

Tenofovir dan Gangguan Fungsi Ginjal pada HIV

Ni Made Hustrini

Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Pasien dengan infeksi HIV memiliki risiko untuk terjadinya gangguan fungsi ginjal, baik akut maupun kronik (Tabel 1). Gangguan ginjal yang banyak dikenal terjadi pada infeksi HIV adalah *HIV-associated nephropathy* (HIVAN). Namun, dengan semakin meluasnya dan semakin dini-nya pemakaian obat antiretroviral (*antiretroviral therapy*/ART), insiden HIVAN dilaporkan semakin menurun.¹⁻³ Sayangnya, pemakaian ART jangka panjang juga berpotensi untuk terjadinya gangguan fungsi ginjal.⁴

Tidak hanya AKI, PGK juga menjadi masalah kesehatan yang penting pada pasien HIV. Sehingga, berbagai upaya yang ditujukan untuk mencegah toksisitas ART jangka panjang terhadap ginjal menjadi hal utama.¹

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) merupakan *prodrug* dari tenofovir, yang telah dipakai luas untuk mengobati infeksi HIV dan Hepatitis B pada pasien dewasa. Tenofovir termasuk kedalam golongan obat *acyclic nucleoside phosphonate* (*nucleotide*) analog dari *adenosine 5'-monophosphate*, bersama-sama dengan cidofovir dan adefovir. Golongan obat ini bekerja dengan menghambat enzim *reverse-transcriptase* virus dan dieliminasi terutama melalui urin, melalui filtrasi glomerulus dan tubulus proksimal.^{2,3,6}

Banyak uji klinis menunjukkan hubungan antara penggunaan tenofovir dengan gangguan fungsi ginjal. Nefrotoksitas pada ginjal dikenal sebagai tubulopati proksimal yang jarang muncul sebagai sindrom Fanconi, dengan gambaran khas adalah mitokondria dismorfik.^{2,4} Patomekanisme pasti dari nefrotoksitas akibat tenofovir belum dipahami sepenuhnya, namun dikaitkan dengan akumulasi tenofovir di tubulus proksimal yang menyebabkan kerusakan mitokondria akibat dihambatnya *DNA polymerase*-mitokondria sehingga terjadi edema dan deplesi mitokondria.^{2,6} Manifestasi klinis yang sering ditemukan adalah proteinuria ringan dan fosfaturia. Faktor risiko tubulopati termasuk usia, imunodefisiensi, diabetes, paparan tenofovir jangka panjang, dan kombinasi tenofovir dengan didanosin atau *ritonavir-boosted protease inhibitors*.⁴

Berbagai studi observasional telah menunjukkan hubungan pemakaian TDF dengan peningkatan risiko AKI, proteinuria, diabetes insipidus nefrogenik, dan PGK.⁶ Dengan memakai data nasional dari 10.841 veteran di

Amerika Serikat yang terinfeksi HIV yang menggunakan ART selama 10 tahun, Scherzer, dkk.⁷ menemukan bahwa tenofovir dikaitkan dengan peningkatan risiko proteinuria sebesar 34% (IK 95% 25-45%; $p < 0,001$), penurunan fungsi ginjal cepat (≥ 3 ml/menit/1,73 m² per tahun) sebesar 11% (3-18%, $p = 0,0033$), dan peningkatan risiko PGK sebesar 33% (18-51%; $p < 0,0001$). Demikian pula dapat dilihat dari hasil tinjauan Cooper, dkk.⁸ dalam sebuah *systematic review* dan metanalisis yang melibatkan 17 studi (termasuk 9 studi acak terkontrol) dengan 517 subjek, menemukan bahwa penurunan fungsi ginjal terjadi lebih banyak pada kelompok yang mendapat tenofovir dibandingkan kontrol ($-3,9$ ml/menit) dengan sedikit peningkatan risiko AKI (*risk difference* 0,7).

Yurindro, dkk.⁹ mencoba menganalisis data sekunder pasien HIV/AIDS dewasa yang dirawat di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta dalam lima tahun (2010-2015) yang menggunakan tenofovir minimal satu tahun untuk melihat dampaknya terhadap fungsi ginjal. Penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) terjadi pada lebih dari setengah pasien (72%, 118/164) dalam satu tahun pengamatan, dengan rerata 6,855 ml/menit/1,73 m². Penelitian tersebut mendapati penurunan eLFG terbanyak pada kelompok penurunan eLFG 0-1 dan > 5 ml/menit/1,73 m² (15,4% dan 53%).⁹ Hal ini memiliki implikasi klinis yang amat penting yang mana pasien HIV di RSCM memiliki risiko yang begitu besar untuk terjadinya gangguan fungsi ginjal dalam tahun pertama penggunaan obat tenofovir. Berbagai penyebab penurunan fungsi ginjal ini memang sebaiknya diteliti lebih dalam untuk dapat memahami lebih lanjut penyebab gangguan ginjal lainnya yang mungkin terjadi pada pasien, selain penggunaan tenofovir. Dengan desain kohort retrospektif dengan waktu pengamatan yang terbatas, akan lebih sulit untuk melakukan hal tersebut.

Strategi untuk mencegah penurunan fungsi ginjal pada pasien HIV yang mendapat tenofovir perlu mendapat perhatian serius. Sebagian ART memerlukan penyesuaian dosis pada pasien dengan eLFG yang rendah. Jika penggunaan tenofovir memang diperlukan pada pasien dengan eLFG < 60 ml/menit/1,73 m² (atau < 70 ml/menit/1,73 m² dengan penurunan eLFG), maka disarankan untuk melakukan penyesuaian dosis.⁴

Tabel 1. Penyebab gangguan fungsi ginjal pada pasien HIV^{4,5}

Gangguan ginjal akut (<i>acute kidney injury</i> /AKI)	Penyakit ginjal kronik (PGK)
Sepsis	HIVAN
Hipovolemia	<i>Immune complex mediated glomerulonephritis</i>
Toksitas obat	Glomerulonefritis akibat koninfeksi dengan Hepatitis C
Obat antiretroviral	Nefropati diabetik
Protease inhibitor: indinavir, atazanavir; sebabkan kristaluria dan AKI	Nefrosklerosis terkait usia
Tenofovir disoproxil fumarate (TDF); sebabkan AKI, gangguan tubulus proksimal, atau keduanya	
Antivirus lain: asiklovir, foscarnet, dan cidofovir.	
Anti-pneumosisitis: trimethoprim-sulfametoksazol, pentamidin.	
<i>HIV-associated kidney disease: HIVAN, HIV immune complex disease (HIVICK), HIV-associated thrombotic microangiopathy</i>	

Berdasarkan hasil penelitian Yuriandro, dkk.⁹ ditemukan bahwa eLFG >90 ml/menit/1,73 m² adalah faktor risiko untuk terjadinya penurunan fungsi ginjal cepat pasien HIV dengan pengobatan tenofovir. Hasil ini bertentangan dengan hasil-hasil studi lain di dunia. Beberapa pemikiran yang bisa menyebabkan hal ini, antara lain: 1) populasi penelitian ini paling banyak berada dalam kelompok eLFG awal >90 ml/menit/1,73 m² (90,9%; 149/164); 2) nilai eLFG yang tinggi berdasarkan penghitungan kreatinin dapat menimbulkan bias dalam interpretasi fungsi ginjal karena nilai kreatinin akan tergantung besarnya massa otot seseorang. Hal ini juga menimbulkan pertanyaan apakah nilai eLFG awal yang didapatkan dalam penelitian ini mencerminkan nilai fungsi ginjal sesungguhnya ataukah artinya bahwa sebagian besar pasien HIV di RSCM memiliki massa otot yang rendah sehingga nilai kreatinin demikian rendah? Dalam penelitian ini tidak disebutkan rerata indeks massa tubuh pasien, namun median berat badan subjek sebesar 51-62 kg masih dapat dianggap sebagai berat badan yang 'cukup' untuk rerata orang Asia. Bias penghitungan eLFG dengan kreatinin akibat rendahnya massa otot pasien dapat diatasi dengan menghitung eLFG berdasarkan pemeriksaan *cystatin C*. Pemeriksaan *cystatin C* juga direkomendasikan untuk pasien yang mengonsumsi obat-obatan yang dapat memengaruhi sekresi kreatinin di tubulus. Namun, perlu diwaspadai bahwa pasien dengan massa otot yang sedikit (malnutrisi) akan semakin rentan mengalami penurunan fungsi ginjal.

Direkomendasikan untuk melakukan skrining PGK saat diagnosis HIV ditegakkan dan saat inisiasi maupun modifikasi ART. Deteksi dini dapat dilakukan dengan memeriksa kadar kreatinin darah dan pemeriksaan urinalisis. Jika memungkinkan, dilakukan pemeriksaan *urine albumin-to-creatinine* atau *protein-to-creatinine ratio*. Pada pasien HIV yang menerima ART dan kondisi klinisnya stabil, dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan

fungsi ginjal setiap tahun. Namun, *monitoring* fungsi ginjal dapat ditingkatkan 2-4 kali per tahun bagi pasien dengan PGK atau yang memiliki risiko PGK dan pasien yang mengonsumsi TDF dengan ritonavir- atau *cobicistat-boosted protease inhibitor*. Demikian pula jika pasien menjalani perawatan di rumah sakit, terutama jika pasien mengonsumsi TDF dan obat-obat nefrotoksik.

Dapat disimpulkan bahwa penurunan fungsi ginjal pada HIV bukan hanya terkait HIVAN, namun banyak faktor yang perlu dipertimbangkan sebagai penyebabnya. Obat-obat nefrotoksik, salah satunya tenofovir merupakan penyebab gangguan fungsi ginjal yang signifikan pada pasien HIV. Tingginya angka penurunan fungsi ginjal dalam tahun pertama pengobatan dengan tenofovir di RSCM menjadi acuan yang penting untuk semua senter HIV/AIDS di Indonesia untuk lebih waspada akan bahaya ini dengan melakukan berbagai upaya untuk mengurangi terjadinya kerusakan fungsi ginjal.

DAFTAR PUSTAKA

- 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 Int.* 2018;93:545-59.
- Wyatt CM, Klotman PE. Overview of kidney disease in HIV-positive patients. Alphen aan den Rijn, South Holland: Up To Date, Wolters Kluwer; 2019.
- 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.
- Ng HH, Stock H, Raush L, Bunin D, Wang A, Brill S, et al. Tenofovir disoproxil fumarate: toxicity, toxicokinetics, and toxicogenomics analysis after 13 weeks of oral administration in mice. *Int J Toxicol.* 2015;34(1):4-10.
- Chan L, Asriel B, Eaton EF, Wyatt CM. Potential kidney toxicity from the antiviral drug tenofovir: new indications, new formulations, and a new prodrug. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2018;27(2):102-12.
- Jotwani V, Atta MG, Estrella MM. Kidney disease in HIV: moving beyond HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(11):3142-54.
- Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, Grunfeld C, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS.* 2012;26:867-75.

8. Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2010;51:496–505.
9. Yuriandro P, Yuniastuti E, Marbun MBH, Nugroho P. Faktor-faktor yang memengaruhi terjadinya penurunan cepat laju filtrasi glomerulus pada pasien HIV/AIDS dengan pengobatan tenofovir disoproksil fumarat. *JPDl*. 2019;6(3):141-9.