

Gangguan Ginjal pada Pasien HIV Dewasa

Mikhael San Putra Wijanarko

Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia
 Alamat Korespondensi: mikhael.san@gmail.com

Abstrak

Human immunodeficiency virus (HIV) merupakan agen penyebab dari *acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)*. Penggunaan antiretroviral (ARV) yang efektif meningkatkan angka harapan hidup pada pasien HIV. Beberapa jenis penyakit ginjal dapat terbentuk pada pasien HIV dan merupakan salah satu penyakit penyerta. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengetahui gangguan ginjal yang dapat timbul pada pasien HIV dewasa, serta pemeriksaan dan tata laksana yang dapat dilakukan. Risiko gangguan fungsi ginjal akut maupun kronis dapat dimiliki oleh pasien HIV dan kerusakan dapat terjadi pada seluruh bagian dari ginjal. Gangguan fungsi ginjal juga dapat terjadi akibat penggunaan ARV. Beberapa penyakit ginjal yang dapat timbul adalah *HIV-associated nephropathy*, *HIV immune complex kidney disease*, penyakit ginjal kronis, hingga *end-stage renal disease*. Saat penegakan diagnosis HIV, inisiasi, maupun modifikasi ARV, direkomendasikan untuk melakukan skrining fungsi ginjal secara berkala. Selain tata laksana pada gangguan ginjal yang telah terjadi, dianjurkan juga untuk mengupayakan identifikasi, pemantauan berkala, modifikasi, dan tata laksana pada faktor risiko yang ada.

Kata Kunci: HIV, *HIV-associated nephropathy*, *HIV immune complex kidney*, penyakit ginjal kronis

Kidney Disorders in Adult HIV Patient

Abstract

Human immunodeficiency virus (HIV) is the causative agent of *acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)*. An effective use of antiretroviral (ARV) medication increases the life expectancy of HIV patients. Several types of renal disorders can develop in HIV patients as common concomitant illnesses. This literature review aimed to determine the renal disorders that may arise in adult HIV patients as well as the examination and management needed. The risk for acute or chronic renal disorders can occur in HIV patients which can affect all parts of the kidney. Renal disorders may also occur due to the use of ARV. Several renal disorders that can be found are *HIV-associated nephropathy*, *HIV immune complex kidney disease*, *chronic kidney disease*, and *end-stage renal disease*. Periodic renal function screening is recommended as soon as HIV diagnosis is made and upon initiation or modification of ARV. It is also recommended to identify, perform periodic screening, modify, and treat the risk factors of ongoing renal dysfunction on top of routine treatments.

Keywords: *chronic kidney disease*, HIV, *HIV-associated nephropathy*, *HIV immune complex kidney*

How to Cite :

Wijanarko MSP. Gangguan Ginjal pada Pasien HIV Dewasa. J Kdokter Meditek. 2021;27(3): 263-272. Available from: <http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/Meditek/article/view/2033> DOI: <https://doi.org/10.36452/jkdoktermeditek.v27i3.2033>

Pendahuluan

Human immunodeficiency virus (HIV) merupakan infeksi yang disebabkan oleh virus HIV (keluarga *human retrovirus*) yang merupakan agen penyebab dari *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS).^{1,2} AIDS adalah sekumpulan gejala atau penyakit yang disebabkan oleh menurunnya kekebalan tubuh akibat infeksi HIV.¹ Data UNAIDS (*The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*) pada tahun 2019 menunjukkan bahwa terdapat 31,6-44,5 juta orang dewasa hidup dengan HIV, dengan angka infeksi baru sebesar dua juta orang.^{3,4} Pasien HIV di Amerika Serikat diperkirakan sebesar 1,1 juta orang.⁵ Terdapat 177.643 orang dengan HIV dan 67.028 kasus AIDS pada tahun 2015 di Indonesia.⁶ Infeksi HIV baru yang terjadi pada kelompok usia 15-49 tahun sebesar 82,3%, di mana pada usia lebih dari 50 tahun sebesar 17%.⁶

Penggunaan antiretroviral (ARV) yang efektif meningkatkan angka harapan hidup pada pasien HIV.⁷ Suatu data menunjukkan bahwa sepertiga pasien HIV berusia >50 tahun di Eropa dan Amerika Utara.⁸ Data di Amerika Serikat menunjukkan 50% pasien HIV berumur >50 tahun pada akhir 2017.⁹ Penelitian di India, Thailand, dan Vietnam menunjukkan bahwa pasien HIV Asia juga memiliki usia yang lebih panjang terutama di wilayah yang kaya akan sumber daya.¹⁰ Faktor penuaan, gaya hidup, serta kondisi infeksi HIV seperti kelelahan sistem imun, peradangan, dan efek dari penggunaan ARV memiliki kontribusi signifikan terhadap timbulnya komorbiditas non-AIDS pada pasien HIV. Penyakit kardiovaskular, penyakit ginjal kronis (PGK), osteoporosis, dan diabetes melitus (DM) meningkat pada pasien HIV seiring meningkatnya angka harapan hidup.⁸ Beberapa jenis penyakit ginjal dapat terbentuk pada pasien HIV dan merupakan penyakit yang sering menyertai (3,5-48%) pada pasien HIV.^{5,11} Tujuan dari pembuatan tinjauan pustaka ini adalah untuk mengetahui gangguan ginjal yang dapat timbul pada pasien HIV dewasa, serta pemeriksaan dan tata laksana yang dapat dilakukan.

Risiko Terjadinya Penyakit Ginjal pada Pasien HIV Dewasa

Hingga saat ini infeksi HIV belum dapat disembuhkan sehingga membutuhkan terapi seumur hidup, sehingga pemeliharaan fungsi ginjal sangat perlu dilakukan.¹⁰ Infeksi HIV terlambat terdeteksi pada 40% kelompok usia >55 tahun, sehingga terjadi peningkatan risiko terjadinya

penyakit ginjal terkait usia.⁵ Pada pasien HIV, kemunduran fungsi ginjal dapat terjadi lebih cepat dibandingkan dengan populasi umum.¹⁰ Penyakit ginjal pada pasien HIV dapat terjadi akibat komplikasi infeksi HIV, adanya komorbid, atau koinfeksi lainnya, disregulasi sistem imun, serta akibat terapi HIV dan komplikasinya.^{3,11} Hal ini meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada pasien HIV dengan penyakit ginjal, di mana risiko kerusakan ginjal akan semakin meningkat dengan semakin parahnya kondisi infeksi HIV (hitung CD4 yang rendah).¹²

Risiko gangguan fungsi ginjal akut maupun kronis dapat dimiliki oleh pasien HIV.¹³ Sepsis, hipovolemia, toksisitas obat, serta penyakit ginjal yang berhubungan dengan HIV yaitu *HIV-associated nephropathy* (HIVAN), *HIV immune complex kidney disease* (HIVICK), dan *HIV-associated thrombotic microangiopathy* dapat menyebabkan gangguan ginjal akut (GGA).¹³ Beberapa obat yang dapat menimbulkan toksisitas adalah ARV seperti protease inhibitor (PI) (indinavir, atazanvir) dan tenofovir disoproxil fumarate (TDF), antivirus (asiklovir, foscarnet, dan cidofovir), dan anti-pneumosisitis (trimetropin-sulfametoksazol, dan pentamidin).¹³ HIVAN, *immune complex mediated glomerulonephritis*, glomerulonefritis akibat koinfeksi hepatitis C, nefropati diabetik, dan nefrosklerosis akibat usia juga dapat menimbulkan PGK pada pasien HIV.¹³

Infeksi HIV pada Ginjal

Replikasi HIV pada sel ginjal diperkirakan terbatas karena kurangnya CD4 dan reseptor kemokin di ginjal.¹¹ Produksi HIV dapat terjadi pada sel-sel epitel ginjal melalui transfeksi (bagian virus, CD4, atau reseptor kemokin CXCR4), variasi genetik dari gp120, transitis limfosit, pertukaran CCR5 (mengandung permukaan sel dan komponen sistoplasma) antar sel, dan melalui sel dendritik (*c-type lectin receptor* DEC-205).¹¹ Suatu studi menemukan bahwa sel-sel ginjal yang terinfeksi HIV mengalami apoptosis (dimediasi oleh protein virus yaitu *Fas upregulation* dan aktivasi *caspase*), serta pada sel epitel glomerular ditemukan adanya HIV dan juga ditemukan replikasi HIV yang terus berjalan walaupun *viral load* (VL) tidak terdeteksi.^{11,12} Fenotip dari penyakit ginjal juga dipengaruhi oleh respon *host* terhadap infeksi HIV melalui aktivasi jalur inflamasi (sitokin, kemokin, dan molokul adesi).¹¹ Infiltrasi monosit dan produksi sitokin akan meningkat akibat *tumor necrosis factor* (TNF) dan

interleukin (IL)-16 yang diekspresikan oleh sel epitel mesangial dan tubular ginjal karena meningkatnya ekspresi HIV.¹¹

Lesi Ginjal Akibat HIV

Seluruh bagian ginjal dapat mengalami kerusakan akibat infeksi HIV.⁵ Kelainan HIVAN, glomerulosklerosis fokal dan segmental (FSGS), dan *minimal change disease* dapat ditemukan pada glomerulus bila tidak disertai mediasi imun (*podocytopathy*).^{3,5,7,14} Sedangkan, bila terdapat mediasi imun dapat terjadi *immune deposits without substructure* (nefropati IgA, *lupus-like immune complex glomerulonephritis*, *mesangial proliferative glomerulonephritis*, glomerulonefritis membranoproliferatif, nefropati membranosa, dan glomerulonefritis terkait infeksi atau post infeksi), *immune deposits with substructure* (*immunotactoid glomerulonephritis*, *fibrillary glomerulonephritis*, dan *cryoglobulinemic glomerulonephritis*), serta tanpa deposit imun (*Pauci-immune crescentic glomerulonephritis* dan *antiglomerular basement membrane antibody nephritis*).^{3,5,7,14} Pada bagian tubulointerstitial bisa didapatkan kerusakan tubular akut, mitokondriopati tubuler, nefritis tubulointerstitial (akibat obat antibiotik, *proton pump inhibitor*, dan anti inflamasi non steroid), sindrom pulih imun (SPI), *diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome* (DILS), dan infeksi, nefropati kristal, dan fibrosis tubulointerstitial.^{3,5,7,14} Mikroangiopati trombotik dan aterosklerosis juga dapat terjadi pada sistem vaskular ginjal.^{3,5,7,14} Komplikasi lainnya yang dapat ditemukan adalah keganasan, amiloidosis, nefropati diabetik, dan nefrosklerosis terkait usia.^{3,5,7,14}

Penyebab gagal ginjal yang sering terjadi pada pasien HIV sebelum era ARV adalah HIVAN, yang dapat berujung pada *end-stage renal disease* (ESRD).^{5,7,11,14-16} Insiden HIVAN sebelum era ARV adalah 10%, di mana saat ini insidennya menurun setelah penggunaan ARV yang semakin dini dan luas, sehingga insiden ESRD akibat HIVAN juga menurun secara global.^{5,13,15,16} Saat ini HIVAN masih sering ditemukan pada keturunan ras kulit hitam karena polimorfisme genetik (apolipoprotein-1 (APOL-1) alel G1 dan G2 di kromosom 22) di negara barat maupun di Afrika bagian selatan akibat ketersediaan ARV yang rendah.^{3,5,7,11,16,17} Kelainan HIVAN sering ditemukan pada pasien dengan kondisi *immunocompromised* berat dengan hitung CD4 <200, HIVAN juga dapat terjadi pada infeksi primer HIV, walaupun jarang.^{7,11,12} Kelainan

HIVAN diduga disebabkan oleh kerusakan langsung akibat infeksi dan ekspresi gen HIV, serta disregulasi gen yang mengatur siklus dan diferensiasi sel epitel ginjal.^{3,11,12} Ditemukan *collapsing* FSGS dengan hipertrofi dan hiperplasia sel epitel glomerular, perubahan tubulointerstitial (inklusi pada endotel tubuloretikuler dan kerusakan tubuler dengan dilatasi mikrokistik), inflamasi interstitial, dan proteinuria berat pada HIVAN.^{3,5,7,11,15} Pemeriksaan sonografi pada pasien HIVAN menunjukkan adanya gambaran ekogenik dan pembesaran ginjal.^{3,7} Pemeriksaan lain yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan imunofluoresen.³

Kelainan FSGS tipe *non-collapsing* merupakan lesi glomerular tersering pada pasien HIV di Amerika Serikat dan Eropa Barat.⁵ Usia tua, dalam terapi ARV, *viral load* (VL) tidak terdeteksi, dan risiko kardiovaskular merupakan karakter yang sering ditemukan pada FSGS tipe *non-collapsing* ini.^{3,5,7} Pemeriksaan histopatologi tipe *non-collapsing* biasanya didapatkan kehilangan pedikel yang kurang menonjol.⁷ Kelainan FSGS sekunder akan sulit dibedakan dengan arterionefrosklerosis akibat hipertensi, penuaan, dan nefropati yang berhubungan dengan kepanjangan?(APOL-1) pada pemeriksaan histopatologi, sehingga bila tidak ditemukan penyebab sekunder, maka kondisi ini berkaitan dengan HIV.^{3,7}

Kelainan HIVICK merupakan deposit kompleks imun glomerular pada kondisi infeksi HIV.^{5,7} Kelainan HIVICK merupakan lesi glomerulus yang paling sering di negara-negara Eropa, Asia, dan Afrika bagian selatan, dan insidennya meningkat di banyak penelitian.^{5,11} Kelainan HIVICK dapat berkembang menjadi PGK dengan insiden sebesar 26%.⁵ Nefropati membranosa, glomerulonefritis mesangial proliferatif, glomerulonefritis membranoproliferatif, nefritis lupus, nefropati IgA, glomerulonefritis terkait infeksi, dan glomerulonefritis kompleks imun yang tidak terklasifikasi merupakan spektrum dari penyakit ini.^{5,7,11} Infeksi dan replikasi HIV (dengan atau tanpa viremia dan VL yang signifikan), serta disregulasi sistem imun, berhubungan secara langsung dengan beberapa penyakit di atas.^{5,11} Kompleks imun (antibodi yang berikatan dengan antigen HIV) serta hipergamaglobulinemia poliklonal yang beredar di sirkulasi akibat infeksi kronis HIV dapat mengendap di mikrosirkulasi ginjal dan menyebabkan terbentuknya HIVICK.¹¹ Kelainan HIVICK biasanya terdiagnosis beberapa tahun setelah infeksi HIV, sudah dalam terapi ARV, dengan VL lebih rendah, jumlah CD4 lebih

tinggi, dan fungsi ginjal yang lebih baik.⁵ Gambaran klinisnya berupa mikrohematuria, proteinuria dalam berbagai derajat, dan penurunan fungsi ginjal (kadar serum kreatinin dan albumin lebih baik dari HIVAN).^{7,11} Koinfeksi Hepatitis B dan C juga berhubungan dengan HIVICK (tipe nefropati membranosa dan glomerulonefritis membranoproliferatif).^{5,7,11} Prognosis pada HIVICK biasanya baik bila pasien mendapatkan terapi ARV dengan penyesuaian regimen dan dosis.⁷ Tetapi pada nefropati IgA dengan HIV, keluarannya lebih buruk dibandingkan tipe HIVICK lainnya.⁵

Kerusakan tubulointerstisial jarang terjadi pada HIV, biasanya disebabkan oleh disregulasi imunitas, obat-obatan, dan infeksi lainnya.^{3,5,7} Suatu penelitian menunjukkan bahwa kerusakan pada tubular proksimal yang ekstensif dapat terjadi pada pasien HIV yang tidak terkontrol dengan baik (hitung CD4 rendah, VL yang tinggi, dan koinfeksi hepatitis C).¹⁷ Kerusakan tubulointerstisial juga dapat disebabkan oleh kepanjangan? (DILS) yang merupakan reaksi hiperimunitas terhadap HIV dan berefek pada banyak sistem organ.^{3,7} Kepanjangan? (SPI) juga dapat menimbulkan kerusakan tubulointerstisial.^{3,7}

Penyakit HIV memiliki efek langsung terhadap vaskuler ginjal. Hal ini berhubungan dengan respon inflamasi kronis dan dislipidemia yang dapat menimbulkan penyakit vaskular yang progresif.⁷ Respon imun abnormal dapat menimbulkan metabolisme lemak yang patologis sehingga terbentuk aterosklerosis atipikal.⁷ Disregulasi endotel dapat menimbulkan mikroangiopati trombotik.^{3,7} Pasien HIV dengan gangguan vaskuler ginjal biasanya tidak dalam terapi ARV dan VLnya tinggi, gambaran klinisnya berupa trombositopenia, anemia mikroangiopati, GGA, dan disfungsi organ multisistem.⁷

Penyakit Ginjal Kronik adalah sebuah penyakit dengan proses patofisiologi dan etiologi yang bermacam-macam. Hal ini berhubungan dengan penurunan fungsi ginjal dan laju filtrasi glomerulus (LFG) yang progresif, dan pada umumnya berakhir dengan gagal ginjal.^{18,19} Kriteria penegakkan PGK adalah ditemukannya kerusakan ginjal (struktur atau penurunan fungsi) yang menetap lebih dari tiga bulan dengan atau tanpa penurunan LFG, dengan manifestasi kelainan patologis, atau terdapat tanda kelainan ginjal (komposisi darah, urin, dan hasil tes pencitraan).^{12,18} Serta bila ditemukan penurunan LFG <60 ml/menit/1,73m² selama tiga bulan dengan atau tanpa kerusakan ginjal.¹⁸ Kerusakan ginjal dengan LFG normal atau meningkat (≥ 90 ml/menit/1,73m²), LFG menurun

ringan (60-89 ml/menit/1,73m²), LFG menurun sedang (30-59 ml/menit/1,73m²), LFG menurun berat (15-29 ml/menit/1,73m²) dan pada gagal ginjal (LFG <15 ml/menit/1,73m²) atau dialisis.^{18,19}

Prevalensi PGK meningkat hingga empat kali pada pasien HIV dan menjadi komorbid penting baik di negara maju maupun negara dengan sumber daya yang rendah.^{5,7,16,17,20,21} Dari berbagai daerah dan etnis, didapatkan prevalensi pasien HIV dengan PGK sebesar 2,4%-47,6%.^{5,10,14,22} Prevalensi di China sebesar 16,8% sedangkan di Jepang sebesar 15,4%.¹⁶ Insidennya sebesar 1,76 per 1.000 orang-tahun berdasarkan data di Eropa, Amerika Serikat, dan Australia, sedangkan data di Jepang menunjukkan insiden sebesar 20,6 per 1.000 orang-tahun.¹⁶ Penyakit ginjal kronik lebih sering terjadi pada pasien HIV dengan VL tersupresi dan SPI pada era ARV.¹⁷ Ditemukan penurunan estimasi laju filtrasi glomerulus (eLFG) per tahun sebesar 9,0 mL/menit/1,73m² Pada pasien HIV dalam terapi ARV.¹⁵ Kebanyakan kasus PGK ditemukan dengan kebetulan saat skrining karena mayoritas pasien asimtomatik.⁷ Penyakit ginjal kronik pada pasien HIV sering tidak ditemukan etiologinya dan berhubungan dengan banyak faktor risiko.¹⁷

Faktor risiko terjadinya PGK pada pasien HIV berupa ras (kulit hitam), usia, dan alel gen APOL-1 sebagai risiko *host*.^{3,5,7,12,14,16} Pada populasi umum, usia merupakan faktor penting terjadinya PGK.⁵ Sebuah studi menunjukkan bahwa prevalensi PGK pada pasien HIV di Asia lebih sering terjadi pada orang tua (34% pada usia >50 tahun).¹⁰ Hal serupa akan terlihat pada pasien HIV karena angka harapan hidup yang meningkat di era ARV.⁵ Gen APOL-1 berhubungan dengan kejadian HIVAN progresif, FSGS, penyakit ginjal hipertensif, dan kondisi PGK yang berkembang cepat tanpa memandang kondisi histopatologi yang mendasari.⁷ Replikasi virus (VL tinggi), hitung CD4, inflamasi kronis (terbentuknya kompleks imun dan ekspansi dari immunoglobulin poliklonal), penuaan, apoptosis, dan hiperkoagulabilitas merupakan faktor risiko PGK yang berkaitan dengan HIV.^{3,5,7,14,16} Diabetes melitus, hipertensi, dan dislipidemia juga menjadi faktor komorbid.^{3,5,7,14,16,17,20,21} Pasien HIV dengan DM diperkirakan sebesar 15%, di mana risiko terjadinya DM pada pasien HIV empat kali lebih sering dengan hasil terapi yang kurang baik dibandingkan dengan populasi umum.^{5,7} Sekitar 20,3% PGK pada pasien HIV di Eropa, disebabkan oleh nefropati diabetik.⁵ Perkembangan PGK akan lebih cepat terjadi pada pasien HIV dengan DM.⁵ Koinfeksi hepatitis B dan C sering ditemukan pada

pasien HIV, dan dapat berkembang menjadi PGK bila tidak ditangani dengan baik.^{3,5,7,14,17} Kombinasi terapi ARV juga menjadi faktor risiko terjadinya PGK pada pasien HIV.^{5,14,17} Studi lain juga memasukkan berat badan (BB) berlebih atau obesitas, penyakit kardiovaskular, riwayat atau GGA berulang, merokok, dan penggunaan narkoba intravena sebagai faktor risiko.^{3,7,14,20}

Risiko PGK berkembang menjadi ESRD lebih tinggi (2-20 kali lipat) pada pasien HIV dibandingkan populasi umum, di mana pasien dapat menjadi tergantung dengan dialisis atau transplantasi ginjal.^{7,14,21} Definisi ESRD adalah stadium dari PGK yang ditandai dengan akumulasi toksin, cairan, dan elektrolit yang secara normal diekskresi oleh ginjal, yang dapat mengakibatkan kematian bila toksin tersebut tidak dihilangkan dengan terapi pengganti ginjal (dialisis atau transplantasi ginjal).²⁰ Prevalensi ESRD di Asia sebesar 0,5%.¹⁰ Adanya proteinuria derajat tinggi, penurunan eLFG yang berat, koinfeksi hepatitis B dan/ C, DM, glomerulosklerosis yang ekstensif, dan fibrosis interstitial kronis dapat mempercepat progresivitas PGK ke ESRD.¹⁰

Pemeriksaan Fungsi Ginjal pada Pasien HIV Dewasa

Saat seorang pasien terdiagnosis HIV, perlu dilakukan penilaian klinis maupun pemeriksaan penunjang sebelum dimulainya pengobatan dengan ARV.²³ Pemeriksaan penunjang dilakukan untuk menilai apakah pasien sudah memenuhi syarat untuk mendapatkan ARV, termasuk potensi risiko efek samping ARV (seperti hati dan ginjal), serta mendiagnosis penyakit oportunistik dan penyakit penyerta lainnya.⁶ Beberapa pemeriksaan penunjang awal yang direkomendasikan adalah hitung CD4, tes cepat molekuler atau basil tahan asam dengan foto toraks, darah perifer lengkap, serum glutamik piruvat transaminase (SGPT), kreatinin, gula darah puasa, profil lipid, urinalisis, tes kehamilan, HbsAg, anti HCV, VL HIV, *venereal disease research laboratory* (VDRL)/*treponemal pallidum hemagglutination assay* (TPHA), dan antigen kriptokokus.^{6,23}

Evaluasi fungsi ginjal biasanya terdiri atas pemeriksaan tekanan darah dan laboratorium berupa serum kreatinin, eLFG, dan urinalisis (proteinuria, hematuria, dan leukosituria).^{3,7,22} Pemeriksaan eLFG (ml/menit/1,73m²) biasanya menggunakan rumus Cockcroft-Gault yaitu $\frac{(140 - \text{usia}) \times \text{berat badan}}{72 \times \text{kreatinin plasma (mg/dL)}}$, sedangkan pada perempuan dikalikan 0,85.^{7,18,22} Beberapa metode

lainnya adalah *modification of diet in renal disease* (MDRD) dan *chronic kidney disease epidemiology* (CKD-EPI). Beberapa studi menunjukkan CKD-EPI lebih superior dibandingkan perhitungan lainnya.⁷ Rumus-rumus perhitungan ini biasanya menggunakan serum kreatinin, yang berasal dari metabolisme kreatin di otot dan asupan makanan.⁷ Serum kreatinin dapat dipengaruhi oleh massa otot (lanjut usia biasanya memiliki massa otot yang lebih sedikit atau pada pasien dengan indeks massa tubuh (IMT) yang ekstrim), diet, dan obat-obatan (seperti ARV).⁷ Beberapa pemeriksaan lain yang dianggap lebih akurat adalah *creatinine clearance* (CrCl) dengan urin 24 jam, *iohexol clearance*, dan *cystatin C*.^{7,11} *Cystatin C* dapat rancu bila terdapat inflamasi, tetapi pemeriksaan ini perannya baik dalam prediksi mortalitas jangka panjang.³

Peningkatan serum kreatinin dan proteinuria, dianggap kurang baik dalam menunjukkan perubahan tubulus, serta memiliki sensitivitas yang kurang terhadap penurunan fungsi ginjal pada fase awal, sehingga dapat menimbulkan keterlambatan diagnosis kerusakan ginjal hingga bertahun-tahun.^{17,21} Pemeriksaan *urine albumin-to-creatinine ratio* (uACR) atau *protein-to-creatinine ratio* (uPCR) lebih direkomendasikan.^{7,13,21} Pada penggunaan TDF, uPCR lebih dipilih karena proteinuria tubuler akibat TDF terdiri dari protein-protein lain selain albumin.⁷ Beberapa pemeriksaan lain yang dapat menggambarkan kondisi berbagai bagian ginjal dan patologi yang terjadi adalah *alpha-1-microglobulin* ($\alpha 1m$) yang menunjukkan disfungsi tubulus proksimal.^{7,11,21} Pemeriksaan kadar IL-18 dan *kidney injury molecule-1* (KIM-1) dapat digunakan untuk menunjukkan kerusakan pada sel tubulus proksimal.^{7,11,21} *Procollagen type III N-terminal propeptide* (PIIINP) urin menunjukkan adanya kolagen tipe III yang terdeposit di interstisium ginjal selama fibrosis.^{7,11,21} Pemeriksaan lainnya berupa *retinol banding protein* dan mikroglobulin β -2 (konfirmasi adanya penyakit di tubular proksimal bila disertai rasio albumin/ protein yang rendah).^{7,11,21} Suatu penelitian menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kadar ACR, $\alpha 1m$, IL-18, KIM-1, dan PIIINP di urin yang signifikan pada pasien HIV.^{17,21} Pemeriksaan biopsi ginjal dapat dilakukan untuk membedakan dasar patologi pada bagian ginjal yang paling banyak terkena, walaupun tidak selalu diperlukan.^{3,7}

Saat ditegakkan diagnosis HIV, inisiasi, maupun modifikasi ARV, direkomendasikan untuk melakukan skrining PGK secara berkala, agar PGK dapat terdeteksi dini dan mendapatkan pengobatan.^{3,7,13,14} Skrining risiko PGK dilakukan

sebelum memberikan ARV, bila didapatkan eLFG >90 ml/menit/1,73m², uPCR <200 mg/g, dan usia < 50 tahun maka dapat diberikan ARV standar sesuai panduan lokal.³ Tetapi bila ditemukan eLFG <70 ml/menit/1,73m², uPCR >500 mg/g, usia >60 tahun, dan ada kondisi lain (koinfeksi hepatitis C, imunodefisiensi, DM, hipertensi tidak terkontrol, dan riwayat penyakit kardiovaskular) maka perlu dipertimbangkan untuk menghindari ARV yang nefrotoksik seperti TDF, indinavir (IDV), atazanavir (ATV), dan LPV.³ Pemeriksaan risiko PGK dalam lima tahun pada pasien HIV dapat dilakukan dengan D:A:D *risk score*.²⁰

Sebelum memulai pengobatan dengan TDF, pada pasien dewasa terutama dengan eLFG <90 ml/menit/1,73m² dan memiliki komorbid DM, hipertensi, hepatitis C, serta menggunakan obat-obatan nefrotoksik lainnya perlu dilakukan pemeriksaan tekanan darah *baseline*, serum kreatinin, dan urinalisis karena adanya risiko nefropati.^{13,20,23} Hasil dari pemeriksaan kreatinin dapat memengaruhi pemberian dosis obat, sedangkan urinalisis digunakan untuk melihat adanya proteinuria atau glukosuria.^{20,23}

Rekomendasi Regimen ARV pada Pasien HIV Dewasa

Untuk memulai ARV, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia merekomendasikan untuk mengurangi konseling berulang, penegakan diagnosis berkepanjangan, dan tetap memperhatikan kesiapan pasien untuk memulai terapi ARV, sehingga dapat mengurangi waktu dari diagnosis HIV hingga memulai ARV.²³ Oleh karena itu, pemberian ARV tidak boleh ditunda walaupun tidak ada pemeriksaan laboratorium awal.^{6,20} Semua pasien HIV harus diberikan ARV tanpa memandang jumlah CD4 dan stadium klinis WHO.²³

Untuk lini pertama, panduan ARV terdiri dari dua *nucleoside reverse-transcriptase inhibitor* (NRTI) ditambah satu *non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor* (NNRTI) atau PI.²³ Di Indonesia, rekomendasi ARV lini pertama untuk orang dewasa termasuk ibu hamil dan menyusui adalah kombinasi dosis tetap TDF+lamivudine (3TC) (atau emtricitabine (FTC))+efavirenz (EFV). Zidovudine (AZT)+3TC+EFV atau AZT+3TC+nevirapine (NVP) atau TDF+3TC+NVP dapat diberikan bila tidak tersedia atau terdapat kontraindikasi terhadap TDF+3TC (atau FTC)+EFV.^{6,23}

Kombinasi dua NRTI dan satu *boosted-PI* digunakan sebagai lini kedua.²³ TDF+3TC(atau

FTC)+liponavir/ritonavir (LPV/r) digunakan bila AZT sebagai lini pertama, sedangkan AZT+3TC+LPV/r digunakan bila TDF sebagai lini pertama.^{6,23} Pada lini ketiga, ARV yang dapat diberikan di Indonesia adalah kombinasi *integrase strand transfer inhibitor* (INSTI) dan PI generasi kedua dengan atau tanpa tambahan NRTI yaitu darunavir/ritonavir (DRV/r)+dolutegravir (DTG)±1-2 NRTI.²³

Efek ARV terhadap Ginjal

Gangguan fungsi ginjal dapat terjadi akibat penggunaan ARV dalam jangka panjang.¹³ Penggunaan ARV dapat menimbulkan disfungsi tubular, nefritis interstisial, dan kalkuli ginjal akibat efek toksisitas langsung ARV terhadap ginjal, serta dapat pula ditemukan hilangnya inklusi pada tubuloretikular dan terbentuknya skar pada tubulointerstisial pada hasil biopsi ginjal.^{5,7}

Beberapa organisasi seperti WHO, *European AIDS Clinical Society* (EACS), dan *United States Department of Health and Human Services* (DHHS) merekomendasikan penggunaan TDF sebagai lini pertama karena potensi, satu dosis/hari, serta risiko yang minimal.²⁰ Obat TDF mengalami filtrasi di glomerulus dan tubulus proksimal kemudian dieliminasi melalui urin.^{7,13} Konsentrasi TDF intraseluler dipengaruhi oleh konsentrasinya di dalam plasma. Diduga dapat terjadi akumulasi TDF pada sel-sel epitel tubulus proksimal yang dapat menimbulkan kerusakan mitokondria (membesar abnormal) akibat hambatan pada polimerase- γ DNA sehingga terjadi deplesi DNA mitokondria dan disfungsi dari rantai pernafasan oksidatif.^{5,7,13,20} Kemampuan tubulus proksimal dalam reabsorpsi elektrolit dan protein dengan berat molekul rendah menjadi terbatas akibat deplesi *adenosine triphosphate* (ATP) intraseluler.²⁰ Sebesar 14-33% pasien terjadi peningkatan risiko penurunan fungsi ginjal per tahun akibat efek kumulatif dari TDF.⁷ Sebuah studi menemukan bahwa pasien HIV Asia lebih rentan terhadap dosis obat-obatan nefrotoksik (seperti TDF) karena ukuran tubuh yang lebih kecil dibandingkan ras kulit putih maupun hitam.¹⁰ Penggunaan TDF dapat menimbulkan kerusakan tubular akut dan nefritis tubulointerstisial yang bersifat reversibel.¹⁵ Risiko terjadinya GGA, proteinuria (34%), diabetes insipidus nefrogenik, dan PGK (33%) meningkat pada penggunaan TDF.^{5,13,20} Suatu studi menemukan bahwa durasi penggunaan TDF tidak berhubungan dengan PGK.¹⁰ Penghentian TDF dapat terjadi pada sekitar 1-2% pasien HIV akibat tubulopati.^{3,7} Risiko efek

samping meningkat bila TDF diberikan pada usia lanjut (>49 tahun), BB kurang (IMT <18,5 atau BB <50 kg pada dewasa), fungsi ginjal awal yang tidak baik, DM tidak terkontrol, hipertensi tidak terkontrol, durasi penggunaan TDF, serta penggunaan kombinasi dengan didanosin, *boosted* PI (ritonavir), dan obat nefrotoksik lain.^{3,5-7,13,16,23} Beberapa obat yang dapat meningkatkan kadar TDF adalah cobicistat (*pharmacoenhancer*), anti-inflamasi non steroid, dan ledipasvir sehingga dapat meningkatkan risiko toksisitas terhadap ginjal.⁷ Setelah 6-18 bulan penggunaan, terutama pada pasien AIDS, memiliki gangguan ginjal sebelumnya, serta pemakaian jangka lama dapat menimbulkan perburukan fungsi ginjal akibat disfungsi dari tubulus renalis (tubulopati proksimal), di mana pada kasus jarang menjadi sindrom Fanconi (mitokondria dismorfik), hingga gagal ginjal.^{6,13,23} Manifestasi klinis lain yang dapat ditemukan adalah proteinuria non-nefrotik dan fosfaturia.^{7,13} Sindrom Fanconi ditandai dengan glikosuria ginjal, *aminoaciduria*, fosfaturia dan tubular asidosis.⁷

Kristalilasi PI dapat terjadi di lamina tubular karena PI kurang larut.⁵ Obat IDV, ATV, LPV dapat menyebabkan *crystalline tubulopathy* dan nefritis interstisial granulomatosa hingga PGK.⁵ Studi lain menunjukkan bahwa penggunaan ketiga obat di atas juga dapat menimbulkan kristaluria, hematuria, nyeri pinggang, hingga GGA sebagai manifestasi dari nefrolitiasis.⁷ Penggunaan PI juga dihubungkan dengan terjadinya fibrosis ginjal akibat peradangan dan diduga tidak bersifat reversibel.¹⁵ Penurunan eLFG juga ditemukan pada penggunaan beberapa PI seperti ritonavir-*boosted* atazanavir (ATV/r) dan LPV/r.²⁰ Risiko terjadinya PGK tidak ditemukan pada PI lainnya.²⁰ Efek samping lain dari PI adalah peningkatan berat badan, di mana dapat menjadi faktor risiko terjadinya PGK.⁷

Golongan INSTI dapat meningkatkan berat badan.⁷ Penurunan fungsi ginjal diduga berkaitan dengan rabdomiolisis pada penggunaan raltegravir.⁷ Penggunaan elvitegravir dengan cobicistat dapat memengaruhi serum kreatinin.⁷ Peningkatan serum kreatinin dapat terjadi akibat inhibisi *organic cation transporter-2* di tubulus proksimal pada penggunaan DTG, tetapi tidak ditemukan gangguan pada eLFG.⁷ Sedikit efek samping pada ginjal juga ditemukan pada pemakaian bictegravir.⁷

Tata Laksana

Dalam penanganan pasien HIV dengan PGK diperlukan deteksi dini dan tata laksana yang tepat serta mengidentifikasi, memantau secara berkala, memodifikasi, dan melakukan pengobatan pada faktor risiko yang ada.^{7,8,10,14} Penurunan berat badan, mengelola tekanan darah (target sistolik ≤ 140 mmHg pada non proteinuria dan ≤ 130 mmHg pada proteinuria), penghentian rokok, mengontrol asam urat dan bikarbonat, menghindari nefrotoksik, serta terapi terhadap DM (target HbA1c adalah 7%) dan dislipidemia dapat dilakukan untuk memperlambat progresi PGK.^{3,7,11} Terapi terhadap koinfeksi hepatitis B atau C juga perlu dilakukan sesuai dengan panduan yang ada.³ Pengobatan untuk mengontrol replikasi virus hepatitis B atau C yang sukses akan menimbulkan regresi pada lesi di ginjal.⁷ Pada pasien usia tua, pemberian polifarmasi perlu diperhatikan kemungkinan efek samping, interaksi, dan kepatuhan yang rendah.⁷ Penggunaan *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEi) dan *angiotensin receptor blocker* (ARB) lebih dipilih untuk pasien dengan proteinuria dan untuk mengontrol hipertensi.^{3,7,11}

Evaluasi oleh nefrolog perlu dilakukan bila terdapat GGA atau PGK yang tidak ter jelaskan dan penurunan fungsi ginjal secara cepat.^{3,7,20} Kondisi penurunan eLFG >25% dari *baseline* (mencapai <60 ml/menit/1,73m²) dan tidak membaik setelah penggunaan obat nefrotoksik dihentikan perlu dilakukan evaluasi lanjutan.^{3,7,20} Munculnya proteinuria baru atau memberat, terdapatnya albuminuria lebih dari 300mg/hari, hematuria dengan albuminuria/ proteinuria, dan meningkatnya tekanan darah sangat dianjurkan untuk berkonsultasi dengan nefrolog.^{3,7,20} Pada tata laksana PGK dengan eLFG ≤ 30 ml/menit/1,73m², serta diperlukan terapi pengganti ginjal dan persiapan transplantasi harus dilakukan evaluasi oleh nefrolog.^{3,7,20}

Bila diperlukan dialisis, status serologis pasien HIV tidak boleh menjadi penghalang untuk mengakses dialisis.^{3,7} Penggunaan hemodialisis maupun dialisis peritoneal tidak ditemukan perbedaan keluaran pada pasien HIV.^{3,7} Transplantasi ginjal dapat dilakukan pada pasien HIV dengan ESRD, dengan tetap mempertimbangkan pemberian immunosupresif dan profilaksis antibiotik.⁷ Beberapa kriteria yang harus dipenuhi sebelum dilakukannya transplantasi adalah kriteria standar transplantasi ditambah tercapainya supresi HIV secara efektif (VL tidak terdeteksi dan CD4 >200 sel/mm³) ≥ 6 bulan

sebelum transplantasi, tidak ada infeksi oportunistik aktif, tidak ada riwayat penyakit tertentu (leukoensefalopati multifokal progresif, limfoma susunan saraf pusat primer, aspergilosis pulmonal, kaposi sarkoma viseral, *coccidiomycosis*, dan kriptosporidiosis intestinal kronis >1 bulan), dan evaluasi hepatologi pada koinfeksi hepatitis B atau C.³ Angka kelangsungan hidup pasien HIV dengan transplantasi ginjal sama dengan resipien yang tidak terinfeksi.¹¹ Keamanan transplantasi ginjal juga dinilai baik pada pasien HIV yang terkontrol.³

Perkembangan penyakit ginjal juga dipengaruhi oleh peradangan dan aterosklerosis.²¹ Pada pasien HIV yang mendapatkan ARV dan mengalami supresi virus tetap terjadi aktivasi imunitas yang kronis dan inflamasi pada vaskuler, disertai prevalensi dislipidemia yang juga tinggi.²¹ Statin memiliki efek nefroprotektif melalui penurunan kadar lipoprotein densitas rendah, efek anti inflamasi, dan pleiotropik.²¹ Sebuah penelitian oleh Ascher SB., et al menunjukkan bahwa penggunaan statin menghambat penurunan eLFG pada pasien HIV laki-laki dengan *baseline* proteinuria, tetapi tidak memiliki hubungan terhadap insiden PGK dan proteinuria.²¹

Penyesuaian dosis TDF perlu dilakukan pada pasien dengan eLFG <70 ml/menit/1,73m² disertai penurunan eLFG atau pada eLFG <60 ml/menit/1,73m².^{7,13} Pada pasien HIV dengan eLFG <50 ml/menit/1,73m², hipertensi tidak terkontrol, DM tidak terkontrol, dan gagal ginjal, penggunaan TDF tidak dianjurkan.^{6,23} Suatu studi juga merekomendasikan bila ditemukan adanya penurunan eLFG yang progresif tanpa ditemukan penyebab lain, proteinuria yang signifikan, hipofosfatemia persisten, osteopenia atau osteoporosis akibat ekskresi fosfat yang tinggi di urin, maka penggunaan TDF dapat digantikan dengan regimen lain.⁷ Perlu juga diperhatikan pada beberapa pasien, penggantian TDF dengan regimen lain tetap terjadi progresivitas pada PGK.⁷ Pasien dapat diberikan terapi suportif dan memulai ARV kembali dengan mengganti TDF.⁶ Pilihan regimen ARV yang dapat digunakan untuk substitusi pada lini pertama adalah AZT.^{6,23} Abacavir (ABC) dapat digunakan pada pasien HIV dewasa yang memiliki gagal ginjal dan tidak dapat menggunakan AZT dan TDF, tetapi perlu diperhatikan efek toksistas pada penyakit kardiovaskular.^{3,6,20,23} Stavudine (d4T) juga dapat digunakan sebagai substitusi TDF.⁶ Regimen lain yang direkomendasikan adalah tenofovir alafenamide (TAF).^{3,7,20} TAF sendiri merupakan *pro-drug* dari TDF yang memiliki konsentrasi

rendah di plasma tetapi dapat mencapai konsentrasi yang tinggi di intraselular sel mononukleus di darah perifer, serta efek toksistas terhadap mitokondria yang rendah.^{7,20} TAF dapat diberikan pada pasien HIV dengan kondisi penurunan fungsi ginjal dan proteinuria yang signifikan, tetapi tidak dianjurkan diberikan pada kondisi ESRD.⁷ Pasien HIV yang mendapatkan TAF juga tidak memerlukan adanya skrining tambahan.⁷ Bila ditemukan adanya gejala nefrolitiasis akibat penggunaan PI, maka dianjurkan untuk dihentikan dan diperlukan evaluasi untuk menemukan adanya kecenderungan terbentuknya batu di ginjal.⁷ Akibat komplikasi metabolik, pasien HIV cenderung mengalami rekurensi nefrolitiasis.⁷

Untuk tata laksana HIVAN dapat diberikan kortikosteroid dengan perhatian khusus terhadap efek samping yang dapat terjadi, ACEi dan ARB, serta ARV.^{7,11} Pemberian ARV dianjurkan untuk dimulai segera dengan pemilihan regimen dan dosis yang disesuaikan.^{7,11} Terapi pada FSGS tipe *non-collapsing* biasanya diberikan ACEi atau ARB.⁷ Kerusakan tubulointerstitial akibat DILS dan SPI dapat dipertimbangkan penggunaan kortikosteroid dan mengatasi patogen penyebab.⁷ Pada kondisi mikroangiopati trombotik dapat diberikan ARV, *plasma exchange*, dan agen immunosupresif.⁷

Follow-up

Setelah pemberian ARV, pasien akan dilakukan pemantauan terutama pada enam bulan pertama.²³ Beberapa hal yang akan dinilai adalah masalah kepatuhan, respon pengobatan termasuk perbaikan klinis dan imunologis, kemungkinan SPI, hingga toksistas obat.^{6,23} Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan untuk evaluasi setelah pemberian ARV selain pemeriksaan CD4 dan VL, juga dilakukan pemeriksaan untuk memantau fungsi ginjal.²³

Pemeriksaan fungsi ginjal dapat dilakukan setiap tahun pada pasien HIV yang stabil.^{3,13} Studi lain merekomendasikan untuk melakukan pemeriksaan eLFG setiap enam bulan dan pemeriksaan urinalisis atau ekskresi proteinurin setiap satu tahun.⁷ Pemantauan yang dapat dilakukan pada pasien HIV dengan PGK risiko rendah adalah *follow-up* eLFG dan proteinuria per tahun bila VL tersupresi dan klinis stabil serta sebelum dan satu bulan setelah modifikasi ARV.³ Pada risiko tinggi PGK pemantauan yang sama dilakukan 2x/tahun serta sebelum dan satu bulan setelah modifikasi ARV.³ Pasien yang menggunakan TDF dan ritonavir atau cobicistat

evaluasi dilakukan 2-4x/tahun, beberapa pemeriksaan yang dilakukan adalah eLFG, evaluasi proteinuria, serum fosfor, dan urinalisis.^{3,7,13,20} Pemeriksaan dilakukan lebih sering bila didapatkan penurunan eLFG atau hipofosfatemia.³ Pemeriksaan lainnya juga diperlukan bila ada kecurigaan terjadinya tubulopati proksimal.³ Bila PGK sudah terjadi, maka pemantauan menyesuaikan dengan panduan seperti pada panduan *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO).³

Penutup

Gangguan pada ginjal dapat terjadi pada pasien HIV dewasa, baik yang belum menerima terapi ARV maupun yang sudah. Meningkatnya angka harapan hidup pada pasien HIV juga akan meningkatkan risiko komorbid non-AIDS termasuk penyakit ginjal. Berbagai bentuk penyakit ginjal dapat terjadi termasuk PGK hingga ESRD. Skrining kelainan ginjal pada awal ditegakkannya diagnosis HIV serta pemantauan fungsi ginjal secara berkala selama pengobatan ARV akan membantu menemukan kelainan ginjal seawal mungkin. Tata laksana pada pasien HIV dengan gangguan ginjal diharapkan bersifat holistik, di mana selain mengobati gangguan ginjal diharapkan juga untuk memodifikasi komorbid yang ada.

Conflict Of Interest

Penulis menyatakan tidak ada *conflict of interest*.

Daftar Pustaka

- Djoerban Z, Djauzi S. HIV/AIDS di Indonesia. Dalam: Sudoyo AW, Alwi I, Setiati S, Setyohadi B, Simadibrata M, Syam AF, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam. 6th ed. Jakarta: Interna Publishing; 2014. p. 887.
- Fauci AS, Folkers GK, Lane HC. Human immunodeficiency virus disease: AIDS and related disorder. Dalam: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. 20th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p. 1393.
- Swanepoel CR, Atta MG, D'Agati VD, Estrella MM, Fogo AB, Naicker S, et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney International*. 2018;93(3):545–59.
- UNAIDS, Aidsinfo. Global factsheets 2019 [Internet]. UNAIDS; 2019 [cited 2021 Feb 11]. Available from: <http://aidsinfo.unaids.org/>
- Hou J, Nast CC. Changing concepts of HIV infection and renal disease: current opinion in nephrology and hypertension. 2018;27(3):144–52.
- Djajakusumah TS, Sumantri R, Sudjana P, Wicaksana R, Hartantri Y, editors. Buku panduan perawatan, dukungan, & pengobatan komprehensif HIV-AIDS. Bandung: Pusat Informasi Ilmiah Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK. UNPAD RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung; 2016. 1,2,63,69-72,76-80.
- Heron JE, Bagnis CI, Gracey DM. Contemporary issues and new challenges in chronic kidney disease amongst people living with HIV. *AIDS Res Ther*. 2020 Dec;17(1):1–13.
- Pelchen-Matthews A, Ryom L, Borges ÁH, Edwards S, Duvivier C, Stephan C, et al. Aging and the evolution of comorbidities among HIV-positive individuals in a European cohort: AIDS. 2018;1–30.
- Wong C, Gange SJ, Buchacz K, Moore RD, Justice AC, Horberg MA, et al. First occurrence of diabetes, chronic kidney disease, and hypertension among North American HIV-infected adults, 2000-2013. *CLINID*. 2016;1–37.
- Nishijima T, Kawasaki Y, Mutoh Y, Tomonari K, Tsukada K, Kikuchi Y, et al. Prevalence and factors associated with chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-1-infected Asian patients in Tokyo. *Sci Rep*. 2017;7(1):14565.
- Naicker S, Rahmanian S, Kopp JB. HIV and chronic kidney disease. *CN*. 2015;83(2015)(S1):32–8.
- Adedeji TA, Adedeji NO, Adebisi SA, Idowu AA, Fawale MB, Jimoh KA. Prevalence and pattern of chronic kidney disease in antiretroviral-naïve patients with HIV/AIDS. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC)*. 2015;14(5):434–40.
- Hustrini NM. Tenofovir dan gangguan fungsi ginjal pada HIV. *JPDI*. 2019;6(3):106.
- Lopez ED, Córdova-Cázarez C, Valdez-Ortiz R, Cardona-Landeros CM, Gutiérrez-Rico MF. Epidemiological, clinical, and laboratory

- factors associated with chronic kidney disease in Mexican HIV-infected patients. *Braz J Nephrol.* 2019;41(1):48–54.
15. Laurence J, Elhadad S, Gostynska S, Yu Z, Terry H, Varshney R, et al. HIV protease inhibitor ritonavir induces renal fibrosis and dysfunction: role of platelet-derived TGF- β 1 and intervention via antioxidant pathways. *AIDS.* 2020;34(7):989–1000.
 16. Pongpirul W, Pongpirul K, Ananworanich J, Klinbuayaem V, Avihingsanon A, Prasithsirikul W. Chronic kidney disease incidence and survival of Thai HIV-infected patients: *AIDS.* 2017;1–17.
 17. Jotwani V, Scherzer R, Estrella MM, Jacobson LP, Witt MD, Palella F, et al. Association of HIV infection with biomarkers of kidney injury and fibrosis in the multicenter AIDS cohort study. *Antivir Ther.* 2017;22(5):421–9.
 18. Suwitra K. Penyakit ginjal kronik. Dalam: Sudoyo AW, Alwi I, Setiati S, Setyohadi B, Simadibrata M, Syam AF, editor. *Buku ajar ilmu penyakit dalam.* 6th ed. Jakarta: Interna Publishing; 2014. p. 2159–65.
 19. Bargman JM, Skorecki KL. Chronic kidney disease. Dalam: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine.* 20th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p. 2111–3.
 20. Achhra AC, Nugent M, Mocroft A, Ryom L, Wyatt CM. Chronic kidney disease and antiretroviral therapy in HIV-positive individuals: recent developments. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2016;13(3):149–57.
 21. Ascher SB, Scherzer R, Nishtala A, Jotwani V, Grunfeld C, Parikh CR, et al. Association of statin use with kidney damage and function among HIV-infected men, *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 2019 Oct;82(2):202–10.
 22. Isnard Bagnis C, Pieroni L, Inaoui R, Maksud P, Lallauret S, Valantin M-A, et al. Impact of lean mass and bone density on glomerular filtration rate estimation in people living with HIV/AIDS. *Mariat C, editor. PLoS ONE.* 2017;12(11):e0186410.
 23. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman nasional pelayanan kedokteran tata laksana HIV. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2019. 28-44,50-52,55-64 p. [cited 2021 Apr 20]. Available from: https://yankes.kemkes.go.id/view_unduh/46/kmk-no-hk0107menkes902019