliz

Böbrek Hastalığı Klinik Risk Skorlaması

<https://www.chip.dk/Resources/Clinical-risk-scores>

chip
University of Copenhagen
Health, Immunity and Infections

About us - Research - Clinical programs - Resources - Collaborations -

Resources > Clinical risk scores

Welcome to the Risk Assessment Tool System (RATS) Please select the desired values from the list below

General

- EuroSida AIDS/Death risk score
- FENCE score
- CRFENCE Score

Cardiovascular

- D:A:D (R) CVD 5 and 10 year risk score
- D:A:D (F) CVD 5 and 10 year risk score
- Framingham CVD 5 and 10 year risk score
- MI Number needed to harm

Kidney

- Estimated glomerular filtration rate
- Short chronic kidney disease risk score
- Full chronic kidney disease risk score

Build form

eGFR (MDRD) ve KBH'na progresyon riski: 5-yıllık

Kısa form:

Yaş
Cinsiyet
Irk
HCV
IV ilaç
En düşük CD4
SCr
BUN
Albumin

Geniş form

- DM
- HT öyküsü
- KVH öyküsü eklenmiş

1. Age: 32 yr

2. Gender: Male Female

3. Ethnicity: Black Other

4. CVD history? Yes No

5. Diabetes? Yes No

6. History of hypertension? Yes No

7. Hepatitis C? Yes No

8. HIV Infected via IDU? Yes No

9. Nadir CD4: 180

10. Creatinine: 1.09

11. Urea nitrogen: 30 mg/dL

12. Albumin: 3 g/dL

32 y E
DM
HCV
IV ilaç
En düşük CD4 180
Krea 1.09
Alb 3

GFR: 67 mL/dk

KBH Riski:

- Kısa form %0.53
- Geniş form %0.91

Nefroloji'ye ne zaman danışalım?

	eGFR mL/dk			
İdrar Alb/Kr	>60	>60, ancak hızlı↓*	≤60 - >30	≤30
<30 mg/g	Rutin izlem			
30-300 mg/g				
>300 mg/g				

Nefroloji'ye danışılmalı

- Hematüri + proteinüri (miktarı ne olursa olsun)
- Yeni KBH
- eGFR progresif azalma

**Nefroloji
Acil**

*Ardışık ≥3 yılda 5 mL/dk/yıl azalma veya bazale göre %25 azalma (kanıtlanmış)

DM
HT
Ağırlık <60 kg
PI/b
TDF

- Risk faktörlerinin gözden geçirilmesi
- Nefrotoksik ilaçlar (kesilmesi, doz ayarı)
- Renal USG

SDBH

Transplantasyon açısından değerlendirilmeli

HIV ilişkili böbrek hastalığı (Nefrolog ile birlikte karar verilmeli)

- HT ve/veya proteinüri varsa:
 - ACE inhibitörü veya anjiyotensin II reseptör antagonisti başlanmalı
 - eGFR ve K⁺ izlenmeli
- Genel önlemler
 - Nefrotoksik ilaç ve NSAİİ kullanılmamalı
 - Yaşam tarzı değişikliği (sigara, vücut ağırlığı, diyet)
 - Dislipidemi, DM tedavisi
 - İlaç dozlarının ayarlanması
 - DM, proteinüri ve/veya eGFR <30 mL/dk ise aspirin düşünülebilir
KBH ve proteinüri: **KVH** açısından bağımsız risk faktörü



HIV ilişkili böbrek hastalığı (Nefrolog ile birlikte karar verilmeli)

HIVAN, HIVICK: ART başlanması önerilir.

İmmün kompleks hst: İmmünosüpresif tedavi gerekebilir.

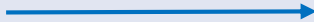
TDF kesilerek tenofovir dışı ilaç veya TAF ile değiştirilmesi düşünülebilir

- İdrar P/K oranı **150-500** mg/g
- eGFR >60 mL/dk, ancak **hızlı ↓**
 - 3 ardışık yıl 5 mL/dk/yıl ↓
 - Bazale göre eGFR %25 ↓ (doğrulanmış)
- KBH riski yüksek olan **komorbidite** (DM, HT)
- Vücut ağırlığı **<60 kg**
- Birlikte **PI/b** kullanımı

TDF **kesilmesi**; tenofovir dışı ilaç veya TAF kullanılması **önerilir**

- İdrar P/K oranı **>500** mg/g
- eGFR **≤60** mL/dk
- **Nefrotoksik ilaç**
- **TDF toksisitesi öyküsü** (proksimal renal tübülopati)
- Klinik veriler beklenirken **uzman görüşü**
- **!** TAF: Düşük eGFR, özellikle <10 mL/dk iken TAF kullanımı ile ilgili veri sınırlı

Adverse Event	ARV Agent(s) or Drug Class		Comments
	Switch from	Switch to	
Renal Effects Including proximal renal tubulopathy and elevated creatinine	TDF ^a	CrCl >30, HD+: ise ABC veya TAF NRTI içermeyen rejim XTC içeren rejim	TDF: Tübülopati nedeniyle TDF'den → TAF'a geçiş <ul style="list-style-type: none"> • Proteinüri, renal belirteçler düzelir • TAF: Mevcut böbrek hst üzerindeki uzun dönem etkisi bilinmiyor, klinik takip önerilir.
	ATV/c, ATV/r, LPV/r	BIC, DTG, EVG/c/TAF/F, RAL, DRV/b, NNRTI	COBI, DTG, BIC, daha az ölçüde RPV ile SCr ↑ <ul style="list-style-type: none"> • Cr sekresyonunun inhibisyonu • SCr >0.4 mg/dL artarsa renal disfonksiyon açısından incelenmeli

Generic Name (Abbreviation) Trade Name	Usual Dose ^a	Dosing in Adults with Renal Insufficiency	Dosing in Adults with Hepatic Impairment
<p>Some FDC products are not recommended in persons with different degrees of renal insufficiency. The recommendations for individual FDCs based on CrCl level are outlined below.</p>			
<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="198 521 1082 556">• CrCl <70 mL/min: Initiation of Stribild is not recommended. <li data-bbox="198 578 1949 621">• CrCl <50 mL/min: FDCs not recommended: Atripla, Cimduo, Complera, Delstrigo, Truvada, Symfi, Symfi-Lo TDF içeren <li data-bbox="198 642 1961 685">• CrCl <30 mL/min: FDCs not recommended: Dovato, Epzicom, Triumeq DTG/3TC ABC/3TC DTG/ABC/3TC <li data-bbox="198 706 1770 749">• CrCl <30 mL/min and not on HD: FDCs not recommended: Biktarvy, Descovy, Genvoya, Odefsey, and Symtuza.  			
<p>The component drugs in some of the FDC products listed above may be prescribed as individual formulations with dose adjustment based on CrCl level as indicated below in this table.</p>			

B/F/TAF
EVG/c/F/TAF
RPV/F/TAF
DRVc/F/TAF
F/TAF

Appendix B, Table 12. Antiretroviral Dosing Recommendations in Adults with Renal or Hepatic Insufficiency

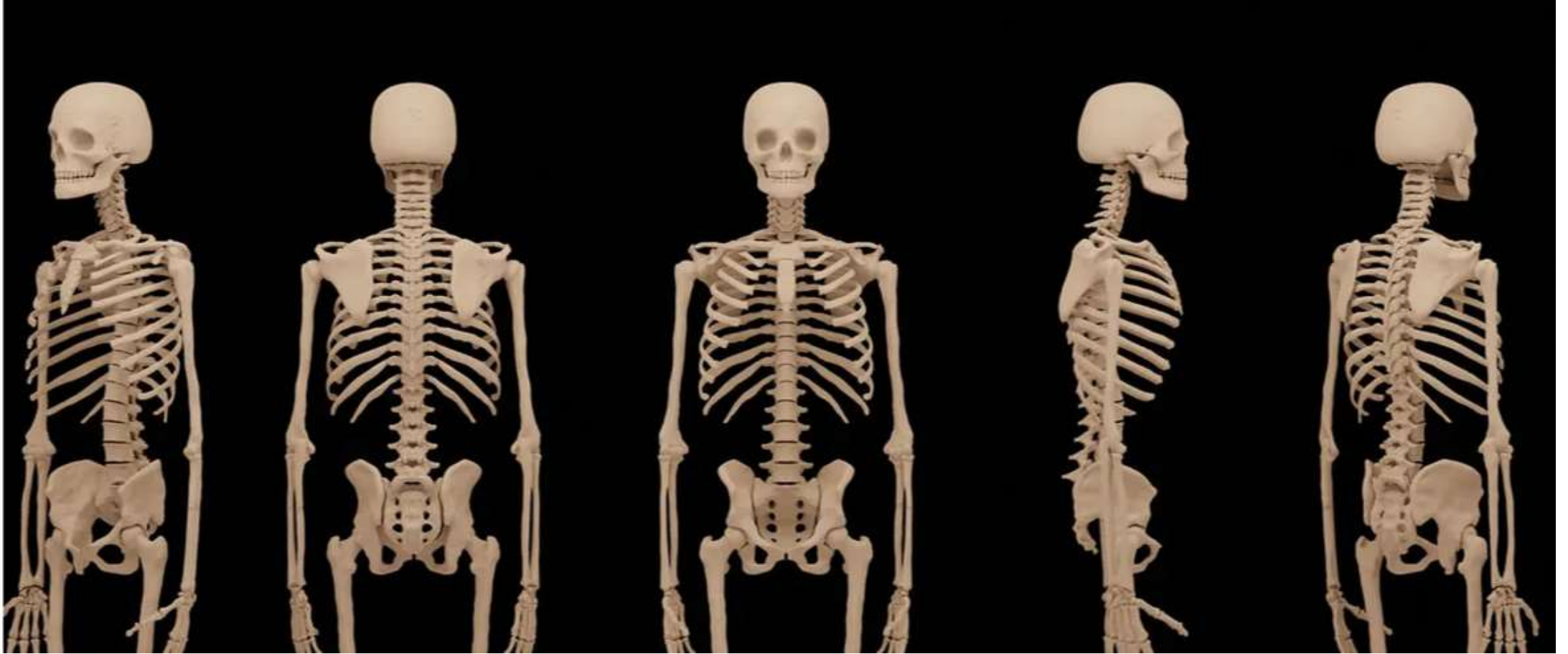
Generic Name (Abbreviation) Trade Name	Usual Dose ^a	Dosing in Adults with Renal Insufficiency		
		CrCl (mL/min)	Dose	
Tenofovir Alafenamide (TAF) Vemlidy	Vemlidy is available as a 25-mg tablet for the treatment of HBV.	<15 and not on HD	Not recommended	TAF <15 mL, HD almıyor: Önerilmez HD+: 1 tb/gün
		On HD	One tablet PO once daily	
Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine (TAF/FTC) Descovy	TAF for HIV treatment is only available as a component of FDC tablets (i.e., in Descovy, Genvoya, Odefsey, Biktarvy, and Symtuza). TAF 10 mg PO daily with EVG/c (Genvoya) or DRV/c (Symtuza) TAF 25 mg PO daily in other FDC tablets	<30 and not on HD	Not recommended	F/TAF <30 mL, HD almıyor: Önerilmez HD+: 1 tb/gün
		<30 and on HD	One tablet once daily	
Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Viread	TDF 300 mg PO once daily	30–49	300 mg every 48 hours	TDF CrCl'ne göre doz aralığı <10 mL, HD almıyor: Öneri yok HD+: 1 tb haftada bir
		10–29	300 mg twice weekly (every 72–96 hours)	
		<10 and not on HD	No recommendation	
		On HD	300 mg every 7 days	
Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine (TDF/FTC) Truvada	One tablet PO once daily	30–49	One tablet every 48 hours	F/TDF 30-49 mL: 1 tablet q48h <30 mL veya HD+: Önerilmez
		<30 or on HD	Not recommended	
Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine (TDF/3TC) Cimduo	One tablet PO once daily	<50 or on HD	Not recommended	3TC/TDF < 50 mL veya HD+: Önerilmez

Generic Name (Abbreviation) Trade Name	Usual Dose ^a	Dosing in Adults with Renal Insufficiency	
Darunavir (DRV) <i>Prezista</i>	<p>In ARV-Naive Patients and ARV-Experienced Patients with No DRV Resistance Mutations</p> <ul style="list-style-type: none"> (DRV 800 mg plus RTV 100 mg) PO once daily with food <p>In ARV-Experienced Patients with at Least One DRV Resistance Mutation</p> <ul style="list-style-type: none"> (DRV 600 mg plus RTV 100 mg) PO twice daily 	No dose adjustment necessary.	<p>Doz ayarı gerekmiyor</p>
INSTIs			
Bictegravir/Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine (BIC/TAF/FTC) <i>Biktarvy</i>	One tablet PO once daily	<p>In Patients on Chronic HD</p> <ul style="list-style-type: none"> One tablet once daily. On HD days, administer after dialysis. Patients receiving chronic HD should be virologically suppressed before Biktarvy is initiated. <p>Not recommended in patients with CrCl <30 mL/min who are not receiving chronic HD.</p>	<p>Kronik HD almıyorsa, CrCl <30 ise önerilmez.</p> <p>HD hastası:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 tb/gün (HD'den sonra) B/F/TAF virolojik baskılanma varsa kullanılabilir
Dolutegravir (DTG) <i>Tivicay</i>	DTG 50 mg PO once daily <i>or</i> DTG 50 mg PO twice daily	No dose adjustment necessary.	<p>Doz ayarı gerekmiyor</p>

PIs ^(vii)				
ATV/c	300/150 mg q24h Do not initiate if eGFR < 70 mL/min if used with TDF *	No dose adjustment required ^(xiii)		Not recommended
ATV/r	300/100 mg q24h	No dose adjustment required ^(xiii)		Not recommended
DRV/r	800/100 mg q24h 600/100 mg q12h	No dose adjustment required ^(xiii)		
DRV/c	800/150 mg q24h Do not initiate if eGFR < 70 mL/min if used with TDF *	No dose adjustment required ^(xiii)		Not evaluated
TAF ^(ix) /FTC ^(v) /DRV/c	10/200/800/150 mg q24h	Use individual drugs		
LPV/r	400/100 mg q12h	No dose adjustment required ^(xiii)		
Other ART				
RAL	1 x 400 mg tablet q12h or 2 x 600 mg tablets q24h	No dose adjustment required ^(xiii)		
DTG	50 mg q24h	No dose adjustment required ^(xiii)		
3TC ^(vi) /DTG	300/50 mg q24h	Use individual drugs		
ABC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ /3TC ^(vi) /DTG	600/300/50 mg q24h	Use individual drugs ^(xvi)		
RPV/DTG	25/50 mg q24h	No dose adjustment required ^(xiii)		
TAF ^(ix) /FTC ^(v) /BIC	25/200/50 mg q24h	No dose adjustment required ^(xviii)	Not recommended if eGFR > 15 - < 30 mL/min or if eGFR < 15 mL/min without chronic HD as safety not established ^(xviii)	No adjustment if on HD, however, use should generally be avoided and only used if potential benefits outweigh potential risks ^(xviii)
TAF ^(ix) /FTC ^(v) /EVG/c	10/200/150/150 mg q24h	Not recommended ^(xii)		10/200/150/150 mg q24h ^(iv)
TDF ^(vii) /FTC ^(v) /EVG/c	300 ^(viii) /200/150/150 mg q24h Do not initiate if eGFR < 70 mL/min	Not recommended		

CAB	30 mg q24h	No dose adjustment required ^(xvii)
CAB LA RPV LA	400/600 mg 1x/4 w 600/900 mg 1x/8 w	No dose adjustment required ^(xvii)
MVC: co-administered without CYP3A4 inhibitors^(xiv)	300 mg q12h	No dose adjustment required ^(xvii)
MVC: co-administered with CYP3A4 inhibitors^(xiv)	If eGFR < 80 mL/min 150 mg q24h ^(xiv)	
Ibalizumab	2000 mg loading dose followed by 800 mg every 2 weeks. No dose adjustment required	
FTR	600 mg q12h	No dose adjustment required
LEN	600 mg q24h on days 1 & 2, 300 mg q24h on day 8, 927 mg sc on day 15 followed by maintenance dose: 927 mg sc every 6 months (26 weeks +/- 2 weeks)	No dose adjustment required ^(xx)

Kemik Hastalıkları



Kemik Hastalıkları

Osteomalazi

D vitamini eksikliği sonucu kalsiyumu emilim bozukluğu, defektif kemik mineralizasyonu (kemik yumuşaması)

Daha çok ileri yaşlarda
Çocuklarda ise raşitizm

Kemik ağrısı
Proksimal kaslarda güçsüzlük
Kırık riskinde artış

Risk faktörleri

- Koyu renk deri
- Diyet ile yetersiz D vitamini
- Güneşten korunma
- Malabsorbsiyon
- Obesite
- Renal fosfat kaybı

Osteonekroz

Uzun kemiklerin epifiz plaklarında **infarkt**

Nadir, HIV+'lerde daha yüksek prevalans

Akut kemik ağrısı

Risk faktörleri

- Düşük CD4 sayısı
- Glukokortikoid
- İV madde
- Alkol
- Koagülasyon bozuklukları

MRI

Osteoporoz

KMY'nda düşme, kemik kalitesinde değişiklik nedeniyle **kemiğin mikro-mimarisinin bozulması** ve kemiğin kırılabilir hale gelmesi

Kırık riskinde artış
Progresif, metabolik kemik hast'ı

Kırık gelişene dek asemptomatik

Standart Laboratuvar Deęerlendirme

Table 5.2
Differential diagnosis of common metabolic bone disorders

Disorder	Blood				
	Ca	P	Alkaline phosphatase	PTH	25-OH-vitamin D
Primary hyperparathyroidism	↑	↓	↑, normal	↑	Normal
Osteomalacia	↓	↓	↑	↑	↓
Paget's disease	Normal	Normal	↑ ↑	Normal	Normal
Osteoporosis	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal

Kalsiyum, Fosfor
PTH, 25 OH Vitamin D
ALT, ALP,
Albümin, Total Protein

Kreatinin, Hemogram
TSH**
FSH (K) / Total Testosteron (E)**
İdrar Kalsiyum Atılımı**



Osteoporoz



Genel popülasyonda olduđu gibi,
HIV+'lerde de yařlandıkça **osteoporoz** ve
kırık insidans oranı artmakta

HIV pozitif



Düşük KMY, osteoporoz ve kırık **prevalansı** genel
popülasyondan **daha yüksek**

Kırık genel popülasyondan yaklaşık 10 yıl **daha
erken**

Osteoporoz ilişkili **klasik RF prevalansı daha yüksek**

HIV ve ART ilişkili **spesifik RF'leri** de mevcut

Osteoporoz ve fragilite kırığı risk faktörleri

Geleneksel Risk Faktörleri

- Yaş
 - Postmenapozal kadın
 - Erkek ≥ 50 yaş
- Kafkas ırkı
- Düşük VKİ $< 19 \text{ kg/m}^2$, $< 57 \text{ kg}$
- Küçük travma ile kırık öyküsü
- Anne veya babada kalça kırığı
- Kötü beslenme (düşük kalsiyum ve protein)
- D vitamini eksikliği
- Alkol, sigara, kafein
- Geç menarş, erken menapoz
- Erkeklerde hipogonadizm
- Fiziksel inaktivite
- Glukokortikoid, kronik antiepileptik, heparin, PPI
- Kontrolsüz hipertiroidi
- Malabsorbsiyon
- Tip 1 DM
- Romatoid artrit
- Kilo kaybı (25 yaştan itibaren $> \%10$)

HIV İlişkili Risk Faktörleri

- ART
 - İlk 1 yıl
 - TDF, PI/b
- Hepatit C veya B koinfeksiyonu
- İmmün sistem ilişkili (immün rekonstitusyon)
- Kronik inflamasyon
- Viral proteinler

Osteoporoz

Geleneksel RF'leri

- İleri yaş
- Kadın cinsiyet
- Hipogonadizm
- Ailede kalça kırığı öyküsü
- Düşük VKİ (≤ 19 kg/m²)
- Sigara
- Fiziksel inaktivite
- Düşük travma ile kırık öyküsü
- Aşırı alkol tüketimi (>3 Ü/gün)
- Glikokortikoid
 - Prednison 5 mg/gün veya eşdeğeri
 - >3 ay

≥ 1 Risk faktörü varsa

FRAX skoru

Tahmini kırık riski
 ≥ 40 yaş için

**-10-yıllık
majör osteoporotik
kırık riski $> \%20$
- Kalça $\geq \%3$**

FRAT ölçeği

Düşme riski

DXA

Hesaplama Aracı

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) cevaplayınız.

ülke: ABD (Beyaz)

Adı / ID:

Anket:

1. Yaş (40 ve 90 yaş arası) veya Doğum Tarihi

Yaş:

Doğum tarihi:

Y:

A:

G:

2. Cinsiyet

Erkek Kadın

3. Vücut ağırlığı (kg)

4. Boy (cm)

5. Geçirilmiş kırık

hayir evet

6. Ebeveynde kalça kırığı

hayir evet

7. Mevcut sigara kullanımı

hayir evet

8. Glukokortikoidler

hayir evet

9. Romatoid artrit

hayir evet

10. Sekor

11. Alkol

üstü

12. Femu

Seçiniz

Ermenistan

Belçika

Çek Cumhuriyeti

Finlandiya

Almanya

İzlanda

İtalya

Moldova

Polonya

Rusya

İspanya

Türkiye

temizle

Hesapla

Avusturya

Bulgaria

Danimarka

Fransa

Yunanistan

İrlanda

Litvanya

Hollanda

Portugal

Serbia

İsveç

İngiltere

Belarus

Hirvatistan

Estonya

Gürcistan

Macaristan

İsrail

Malta

Norveç

Romanya

Slovakya

İsviçre

Ukraine

Boy ölçüm biriminin
çevrilmesi

İnç  cm

Çevir

12082752

Individuals with fracture risk
assessed since 1st June 2011

Hesaplama Aracı

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile on yıllık kırık olasılığını hesaplamak için, lütfen aşağıdaki soruları cevaplayınız.

ülke: ABD (Beyaz) Adı / ID: Risk faktörleri hakkında

Anket:

1. Yaş (40 ve 90 yaş arası) veya Doğum Tarihi
Yaş: Doğum tarihi: Y: A: G:

2. Cinsiyet Erkek Kadın

3. Vücut ağırlığı (kg)

4. Boy (cm)

5. Geçirilmiş kırık hayır evet

6. Ebeveynde kalça kırığı hayır evet

7. Mevcut sigara kullanımı hayır evet

8. Glukokortikoidler hayır evet

9. Romatoid artrit hayır evet

10. Sekonder osteoporoz hayır evet

11. Alkol tüketimi; günde 3 birim ve üstü hayır evet

12. Femur boynu KMY (g/cm²)

Seçiniz BMD

Seçiniz BMD
GE-Lunar
Hologic
Norland
T-Skoru
DMS/Medilink
Mindways QCT

KMY bilinmiyorsa boş bırakılabilir.

1. Model **40 ile 90** arası yaşları kabul etmektedir. Eğer bunlardan düşük veya yüksek yaş girilirse, program sırasıyla 40 yaş ve 90 yaştaki olasılıkları hesaplayacaktır.

5. Erişkin yaşam sırasında **kendiliğinden oluşan** bir kırığı veya sağlıklı bir bireyde **kırıkla sonuçlanmayacak bir travmadan** kaynaklanan bir kırığı işaret etmektedir.

10. Tip 1 diyabet, erişkinde osteogenesis imperfekta, tedavi edilmemiş uzun süredir mevcut olan hipertiroidizm, hipogonadizm veya erken menopoz (45 yaş öncesi), kronik malnütrisyon veya malabsorpsiyon ve kronik karaciğer hastalığı

11. **1 birim: 8-10 g alkol**

Bira 1 bardak (285 mL)

Şarap 120 mL

Aperatif 60 mL

12. Referans teknoloji DXA ve referans bölge **femur boynudur**. T-skorları, NHANES veri tabanından **20-29 yaş arası beyaz ırktan kadınlar** için alınan referans değerlerine dayanmaktadır. Erkekler için de aynı mutlak değerler kullanılır.

Düşme Riski

FALLS RISK ASSESSMENT TOOL (FRAT)

UR NUMBER
 SURNAME
 GIVEN NAMES
 DATE OF BIRTH

Please fill in if no patient/resident label available

(see instructions for completion of FRAT in the FRAT PACK-Falls Resource Manual)

PART 1: FALL RISK STATUS

RISK FACTOR	LEVEL	RISK SCORE
RECENT FALLS <i>(To score this, complete history of falls, overleaf)</i>	none in last 12 months.....	2
	one or more between 3 and 12 months ago.....	4
	one or more in last 3 months.....	6
	one or more in last 3 months whilst inpatient / resident....	8
MEDICATIONS <i>(Sedatives, Anti-Depressants, Anti-Parkinson's, Diuretics, Anti-hypertensives, hypnotics)</i>	not taking any of these.....	1
	taking one	2
	taking two	3
	taking more than two.....	4
PSYCHOLOGICAL <i>(Anxiety, Depression, Cooperation, Insight or Judgement esp. re mobility)</i>	does not appear to have any of these.....	1
	appears mildly affected by one or more.....	2
	appears moderately affected by one or more.....	3
	appears severely affected by one or more.....	4
COGNITIVE STATUS <i>(AMTS: Hodkinson Abbreviated Mental Test Score)</i>	AMTS 9 or 10 / 10 OR intact.....	1
	AMTS 7-8 mildly impaired.....	2
	AMTS 5-6 mod impaired.....	3
	AMTS 4 or less severely impaired.....	4
		/20

Düşük Risk: 5-11 Orta Risk: 12-15 Yüksek Risk: 16-20

Automatic High Risk Status: (if ticked then circle HIGH risk below)

- Recent change in functional status and / or medications affecting safe mobility (or anticipated)
 Dizziness / postural hypotension

FALL RISK STATUS: (Circle): **LOW / MEDIUM / HIGH**

IMPORTANT: IF HIGH, COMMENCE FALL ALERT

List Fall Status on Care Plan/ Flow Chart

PART 2: RISK FACTOR CHECKLIST

	Y/N
Vision	Reports / observed difficulty seeing - objects / signs / finding way around
Mobility	Mobility status unknown or appears unsafe / impulsive / forgets gait aid
Transfers	Transfer status unknown or appears unsafe ie. over-reaches, impulsive
Behaviours	Observed or reported agitation, confusion, disorientation
	Difficulty following instructions or non-compliant (observed or known)
Activities of Daily Living (A.D.L's)	Observed risk-taking behaviours, or reported from referrer / previous facility
	Observed unsafe use of equipment
	Unsafe footwear / inappropriate clothing
Environment	Difficulties with orientation to environment i.e. areas between bed / bathroom / dining room
Nutrition	Underweight / low appetite
Continence	Reported or known urgency / nocturia / accidents
Other	

HISTORY OF FALLS

Note: For an accurate history, consult patient/resident / family / medical records.

Falls prior to this admission (home or referring facility) **and/or** during current stay

If ticked, detail most recent below)

CIRCUMSTANCES OF RECENT FALLS: Information obtained from

	(Circle below)	(Where? / Comments)
Last fall: Time ago ____ Trip Slip Lost balance Collapse Leg/s gave way Dizziness		
Previous: Time ago ____ Trip Slip Lost balance Collapse Leg/s gave way Dizziness		
Previous: Time ago ____ Trip Slip Lost balance Collapse Leg/s gave way Dizziness		

List History of Falls on Alert Sheet in Patient/Resident Record

PART 3: ACTION PLAN

(for Risk factors identified in Part 1 & 2, list strategies below to manage falls risk. See tips in FRAT PACK)

PROBLEM LIST	INTERVENTION STRATEGIES / REFERRALS

Transfer care strategies to Care Plan / Flow Chart

PLANNED REVIEW _____ Date of Assessment: _____

INITIAL ASSESSMENT COMPLETED BY:

PRINT NAME _____ Signed: _____

REVIEW

(Falls Review should occur at scheduled Patient/Resident Review meetings or at intervals set by the Initial assessor)

Review Date	Risk Status	Revised Care plan (Y or N)	Signed	Review Date	Risk Status	Revised Care plan (Y or N)	Signed

Kemik yoğunluğu ölçümü

DXA: Osteoporoz



Premenapozal kadın <50 yaş erkek	Postmenapozal kadın ≥50 yaş erkek
Z-skoru ile $KMY \leq -2^*$ Kalça veya lomber omurga + Frajilite kırığı	T-skoru ile $KMY \leq -2.5$ Kalça veya lomber omurga
Akran grubu ile kıyaslar. ≤-2: Yaşı için beklenenden düşük KMY	Genç erişkin ile kıyaslar.

Premenopozal kadınlar ve <50 yaş erkekler

Kategori	Z Skoru	Kime Osteoporoz diyelim?
Yaşı için beklenen kemik yoğunluk değerine sahip	>-2	Frajilite kırığı + ≥ 1 Sekonder neden
Yaşı için beklenenden düşük kemik yoğunluk değerine sahip	≤ -2	Frajilite kırığı $\pm \geq 1$ Sekonder neden

DXA

EACS v12.0



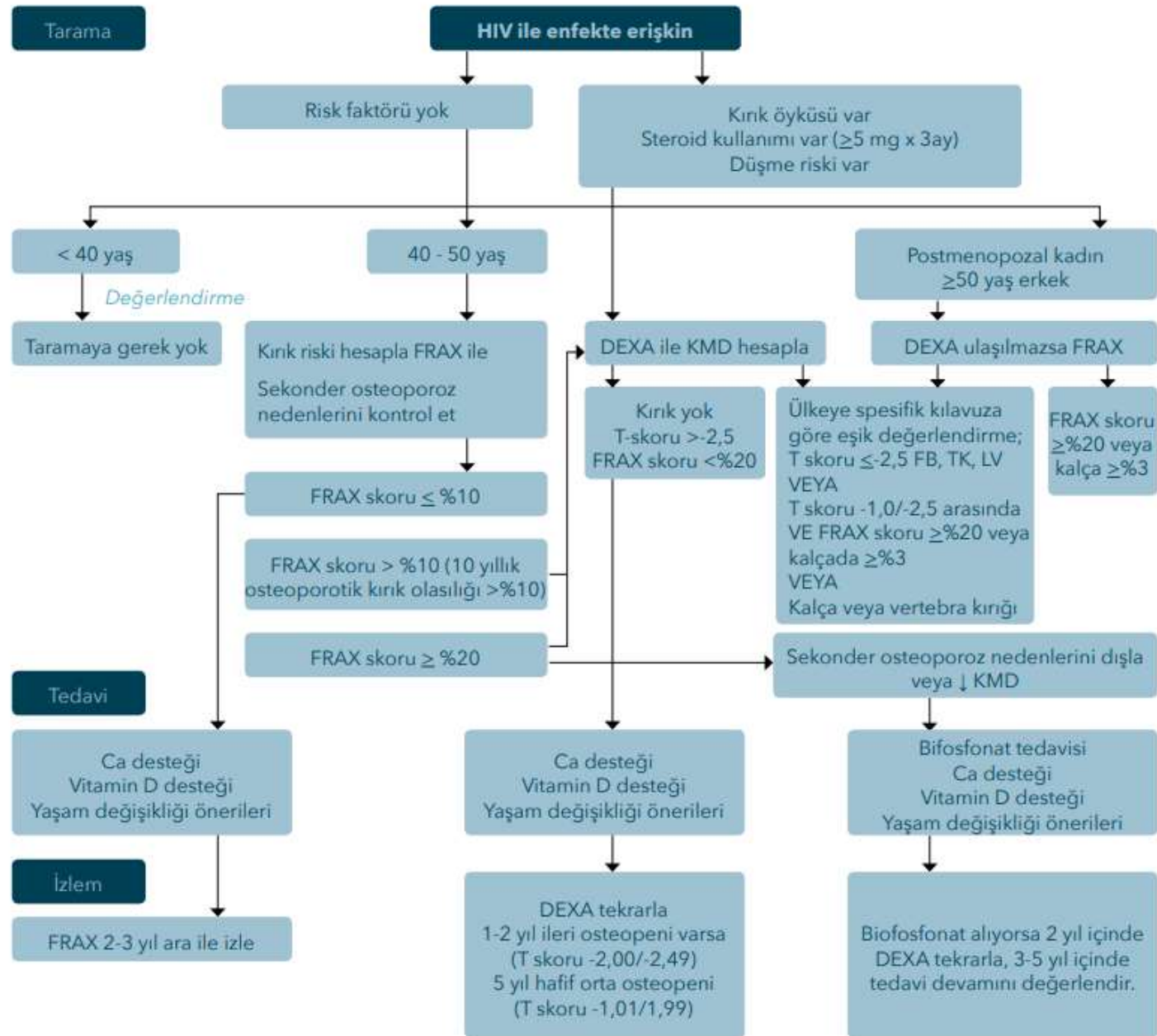
T-Skoru Normal (≥ -1)

- Postmenapozal kadın 3-5 yıl sonra DXA tekrarı
- ≥ 50 y erkek
- Düşme riski yüksek
- Kırık riski yüksek* Testin tekrarlanmasına gerek yok
- Küçük travma ile kırık öyküsü RF değişirse yeniden değerlendirilmeli.
- Semptomatik klinik hipogonadizm
- Glukortikoid kullanımı devam ediyorsa Yeniden tarama

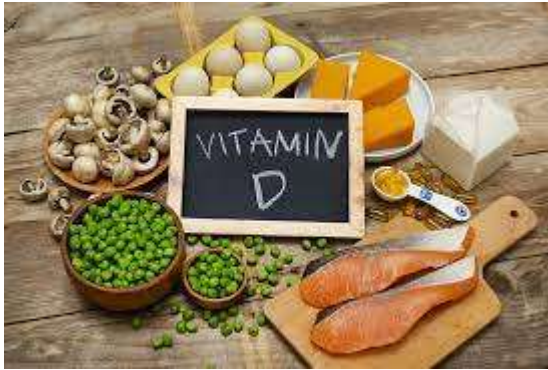
*DXA olmadan FRAX değerlendirmesine göre majör osteoporotik kırık riski $>20\%$

**T-Skoru ≥ -1 (normal) + ≥ 1 frajilite kırığı
ise osteoporoz kabul edilmeli**

Şekil 10.4. HIV ile enfekte hastada osteoporoz yaklaşım



Tedavi



D vitamini eksikliği: Riskli gruplar

- Koyu renk deri
- Diyet ile yetersiz alınması
- Malabsorbsiyon
- Güneşten korunma
- Obesite
- Kronik böbrek hst
- Bazı ARV ilaçlar
- KMY düşük
- Kırık
- Kırık riski yüksek

D vitamini düzeyine bakılmalı.



D vitamini düşük

+

- Osteoporoz veya
- Osteomalazi veya
- Yüksek PTH*

Tedavi önerilir

*Nedeni aydınlatıldıktan sonra



D vitamini eksikliği: Tanı ve Tedav

gtt: 50,000 Ü/15 mL
200,000 Ü/10 mL
Yumuşak kapsül: 20,000 Ü
Ampul: 300,000 Ü/mL İM

D vitamini, ng/mL	<10	<20	20-30	>30	>80
	Ciddi eksiklik	Eksiklik	Yetersizlik	Optimal	Olası toksisite

PTH, kalsiyum, fosfat, alkalen fosfataz

Eksiklik (<20)

Yükleme dozu

50.000 Ü D3, her hafta, 8 hafta boyunca

İdame tedavi ile devam

1500-2000 Ü /gün D3

- Obez hastalar, antikonvülzan alanlar, 10.000ü/gün, idame için de 3000-6000 ü /gün
- Malabsorpsiyonu olanlarda yükleme için haftalık 100.000ü-300.000 ü gerekebilir

Yetersizlik (20-30)

- Yüklemeye D3 vitamini tedavisine gerek yok
- Sadece idame doz D3 ile verilebilir
- 600-800 Ü/gün D3
- TEMD görüşü: 1500-2000 Ü/gün

3 ay sonra D vitamini düzeyi



3 gtt 400 Ü

Adverse Effect	Drug Class							
	NRTIs	NNRTIs	PIs	INSTIs	EIs	CI		
Bone Density Effects	<p>TDF: KMY ↓ daha fazla PK güçlendiriciler etki artırıyor Osteomalazi renal tübülopati, idrar ile fosfat kaybına bağlı olabilir. TAF: KMY ↓ daha düşük ölçüde</p>				<p>Herhangi bir ART rejimi başlandıktan sonra KMY ↓ görülmekte</p>		N/A	Not evaluated
	Adverse Event	ARV Agent(s) or Drug Class		Comments				
		Switch from	Switch to					
Bone Density Effects	TDF ^a	TAF or ABC ^b NRTI-sparing regimens or regimens using only 3TC or FTC as the NRTI may be considered, if appropriate.	<p>TDF → alternatif ARV'a geçiş: KMY ↑, Klinik önemi?</p> <p>TDF → TAF'a geçiş KMY'nda düzelme görülmekte TAF: Osteopeni, osteoporoz açısından uzun dönem etkisi bilinmiyor</p>					

TDF ve Kemik

EACS:
Osteoporoz, progresif kemik kaybı, fragilite kırığı
öyküsü: TDF değiştirilmeli

HIV: Adölesan ve genç erişkin

People aged 13 to 34 accounted for more than half (56%) of new HIV diagnoses in 2021.



- ARV ilaç farmakokinetikleri farklı olabilir
- HIV infeksiyonu yaşamın erken döneminde veya seksüel matürasyondan önce bulaşmış ise fiziksel gelişmeleri etkilenmiş olabilir
- **Seksüel maturasyon gecikir, normal kemik gelişimi bozular**
- **Boy daha kısa kalır, pik kemik kütlesi düşük** olur
- **Anksiyete, depresyon, stigma** → tedaviye uyum etkilenebilir
- Kemik gelişmesinin tamamlanması 30 yaşa kadar sürebilir
- Küçük bir çalışmada adölesan yaşta infekte olan 25-30 y kişilerde KMY daha düşük (vs yaşa göre ayarlanmış kontrol grubu)

İlginiz için teşekkür ederim.