

# Faktor-Faktor yang Memengaruhi Terjadinya Penurunan Cepat Laju Filtrasi Glomerulus pada Pasien HIV/AIDS dengan Pengobatan Tenofovir Disoproksil Fumarat

## *Factors Affecting Rapid Decline in Glomerular Filtration Rate in HIV/AIDS Patients Using Tenofovir Disoproxil Fumarate*

Prima Yuriandro<sup>1</sup>, Evy Yuniastuti<sup>2</sup>, Maruhum Bonar H Marbun<sup>3</sup>, Pringgodidgo Nugroho<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia /Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>2</sup>Divisi Alergi Imunologi Klinik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia /Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>3</sup>Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia /Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi: Evy Yuniastuti, Divisi Alergi Imunologi Klinik Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia /Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Email: evy.yuniastuti@gmail.com

### ABSTRAK

**Pendahuluan.** Pengobatan dengan tenofovir disoproksil fumarat (TDF) pada pasien HIV/AIDS mempunyai risiko timbulnya efek samping pada ginjal berupa penurunan cepat laju filtrasi glomerulus (LFG) (minimal lebih dari 5 ml/menit/1,72 m<sup>2</sup> dalam 1 tahun penggunaan). Besarnya angka kejadian penurunan cepat LFG dan faktor yang memengaruhinya selama ini masih kontradiktif dan belum dikaji secara lengkap. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui angka insiden nefrotoksitas terkait TDF dan faktor-faktor yang memengaruhinya.

**Metode.** Penelitian dengan desain kohort retrospektif dilakukan di unit pelayanan terpadu HIV RSUPN Cipto Mangunkusumo Jakarta pada pasien yang memulai pengobatan TDF sejak Januari 2010 sampai dengan Januari 2015 dengan metode *sampling* konsekutif. Kriteria inklusi yaitu pasien yang berobat minimal setahun dan mempunyai LFG awal lebih dari 60 ml/menit/1,72 m<sup>2</sup>. Penelitian dilakukan dengan pengambilan data sekunder melalui penelusuran rekam medis, sehingga subjek yang tidak mempunyai data LFG pada 1 tahun pengobatan tidak diikuti dalam analisis. Variabel-variabel yang berpotensi berhubungan dengan penurunan cepat LFG dianalisis dengan regresi logistik menggunakan program SPSS.

**Hasil.** Sebanyak 164 subjek diikuti dalam penelitian. Insiden penurunan cepat LFG didapatkan pada 87 subjek (53%; IK 95% 45 - 60,4%). Faktor-faktor yang berpengaruh adalah jenis kelamin laki-laki (RR 4,0; IK 95% 1,1 - 4,8), jumlah CD4 kurang dari 100 sel/mm<sup>3</sup> (RR 3,7; IK 95% 1,7 - 8,1), Penambahan berat badan lebih dari 20 % (RR 4,0; IK 95% 1,0 - 4,8) dan nilai LFG sebelum pengobatan lebih dari 90 ml/menit/1,72 m<sup>2</sup> (RR 9,8; IK 95% 2,3 - 42,1).

**Simpulan.** Insiden penurunan cepat LFG setelah pemakaian TDF selama setahun adalah 53%. Faktor risiko yang berpengaruh adalah jenis kelamin laki-laki, jumlah CD4 kurang dari 100 sel/mm<sup>3</sup>, penambahan berat badan > 20%, dan LFG awal sebelum pengobatan > 90 ml/menit/1,72 m<sup>2</sup>.

**Kata Kunci:** HIV/AIDS, penurunan cepat LFG, tenofovir

### ABSTRACT

**Introduction.** Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HIV/AIDS patient has particular effect to the kidney, which is rapid decline in glomerular filtration rate (GFR) (> 5 cc/min/1.72 m<sup>2</sup> one year after using the drug). The incidence rate for rapid decline in GFR and factors affecting it are still contradictory and not assessed completely. This study was done to identify cumulative incidence and factors affecting TDF related nephrotoxicity.

**Methods.** A retrospective cohort study was conducted in HIV/AIDS outpatient clinic Cipto Mangunkusumo Hospital Jakarta. We included patients who start taking TDF as their medication from January 2010 until January 2015 with consecutive sampling method. Inclusion criterias were minimum one year of TDF treatment and baseline GFR > 60 cc/minute/1.72 m<sup>2</sup>. The study used secondary data from medical record, therefore subject with no GFR evaluation after one year was excluded. Logistic regression test was used to evaluate variabel that could potentially affect rapid decline in GFR.

**Results.** 164 subjects were included for analysis and we found rapid decline in GFR after one year of TDF medication in 87 subjects (cumulative incidence 53%; 95% CI 45-60.4%). Factors affecting rapid decline in GFR were male gender (RR 4.0; 95% CI 1.1-4.8), CD4 cell count below 100 cell/mm<sup>3</sup> (RR 3.7; 95% CI 1.7-8.1), weight increase above 20 % (RR 4.0; 95% CI 1.0-4.8),

and baseline GFR above 90 cc/min/1.72 m<sup>2</sup> (RR 9.8; 95% CI 2.3-42.1).

**Conclusion.** The incidence rate for rapid decline in GFR after a year of TDF medication in HIV/AIDS patients in Cipto Mangunkusumo hospital was 53%. Risk factors that affecting this nephrotoxicity were male gender, CD4 cell count below 100 cell/mm<sup>3</sup>, weight increase above 20%, and baseline GFR above 90 cc/min/1.72 m<sup>2</sup>.

**Keywords:** HIV/AIDS, rapid decline, GFR, tenofovir

## PENDAHULUAN

Terapi *highly active antiretroviral therapy* (HAART) mempunyai peranan penting dalam menekan angka replikasi virus sehingga memperpanjang angka harapan hidup dan memperbaiki kualitas hidup pasien. Di Indonesia sendiri, penggunaan antiretrovirus (ARV) sudah mulai tersedia secara menyeluruh dan membawa dampak positif berupa penurunan jumlah kasus *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) sejak tahun 2012.<sup>1</sup> Prinsip utama pemberian ARV adalah harus berupa kombinasi. Pada tahun 2010, *World Health Organization* (WHO) mengeluarkan anjuran untuk beralih dari stavudin ke zidovudin (AZT) ataupun tenofovir disoproxil fumarat (TDF) sebagai terapi lini pertama untuk memperkecil risiko efek samping yang dapat timbul.<sup>2</sup> Salah satu obat yang paling sering digunakan sebagai lini pertama adalah TDF atau yang lebih dikenal sebagai TDF.

Tenofovir secara umum mempunyai profil keamanan yang baik. Namun, muncul kekhawatiran akan kemungkinan terjadinya efek samping pada ginjal (nefrotoksitas). Hal ini dikarenakan adanya kemiripan struktur antara tenofovir dengan adefovir dan cidofovir, yang mana kedua obat tersebut diketahui dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal yang bermakna secara klinis.<sup>3</sup>

Salah satu efek samping pada ginjal yang dapat ditimbulkan oleh TDF dan yang dinilai pada penelitian ini adalah penurunan cepat LFG. Penurunan cepat LFG pada pasien dengan TDF merupakan suatu kondisi awal CKD, karena secara patogenesis penurunan LFG baru akan terjadi apabila terjadi kerusakan struktural (tubulopati proksimal) yang menetap dan berlangsung secara terus menerus. Dengan ditemukannya penurunan cepat LFG, diharapkan dapat mendeteksi dini adanya gangguan ginjal pada seorang pasien sebelum pasien berlanjut ke kondisi gangguan ginjal derajat sedang-berat yang bersifat ireversibel.<sup>4</sup> Beberapa penelitian terdahulu sudah meneliti besarnya angka kejadian penurunan cepat LFG dan didapatkan angka yang cukup besar, antara 11% hingga 37,2%.<sup>5-7</sup> Penurunan cepat LFG akan meningkatkan risiko mortalitas, yang disebabkan oleh kardiovaskular dan penyebab mortalitas lainnya.<sup>8</sup>

Faktor risiko terjadinya nefrotoksitas TDF yang selama ini sudah pernah diteliti tidak sedikit yang saling berlawanan antar studi. Pada studi yang dilakukan oleh

Sczcech, dkk.<sup>9</sup> dan Cum-Cianflone, dkk.<sup>10</sup> didapatkan faktor yang berhubungan dan dianggap bermakna adalah jenis kelamin wanita, usia tua, jumlah CD4 rendah, komorbid diabetes dan hipertensi, sedangkan penggunaan bersamaan dengan PI bukan merupakan faktor risiko. Pada penelitian Ryom, dkk.<sup>11</sup> didapatkan faktor risiko yaitu hanya jenis kelamin wanita, usia, diabetes melitus dan penggunaan antiretrovirus golongan *protease inhibitor* (PI), sedangkan jumlah CD4 yang rendah dan hipertensi bukan merupakan suatu faktor risiko. Hasil penelitian yang berbeda salah satunya diakibatkan karakteristik populasi yang berbeda. Oleh karena itu, diperlukan studi etiologik lebih lanjut mengenai faktor risiko penurunan cepat LFG akibat TDF pada populasi HIV/AIDS di Indonesia. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan untuk pemilihan TDF sebagai obat ARV lini pertama dan untuk dilakukannya evaluasi fungsi ginjal secara berkala.

## METODE

Desain penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah kohort retrospektif menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien HIV/AIDS yang mendapatkan pengobatan TDF di Unit Pelayanan Terpadu HIV Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo pada periode Januari 2010 - Januari 2015. Penelitian dilakukan pada bulan Mei 2016 hingga Juni 2016 di Rumah Sakit Pusat Rujukan Nasional Cipto Mangunkusumo.

Kriteria inklusi subjek penelitian yaitu pasien HIV/AIDS berusia lebih dari 18 tahun dalam pengobatan TDF minimal selama 1 tahun dan pada saat penilaian awal didapatkan fungsi ginjal yang normal yaitu LFG di atas 60 ml/menit/1,72 m<sup>2</sup>. Kriteria eksklusi subjek yaitu data fungsi ginjal berupa LFG setelah satu tahun pengobatan tidak tersedia di rekam medis dan pada saat penilaian ulang LFG setelah satu tahun pengobatan TDF terdapat kondisi yang dapat menjadi penyebab penurunan LFG selain TDF, seperti diare dan mual muntah yang menyebabkan dehidrasi, infeksi berat (sepsis), infeksi saluran kemih, dan obstruksi pascarenal seperti batu saluran kemih yang tercatat di rekam medis.

Data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan program SPSS versi 20.0. Analisis bivariat untuk menentukan hubungan antara faktor risiko dengan kejadian penurunan

cepat LFG dilakukan dengan menggunakan uji Chi-square atau uji Fisher (jika syarat uji Chi-square tidak terpenuhi). Dari analisis bivariat, setiap variabel bebas dengan nilai  $p < 0,25$  dimasukkan dalam analisis multivariat dengan teknik regresi logistik.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

## HASIL

Pada penelitian ini didapatkan sebanyak 518 pasien yang mendapatkan pengobatan TDF dalam kurun waktu Januari 2010 hingga Januari 2015. Selama periode pengambilan data, berhasil didapatkan 362 status rekam medis. Namun, sebanyak 45 pasien di antaranya tidak mendapatkan pengobatan TDF sampai dengan genap satu tahun dengan berbagai alasan, seperti pindah tempat kontrol atau dirujuk ke luar Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, meninggal dunia, ataupun *loss to follow up*. Setelah dilakukan penelusuran lebih lanjut, didapatkan sebanyak 153 pasien tidak memiliki data ureum dan kreatinin setelah 12-15 bulan pemakaian TDF sehingga tidak dapat dilakukan perbandingan antara LFG awal dan LFG sesudah pengobatan. Dengan demikian, hanya didapatkan sebanyak 164 pasien yang memiliki data lengkap dan dapat digunakan sebagai sampel pada penelitian kali ini dengan karakteristik sesuai pada Tabel 1.

Setelah satu tahun penggunaan didapatkan 72% subjek mengalami penurunan LFG dengan 53% di antaranya mengalami penurunan LFG cepat (lebih dari 5 ml/menit/ $1,72 \text{ m}^2$ ). Rerata penurunan LFG memiliki sebaran normal dengan nilai rerata 6,9 ml/menit/ $1,72 \text{ m}^2$  (4,2-9,5 ml/menit) (Tabel 2). Dari hasil analisis bivariat, didapatkan lima faktor yang memiliki hubungan dengan penurunan cepat LFG pada pemakaian TDF, yaitu jenis kelamin laki-laki (RR 2,2; IK 95% 1,1 - 4,4), CD4 kurang dari 100 sel/mm<sup>3</sup> (RR 3,0; IK 95% 1,5-5,9), berat badan bertambah kurang dari 20% (RR 1,4 IK 95% 1,0-2,1), berat badan bertambah lebih dari 20% (RR 1,9; IK 95% 1,3 - 2,8), dan LFG awal sebelum pengobatan lebih dari 90 ml/menit/ $1,72 \text{ m}^2$  (RR 2,8; IK 95% 1,0 - 7,8) (Tabel 3). Selanjutnya, pada variabel dengan nilai  $p < 0,25$  dilakukan analisis multivariat dengan hasil yang ditampilkan pada Tabel 4.

**Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian**

Karakteristik	N = 164
Laki-Laki, n (%)	111 (67,7)
Usia (tahun), median (RIK)	33 (30-38)
CD4 awal (sel/mm <sup>3</sup> ), median (RIK)	203,5 (64-412)
< 100 sel/mm <sup>3</sup> , n (%)	54 (32,9)
100 – 200 sel/mm <sup>3</sup> , n (%)	29 (17,7)
201 – 350 sel/mm <sup>3</sup> , n (%)	28 (17,1)
> 350 sel/mm <sup>3</sup> , n (%)	53 (32,3)
Penggunaan kotrimoksazol, n (%)	66 (40,2)
Penggunaan protease inhibitor, n (%)	40 (24,4)
Berat badan awal (kg), median (RIK)	56 (51-62)
Berat badan akhir (kg), median (RIK)	59 (53-68)
Perubahan berat badan (kg), median (RIK)	2 (-4,98-8,98)
Menurun atau tetap, n (%)	63 (38,4)
Bertambah $\leq 20\%$ , n (%)	79 (48,2)
Bertambah $> 20\%$ , n (%)	22 (13,4)
Fungsi ginjal awal (ml/menit), median (RIK)	114,3 (105-124)
> 90 ml/menit/ $1,73 \text{ m}^2$ , n (%)	149 (90,9)
60-90 ml/menit/ $1,73 \text{ m}^2$ , n (%)	15 (9,1)
< 60 ml/menit/ $1,73 \text{ m}^2$ , n (%)	0 (0,0)
Penggunaan TDF sebagai bagian regimen, n (%)	
ARV naïve	39 (23,8)
Substitusi ARV lini pertama ke TDF	85 (51,8)
ARV lini kedua	40 (24,4)
Jenis ARV, n (%)	
TDF+3TC+NVP	46 (28,2)
TDF+ 3TC+ EFV	74 (44,7)
TDF+ FTC+ EFV	4 (2,5)
TDF +d4T+ LPV/r	2 (1,2)
TDF + FTC+LPV/r	29 (17,8)
TDF+ 3TC+LPV/r	9 (5,6)
Stadium klinis WHO, n (%)	
Stadium 1	60 (36,6)
Stadium 2	47 (28,0)
Stadium 3	38 (23,2)
Stadium 4	19 (11,6)
Diabetes melitus, n (%)	3 (1,8)
Hipertensi, n (%)	6 (3,7)

RIK= rentang interkuartil; TDF= tenofovir disoproksil fumarat; AZT = zidovudine; d4T= stavudine; 3TC= lamivudine; FTC= emtricitabine; NVP= nevirapine; EFV= efavirenz; LPV/r = lopinavir/ritonavir

**Tabel 2. Perubahan laju filtrasi glomerulus setelah satu tahun pengobatan TDF**

Karakteristik	N (%)	Perubahan LFG
Peningkatan LFG (ml/menit)	46 (28)	4,6 (-0,8 - +10,50)*
Penurunan LFG (ml/menit)	118 (72)	6,855 (4,20-9,50) **
Penurunan LFG 0 – 1 ml/menit/1,72 m <sup>2</sup>	25 (15,4)	
Penurunan LFG >1 – 2 ml/menit/1,72 m <sup>2</sup>	1 (0,6)	
Penurunan LFG >2 – 3 ml/menit/1,72 m <sup>2</sup>	1 (0,6)	
Penurunan LFG >3 – 4 ml/menit/1,72 m <sup>2</sup>	1 (0,6)	
Penurunan LFG >4 – 5 ml/menit/1,72 m <sup>2</sup>	3 (1,8)	
Penurunan LFG > 5 ml/menit/1,72 m <sup>2</sup>	87 (53)	

**Tabel 3. Hasil analisis bivariat**

Variabel	Penurunan LFG Cepat		RR (IK 95%)	P
	Ya	Tidak		
Jenis kelamin, n (%)				
Laki-Laki	52 (46,8)	59 (53,2)	2,2 (1,2-4,4)	0,021
Perempuan	35 (66)	18 (34,0)		
Usia, n (%)				
Di atas 40 tahun	18 (51,4)	17 (48,6)	0,9 (0,4-1,9)	0,829
Di bawah 40 tahun	69 (53,5)	60 (46,5)		
CD4 awal, n (%)				
Kurang dari 100	38 (70,4)	16 (29,6)	3,0 (1,5-5,9)	0,002
Lebih dari 100	49 (44,5)	61 (55,5)		
Hipertensi, n (%)				
Ya	5 (83,3)	1 (16,7)	1,6 (1,1- 2,4)	0,215*
Tidak	82 (51,9)	76 (48,1)		
Diabetes, n (%)				
Ya	2 (66,7)	1 (33,3)	1,3 (0,6-2,9)	1,00*
Tidak	85 (52,8)	76 (47,2)		
Penggunaan kotrimoksazol, n (%)				
Ya	38 (57,6)	28 (42,4)	1,2 (0,9-1,5)	0,340
Tidak	49 (50,0)	49 (50,0)		
Penggunaan <i>protease inhibitor</i> , n (%)				
Ya	22 (55,0)	18 (45,0)	1,0 (0,8-1,5)	0,776
Tidak	65 (52,4)	59 (47,6)		
Persentase perubahan berat badan, n (%)				
Menurun atau tetap	25 (39,7)	38 (60,3)	1	0,006
Bertambah ≤20 %	45 (57)	34 (43)	1,4 (1,0-2,1)	
Bertambah >20 %	17 (77,3)	5 (22,7)	1,9 (1,3-2,8)	
Nilai LFG Awal, n (%)				
Lebih dari 90 ml/menit/m <sup>2</sup>	84 (56,4)	65 (43,6)	2,8 (1,0- 7,8)	0,007
Kurang dari 90 ml/menit/m <sup>2</sup>	3 (20)	12 (80)		

Tabel 4. Hasil analisis multivariat

Variabel	P	RR (IK 95 %)
Laki-laki	0,029	4,0 (1,1- 4,8)
CD4 Awal <100 sel/mm <sup>3</sup>	0,008	3,7 (1,7- 8,1)
Penambahan berat badan ≤ 20 %	0,068	2,0 (1,0 – 4,1)
Penambahan berat badan > 20 %	0,043	4,0 (1,0-4,8)
LFG awal > 90 ml/menit/1,72 m <sup>2</sup>	0,002	9,8 (2,3-42,1)
Hipertensi	0,101	8,3 (0,7-103,4)

## DISKUSI

Dari seluruh total subjek penelitian, pasien laki-laki lebih banyak bila dibandingkan perempuan dan sesuai dengan data riset kesehatan dasar Indonesia tahun 2013 yang menyatakan bahwa populasi HIV-AIDS lebih tinggi pada laki-laki (61,6%) dibandingkan dengan perempuan.<sup>1</sup> Pasien yang mendapatkan TDF juga lebih banyak yang berusia di bawah 40 tahun (78,7%), sesuai dengan data kesehatan dasar Republik Indonesia yang menunjukkan bahwa populasi paling tinggi adalah pada usia 20-39 tahun dengan persentasi mencapai 61,3%. Hasil ini kemungkinan dikarenakan pada rentang usia ini, termasuk di dalamnya kelompok usia produktif yang aktif secara seksual dan kelompok usia rentan penggunaan NAPZA (narkoba, psikotropika, dan zat adiktif lainnya) dengan jarum suntik. Keduanya merupakan cara penularan virus HIV di Indonesia.<sup>1</sup>

Hanya 39 pasien (23,8%) dari total subjek yang belum pernah menggunakan ARV sebelumnya (ARV *naive*). Sebanyak 85 orang menggunakan TDF sebagai terapi substitusi antar pengobatan lini pertama. Penggantian tersebut salah satunya dikarenakan anjuran WHO untuk beralih dari stavudine sebagai terapi lini pertama ke TDF.<sup>2</sup> Alasan lain dari substitusi tersebut dikarenakan beberapa pasien mengalami efek samping dari zidovudin berupa anemia. Sebanyak 40 orang (24,4%) di antaranya merupakan pasien yang menggunakan TDF sebagai salah satu kombinasi dalam pengobatan ARV lini kedua, yaitu untuk dipakai bersama dengan protease inhibitor. Hal ini menandakan telah terjadinya kegagalan virologis, imunologis, maupun klinis dari pengobatan sebelumnya dengan lini pertama. Pada penelitian ini hanya ada sebagian kecil subjek yang memiliki penyakit komorbid hipertensi dan diabetes melitus yang diduga berperan juga dalam penurunan LFG. Hal tersebut dapat mengurangi risiko terjadinya penurunan LFG yang disebabkan oleh faktor perancu berupa penyakit komorbid.

Rerata penurunan LFG setelah pemakaian TDF selama setahun (6,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) masih sebanding dengan penelitian-penelitian lain. Beberapa penelitian

sebelumnya pernah dilakukan untuk melihat ada atau tidaknya penurunan LFG yang disebabkan pemakaian TDF pada populasi Asia. Studi retrospektif Huang, dkk.<sup>7</sup> menemukan rerata penurunan LFG selama setahun sebesar 2,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pada pasien yang menggunakan TDF. Studi prospektif Cao, dkk.<sup>12</sup> selama 48 minggu menemukan rerata penurunan LFG sebesar 8,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Sementara itu, studi prospektif Kinai dan Hanabusa<sup>13</sup> selama 96 minggu menemukan rerata penurunan LFG sebesar 17 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa pemakaian TDF dapat menimbulkan nefrotoksitas yang dilihat dari terjadinya penurunan LFG setelah beberapa waktu pemakaian. Tubulus proksimal merupakan target utama dari toksikitas akibat tenofovir, dikarenakan sel tubulus proksimal kaya akan mitokondria dan transporter sel membran yang dapat menyebabkan terakumulasinya tenofovir.<sup>14</sup> Tenofovir dalam bentuk yang tidak diubah ditransportasi secara aktif ke dalam sel tubulus proksimal melalui transporter anion organik (hOAT1 dan dalam jumlah yang lebih sedikit OAT3) di membran basolateral. Transporter membran apikal MRP-4 dan MRP-2 (*Multidrug Resistance Protein*), yang dikode oleh gen ABCC4 dan ABCC2) akan mengekskresikan tenofovir ke dalam lumen tubulus. Ketika konsentrasi plasma dari tenofovir meningkat atau ketika ekskresi dari membran apikal terhambat maka akan terjadi peningkatan konsentrasi intraseluler dari tenofovir. Peningkatan konsentrasi intraseluler dari tenofovir akan menyebabkan inhibisi dari enzim *mtDNA polymerase gamma* (POLG), hal ini mengakibatkan terjadinya penurunan jumlah mitokondria dan juga terjadinya perubahan bentuk dan ukuran dari mitokondria. Jejas pada mitokondria akan menyebabkan terjadinya proses apoptosis pada sel tubuler.<sup>14,15</sup> Penurunan LFG pada penelitian ini lebih besar bila dibandingkan dengan hasil yang didapatkan pada studi-studi lain yang telah disebutkan di atas. Adapun derajat penurunan LFG yang berbeda antar penelitian salah satunya disebabkan oleh durasi observasi yang berbeda-beda antara satu penelitian dengan penelitian lainnya. Beberapa studi juga menyebutkan onset terjadinya penurunan LFG yang bervariasi. Sebuah studi mengatakan bahwa risiko terjadinya nefrotoksitas dan derajat keparahan yang terjadi tergantung dari lamanya pajanan terhadap TDF. Pada studi Cao, dkk.<sup>12</sup> dikatakan sejak minggu ke empat penggunaan TDF akan didapatkan peningkatan serum kreatinin yang bermakna diikuti dengan penurunan cepat LFG. Studi Gallant, dkk.<sup>16</sup> menyebutkan penurunan cepat terjadi pada tiga bulan awal pengobatan dan kemudian menjadi stabil.

Hasil analisis menunjukkan bahwa terdapat insiden terjadinya penurunan cepat LFG sebesar 53%. Angka kejadian ini jauh lebih besar apabila dibandingkan dengan studi oleh Scherzer, dkk.<sup>5</sup> yang menemukan hanya sebesar 11% penurunan cepat LFG dari pasien yang mendapatkan TDF, juga studi Huang, dkk.<sup>7</sup> yang hanya sebesar 37,2%. Perbedaan ini disebabkan pada penelitian Scherzer, dkk.<sup>5</sup> subjek penelitian yang diambil merupakan pasien *naive* yang sebelumnya belum pernah mendapat pengobatan ARV sama sekali, sedangkan untuk penelitian ini kebanyakan subjek penelitian sudah mendapatkan ARV sebelumnya. Besarnya angka kejadian penurunan cepat LFG tersebut menunjukkan masih rendahnya tingkat kewaspadaan para klinisi terhadap kemungkinan timbulnya penurunan LFG terkait TDF. Sebab, selama ini klinisi cenderung hanya melihat nilai kreatinin serum sebagai bahan evaluasi efek samping pengobatan TDF, bukan melihat perbandingan nilai LFG awal dan nilai LFG setelah menjalani pengobatan. Mengingat tidak semua laboratorium mengeluarkan hasil perhitungan LFG, klinisi juga perlu membiasakan menghitung nilai LFG sendiri.

Pada studi Huang, dkk.<sup>7</sup> disebutkan bahwa pemakaian ARV selain TDF juga dapat menyebabkan penurunan LFG walau tidak terlalu besar bila dibandingkan penurunan yang disebabkan oleh TDF. Mekanisme terjadinya nefrotoksitas pada ARV selain TDF tentu berbeda-beda, di antaranya yaitu terjadinya asidosis laktat pada stavudin dan didanosin, sampai terjadinya jejas pada ginjal terkait efek pigmen yang ditimbulkan karena rabdomiolisis pada zidovudin dan didanosin.<sup>17,18</sup> Pada penelitian ini, pasien yang memiliki risiko timbulnya gangguan ginjal yang sudah pernah menggunakan ARV lainnya seperti zidovudin, lamivudin, didanosin, dan stavudin adalah sebanyak 76,2%.

Jumlah sel CD4 rendah merupakan salah satu faktor risiko terjadinya penurunan cepat LFG pada pasien dengan pengobatan TDF. Penelitian ini menunjukkan bahwa jumlah CD4 kurang dari 100 sel/mm<sup>3</sup> merupakan faktor risiko independen dari penurunan cepat LFG. Jumlah CD4 kurang dari 100 sel/mm<sup>3</sup> meningkatkan risiko terjadi penurunan cepat LFG dengan RR 3,7 (IK 95% 1,7 – 8,1) setelah dilakukan analisis multivariat dengan faktor risiko lainnya (Tabel 4).

Studi Huang, dkk.<sup>7</sup> dan Cum-Cianflone, dkk.<sup>10</sup> menemukan bahwa derajat HIV lanjut, ditandai dengan rendahnya kadar CD4 disertai dengan tingginya kadar *viral load* dalam darah akan dapat memperburuk fungsi ginjal dan akan mempercepat penurunan LFG saat menggunakan TDF. Sebaliknya, kadar CD4 yang tinggi sebelum memulai pengobatan merupakan faktor proteksi terhadap ginjal dari

terjadinya nefrotoksitas TDF termasuk penurunan cepat LFG. Studi Huang, dkk.<sup>7</sup> menemukan dengan peningkatan CD4 hanya sebanyak 1 sel/ $\mu$ l saja dapat memberikan efek proteksi terhadap ginjal. Hasil yang sama juga ditemukan oleh Cianflone, dkk.<sup>10</sup> yang menyimpulkan bahwa jumlah CD4 di atas 200 sel/mm<sup>3</sup> dapat memberikan efek proteksi terhadap ginjal pada pasien yang mendapatkan TDF dengan RR 0,35 (IK 95% 0,71-0,73).

Jumlah CD4 rendah mengakibatkan replikasi virus dan juga antigen retroviral banyak terdapat dalam jaringan ginjal. Hal tersebut mengakibatkan terjadinya ekspresi gen HIV pada jaringan ginjal melibatkan faktor transkripsional dan sitokin-sitokin inflamasi. Seiring dengan meningkatnya sel CD4, maka akan terjadi peningkatan status imunologis dari pasien sehingga jumlah virus dalam darah dan jaringan (termasuk ginjal) akan semakin berkurang. Selanjutnya, inflamasi kronik yang bersifat sitopatik terhadap tubulus dan glomerulus juga akan semakin berkurang.<sup>19,20</sup>

Penggunaan protease inhibitor bersamaan dengan TDF dapat menyebabkan peningkatan kadar TDF dalam darah dengan menghambat bersihan TDF dari ginjal.<sup>13</sup> Kadar TDF dalam darah dapat meningkat hingga 20-37% saat dikombinasikan dengan protease inhibitor.<sup>21</sup> Interaksi antara lopinavir/ritonavir (LPV/r) dengan TDF menyebabkan menurunnya bersihan TDF di ginjal. Lopinavir/ritonavir menghambat *multidrug resistant protein 4* (MRP4) di sel tubulus proksimal sehingga sekresi aktif TDF ke dalam lumen tubulus terhambat dan pada akhirnya akan terjadi peningkatan kadar TDF di dalam sel tubulus proksimal dan meningkatkan risiko terjadinya nefrotoksitas.<sup>22,23</sup> Beberapa studi sebelumnya menyatakan bahwa penggunaan TDF beserta lopinavir/ritonavir dapat mengakibatkan tubulopati proksimal yang pada akhirnya akan menimbulkan penurunan LFG.<sup>10,16,24-26</sup>

Namun demikian, pada penelitian ini tidak didapatkan adanya hubungan antara penurunan cepat LFG dan penggunaan *protease inhibitor* (lopinavir/ritonavir) [ $p=0,776$ ; RR 1,409 (IK 95% 0,8-1,5)] (Tabel 3). Hal ini dapat disebabkan oleh perbedaan karakteristik populasi subjek dibandingkan dengan studi-studi sebelumnya. Pada penelitian ini diketahui bahwa subjek yang menggunakan *protease inhibitor* merupakan pasien yang sebelumnya sudah gagal pengobatan dengan ARV lini pertama. Begitu pula subjek yang menggunakan TDF tanpa dikombinasikan dengan *protease inhibitor*, sebagian besar bukan merupakan pasien ARV *naive*, tetapi merupakan pasien yang sebelumnya sudah menggunakan ARV lini pertama dan melakukan substitusi ke TDF. Hal ini menandakan bahwa sebagian besar pasien dalam penelitian kali ini sudah pernah terpapar terhadap ARV



sebelumnya sehingga berpotensi menimbulkan adanya efek samping terhadap ginjal.<sup>27</sup>

Penyebab lainnya dari hasil yang tidak bermakna kemungkinan dikarenakan oleh kepatuhan minum obat pasien terhadap *protease inhibitor*. Sebuah literatur menyebutkan bahwa efek samping yang mungkin ditimbulkan oleh *protease inhibitor* berupa keluhan gastrointestinal, seperti kembung, mual, maupun diare. Hal ini sering menimbulkan ketidaknyamanan bagi pasien dan memengaruhi kepatuhan berobat.<sup>25</sup>

Dari 66 pasien yang mendapatkan terapi preventif kotrimoksazol, hanya 42% di antaranya yang mengalami penurunan cepat LFG dengan nilai RR 1,2 (IK 95% 0,856-1,5; nilai  $p=0,340$ ) (Tabel 3). Pada studi kali ini didapatkan 26% pasien dengan CD4 di bawah 100 sel/mm<sup>3</sup> tidak mendapatkan profilaksi kotrimoksazol dan 24% pasien dengan CD4 lebih dari 100 sel/mm<sup>3</sup> mendapatkan profilaksis kotrimoksazol. Dengan demikian, penggunaan kotrimoksazol tidak dapat mewakili kelompok dengan imunosupresi berat.

Secara teoritis, kotrimoksazol sendiri dapat menyebabkan kerusakan tubuler, kristaluria, dan nefritis interstisial akut, menghambat sekresi tubuler, dan memengaruhi bersihan beberapa obat antiretroviral.<sup>28</sup> Namun, hal ini tidak berlaku untuk TDF karena menggunakan reseptor yang berbeda.<sup>29</sup> De Arujo dan Seguro<sup>30</sup> menemukan interaksi antara trimetopim dengan antivirus lainnya yaitu indinavir. Kombinasi keduanya dapat mempercepat terjadinya gangguan ginjal pada tikus. Namun, sampai saat ini belum ada studi yang menjelaskan interaksi antara kotrimoksazol dan TDF.

Laki-laki ditemukan memiliki risiko mengalami penurunan cepat LFG lebih tinggi dibandingkan perempuan RR 2,2 (IK 95% 1,2 - 4,4) (Tabel 3). Studi menyebutkan bahwa pada populasi umum, laki-laki pada usia produktif (20-40 tahun) akan mengalami penurunan LFG lebih cepat dibandingkan dengan perempuan pada usia sama. Hal ini diperkirakan oleh karena adanya efek proteksi dari estrogen dan androgen yang memiliki efek merusak. Estrogen memiliki efek anti pertumbuhan pada sel mesangial dan inhibisi akumulasi dari matriks ekstraseluler. Estrogen juga dilaporkan dapat menstimulasi *nitric oxide* (NO) endotel serta menghambat produksi angiotensin II.<sup>31</sup> Hal ini dapat menjelaskan mengapa LFG lebih cepat turun pada laki-laki dibandingkan perempuan.

Pada penelitian ini didapatkan bahwa penurunan cepat LFG dipengaruhi oleh nilai LFG awal sebelum memulai pengobatan TDF. Pada subjek penelitian dengan nilai LFG awal lebih dari 90 ml/menit/1,72 m<sup>2</sup> didapatkan nilai RR 2,8 (IK 95%: 1,0–7,8) (Tabel 3). Hal ini menandakan

bahwa nilai awal LFG yang tinggi merupakan faktor risiko untuk terjadinya penurunan cepat LFG. Perhitungan LFG itu sendiri dilakukan menggunakan CKD EPI. Hal ini sesuai dengan anjuran KDIGO untuk menggunakan perhitungan CKD EPI dibandingkan dengan MDRD (*modification of diet in renal disease*) untuk pasien dengan nilai LFG lebih dari 60 ml/menit/1,72 m<sup>2</sup> karena dinilai lebih akurat.<sup>32</sup> Namun demikian, temuan ini berkontradiksi dengan hasil beberapa studi lain yang menyebutkan bahwa semakin tinggi serum kreatinin dan semakin rendah LFG sebelum pengobatan akan semakin berisiko untuk mengalami penurunan LFG.<sup>22,33,34</sup> Salah satu kemungkinan yang dapat menjelaskan adanya perbedaan hasil tersebut yaitu bahwa pada perhitungan CKD EPI maupun MDRD akan didapatkan perubahan LFG yang lebih besar pada pasien dengan nilai LFG tinggi dibandingkan dengan pasien dengan nilai LFG rendah, meskipun didapatkan kenaikan nilai serum kreatinin yang sama. Fenomena ini dapat dihindarkan dengan menggunakan teknik kombinasi untuk perhitungan LFG pada pasien sehingga akan didapatkan hasil perkiraan yang lebih akurat. Contoh perhitungan LFG yang dapat digunakan yaitu kombinasi antara perhitungan dengan menggunakan kreatinin dan *cystatin C*.<sup>35</sup> Penggunaan *cystatin C* sebagai modalitas tunggal pada pasien HIV membutuhkan studi lebih lanjut karena diketahui kadar *cystatin C* pada pasien HIV lebih tinggi apabila dibandingkan dengan non-HIV.<sup>36</sup> Hal ini dikarenakan konsentrasi *cystatin C* dipengaruhi oleh kondisi inflamasi tubuh dan replikasi virus HIV.<sup>37</sup>

Subjek pada penelitian ini yang sebagian besar memiliki tingkat imunitas rendah, sebanyak 60,4% di antaranya mengalami penambahan berat badan setelah pengobatan TDF selama satu tahun dengan rerata penambahan sebesar 3,5 kg. Hasil analisis menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara penambahan berat badan lebih dari 20 % dengan terjadinya penurunan cepat LFG dengan nilai RR 4,0 (IK 95% 1,0 – 4,8) (Tabel 4). Hal ini berkaitan dengan penambahan berat badan yang menyebabkan risiko untuk terjadinya kelainan metabolik seperti dislipidemia dan hipertensi meningkat, yang mana kedua hal tersebut merupakan faktor risiko konvensional untuk terjadinya gangguan ginjal.<sup>38</sup> Selain penambahan berat badan diketahui juga bahwa pada pengobatan ARV akan didapatkan peningkatan *lean body mass* dan massa otot.<sup>39</sup> Sementara itu, perhitungan LFG menggunakan CKD EPI dipengaruhi oleh kadar serum kreatinin sehingga peningkatan massa otot pada pasien dengan ARV akan menyebabkan hiperkreatinemia. Hal tersebut menyebabkan penurunan LFG pada perhitungan, walaupun tidak didapatkan adanya perbedaan dalam

klirens kreatinin oleh ginjal.<sup>40,41</sup>

Sebagian besar subjek (78,7%) masih berusia kurang dari 40 tahun dengan rerata usia 33 tahun. Namun demikian, tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara usia di atas 40 tahun dengan penurunan cepat LFG dengan nilai RR 0,9 (IK 95% 0,4-1,9) (nilai  $p=0,829$ ) (Tabel 3). Penelitian Huang, dkk.<sup>7</sup> mendapatkan hasil yang serupa, yaitu tidak adanya hubungan yang bermakna antara setiap penambahan 1 tahun usia pasien dengan risiko terjadinya penurunan cepat LFG. Begitu pula penelitian Scherzer, dkk.<sup>5</sup> yang mengelompokkan subjek dengan batas usia 46 tahun, didapatkan hasil bahwa tidak ada hubungan bermakna antara usia dengan terjadinya proteinuria. Proteinuria itu sendiri merupakan perjalanan awal dari nefrotoksitas TDF yang nantinya akan berlanjut menjadi penurunan cepat LFG.

Pada penelitian ini, hanya ada sedikit pasien yang memiliki penyakit komorbid, yaitu 3 pasien (1,8%) yang menderita diabetes melitus dan 6 pasien (3,7%) yang menderita hipertensi. Kedua penyakit tersebut telah diketahui sebagai salah faktor risiko terjadinya CKD, baik pada populasi umum non-HIV maupun pada populasi pasien HIV. Sehingga, pada pasien HIV yang mempunyai penyakit komorbid harus dievaluasi fungsi ginjal secara rutin.<sup>42</sup> Namun demikian, tidak didapatkan adanya hubungan yang bermakna antara kedua penyakit komorbid tersebut dengan penurunan cepat LFG, yang memiliki patofisiologi yang berbeda dengan terjadinya CKD. Hubungan yang tidak bermakna antara hipertensi dan diabetes melitus dengan penurunan cepat LFG sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Scherzer, dkk.<sup>5</sup> dan Huang, dkk.<sup>7</sup>

Kami telah melakukan penelusuran kepustakaan dan mendapati beberapa penelitian tentang kejadian nefrotoksitas pada penggunaan TDF. Namun, belum ada yang membahas atau menetapkan kriteria dari nefrotoksitas itu sendiri. Pada penelitian ini, dipilih penentuan kriteria dari KDIGO yang menyatakan penurunan laju filtrasi glomerulus cepat adalah lebih dari 5 ml/menit/1,72 m<sup>2</sup>. Di Indonesia sendiri belum ada penelitian serupa, karena diperkirakan terdapat pengaruh genetik yang terbukti dengan bervariasinya laju penurunan filtrasi glomerulus. Namun demikian kekurangan dari penelitian ini di antaranya yaitu cukup banyak pasien yang dieksklusi karena ketidaklengkapan data fungsi ginjal setelah pengobatan. Padahal, pada subjek yang dieksklusi terdapat perbedaan yang cukup besar pada variabel hipertensi dan penggunaan *protease inhibitor*. Pada penelitian ini didapatkan nilai LFG awal lebih dari 90 ml/menit/1,72 m<sup>2</sup> memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami

penurunan cepat LFG, tetapi hasil ini mempunyai rentang interval kepercayaan yang cukup besar.

## SIMPULAN

Insiden penurunan cepat laju filtrasi glomerulus setelah pemakaian TDF selama setahun pada pasien HIV/AIDS adalah 53% (IK 95% 45,4-60,4). Faktor independen yang memengaruhi terjadinya penurunan cepat laju filtrasi glomerulus setelah pemakaian TDF selama setahun adalah jenis kelamin laki-laki, jumlah CD4 di bawah 100 sel/mm<sup>3</sup>, Penambahan berat badan lebih dari 20%, dan nilai LFG sebelum pengobatan lebih dari 90 ml/menit/1,72 m<sup>2</sup>.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi dan analisis HIV AIDS. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI; 2014. Accessed 3 February 2016. Available at: [www.depkes.go.id/infodatin/infodatinAIDS.pdf](http://www.depkes.go.id/infodatin/infodatinAIDS.pdf).
2. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents, 2010 Revision. Geneva: World Health Organization; 2010.
3. 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(5):496-505.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150.
5. Scherzer R, Estrella M, Li Y, Deeks SG, Grunfeld C, Shlipak MG. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS*. 2012;26(7):867-75.
6. Monteiro N, Branco M, Peres S, Borges F, Mansinho K. The impact of tenofovir disoproxil fumarate on kidney function: four-year data from the HIV-infected outpatient cohort. *J Int AIDS Soc*. 2014;17(3):19565.
7. Huang Y, Chan C, Tsai M, Hung C, Chang S. Kidney dysfunction associated with tenofovir exposure in human immunodeficiency virus-1-infected Taiwanese patients. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017;50(5):595-603.
8. Rifkin DE, Shlipak MG, Katz R, Fried LF, Siscovick D, Chonchol M, et al. Rapid kidney function decline and mortality risk in older adults. *Arch Intern Med*. 2008;168(20):2212-8. 2008 Nov 10;168(20):2212-8.
9. Szczech LA, Gange S, van der Horst C, Bartlett J, Young M, Cohen M. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int*. 2002;61:195-202.
10. Crum-Cianflone N, Ganesan A, Teneza-Mora N, Riddle M, Medina S, Barahona I, et al. Prevalence and factors associated with renal dysfunction among HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS*. 2010;24(6):353-60.
11. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Worm SW, Kamara DA, Reiss P, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis*. 2013;207(9):1359-69.
12. Cao Y, Han Y, Xie J, Cui Q, Zhang L, Li Y, et al. Impact of a tenofovir disoproxil fumarate plus ritonavir-boosted protease inhibitor-based regimen on renal function in HIV-infected individuals: a prospective, multicenter study. *BMC Infect Dis*. 2013;13(1):301.
13. Kinai E, Hanabusa H. Progressive renal tubular dysfunction associated with long-term use of tenofovir. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009;25(4):387-94.
14. Tourret J, Deray G, Isnard-Bagnis C. Tenofovir effect on the kidneys of HIV-infected patients: a double-edged sword? *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(10):1519-27.



15. Maggi P, Bartolozzi D, Bonfanti P, Calza L, Cherubini C, Biagio A Di. Renal complications in HIV disease : between present and future. *AIDS Rev*. 2012;14:37-53.
16. Gallant J, Parish A, Keruly J, Moore R. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment compared with nucleoside reverse transcriptase inhibitor treatment. *Clin Infect Dis*. 2005;40(15):1194-8.
17. Murphy MD, O'Hearn M, Chou S. Fatal lactic acidosis and acute renal failure after addition of tenofovir to an antiretroviral regimen containing didanosine. *Clin Infect Dis*. 2003;36(8):1082-5.
18. Joshi M, Liu H. Acute rhabdomyolysis and renal failure in HIV-infected patients: risk factors, presentation, and pathophysiology. *AIDS Patient Care STDs*. 2000;14(10):541-8.
19. Fauci AS, Lane HC. Human immunodeficiency virus disease: AIDS and related disorder. In: Longo D, Kasper D, Jameson J, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill Company; 2012. p. 1506-84.
20. Kopp J, Fabian J, Neicker S. Human immunodeficiency virus infection and the kidney. In: Floege J, Johnson R, Feehally J, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 4th ed. Missouri: Elsevier Saunders; 2010. p. 675-83
21. Le M, Landman R, Koulla-Shiro S, Charpentier C, Sow P, Diallo M. Tenofovir plasma concentrations related to estimated glomerular filtration rate changes in first-line regimens in African HIV-infected patients: ANRS 12115 DAYANA substudy. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:1517-21.
22. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodriguez RA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1559-85.
23. Herlitz LC, Mohan S, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD, Markowitz GS. Tenofovir nephrotoxicity: acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. *Kidney Int*. 2010;78(11):1171-7.
24. Wikman P, Safont P, Del Palacio M, Moreno A, Moreno S, Casado JL. The significance of antiretroviral-associated acute kidney injury in a cohort of ambulatory human immunodeficiency virus-infected patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(8):2073-81.
25. Avihingsanon A, Sophonphan J, Thammajaruk N, Chaihong P, Burger D, Cressey TR, et al. Plasma tenofovir concentrations and proximal tubular dysfunction in HIV-infected adults receiving tenofovir in Thailand. *J AIDS Clin Res*. 2015;6:7.
26. Goicoechea M, Liu S, Best B, Sun S, Jain S, Kemper C, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis*. 2008;197(1):102-8.
27. Atta MG, Deray G, Lucas GM. Antiretroviral nephrotoxicities. *Semin Nephrol*. 2008;28(6):563-75.
28. Andreev E, Koopman M, Arisz L. A rise in plasma creatinine that is not a sign of renal failure : which drugs can be responsible ? *J Intern Med*. 1999;246(19):247-52.
29. Piscitelli S, Flexner C, Minor J, Polis M, Masur H. Drug interactions in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1996;23(4):685-93.
30. De Araujo M, Seguro A. Trimethoprim-sulfamethoxazole(TMP/SMX) potentiates indinavir nephrotoxicity. *Antivir Ther*. 2002;7(3):181-4.
31. Berg UB. Differences in decline in GFR with age between males and females. Reference data on clearances of insulin and PAH in potential kidney donors. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(9):2577-82.
32. Earley A, Miskulin D, Lamb E, Levey A, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2012;156(11):785-95.
33. Nelson M, Katlama C, Montaner J, Cooper D, Gazzard B, Clotet B. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS Res Treat*. 2007;21(10):1273-81.
34. Peyriere H, Reynes J, Rouanet I, Daniel N, De Boever C. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35(3):269-73.
35. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012;367(1):20-9.
36. Odden MC, Scherzer R, Bacchetti P, Szczech LA, Sidney S, Grunfeld C, et al. Cystatin C level as a marker of kidney function in human immunodeficiency virus infection: the FRAM study. *Arch Intern Med* 2011;167(20):2213-9.
37. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int*. 2004;65(4):1416-21.
38. Lakey W, Yang L-Y, Yancy W, Chow S-C, Hicks C. From wasting to obesity: initial antiretroviral therapy and weight gain in HIV-infected persons. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29(3):435-40.
39. Shikuma CM, Zackin R, Sattler F, Mildvan D, Nyangweso P, Alston B, et al. Changes in weight and lean body mass during highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1223-30.
40. Nishijima T, Komatsu H, Gatanaga H, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, et al. Impact of small body weight on tenofovir-associated renal dysfunction in HIV-infected patients: a retrospective cohort study of Japanese patients. *PLoS One*. 2011;6(7):e22661.
41. Baxmann AC, Ahmed MS, Marques NC, Menon VB, Pereira AB, Kirsztajn GM, et al. Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(2):348-54.
42. Ando M, Yanagisawa N. Epidemiology, clinical characteristics, and management of chronic kidney disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *World J Nephrol*. 2015;4(3):388-95.