

Seorang Pasien dengan Kecurigaan Human Immunodeficiency Virus-Associated Nephropathy (HIVAN)

I Wayan Wawan¹, Franky Simarmata¹, Ida Bagus Aditya Nugraha², Wayan Sudhana²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia

²Departemen/KSM Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia

Abstrak

Penyakit ginjal kronis (PGK) merupakan komplikasi infeksi HIV yang sering terjadi, yang terjadi pada 3,5 - 48,5% kasus, dan terjadi sebagai komplikasi infeksi HIV, penyakit penyerta lain, serta sebagai konsekuensi terapi infeksi HIV. Nefropati terkait HIV (HIVAN) adalah bentuk unik dari glomerulosklerosis fokal segmental yang biasanya terjadi pada pasien dengan penyakit HIV lanjut. Patogenesis HIVAN melibatkan infeksi HIV langsung serta ekspresi gen dalam sel epitel tubulus dan glomerulus, akibatnya, HIVAN dapat dianggap sebagai ilustrasi alami pengiriman gen ke ginjal. Infeksi HIV atau ekspresi gen HIV menyebabkan disregulasi sel epitel tubulus dan glomerulus dan menginduksi kaskade inflamasi lokal. Pada laporan kasus ini, akan dijelaskan seorang pasien laki-laki, usia 35 tahun, suku Flores dengan infeksi HIV stadium IV (WHO) yang sedang menjalani pengobatan dengan HAART dengan kecurigaan mengalami komplikasi HIVAN.

Kata kunci: Penyakit ginjal kronis, HIVAN, HIV, HAART

A Patient with Suspicious Human Immunodeficiency Virus-Associated Nephropathy (HIVAN)

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is a frequent complication of HIV infection, occurring in 3.5 - 48.5%, and occurs as a complication of HIV infection, other co-morbid disease and infections and as a consequence of therapy of HIV infection and its complications. HIV-associated nephropathy (HIVAN) is a unique form of collapsing focal segmental glomerulosclerosis that typically occurs in patients with advanced HIV disease. The pathogenesis of HIVAN involves direct HIV infection and gene expression in tubular and glomerular epithelial cells, in effect, HIVAN can be considered a natural illustration of gene delivery to the kidney. HIV infection or expression of HIV genes results in dysregulation of tubular and glomerular epithelial cells and induction of local inflammatory cascades. In this case report, we will describe a male patient, aged 35 years, from the Flores tribe with stage IV HIV infection (WHO) who is undergoing treatment with HAART with suspicion of having HIVAN complications.

Keywords: Chronic kidney disease, HIVAN, HIV, HAART

Korespondensi: dr. I Wayan Wawan, alamat Br. Puhu, Ds. Puhu, Kec. Payangan, Kab. Gianyar, HP 081240082342, e-mail wayanwawanbali@gmail.com

Pendahuluan

Infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) dapat menimbulkan komplikasi pada berbagai sistem organ. Selain penyakit pada sistem kardiovaskular dan sistem skeletal, penyakit ginjal merupakan salah satu komplikasi pada pasien terinfeksi HIV. Berbagai bentuk penyakit ginjal pada pasien HIV sudah pernah dilaporkan. Namun, *Human Immunodeficiency Virus - Associated Nephropathy* (HIVAN) merupakan sebuah bentuk kelainan ginjal yang khas pada pasien terinfeksi HIV.^{1,2}

Pada awal tahun 1980-an, ditemukan sebuah bentuk kelainan ginjal yang unik di antara pasien-pasien terinfeksi HIV. Pasien biasanya mengalami proteinuria yang cukup

signifikan dan perburukan secara cepat ke arah penyakit ginjal tahap akhir (*end-stage renal disease* / ESRD). Saat awal ditemukannya, kelainan ginjal ini dianggap sebagai nefropati akibat heroin karena tampilan klinis yang mirip di antara keduanya, dan istilah HIVAN masih menimbulkan banyak perdebatan saat pertama kali dikemukakan. Seiring berjalannya waktu, semakin banyak pasien terinfeksi HIV mengalami kelainan ginjal ini walaupun tidak memiliki riwayat penggunaan heroin, sehingga HIVAN diterima sebagai terminologi penyakit tersendiri, terpisah dengan penyakit ginjal lainnya.³

HIVAN, yang pada mulanya jarang muncul sebagai komplikasi akibat infeksi HIV, berkembang menjadi penyebab terbanyak

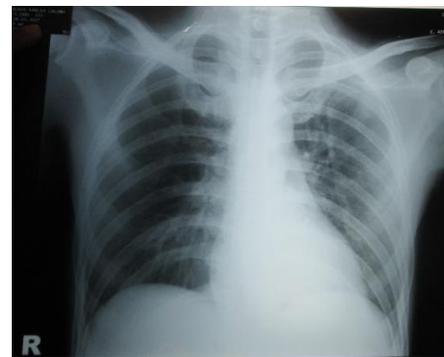
ESRD pada pasien-pasien terinfeksi HIV. Namun di kemudian hari profil kelainan ginjal pada pasien terinfeksi HIV mengalami perubahan signifikan selama era *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART), ditandai dengan berkurangnya insidens HIVAN dan meningkatnya insidens lesi ginjal selain HIVAN karena bertambah panjangnya usia pasien-pasien terinfeksi HIV.^{3,4}

ILUSTRASI KASUS

Seorang laki-laki, usia 35 tahun datang ke IRD RSUP Sanglah dengan keluhan lemah pada keempat ekstremitas yang dirasakan sejak 1 bulan dan makin memberat sejak 2 hari sebelum masuk rumah sakit. Pasien didiagnosis sebagai : Observasi tetraparesis tipe “lower motor neuron” et causa suspek poliradikuloneuropati suspek “guillain-barre syndrome”, diferensial diagnosis tumor medula spinalis et causa suspek tumor ekstradural diferensial diagnosis intradural. Pasien kemudian dikonsulkan kepada bagian ilmu penyakit dalam dikarenakan adanya peningkatan *blood urea nitrogen* dan kreatinin serum. Dari anamnesis diketahui bahwa pasien tidak mengalami keluhan demam, batuk darah, nyeri perut, penurunan berat badan, ataupun trauma. Buang air kecil dirasakan berkurang sejak 1 minggu sebelum masuk rumah sakit. Pasien mengatakan jika sebelumnya biasa kencing enam sampai dengan delapan kali per hari. Namun sejak seminggu ini pasien hanya kencing dua sampai dengan tiga kali per hari, dengan jumlah yang sedikit. Buang air besar dikatakan dalam batas normal. Pasien dengan riwayat Infeksi HIV stadium IV WHO on HAART : Sindroma wasting dan telah mengkonsumsi ARV FDC (TDF/3TC/EFV) selama 14 hari. Pasien tidak memiliki riwayat kencing manis, hipertensi, TBC, sakit jantung, ataupun sakit ginjal sebelumnya. Riwayat keluhan yang sama pada keluarga pasien disangkal. Dalam kesehariannya, pasien adalah seorang pegawai swasta dan memiliki kebiasaan merokok dan minum alkohol.

Dari pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum pasien lemah dengan tekanan darah 110/70 mmHg, nadi 96 kali per menit, respirasi 19 kali per menit, temperatur axilar 36,8°C, dan saturasi oksigen 96%. Dari hasil laboratorium saat pasien masuk rumah sakit, 09 Maret 2017 didapatkan : Darah lengkap :

WBC 8,51 10³/μL, Hgb 8,51 d/dL, Hct 29,01 %, Plt 250,40 10³/μL. Kimia klinik : SGOT 37,5 U/L, SGPT 38,20 U/L, BUN 114,6 mg/dL, SC 13,84 mg/dL, Natrium 136 mmol/L, Kalium 6,3 mmol/L, SI 165,43 μg/dL, TIBC 195,00 μg/dL (ST 84,84%), Asam urat 13,5 mg/dL, Calsium 11,0 mg/dL, Fosfor anorganik 11,46 mg/dL. Urinalisis : Leukosit (-), nitrit (-), protein (+3), keton (-), leukosit sedimen 6-8 (Mononuklear). Dari hasil roentgen thorak didapatkan hasil : Cor dan pulmo tidak tampak kelainan. Dari hasil roentgen cervical anteroposterior dan lateral, didapatkan hasil : Tak tampak kompresi/fraktur/listhesis pada tulang-tulang cervical Dari hasil roentgen lumbosacral anteroposterior, lateral dan oblique, didapatkan hasil : Osteoarthritis zygapophyseal joint lumbal 4 s/d 5, lumbal 5 s/d sacral 1 kiri disertai dengan penyempitan foramina intervertebralis pada level tersebut dan paralumbal muscle spasme.



Gambar 1 : Foto thorak AP



Gambar 2 : Foto cervical AP dan lateral



Gambar 3 : Foto lumbosacral AP, lateral, dan oblique



Gambar 4. USG urologi

Dari hasil ultrasonografi urologi pada tanggal 14 Maret 2017 didapatkan gambaran : Ginjal kanan : Ukuran normal, echocortex meningkat, batas sinus cortex tidak jelas, pelvicalyceal sistem tidak melebar, tak tampak batu/massa/ kista, piramida prominent. Ginjal kiri : Ukuran normal, echocortex meningkat, batas sinus cortex tidak jelas, sistem pelvicalyseal tidak melebar, tak tampak batu/massa/ kista, piramida prominent. Buli : terisi urine cukup, dinding buli tak tampak menebal, tak tampak batu/massa. Prostat : Ukuran normal, parenkim normal, tak tampak kalsifikasi. Dengan kesimpulan : Sesuai untuk gambaran Chronic Renal Injury dengan Glomerulonephritis.

Dari hasil pemeriksaan CD 4 didapatkan hasil 105 sel/ μ L. Hasil HBsAg non reaktif dan AntiHCV non reaktif. Pasien didiagnosis dengan : Infeksi HIV stadium IV WHO on HAART : Sindroma wasting, suspek IRIS; Acute on chronic kidney disease ec suspect renal dd. Post renal on chronic kidney disease ec suspect HIVAN dd. Drug induced (Tenofovir); Observasi tetraparesis tipe "lower motor neuron" et causa suspek poliradikuloneuropati suspek "guillain-barre syndrome".

Terapi yang diberikan adalah : Diet CKD 35 kilokalori; 0,8 gram protein/KgBB/hari, infus NaCl 0,9% 8 tetes per menit, stop ARV FDC, ganti dengan Abacavir (ABC) 2x300 mg (oral), Lamivudin (3TC) 2x150 mg (oral), Efavirenz (EFV) 1x600 mg (oral), Asam folat 2x2 mg (oral), Allopurinol 1x100 mg (oral), CaCO₃ 3x500 mg (oral), hemodialisis cito dengan indikasi anuria > 12 jam dan hiperkalemia refrakter (Setelah dilakukan terapi triple drug dua kali), Paracetamol 3x500 mg (oral), Mecobalamin 2x500 mcg (intravena), Plasmafairesis sesuai dengan indikasi dari teman sejawat bagian Neurologi.

Selama perawatan di ruangan, diputuskan untuk melakukan hemodialisis elektif sebanyak dua kali per minggu untuk membantu fungsi ginjal pasien. Selama 23 hari menjalani perawatan, pasien telah menjalani hemodialisis sebanyak enam kali. Produksi urine pasien yang awalnya anuria, sempat membaik menjadi 400 mL dalam 24 jam (0,3 mL/KgBB/Jam) dan nilai serum cretinin pasien menjadi 6,24 mg/dL. Namun pada hari perawatan ke dua puluh, kondisi pasien mulai mengalami perburukan, yang diduga karena adanya pneumonia. Pasien kemudian mendapatkan tambahan terapi antibiotika

Cefoperazon 2x1 gram (intravena) dan Levofloxacin 1x500 mg (intravena). Pasien juga mendapatkan terapi vasopressor Norepinefrin dengan dosis awal 0,05 mcg/KgBB/menit dan Dobutamin 5 mcg/KgBB/menit. Pada hari berikutnya, kondisi pasien terus memburuk, dan pada hari perawatan ke-23 pasien dinyatakan meninggal, dengan kausa syok septik.

Diskusi

Dari segi epidemiologi, tidak ada prevalensi HIVAN secara global, namun sudah diketahui bahwa prevalensi terbesarnya berada di Afrika. Berdasarkan laporan epidemiologi *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) secara global pada tahun 2009, hampir 33 juta orang terinfeksi HIV di seluruh dunia. Di Sub-Sahara Afrika sendiri, hampir 22,5 juta orang terinfeksi HIV. Prevalensi HIVAN memiliki variasi yang cukup luas antar wilayah dan antar ras.^{2,3}

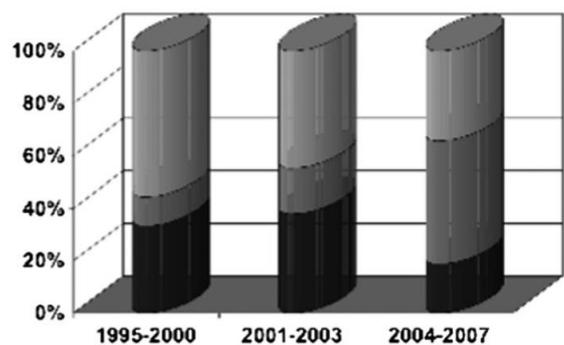
Di Amerika Serikat, prevalensi penyakit ginjal pada orang-orang keturunan Afrika dengan infeksi HIV adalah sebesar 3,5-12%. Sebuah studi besar dengan biopsi ginjal di Afrika Selatan, menyebutkan HIVAN teridentifikasi pada 54% dari 192 pasien, menjadikannya sebagai kelainan ginjal yang paling sering pada infeksi HIV. Sebuah laporan pada tahun 2003 dalam *Nigerian Journal of Medicine*, menyebutkan dari 79 pasien dengan AIDS yang mengunjungi klinik penyakit infeksi, penyakit ginjal terjadi sebanyak 51,8% (41 pasien) sedangkan pada kontrol (pasien tanpa infeksi HIV) penyakit ginjal hanya terjadi sebanyak 12,2% (7 pasien).^{3,5}

Pada wilayah-wilayah dengan penduduk kulit hitam, HIVAN sangat sering terjadi, sebaliknya pada daerah *Caucasians* prevalensi HIVAN jauh lebih sedikit. Sebuah analisis postmortem di Swiss, dengan sampel konsekutif dari 239 pasien yang meninggal akibat AIDS, antara tahun 1981 dan 1989, menunjukkan kelainan ginjal sebanyak 43% dengan HIVAN hanya sebesar 1,7% (4 dari 239 pasien tersebut). Studi lainnya pada pasien *Caucasians* di Itali, menemukan 68% kelainan ginjal dari 120 autopsi pasien terinfeksi HIV, dan tidak ada satu pun kelainan ginjal tersebut berupa HIVAN. Di negara-negara Asia, kasus HIVAN juga jarang dilaporkan. Pada sebuah studi histologi ginjal di Thailand, tidak ada satu

pun dari 26 pasien terinfeksi HIV dengan proteinuria yang terbukti menderita HIVAN.^{2,3}

Akibat membaiknya akses terhadap *Antiretroviral Therapy* (ART) seiring berjalannya waktu, maka usia hidup pasien terinfeksi HIV menjadi lebih panjang. Hal ini menimbulkan tantangan baru seperti munculnya diabetes mellitus dan hipertensi yang juga berpengaruh pada ginjal. Infeksi HIV dan tingginya prevalensi faktor risiko tradisional, seperti usia lanjut, jenis kelamin pria, merokok, diabetes mellitus, dan hipertensi, berkontribusi tidak hanya terhadap meningkatnya risiko penyakit kardiovaskuler pada pasien terinfeksi HIV, namun juga terhadap jumlah penyakit ginjal kronik yang semakin bertambah. Sebuah studi retrospektif 12 tahun terhadap penyakit glomerulus pada pasien HIV, dengan bukti biopsi ginjal, memperlihatkan perubahan prevalensi pada lesi glomerulus, yaitu menurunnya proporsi HIVAN yang dibarengi dengan meningkatnya lesi *Focal Segmental Glomerulosclerosis* (FSGS) klasik yang menjadi terbanyak di antara kelainan glomerulus selama 4 tahun terakhir studi tersebut, seperti terlihat pada Gambar 1. FSGS klasik, yang berasosiasi dengan faktor kardiovaskuler dan metabolik, telah menjadi lebih banyak daripada HIVAN pada pasien-pasien terinfeksi HIV.^{5,6}

Angka prevalensi “Tenofovir Associated Renal Dysfunction” dilaporkan sekitar 15% pada pasien yang menjalani terapi HAART dengan regimen TDF, setelah menjalani terapi selama 2 s/d 9 tahun. Pasien pada kasus ini adalah seorang laki-laki, usia 35 tahun, suku Flores, dan baru saja memulai pengobatan dengan HAART selama 14 hari.



Gambar 5. Proporsi HIVAN (arsiran hitam), FSGS klasik (arsiran abu-abu tua), dan penyakit glomerulus lainnya (arsiran abu-abu muda) selama 3 periode studi.⁶

Secara patofisiologi, banyak faktor yang saling berinteraksi dan berpengaruh bagi terjadinya penyakit ginjal pada pasien terinfeksi HIV selain peranan langsung infeksi HIV pada ginjal yang menyebabkan HIVAN. Pada Gambar 2 secara skematik terlihat interaksi berbagai faktor tersebut, yang bisa dialami oleh seorang terinfeksi HIV. Faktor-faktor tersebut di antaranya adalah: usia, gaya hidup, genetik, obat-obatan yang dipakai (baik ART maupun obat-obatan untuk mengatasi infeksi oportunistik), dan penyakit-penyakit yang tergolong sebagai *non-communicable diseases* (NCDs) seperti diabetes mellitus, hipertensi, dan penyakit kardiovaskuler lainnya. Pada pasien terinfeksi HIV, risiko terjadinya ESRD adalah kombinasi faktor tradisional dan faktor infeksi HIV itu sendiri. Untuk penentuan derajat penyakit ginjal kronik (*Chronic Kidney Disease / CKD*), dapat dipakai kombinasi perhitungan estimasi *Glomerular Filtration Rate* (GFR) dan proteinuria; hal ini menjadi cara yang paling efektif untuk stratifikasi risiko berkembangnya penyakit ginjal ke arah ESRD.^{5,7,8} Selama 15 tahun terakhir, banyak kemajuan diketahui tentang patogenesis HIVAN, di antaranya adalah peranan langsung infeksi *Human Immunodeficiency Virus-1* (HIV-1) pada lesi ginjal dan peranan lokus genetik yang rentan terhadap terjadinya HIVAN pada ras Afrika. HIVAN terjadi di antara pasien-pasien terinfeksi HIV dengan tingkat viremia tinggi yang sering terjadi pada tahap lanjut infeksi HIV maupun selama fase akut infeksi HIV. Replikasi HIV yang tidak terkontrol merupakan penyebab kerusakan ginjal, di samping terdapat juga faktor risiko dari pejamu dan dari ART maupun terapi infeksi oportunistik yang berkontribusi terhadap terjadinya nefrotoksisitas. Faktor risiko dari pejamu misalnya faktor genetik. HIVAN lebih sering muncul pada orang kulit hitam berasal dari Afrika. Beberapa studi menunjukkan variasi pada MYH9 (*nonmuscle myosin IIA heavy chain*) dan gen APOL1 pada kromosom 22 menjadi predisposisi terbentuknya FSGS, HIVAN, dan ESRD akibat hipertensi. Gharavi et al. menemukan lokus HIVAN1 pada kromosom 3q25-27 yang berkaitan dengan berbagai nefropati. Pemakaian ART yang berkontribusi terhadap terjadinya nefrotoksisitas adalah

tenofovir. Sebuah penelitian kohort dari Swiss HIV melaporkan bahwa pemakaian ART yang mengandung tenofovir berhubungan secara signifikan dengan penurunan GFR estimasi dibandingkan dengan ART tanpa tenofovir, dengan rata-rata penurunan GFR estimasi sebesar 2,4 mL/menit/1,73m². Peneliti dari EuroSIDA menemukan hubungan signifikan antara onset baru gangguan ginjal dengan ART, termasuk tenofovir (dengan *incidence rate ratio* [IRR] 1,16) dan lopinavir (IRR 1,08). Dalam sebuah penelitian retrospektif yang dilakukan oleh Scott et al. terhadap 447 pasien dengan terapi tenofovir selama 24 minggu, terdapat sebanyak 1,3% yang berkembang menjadi gangguan ginjal.^{1,3,5,6,9,10,11}

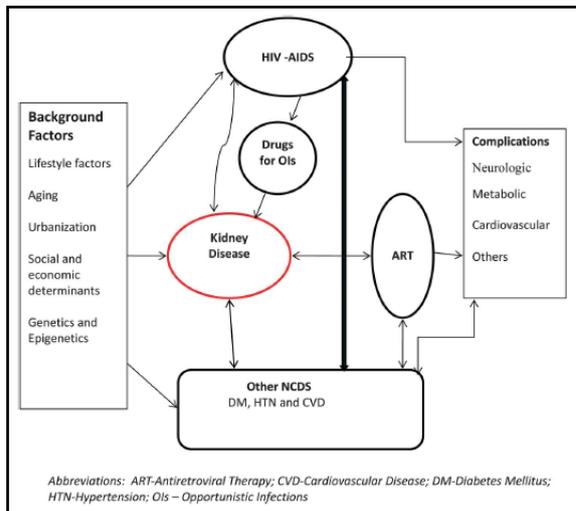
Penelitian yang dilakukan oleh Bruggeman et al. memakai mencit menunjukkan bahwa ekspresi HIV-1 pada epitel ginjal diperlukan dalam proses terbentuknya HIVAN. Mereka menunjukkan bahwa sel epitel tubulus dan glomerulus diinfeksi oleh HIV pada pasien HIVAN. Lebih lanjut, Marras et al. menunjukkan bahwa sel epitel tubulus ginjal mendukung terjadinya replikasi virus, dan bertindak sebagai kompartemen terpisah dari darah. Menurut penelitian dari Winston et al. sel parenkim ginjal bertindak sebagai reservoir bagi HIV, dan virus dapat tetap berada di sel epitel glomerulus dan tubulus tanpa terpengaruh ART. Mekanisme bagaimana HIV dapat masuk ke dalam sel epitel belum terlalu jelas. Koreseptor utama untuk HIV-1 belum dapat dideteksi dengan pemeriksaan imunositokimia, tapi dengan metode lebih sensitif memakai *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dapat dideteksi keberadaan CD4 dan CXCR4 pada kultur sel ginjal. Belum ada data yang jelas mengenai koreseptor lainnya. Apakah reseptor-reseptor tersebut berada pada tingkat densitas yang tinggi maupun cukup dapat berfungsi sebagai perantara masuknya HIV ke dalam sel, masih belum jelas diketahui.³

Pasien pada kasus ini awalnya dicurigai mengalami "Tenofovir Associated Renal Dysfunction". Berdasarkan penelitian yang dilakukan terhadap lebih dari 10.000 pasien dengan HIV yang mengkonsumsi HAART oleh Nelson et al pada tahun 2014 menunjukkan bahwa pada 4 tahun pertama terapi HAART, gangguan ginjal terjadi pada

0,5% pasien. Peningkatan kreatinin serum $\geq 0,5$ mg/dL pada 2,2% pasien dan peningkatan kreatinin serum $\geq 2,0$ mg/dL terjadi pada 0,6% pasien. Nilai serum creatinin dan klirens kreatinin tidak mengalami peningkatan signifikan dalam 13 bulan waktu follow up.

Pada studi observasional terhadap 3.316 pasien Afrika dengan terapi HAART yang menggunakan Tenofovir dengan gangguan ginjal ringan (eGFR 60-90 mL/menit/1,73m²) (45%) sampai gangguan ginjal sedang (eGFR 30-60 mL/menit/1,73m²) (7%); setelah 96 minggu penggunaan TDF pasien-pasien yang mengalami gangguan ginjal berat (eGFR <30 mL/menit/1,73m²) sangat jarang ditemukan. Regimen tanpa TDF memberikan manfaat tidak signifikan terhadap perbaikan eGFR.

Pada kasus ini pasien tidak memiliki riwayat penyakit kencing manis, hipertensi, ataupun penyakit lainnya. Pasien memiliki riwayat merokok dan konsumsi alkohol. Namun, dikatakan sudah berhenti sejak dua bulan sebelum masuk rumah sakit. Berdasarkan penjelasan tersebut di atas, pasien pada kasus ini dicurigai mengalami gangguan fungsi ginjal yang disebabkan oleh HIVAN.



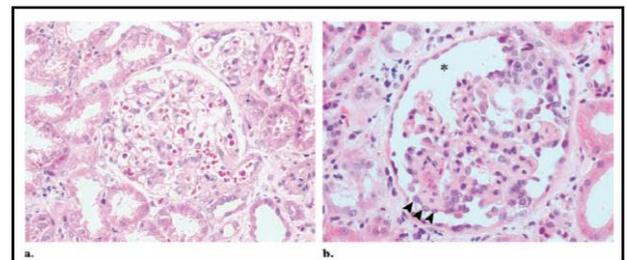
Gambar 6. Interaksi antara HIV/AIDS, penyakit ginjal, dan NCDs lainnya yang berpengaruh bagi terjadinya penyakit ginjal.⁵

Secara histopatologi, diagnosis HIVAN ataupun “Tenofovir Associated Renal Dysfunction” ditegakkan melalui pemeriksaan histopatologi dari biopsi ginjal. Terdapat kemiripan histopatologi antara HIVAN dan FSGS idiopatik. Namun terdapat ciri khas histopatologi pada HIVAN, yaitu :^{3,5,6}

1. Kolaps dari glomerulosklerosis fokal segmental.

2. Pada tubulus, terdapat kerusakan berupa terbentuknya proliferasi mikrokistik disertai atrofi sel epitel tubulus dan terdapat berbagai derajat infiltrasi interstitial dan fibrosis.

Pasien dengan “Tenofovir Associated Renal Dysfunction” memiliki gambaran biopsi ginjal berupa perlukaan pada tubulus kontortus proksimal, mulai dari derajat ringan yang terlokalisir s/d derajat berat yang difus. Gambaran yang khas adalah inklusi intrasitoplasmik eosinofilik yang prominen dan mewakili gambaran “giant mitochondria”. Pada Gambar 3 terlihat perbandingan antara struktur histologi ginjal normal (a) dan ginjal pada HIVAN (b) dengan pewarnaan *hematoxylin-eosin*. Pada HIVAN terlihat bangunan glomerulus yang kolaps sehingga *Bowman space* (tanda *) menjadi lebih lebar dibandingkan ginjal normal dan sel epitel visceral (*podocytes*) menjadi lebih prominen (tanda panah).¹² Pasien pada kasus ini tidak menjalani biopsi ginjal, dikarenakan kondisi klinis yang tidak kunjung membaik selama perawatan.



Gambar 7. Histologi ginjal normal (a) dibandingkan dengan ginjal pada HIVAN (b)¹²

Manifestasi klinis HIVAN lebih sering terjadi pada pasien dengan ras kulit hitam, jumlah CD4 kurang dari 200 sel/ μ L, dan GFR kurang dari 30 mL/menit/1,73m². Pada sebuah analisis multivariat yang membandingkan HIVAN dengan penyakit glomerulus lainnya menyimpulkan bahwa HIVAN terjadi 16,8 kali lebih sering muncul pada etnis berkulit hitam, 6,4 kali lebih sering muncul pada pasien dengan CD4 kurang dari 200 sel/ μ L, dan 21,4 kali lebih sering muncul jika pasien memiliki GFR kurang dari 30 mL/menit/1,73 m². Tidak terdapat perbedaan dalam hal derajat proteinuria antara HIVAN dan penyakit glomerulus lainnya.^{5,6}

HIVAN biasanya muncul pada kondisi infeksi HIV dengan kontrol yang buruk dengan

viral load tinggi. Kadang-kadang HIVAN dapat muncul sebagai bagian dari sindrom retroviral akut atau dalam beberapa bulan pertama infeksi. HIVAN ditandai dengan penurunan fungsi ginjal secara cepat dengan proteinuria signifikan. Biasanya proteinuria berada pada *nephrotic range* yakni lebih dari 3 gram protein per 24 jam atau rasio protein/kreatinin lebih dari 3 mg/gram pada pemeriksaan urine sewaktu. Kebanyakan pasien dengan HIVAN tidak memiliki udem perifer yang signifikan, dan terlepas dari tingginya prevalensi hipertensi pada ras kulit hitam, pasien dengan HIVAN biasanya tidak disertai hipertensi. Pemeriksaan laboratorium tidak spesifik. Pemeriksaan serologi untuk penyakit glomerulus (seperti *anti nuclear antibody*, komplemen, *antistreptolysin O antibodies*, *anti-glomerular basal membrane*) biasanya negatif. Pada urinalisis biasanya tanpa hematuria namun terdapat variasi jumlah *hyaline casts* dan sel epitel tubulus renal. Pemeriksaan ultrasonografi biasanya menemukan *hiperechogenic bilateral* dengan pembesaran ginjal, berbeda dengan penyakit ginjal lain yang biasanya mengakibatkan pengecilan ukuran ginjal sejalan dengan penurunan fungsi ginjal tersebut. Diagnosis pasti HIVAN memerlukan pemeriksaan histopatologi dari biopsi ginjal karena sulit membedakan HIVAN dari lesi patologis lainnya hanya dari tampilan klinis saja. Tidak ada petanda khusus untuk HIVAN yang bisa diperoleh dari pemeriksaan non-invasif. Sebagai contoh, proteinuria pada *nephrotic range* yang muncul bersamaan dengan rendahnya jumlah CD4 belum bisa memastikan bahwa terjadi HIVAN pada kondisi tersebut. Viremia yang dapat dideteksi biasanya menjadi salah satu bagian dari HIVAN, sangat kecil kemungkinan HIVAN terjadi pada *viral load* kurang dari 400 kopi/mm³. Oleh karena itu, bila tidak ada kontraindikasi biopsi ginjal, pemeriksaan tersebut harus dilakukan untuk menegakkan diagnosis HIVAN.^{3,9}

Pada “Tenofovir Associated Renal Dysfunction” pasien datang dengan kondisi yang dikenal sebagai sindroma Fanconi parsial atau komplik. Sindroma tersebut terdiri atas : “Renal Tubular Acidosis”, glukosuria dengan normoglikemia, aminoaciduria, hipofosfatemia, hipouricemia, dan proteinuria tubuler.

Pasien pada kasus ini datang dengan penurunan fungsi ginjal mendadak dan penurunan produksi urine. Pemeriksaan laboratorium didapatkan hasil : WBC 8,51 10³/μL, Hgb 8,51 d/dL, Hct 29,01 %, Plt 250,40 10³/μL. Kimia klinik : SGOT 37,5 U/L, SGPT 38,20 U/L, BUN 114,6 mg/dL, SC 13,84 mg/dL, Natrium 136 mmol/L, Kalium 6,3 mmol/L, Asam urat 13,5 mg/dL, Calsium 11,0 mg/dL, Fosfor anorganik 11,46 mg/dL. Jumlah CD 4 105 sel/μL dan nilai eGFR menggunakan CKD EPI sebesar 4,1 mL/menit/1,72m². Dari hasil urinalisis didapatkan pH urine 6,00, proteinuria +3, glukosa normal, adanya hematuria mikroskopis, adanya epitel gepeng, bulat, disertai granula dan sel-sel tubulus, tidak disertai odem perifer yang signifikan, tidak didapatkan adanya hipertensi. Dari pemeriksaan ultrasonografi didapatkan gambaran peningkatan echogenisitas pada ginjal bilateral. Tidak dilakukan pemeriksaan serologi penyakit glomerulus (seperti *anti nuclear antibody*, komplemen, *antistreptolysin O antibodies*, *anti-glomerular basal membrane*) pada pasien ini.

Tatalaksana HIVAN meliputi pemberian ART, *angiotensin-converting enzyme inhibitors* (ACE-I), steroid, dan terapi pengganti ginjal.^{3,9} Sebuah penelitian terhadap 508 pasien terinfeksi HIV di Uganda, menunjukkan perbaikan fungsi ginjal setelah pemberian HAART selama 2 tahun. Hal ini ditandai oleh peningkatan signifikan *creatinine clearance* sebesar 53% setelah 2 tahun pemberian HAART kepada pasien terinfeksi HIV dengan gangguan ginjal.¹³ Penelitian kohort dari Centers for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems (CNICS) menunjukkan adanya perbaikan GFR pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal yang mendapat ART tanpa tenofovir ataupun ritonavir. Peningkatan GFR signifikan terjadi selama tahun pertama pemberian ART, setelah itu GFR stabil pada tahun-tahun berikutnya. Tenofovir dan ritonavir berhubungan secara signifikan dengan penurunan GFR hanya selama tahun pertama pemberian ART tersebut, setelah itu GFR menjadi stabil.¹ Berkurangnya insidens ESRD akibat HIVAN setelah era HAART menunjukkan keuntungan ART untuk mengurangi kejadian HIVAN; hal ini didukung oleh lapran-laporan dan studi-studi kohort retrospektif.⁶

Dalam sebuah penelitian kohort terhadap 36 pasien HIVAN yang didiagnosis dengan pemeriksaan histopatologi ginjal, pasien yang menerima ART secara signifikan menunjukkan risiko yang lebih kecil untuk progresif ke arah ESRD. Pada penelitian ini disimpulkan juga bahwa pasien dengan respon virologis komplim terhadap ART memiliki kesintasan ginjal yang lebih baik. Pada sebuah *randomized antiretroviral trial* terhadap 3.313 pasien di Uganda dan Zimbabwe, terdapat stabilisasi maupun sedikit perbaikan GFR selama 96 minggu. Bukti terakhir menunjukkan bahwa HIVAN jarang terjadi pada pasien dengan *viral load* kurang dari 400 kopi/mm³. Terlepas dari beragamnya desain penelitian, dapat ditarik kesimpulan umum bahwa supresi replikasi virus ataupun pemberian ART secara signifikan menurunkan laju progresi penyakit ginjal pasien HIVAN. Pemberian ART kepada pasien-pasien terinfeksi HIV dengan penyakit ginjal selain HIVAN, tidak memiliki keuntungan sebesar pemberian ART kepada pasien dengan HIVAN.³

Pemberian ACE-I telah menunjukkan efikasi yang baik pada berbagai kelainan ginjal dengan proteinuria seperti pada diabetes mellitus. Pada pasien HIVAN, analisis retrospektif menunjukkan bahwa penggunaan ACE-I dihubungkan dengan perbaikan fungsi ginjal. Kimmel et al. melaporkan penundaan progresivitas ke arah gagal ginjal dalam sebuah retrospektif kohort pada 9 pasien HIVAN dibandingkan dengan kelompok kontrol. Burns et al. melakukan penelitian prospektif pada 20 pasien dengan HIVAN tahap awal yang ditawarkan pengobatan dengan fosinopril. Pada 12 pasien yang patuh terhadap pengobatan tersebut, fungsi ginjal tetap stabil sampai follow up pada minggu ke-24. Sisanya, pada 8 pasien yang menolak terapi tersebut, terjadi peningkatan kadar serum kreatinin secara signifikan. Pada penelitian prospektif lainnya, 44 pasien yang terbukti menderita HIVAN berdasarkan pemeriksaan histopatologi ginjal, ditawarkan pengobatan dengan fosinopril. Pada 28 pasien yang menerima terapi ACE-I tersebut memiliki kadar serum kreatinin yang tetap stabil sampai dengan follow up rata-rata hari ke-479 kecuali pada 1 pasien yang mengalami ESRD. Sisanya, semua 16 pasien yang menolak terapi dengan ACE-I mengalami ESRD pada hari ke

146 dari terdiagnosis HIVAN. Keuntungan pemakaian ACE-I pada HIVAN juga telah dibuktikan oleh Gerntholtz pada penelitannya terhadap 99 pasien terinfeksi HIV yang menjalani biopsi ginjal. Pada 27 pasien yang menerima ACE-I berhubungan dengan perbaikan fungsi ginjal. Semua pasien tanpa terapi ACE-I mengalami ESRD pada minggu ke-15, dibandingkan dengan hanya 30% dari kelompok pasien penerima ACE-I yang mengalami ESRD pada minggu ke-160.³

Pemakaian steroid seperti prednison 60 mg/hari dilaporkan memiliki keuntungan pada beberapa kasus. Dalam sebuah retrospektif kohort, 13 dari 21 pasien yang terbukti menderita HIVAN dari hasil pemeriksaan histopatologi ginjalnya menerima kortikosteroid. Sebanyak 7 pasien yang diterapi dengan kortikosteroid tetap terbebas dari kebutuhan dialisis sampai follow up bulan ke-6. Sebaliknya, sebuah penelitian retrospektif oleh Gerntholtz pada pasien terinfeksi HIV di Afrika Selatan menemukan bahwa prednison tidak memiliki efek pada outcome. Penelitian retrospektif oleh Szczech et al. pada 19 pasien yang dicurigai menderita HIVAN ataupun penyakit ginjal lain terkait HIV, menemukan bahwa 5 pasien yang menerima prednison mengalami peningkatan *creatinine clearance* sebesar 5,57 mL/menit per bulan; sedangkan pada 14 pasien yang tidak menerima prednison mengalami penurunan *creatinine clearance* sebesar 3,32 mL/menit per bulan. Karena hanya ada sedikit studi-studi mengenai penggunaan steroid pada HIVAN, dan hanya dengan follow up jangka pendek, maka kesimpulan definitif belum dapat dibuat mengenai penggunaan steroid pada tatalaksana HIVAN.^{3,9}

Mengingat progresivitas yang cepat menuju ESRD pada pasien HIVAN, maka terapi pengganti ginjal menjadi pilihan terapi utama. Keterbatasan sarana dialisis, terutama di negara-negara Afrika, masih menjadi kendala untuk menerapkan terapi ini. Di Amerika dan Eropa, transplantasi ginjal menjadi opsi yang semakin meningkat untuk pasien terinfeksi HIV dengan ESRD. Sebuah review komprehensif dan meta-analisis yang mengikutkan 12 seri kasus transplantasi ginjal di antara 254 pasien terinfeksi HIV, menunjukkan *1-year survival rate* sebesar 93%, *organ rejection* sebesar 36%, dan

komplikasi infeksi sebesar 29%. Jumlah CD4 mengalami penurunan setelah transplantasi tapi kemudian meningkat lagi. *AIDS-defining infections* terjadi pada 3 pasien. Transplantasi ginjal tampaknya aman bagi pasien-pasien yang menerima HAART. Namun, masih diperlukan penelitian dengan pasien lebih banyak untuk menentukan protokol terbaik dalam hal pemakaian immunosupresan.^{3,14}

Terapi yang paling efektif pada "Tenofovir Associated Renal Dysfunction" adalah dengan menghentikan tenofovir. Biasanya akan terjadi perbaikan fungsi ginjal setelah tenofovir dihentikan. Pada follow up setelah 20 s/d 26 bulan penghentian tenofovir, terjadi perbaikan kondisi AKI hingga seperti nilai kreatinin serum atau klirens kreatinin awal (*Baseline*). Terapi yang diberikan pada kasus ini meliputi penghentian tenofovir, yang kemudian diganti dengan Abacavir/Lamivudin/Efavirens (ABC/3TC/EFV) dan dilakukannya terapi pengganti ginjal (hemodialisis) sebanyak enam kali selama masa perawatan.

Prognosis penyakit, jika tidak segera diatasi, maka HIVAN maupun "Tenofovir Associated Renal Dysfunction" dapat secara cepat memburuk menjadi ESRD dan menyebabkan kematian. Data dari Afrika Selatan menunjukkan 50% mortalitas dalam 4,47 bulan pada pasien HIVAN yang tidak menerima ART. Karena tingginya mortalitas berkaitan dengan HIVAN, maka diagnosis dini sangat penting.⁵

Tanpa pemberian ART, pasien HIVAN memburuk sampai menjadi ESRD dalam 1-4 bulan setelah diagnosis. Data menunjukkan bahwa pemberian ART dapat menurunkan laju progresi menuju ESRD. Variabel klinis yang berkaitan dengan meningkatnya risiko progresif ke arah gagal ginjal yaitu: menurunnya jumlah CD4, peningkatan serum kreatinin, peningkatan proteinuria, dan *viral load* yang tinggi. Pasien dengan diagnosis HIVAN memiliki kesintasan ginjal yang lebih buruk dibandingkan dengan lesi ginjal selain HIVAN. Sebuah penelitian kohort terhadap 89 pasien terinfeksi HIV, menunjukkan 17 dari 47 pasien dengan lesi selain HIVAN memerlukan terapi pengganti ginjal dalam 731 hari setelah biopsi ginjal. Sisanya, dari 42 pasien HIVAN, 25 orang memerlukan terapi pengganti ginjal dalam 254 hari setelah biopsi ginjal.³ Pasien

pada kasus ini meninggal pada hari ke-23 perawatan, dengan kausa mortis syok septik.

Simpulan

Telah disajikan sebuah kasus pasien laki-laki, usia 35 tahun, suku Flores dengan infeksi HIV stadium IV (WHO) yang sedang menjalani pengobatan dengan HAART dengan kecurigaan mengalami komplikasi HIVAN. HIVAN merupakan sebuah bentuk kelainan ginjal yang khas pada pasien terinfeksi HIV yang ditandai dengan proteinuria dan perburukan secara cepat menuju ESRD. HIVAN lebih sering terjadi pada pasien dengan ras kulit hitam, jumlah CD4 kurang dari 200 sel/ μ L, dan GFR kurang dari 30 mL/menit/1,73m². Diagnosis pasti HIVAN adalah dengan pemeriksaan histopatologi dari biopsi ginjal dengan ditemukannya kolaps dari glomerulosklerosis fokal segmental, dan pada tubulus terdapat kerusakan berupa terbentuknya proliferasi mikrokistik disertai atrofi sel epitel tubulus. Tatalaksana HIVAN meliputi pemberian ART, ACE-I, steroid, dan terapi pengganti ginjal. Jika tidak segera diatasi, prognosis HIVAN adalah buruk karena dapat secara cepat memburuk menjadi ESRD dan menyebabkan kematian.

Daftar Pustaka

1. Luetkemeyer AF, Havlir DV, Currier JS. Complications of HIV Disease and Antiretroviral Therapy. *Top HIV Med* 2010; 18(2): 57-65.
2. Lai CF, Huang JW, Lin WC, Hung CC, Chu TS. Human Immunodeficiency Virus – Associated Nephropathy. *J Formos Med Assoc* 2006; 105 (8):680-684.
3. Inrig JK, Szczech LA, Gerntoltz TE, Klotman PE. Renal Complications of HIV Infection. In: Volberding PA, Greene WC, Lange J, Gallant J, Sewankambo N, eds. *Sande's HIV/AIDS Medicine Medical Management of AIDS* 2012, ed II. China: Elsevier, Inc.; 2012. pp 287-296.
4. Ahmed S, Truong L, Eknoyan G, Workeneh B. Evolving Spectrum of HIV-Associated Nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2012; 121: c131-c135.
5. Kalyesubula R, Wearne N, Semitala FC, Bowa K. HIV-Associated Renal and Genitourinary Comorbidities in Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 67 (S1): S68-S78.

6. Lescure FX, Flateau C, Pacanowski J, Brocheriou I, Rondeau E, Girard PM, et al. HIV-Associated Kidney Glomerular Diseases: Changes with Time and HAART. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2349-2355.
7. Wyatt CM, Arons RR, Klotman PE, Klotman ME. Acute Renal Failure in Hospitalized Patients with HIV: Risk Factors and Impact on In-Hospital Mortality. *AIDS* 2006; 20: 561-565.
8. Jotwani V, Li Y, Grunfeld C, Choi AI, Shlipak MG. Risk Factors for ESRD in HIV-Infected Individuals: Traditional and HIV-Related Factors. *Am J Kidney Dis* 2012; 59 (5): 628-635.
9. Fauci AS, Lane HC. Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders. In: Kasper DL, Fauci AS, eds. *Harrison's Infectious Diseases*, ed XVII. New York: The McGraw-Hill, Inc.; 2010. pp 792-886.
10. Estrella MM, Fine DM, Atta MG. Recent Developments in HIV-Related Kidney Disease. *HIV Ther* 2010; 4 (5): 589-603.
11. Scott JD, Wolfe PR, Bolan RK, Guyer B. Serious Renal Impairment Occurs Rarely with Use of Tenofovir DF. *HIV Clin Trials* 2006; 7 (2): 55-58.
12. Symeonidou C, Standish R, Sahdev A, Katz RD, Morlese J, Malhotra A. Imaging and Histopathologic Features of HIV-Related Renal Disease. *RadioGraphics* 2008; 28: 1339-1354.
13. Peters PJ, Moore DM, Mermin J, Brooks JT, Downing R, Were W, et al. Antiretroviral Therapy Improves Renal Function among HIV-Infected Ugandans. *Kidney International* 2008; 74: 925-929.
14. Landin L, Perez JCR, Bello MAG, Cavadas PC, Thione A, Nthumba P, et al. Kidney Transplants in HIV-Positive Recipients Under HAART: A Comprehensive Review and Meta-Analysis of 12 Series. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3106-3115.