



EDISI REVISI

# Manajemen HIV/AIDS



Terkini, Komprehensif, dan Multidisiplin

**Editor:**

Afif Nurul Hidayati

Alfian Nur Rosyid

Cahyo Wibisono Nugroho

Tri Pudy Asmarawati

Azril Okta Ardhiansyah

Arief Bakhtiar

Muhammad Amin

Nasronudin



## KONTRIBUTOR

### **MANAJEMEN HIV/AIDS** **Terkini, Komprehensif, dan Multidisiplin** **Edisi Revisi**

Editor: Afif Nurul Hidayati, dkk.

ISBN 978-602-473-581-4

© Penerbit **Airlangga University Press** 2020

Anggota IKAPI dan APPTI Jawa Timur  
Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115  
Telp. (031) 5992246, 5992247 Fax. (031) 5992248  
E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Layout (Bagus)  
Cover (Erie Febrianto)

**Dicetak oleh:**  
Pusat Penerbitan dan Percetakan UNAIR  
AUP 963/07.20 - OC397/08.19

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang.  
Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis  
dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.

### **ADHITYA ANGGA WARDHANA**

KSM/Departemen Bedah  
Rumah Sakit Universitas Airlangga, Surabaya  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

### **AFIF NURUL HIDAYATI**

Kelompok Staf Medis/Departemen/Staf Medis  
Fungsional Dermatologi dan Venereologi  
Rumah Sakit Universitas Airlangga  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

### **ALFIAN NUR ROSYID**

KSM Paru Rumah Sakit Universitas Airlangga, Surabaya  
Departemen/SMF Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

### **AMI ASHARIATI**

KSM/SMF Ilmu Penyakit Dalam  
Rumah Sakit Universitas Airlangga, Surabaya  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya  
RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

**Mochammad Thaha**

KSM/Departemen/SMF Ilmu Penyakit Dalam  
Rumah Sakit Universitas Airlangga  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

## PENDAHULUAN

Infeksi pertama dari *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) pada manusia terjadi pada sekitar tahun 1930-an. Pada tahun 1970-an, HIV dibawa oleh individu yang terinfeksi virus masuk ke dalam ibukota Kinshasa, yaitu Congolese. Virus menyebar melalui jalur seks di perkotaan, epidemi ini menyebar dari daerah Barat ke Timur pada tahun 1980-an. Infeksi tersebut tinggi, terjadi khususnya di Uganda dan saat itu *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) mulai ditemukan di Amerika Serikat. Saat ini Afrika Selatan menjadi tempat dengan epidemi HIV terbesar di dunia dengan 6,3 juta orang yang terinfeksi HIV. Pada tahun 2004 Afrika meluncurkan *antiretroviral therapy* (ART) mereka secara perdana, dan sampai saat ini Afrika memiliki program pengobatan HIV terbesar di dunia dengan rata-rata pengobatan 30.000 per bulan (United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 2015).

Di Indonesia jumlah kumulatif kasus infeksi HIV dari bulan Januari sampai dengan Maret 2017 dilaporkan sebanyak 10.376 orang dengan presentasi tertinggi pada kelompok umur 25-49 tahun (69,6%), diikuti kelompok umur 20-24 tahun (17,6%), dan kelompok umur 50 tahun (6,7%) dengan perbandingan laki-laki dan perempuan 2:1. Jumlah infeksi yang ada di daerah masing-masing juga bervariasi, misal pada DKI Jakarta

terlaporkan sebanyak 1.403 orang, Jawa Timur sebanyak 1.604 orang, Jawa Tengah 1.171 orang, Jawa Barat 1.505 orang, dan DI Yogyakarta sebanyak 108 orang (Depkes, 2017).

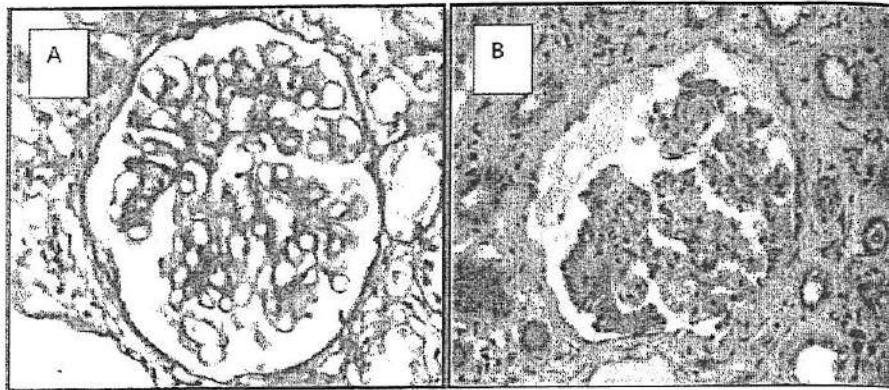
## PENYAKIT GINJAL AKUT PADA HIV

Gangguan ginjal sangat sering terjadi pada individu yang terinfeksi HIV sebelumnya, hal itu menyebabkan meningkatnya morbiditas dan mortalitas (Wearne dan Okpechi, 2016). HIV merupakan salah satu penyebab yang penting dalam terjadinya penyakit ginjal akut (PGA), hal itu juga dipengaruhi oleh infeksi oportunistik, toksisitas dari suatu obat, dan kondisi komorbid. Sebuah studi dengan skala besar menunjukkan bahwa pasien yang sembuh dari PGA masih memiliki risiko penyakit ginjal kronik (PGK), dengan akibat meningkatnya mortalitas (Arendse *et al.*, 2011; Lo *et al.*, 2009).

## HIV-ASSOCIATED NEPHROPATHY (HIVAN)

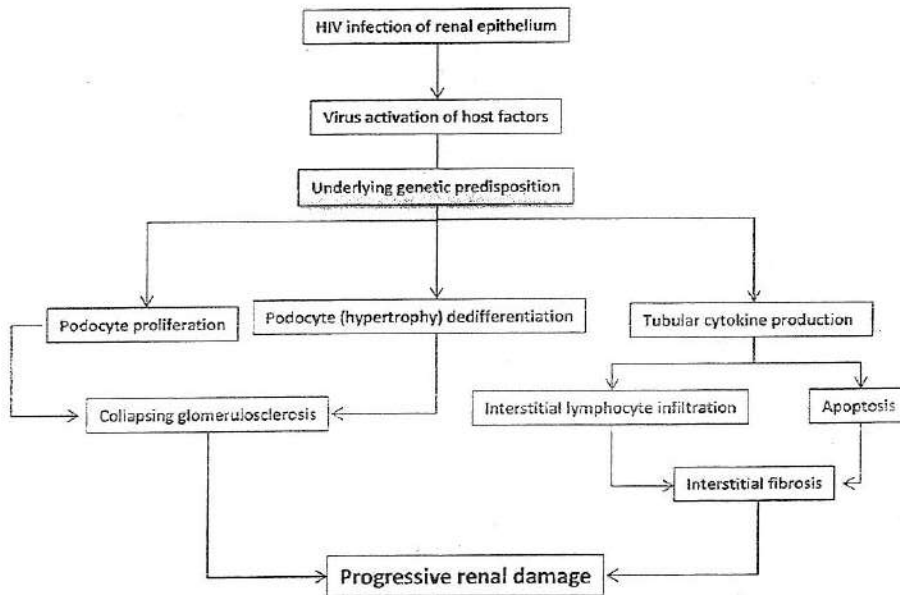
Nefropati terkait HIV/*HIV-associated nephropathy* (HIVAN) merupakan penyakit ginjal pertama yang dikaitkan dengan infeksi HIV juga merupakan bentuk kolaps dari glomerulopati (disebut juga dengan kolaps *focal segmental glomerulosclerosis* (FSGS)) (Rao *et al.*, 1984). HIVAN secara mekanis dikaitkan dengan HIV-1. Penyakit ginjal lain yang dikaitkan dengan HIV di antaranya *HIV-immune-complex kidney disease* (HIVICK), *thrombotic microangiopathy* dan penyakit yang terkait dengan terapi HIV nefropatik (Rosenbarg *et al.*, 2015).

*HIV-associated nephropathy* (HIVAN) menduduki peringkat ketiga dalam penyebab penyakit ginjal tahap akhir (PGTA) pada usia 20-64 tahun di Amerika Serikat setelah diabetes dan hipertensi. Biopsi ginjal diperlukan untuk menentukan diagnosis definitif dari HIVAN; secara histologi, HIVAN melibatkan glomerulus, interstisial, serta tubular. Lesi glomerulus yang paling sering muncul adalah *focal segmental glomerulosclerosis* (FSGS) (Gambar 53.1 A dan B). Sedangkan pada bagian interstisial sering ditemukan adanya inflamasi yang didominasi oleh limfosit dengan sel plasma (D'Agati *et al.*, 1989). *Tubular microcyst* juga didapatkan di interstisial dan dikaitkan dengan memburuknya prognosis HIVAN.

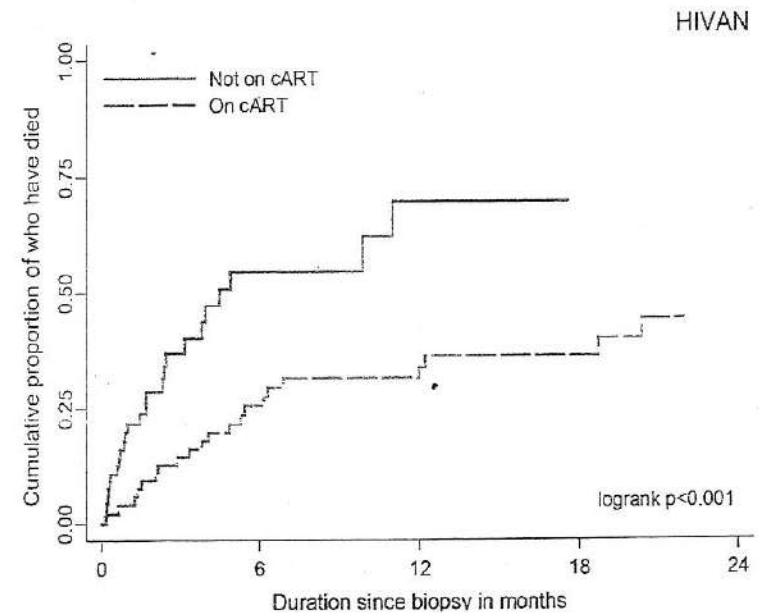


**Gambar 53.1** A. Glomerulus normal dengan *loop* kapiler yang paten.  
 B. Bentuk kolaps glomerulonefritis bagian focal segmental (Wearne *et al.*, 2016).

Progresivitas HIVAN menuju PGTA semakin cepat apabila pasien tidak mengonsumsi *antiretroviral therapy* (ART) (Wearne *et al.*, 2012), perjalanan menuju kerusakan ginjal pada HIVAN terdiri dari beberapa mekanisme sebagaimana telah diuraikan dalam (Gambar 53.2). Terapi ini dapat menurunkan prevalensi dari HIVAN dengan sangat baik di negara maju diikuti perubahan histologi yang membaik pula (Berlier *et al.*, 2008). Pada tahun 1997 hingga tahun 2004 telah terjadi penurunan proporsi HIVAN dalam serangkaian 152 biopsi ginjal dengan HIV dari 80% menjadi 20%, hal ini disertai dengan FSGS yang tidak kolaps (Berlier *et al.*, 2008). Wearne dkk (2012) melaporkan dari pusat mereka bahwa ART dapat mengurangi mortalitas pada penderita HIVAN dengan berbagai keadaan histologi sebesar 57% (Gambar 53.3) (Wearne *et al.*, 2012). Beberapa studi yang dilakukan di Afrika menunjukkan adanya perbaikan *renal outcome* dengan dilakukan penambahan glukokortikoid oral dalam konsumsi ART pada pasien HIVAN (Yahaya, 2013).



**Gambar 53.2** Perjalanan penyakit dari pengaruh HIV terhadap sel epitel ginjal yang menuju gagal ginjal (D'Agati *et al.*, 1989; Benatar *et al.*, 2004).



**Gambar 53.3** Tanpa terapi *antiretroviral* kombinasi (cART), nefropati terkait HIV (HIV-associated nephropathy) tetap merupakan penyebab penting penyakit ginjal stadium akhir dan kematian di Cape Town, Afrika Selatan. Waktu untuk kematian ginjal selama 24 bulan (Wearne *et al.*, 2012).

## HIVAN VS HIVICK

*HIV immune complex disease of kidney* (HIVICK) merupakan sebuah kelainan ginjal yang berhubungan dengan kompleks imun yang muncul pada pasien dengan HIV-positif, istilah HIVICK sendiri termasuk segala bentuk glomerulonefritis (GN) yang berhubungan dengan HIV dari GN setelah infeksi hingga seperti lupus (Ross, 2014). Beberapa lesi glomerulus ini dapat muncul pada pasien yang tidak terinfeksi HIV, untuk membedakannya dengan HIVICK, ditemukan pola histologi berbentuk *ball in cup*. Lesi pada HIVICK digambarkan dengan deposit sub epitel yang sangat besar terkait dengan membran basal yang menghasilkan bentukan *ball in cup*, lesi ini selalu muncul dengan bentukan HIVAN yang lain (Leventhal dan Ross, 2008; Ross, 2014). Sebuah studi melaporkan hasil yang lebih baik pada pasien HIVICK dengan menunjukkan progres yang lebih lambat dalam menuju ke PGTA jika dibandingkan dengan pasien HIVAN (Foy *et al.*, 2013).

## EPIDEMIOLOGI HIVAN

*HIV-associated nephropathy* (HIVAN) pertama kali dilaporkan di USA pada tahun 1984 (Rao *et al.*, 1984). Penyakit ini secara klinis ditandai dengan proteinuria dan disfungsi ginjal sedangkan secara patologis ditandai dengan kolaps FSGS dilatasi tubular mikrositik, dan inflamasi interstisial. Sebelum tahun 1995, HIVAN dilaporkan pada 3,5-10% dari populasi yang terinfeksi HIV di AS, terutama orang Afro-Amerika, tetapi prevalensinya cenderung menurun karena adanya penggunaan *combination antiretroviral* (cART) (Levin *et al.*, 2001). Tingkat HIV terkait penyakit ginjal kronis (PGK) sangat bervariasi antar periode dan populasi. Penyakit ginjal telah dilaporkan di sekitar 6,0-48,5% orang yang terinfeksi HIV di Afrika (Fabian dan Naicker, 2009), 24-83% dari kasus ini adalah HIV klasik yang terjadi di Afrika Selatan (Rao, 1984; Lo *et al.*; 2009; Choi, 2010). Sebuah studi *cross-sectional* 31 orang Eropa, Israel, dan Argentina melaporkan HIV terkait CKD di 3,5-4,7% individu yang terinfeksi HIV (Mocroft *et al.*, 2007). Studi epidemiologi lainnya juga telah melaporkan tingkat kejadian HIV terkait CKD sebesar 18% di Hong Kong (Cheung *et al.*, 2007), 18% di Swiss (Hailemariam, 2001), 27% di India dan 20% di Iran (Janakiraman, 2008).

Pada pasien dengan infeksi HIV penyakit ginjal yang terjadi dapat berada pada spektrum yang luas. Kondisi ini meliputi cedera ginjal akut, elektrolit, dan gangguan asam basa, penyakit glomerulus terkait HIV, penyakit ginjal akut-kronis dan efek samping yang merugikan terkait dengan pengobatan HIV. Studi yang menggunakan berbagai kriteria untuk diagnosis penyakit ginjal telah melaporkan prevalensi bervariasi dari penyakit ini pada pasien dengan HIV di Afrika sub-Sahara: 6% di Afrika Selatan, 38% di Nigeria, 26% di Pantai Gading, 28% di Tanzania, 25% di Kenya, 20-48,5% di Uganda, dan 33,5% di Zambia (Fabian *et al.*, 2009). Di Indonesia data mengenai jumlah pasien HIVAN belum bisa didapatkan.

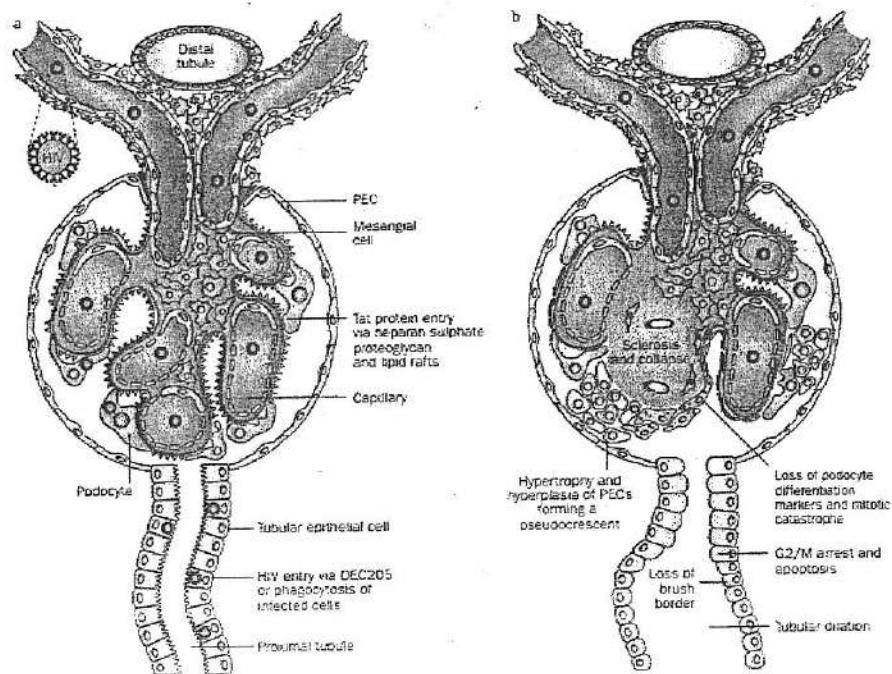
HIVAN juga telah teridentifikasi biasanya terdapat pada kelompok dewasa muda Afrika yang memiliki penyakit HIV tingkat lanjut, meski kadang dapat didiagnosis sebelum terjadi serokonversi HIV akut, dan muncul dalam kondisi nefrotik proteinuria dan berkembang dengan cepat menuju PGTA tanpa ART (Levin *et al.*, 2001).

## ETIOPATOGENESIS

### Infeksi HIV pada Sel Ginjal

Proses HIV memasuki sel parenkim ginjal belum diketahui secara pasti. Namun ada beberapa teori yang mencoba menjelaskan. Reseptor yang memediasi masuknya virus ke dalam sel T (CD4) dan makrofag (C-X-C *chemokine receptor* tipe 5) tampaknya tidak ditemukan pada sel ginjal. Sehingga reseptor yang mungkin memiliki peran dalam infeksi HIV pada sel ini adalah CD209 antigen (juga dikenal sebagai DC-SIGN), yang berkontribusi pada infeksi HIV di sel dendritik, podosit, dengan antigen limfosit 75 (juga dikenal sebagai DEC-205), yang akhirnya dapat menyebabkan infeksi epitel tubular sel (Hatsukari *et al.*, 2007). Fagositosis sel T CD4+ yang mengalami apoptosis juga diduga menjadi mekanisme HIV dapat masuk sel tubular (Singh *et al.*, 2012). Protein HIV, yaitu Tat dan Vpr bersirkulasi di plasma dan Tat dapat memiliki akses ke podosit melalui *heparan sulfat* proteoglikan dan *lipid raft* yang diperkaya kolesterol (Xie *et al.*, 2014). HIV telah terbukti memasuki kultur podosit dengan dimediasi endositosis dynamin akan tetapi tidak menimbulkan infeksi

yang produktif (Khatua *et al.*, 2010). Penjelasan mekanisme infeksi HIV pada sel ginjal dapat dilihat pada Gambar 53.4.



**Gambar 53.4** Mekanisme kolaps glomerulopati pada HIVAN.

Pada Gambar 53.4 (A), pemahaman tentang mekanisme masuknya HIV pada sel-sel ginjal masih belum diketahui secara pasti, karena sejauh ini penelitian yang dilakukan berdasarkan pada model kultur sel ginjal manusia yang dimodifikasi dan dari tikus transgenik. Secara *in vitro*, HIV memasuki podosit melalui DC-SIGN dan sel tubulus melalui DEC205, sedangkan Tat protein memasuki podosit melalui rakit lipid dan menginduksi apoptosis podosit. Sedangkan pada gambar B, ekspresi protein pengaturan dan aksesori HIV, yaitu Vpr dan Nef pada tikus transgenik menghasilkan gambaran glomerulus dan tubular dengan kolaps glomerulopati. Vpr dan Tat, tetapi tidak Nef, terdapat dalam plasma manusia. Mekanisme yang mendorong ekspansi menyimpang dari sel

induk podosit, yang terletak di epitel parietal, masih belum diketahui. Patologi HIV ditandai dengan hilangnya podosit, penyempitan sel induk yang menyimpang, cedera sel tubular, dan dilatasi tubular mikrokistik (Rosenberg *et al.*, 2015).

### PATOMEKANISME HIVAN

Sejumlah penelitian mengatakan bahwa HIV dapat menginfeksi sel epitel glomerulus dan sel epitel tubulus secara *in vitro* maupun *in vivo* (Gambar 53.5) (Ross *et al.*, 2001; Marras *et al.*, 2002; Khatua *et al.*, 2010). Dari model hewan transgenik ditemukan bahwa ekspresi gen HIV ada ginjal memiliki peran utama dalam patogenesis HIVAN (Kopp *et al.*, 1992). Infeksi HIV pada ginjal sudah melampaui kemampuannya dalam menjadi penyebab terjadinya penyakit ginjal, oleh sebab itu untuk menyembuhkan pasien dari infeksi HIV diperlukan upaya dalam menetapkan ginjal sebagai kompartemen yang berbeda yang dapat menyimpan quasi spesies virus yang unik dari virus yang telah ditemukan pada leukosit (Marras *et al.*, 2002). Namun, di lain sisi, sel-sel ginjal epitelial tidak mengekspresikan reseptor dan reseptor kronik klasik dari HIV, hal ini menyebabkan munculnya pertanyaan tentang bagaimana virus HIV dapat memasuki sel epitel ginjal (Ross, 2014). Ray *et al.* menunjukkan bahwa inkubasi makrofag yang terinfeksi HIV dengan sel-sel epitel tubular berujung pada infeksi sel tubular CD4 yang independen, dan hal itu dapat terjadi bahkan ketika sel-sel dipisahkan oleh filter *transwell*, hal ini menunjukkan bahwa fusi sel-sel tidak diperlukan dalam terjadinya proses menginfeksi (Ray *et al.*, 1998).

Hubner dkk (2009) menunjukkan bahwa infeksi HIV terhadap limfosit terjadi lebih efisien ketika virus tersebar melalui limfosit yang terinfeksi menuju limfosit yang tidak terinfeksi dibandingkan melalui sel yang bebas virus. Baru-baru ini, mereka juga menunjukkan bahwa meskipun efisiensi dari proses infeksi sel epitel tubular oleh sel bebas virus secara *in vitro* sangat rendah (Ray *et al.*, 1998), transfer RNA virus dan ekspresi gen HIV akan meningkat pada sel epitel tubular yang terpapar limfosit yang terinfeksi dibandingkan dengan sel bebas virus. Selain itu, transfer bahan virus dari Limfosit T menuju sel-sel epitel tubular membutuhkan kontak dengan sel yang stabil dan terjadi secara independen melalui



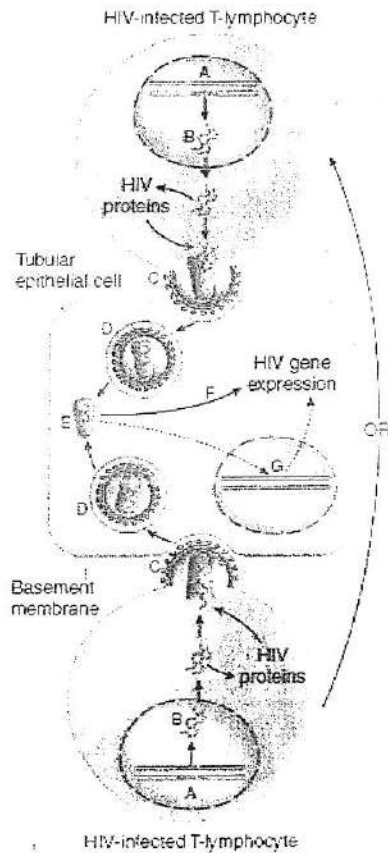
**Gambar 53.5** RNA HIV terdapat pada sel epitel tubulus pada HIVAN dideteksi dengan hibridisasi secara *in situ* (Ross *et al.*, 2002).

ekspresi dari CD4 (Gambar 53.2) (Chen *et al.*, 2011). Dari hal tersebut, diduga kemungkinan besar infeksi yang terjadi pada sel epitel tubular ginjal dimulai melalui transfer dari leukosit.

Pada akhir 2013, ditemukan bahwa 13 dari 19 pasien dengan HIV-positif yang memiliki *viral load* HIV yang tidak terdeteksi pada saat dilakukan transplantasi ginjal akan menyebabkan infeksi HIV dari podosit *allograft* dan/atau sel epitel tubular setelah transplantasi. Secara keseluruhan, 62% dari pasien yang memiliki infeksi HIV epitel ginjal, HIV terdeteksi paling dominan dalam sel tubular, sedangkan 38% pasien memiliki infeksi dominan pada podosit. Infeksi podosit dikaitkan dengan adanya kerusakan pada podosit dan dediferensiasi dan hilangnya fungsi ginjal yang lebih cepat, sedangkan infeksi tubular sering dikaitkan dengan kelainan mitokondria dan inflamasi pada tubulointerstitial (Canaud *et al.*, 2014).

Di lain sisi, penelitian yang dilakukan oleh Chen *et al.* tidak mendapatkan bukti bahwa terjadi transfer virus secara langsung dari limfosit menuju ke podosit *immortalized in vitro* (Chen *et al.*, 2011). Dua kelompok lainnya telah melaporkan bahwa podosit dapat menginternalisasi HIV secara *in vitro*, namun internalisasi yang terjadi sama sekali tidak mengarah pada infeksi yang sebenarnya (Xie *et al.*, 2011, Canaud *et al.*, 2014). Beberapa penelitian yang telah dilakukan masih kontroversial hasilnya, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai apakah podosit dapat terinfeksi secara produktif dan bagaimana mekanisme HIV memasuki podosit.

Pada penelitian dengan model *murine*, ekspresi transgen HIV ginjal dilaporkan mengakibatkan patologi yang menyerupai HIVAN (Ross, 2014; Gerntolzt, 2006), mendukung adanya efek langsung dari ekspresi transkripsi HIV di glomerular (mesangial dan epitelial), dan sel tubular (Ray *et al.*, 1998), sebagaimana dalam pembentukan *microcyst* (Levin *et al.*, 2001; Fabian, 2009). Kematian sel terkait HIV yang terjadi pada podosit diduga terjadi melalui *mitotic catastrophe* (Liapis *et al.*, 2013), di mana adanya kerusakan pada replikasi kromosom atau DNA menyebabkan terjadinya kerusakan sel, dan pada sel tubular terjadi melalui apoptosis, yang mungkin didorong oleh Vpr, dan diperantarai *ubiquitin-like protein*



**Gambar 53.6**

Dugaan mekanisme transfer HIV dari limfosit ke sel epitel tubular. DNA provirus HIV yang terintegrasi dalam DNA genomik limfosit (A) ditranskripsi ke RNA (B) dan diekspor ke sitoplasma di mana protein virus disintesis, kemudian virus berkumpul dan berakar dari membran plasma (C). Virus ditransfer dari limfosit ke sel epitel tubular di tempat kontak sel ke kompartemen endosomal (D) dan kemudian dilepaskan ke sitosol (E) dan gen virus diekspresikan dalam sel penerima (F). Masih belum jelas apakah transfer virus ini dapat menghasilkan integrasi virus dan produksi virion infeksi (G) dan apakah transfer virus terjadi melintasi membran apikal versus membran basolateral, atau keduanya (Ross *et al.*, 2001; Marras *et al.*, 2002; Khatua *et al.*, 2010).

FAT10 (Synder *et al.*, 2009), atau caspase-2 dan Fas (Conaldi *et al.*, 1998), dan melibatkan G2/M (Vashista *et al.*, 2008).

Penelitian dengan model primata menunjukkan bahwa kerusakan sel mesangial merupakan pusat dari perkembangan kolaps glomerulonephritis. Menariknya, *strain* yang diketahui dapat menyebabkan kolaps mesangial terbatas pada HIV-tropism, tidak semua *strain* dapat melakukan ekspresi di sel mesangial melalui *G-protein coupled receptor 1* (GPR1) (Janakiraman *et al.*, 2008; Hatsukari *et al.*, 2007). Ekspresi *HIV transgene envelope glycoprotein gp160* menyebabkan *tumour necrosis factor* dan *Bcl-2-dependent* berproliferasi dan apoptosis dari sel mesangial (Singhal *et al.*, 1997), di mana ekspresi dari *Tat* dikaitkan dengan produksi *transforming growth factor β* (TGF β) oleh sel mesangial (Yamamoto *et al.*, 1999). Terjadinya penurunan dari protein matriks seperti *perlecan* (dalam bentuk apolipoprotein E) (Chen *et al.*, 2001) dan produksi berlebih dari enzim *remodeling* matriks, seperti *matrix metalloproteinase 9* telah dilaporkan teramati pada HIVAN glomeruli (Ahuja *et al.*, 2004). Bersama-sama molekul-molekul ini berperan dalam mengatur proses sklerosis dan kolaps HIVAN.

Perubahan morfogenesis dan dediferensiasi nefron menjadi sentral pada perkembangan HIVAN. *Sidekick-1*, sebuah anggota sel adhesi dari kelompok imunoglobulin dilaporkan terlibat juga dalam morfogenesis di ginjal, yang mana sel ini diekspresikan secara berlebih pada glomeruli pasien atau pun model HIVAN (Kaufman *et al.*, 2004). Ekspresi yang berlebihan ini menyebabkan terjadinya agregasi podosit (Kaufman *et al.*, 2007). Ekspresi gen HIV (terutama *Tat* dan *Nef*) dalam podosit dan sel epitel tubular ginjal menyebabkan terjadinya dediferensiasi dan/atau transdeferensiasi epitel mesenkimial (yaitu hilangnya ekspresi *nephrin*, *cadherin-1* (juga dikenal sebagai *E-cadherin*), *synaptopodin*, protein *Wilms tumor* dan protein *atonal* homolog 8, serta ekspresi dari *zinc finger E-box binding homeoBox 1*, *α-smooth muscle actin*, dan *fibroblast-specific protein-1*) dan berkaitan dengan proliferasi dan pembentukan *tubular microcyst* (Kopp *et al.*, 1992; Ray *et al.*, 1998; Mikulak *et al.*, 2010; Chen *et al.*, 2011; Fabian *et al.*, 2009; Hubner *et al.*, 2009; dan Canaud *et al.*, 2014).

Efek dari ekspresi *Nef* pada proliferasi dan dediferensiasi podosit merupakan *Src-dependent* dan melibatkan aktivasi *signal transducer and activator of transcription 3* (Stat3) dan jalur *Ras-mitogen-activated protein*

*kinase* (MAPK) 1/2 (Bruggeman *et al.*, 1997; Ray *et al.*, 2003). Penghentian aktivasi Stat3 menurunkan aktivitas glomerular dan *tubulointerstitial* dari HIVAN (Gu *et al.*, 2013). Dediferensiasi tampaknya terjadi pada rapamycin (m-TOR) mamalia, m-TOR menghambat sirolimus untuk mengurangi tingkat transkripsi HIV dan perkembangan ke arah HIVAN pada model murine (Liapis *et al.*, 2013; Snyder *et al.*, 2009).

Transgen HIV juga memengaruhi glomerulus dan sel epitel tubular melalui disregulasi proses proliferasi dan apoptosis. Mekanisme yang mendasari hilangnya hambatan tumbuh podosit dikaitkan dengan proliferasi melalui proses menurunnya ekspresi *cyclin dependent kinase* (CDK) *inhibitors* p27 dan p57 yang menyebabkan aktivasi *cyclin A* (Conaldi *et al.*, 1998; dan Vashistha *et al.*, 2008). Vpr diketahui terlibat dalam hipertrofi sel epitel, hiperploidi, dan apoptosis melalui aktivasi respons kerusakan DNA dan ERK berikutnya, dan kerusakan mitokondria diperantarai Bax (Alpers *et al.*, 1992; Tokizawa *et al.*, 2000). Pada interaksi sel tubular dan *co-localization* Vpr dengan *ubiquitin D* (disebut juga dengan *ubiquitin-like protein* FAT10) pada mitokondria ditemui terlibat dalam kematian sel terkait HIVAN (Mocroft *et al.*, 2007; Shinghal *et al.*, 1997).

Mekanisme lain penyakit HIVAN yang masih memerlukan penelitian lebih lanjut ialah disregulasi terkait HIV pada mikro-RNA, efek dari HIV pada respons selular terhadap stres oksidatif dan efek langsung transgen HIV pada permeabilitas glomerular. Peran stres oksidatif pada orang dengan HIV sedang diselidiki juga terkait dengan respons redox-stres termasuk di antaranya aktivasi *mTOR dependent p53* yang diamati pada model HIVAN (Rai *et al.*, 2013). Protein *Tat* HIV telah terbukti merusak regulasi permeabilitas glomerular terkait HIV dengan cara menurunkan ekspresi *nephrin97* dan penurunan pada miR-200 pada podosit (Cheng *et al.*, 2013a). Selain itu kadar miR-991, miR-100a, miR-199a, dan miR-200 didapati menurun pada orang dengan infeksi HIV pada podositnya, ekspresi bahan-bahan ini dapat ditingkatkan dengan rapamycin (Cheng *et al.*, 2013b). Di antara banyak jalur, jalur yang terlibat dalam proses ini ialah sinyal Wnt dan stres oksidatif yang dimodulasi oleh rapamycin. Podosit manusia yang metransduksi HIV akhirnya bermanifestasi pada pengurangan ekspresi reseptor vitamin D, peningkatan ekspresi *cathepsin L*, dan peningkatan produksi angiotensin II (Chandel *et al.*, 2013). Singkatnya, kompleksitas



histopatologi HIVAN kemungkinan adalah hasil dari konvergensi banyak jalur, yang diubah oleh sekelompok kecil gen HIV produk di ginjal yang beragam secara struktural.

Mekanisme virus HIV secara langsung menginfeksi sel ginjal atau tidak menjadi masalah sentral untuk patogenesis HIVAN. Pada beberapa literatur disebutkan kurangnya reseptor CD4 dan kemokin yang dibutuhkan untuk masuk ke dalam sel, menjadikan replikasi virus terbatas. Bukti dari model tikus transgenik menunjukkan bahwa ekspresi gen HIV tunggal dapat menyebabkan bertambahnya kondisi klinis (proteinuria, penyakit ginjal progresif) dan gambaran patologis (*collapsing glomerulopathy, tubular cell injury*) dari HIVAN, seperti yang terlihat pada pasien manusia. Transveksi bahan dari virus memungkinkan sel epitel ginjal menghasilkan produk virus. Sel yang ditransfeksikan dengan CD4 dan CXCR4 reseptor kemokin menunjukkan adanya kondisi yang mendukung replikasi virus. Namun masih belum jelas bagaimana HIV-1 masuk ke ginjal sel (Conaldi *et al.*, 1998).

Variabilitas genetik dari gp120 diduga juga memengaruhi infektivitas pada ginjal. Limfosit memungkinkan infeksi sel dalam *monolayer* melalui proses *transcytosis*. Mekanisme lain yang mungkin adalah melalui transfer CCR5 antar sel (dalam hal ini melibatkan struktur permukaan sel dan komponen sitoplasma sel asli), sehingga memungkinkan masuknya virus HIV menjadi sel ginjal tanpa ekspresi endogen dari *co-reseptor*. Sel-sel dendritik ditemukan terlibat dalam mengikat, diseminasi, dan transfer HIV pada berbagai jaringan dan mungkin juga memainkan peran dalam infeksi sel ginjal. Sel dendritik reseptor lektin tipe-C DEC-205 telah disebutkan memediasi internalisasi HIV ke dalam sel tubular ginjal manusia (Hatsukari *et al.*, 2007).

## PROTEIN VIRUS

Tikus transgenik yang mengekspresikan kombinasi protein virus HIV merupakan tikus yang digunakan sebagai model untuk mempelajari patogenesis HIVAN pada ginjal. Suatu studi menunjukkan bahwa *vpr* mungkin memainkan peran perkembangan FSGS. Studi lainnya melaporkan bahwa *nef* dapat berkontribusi pada tingkat keparahan

nefritis interstisial dan perubahan glomerulus yang terlihat pada HIVAN (Kajiyama *et al.*, 2000). *Podocyte* yang terbatas mengekspresikan *vif*, *nef*, *tat*, *vpr*, dan *rev* menunjukkan adanya induksi pada banyak hal terkait HIVAN pada model tikus (Zuo *et al.*, 2006). Hal lain terkait infeksi HIV-1 ialah adanya proses apoptosis dari sel epitel ginjal deprentarai dari *Fas up-regulation* dan aktivasi jalur kaspase (Conaldi *et al.*, 1998).

## FAKTOR INANG

Individu keturunan Afrika dilaporkan lebih rentan terhadap HIVAN. Adanya variasi genetik yang lebih rentan ini telah dipetakan melalui *admixture linkage disequilibrium* (MALD). Sebuah lokus pada kromosom 22 ditemukan memiliki yang kuat hubungan dengan penyakit ginjal HIV di Afrika-Amerika (Kopp *et al.*, 2008). Varian dalam *APOL1*, yang mengode apolipoprotein L1, dilaporkan sebagian besar meningkatkan risiko HIVA. Varian varian ini termasuk dua mutasi *missense* (S342G, Rs73885319 dan I384M, Rs60910145) itu berada dalam keterkaitan dekatnya, diistilahkan G1, dan penghapusan dua pasangan basa (N388del, Y389del, Rs71785313), disebut G2. G1 dan varian G2 memberi risiko untuk HIVAN dan FSGS terkait HIV, serta penyakit glomerular lainnya dan hipertensi nefrosklerosis (Genovese *et al.*, 2010).

*Odds ratio* yang dipublikasikan untuk model resesif adalah 29 untuk HIVAN dan 17 untuk FSGS primer. Dalam karya yang tidak dipublikasikan, ditemukan bahwa *odds ratio* untuk HIVAN adalah numerik lebih tinggi di Afrika Selatan (89, CI 18 - 911). Diperkirakan 50% dari individu HIV-positif yang memiliki dua alel risiko *APOL1* dan tidak menerima ART yang efektif akan mengalami HIVAN, yang mana menunjukkan adanya kecenderungan genetik yang kuat (Kopp *et al.*, 2011).

Diduga bahwa respons inang terhadap infeksi HIV dapat memengaruhi fenotip penyakit melalui aktivasi jalur sitokin. Hal ini dibuktikan oleh beberapa mediator dari respon inflamasi termasuk sitokin, kemokin, dan molekul adhesi naik pada sel epitel ginjal pasien dengan HIVAN. Banyak dari proses regulasi kenaikan ini merupakan target dari  $\text{NF-}\kappa\text{-B}$  dan IL-6. TNF dan IL-6 yang diekspresikan oleh sel epitel mesangial dan tubular menstimulasi ekspresi HIV-1 dengan adanya infiltrasi monosit

dan mendorong produksi sitokin yang lebih banyak (Weiner *et al.*, 2003). Infeksi HIV kronis dikaitkan dengan ekspansi poliklonal imunoglobulin. Kompleks imun yang bersirkulasi dalam sirkulasi sistemik dapat disimpan dalam mikrosirkulasi ginjal, sehingga menimbulkan HIVICK (Ross *et al.*, 2006).

## TERAPI

### Skrining dan Deteksi Dini

Pasien dengan penyakit HIV akan meningkatkan risiko PGK sehingga harus skrining penyakit ginjal secara teratur. *The Infectious Diseases Society of America* mengusulkan skrining tahunan dan harus mencakup penilaian terhadap tekanan darah, kreatinin serum dan/atau cystatin C, dan ukuran kuantitatif protein urine. Kadar albumin yang rendah/rasio protein menunjukkan penyakit tubulus proksimal, ini dapat dikonfirmasi dengan mengukur  $\beta_2$  rasio mikroglobulin/kreatinin, juga sebagai dengan menunjukkan peningkatan ekskresi fosfat dan asam urat. Direkomendasikan semua pasien dengan HIVAN harus menerima ART; di mana fungsi ginjal tidak membaik, *Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitors* atau bloker reseptor *Angiotensine Reseptor Blocker (ARB)* dan/atau prednison (dosis 1 mg/kg/hari; dosis maksimum 80 mg/hari selama 2 bulan, dengan *tapering over* 2-4 bulan) dapat ditambahkan (80). Penggunaan ART secara underdosis pada CKD dilaporkan berkaitan dengan terjadinya peningkatan mortalitas (Tourret *et al.*, 2007). Terapi umum juga disarankan, berupa kontrol serum urat dan bikarbonat, menghindari bahan nefrotoksik, berhenti merokok, dan penurunan berat badan pada pasien obesitas (Lucas *et al.*, 2014).

Kelompok obat *nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI)* diekskresikan utamanya oleh ginjal. Oleh karena itu, perlu dilakukan pengurangan dosis untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal, yaitu dengan GFR < 60 mL/mnt. Pada pasien yang telah didiagnosis PGK maka dianjurkan untuk lebih sering memantau fungsi ginjal, toksisitas, dan efikasi terapeutik dari obat yang diberikan. Dosis obat yang diberikan haruslah sesuai, karena pemberian obat secara underdosis akan dapat menyebabkan perawatan yang tidak sesuai dan berkontribusi pada

kegagalan pengobatan virologi. Obat NRTI tidak berikatan terlalu ketat dengan protein dan merupakan molekul dengan berat yang rendah sehingga dapat dengan mudah dihilangkan melalui dialisis. Dengan pengecualian pada abacavir, NRTI umumnya harus diberikan setelah dialisis. Nevirapine dan indinavir, NNRTI, protease inhibitor (PI), dan penghambat fusi terutama diekskresikan oleh hati dan tidak perlu penyesuaian dosis (Stock *et al.*, 2010).

Beberapa terapi HIVAN telah dicoba pada tahun-tahun awal epidemi HIV. Beberapa penelitian di era pra-ART telah menunjukkan manfaat dari terapi kortikosteroid, tetapi karena tampaknya efikasinya menurun dan sering berumur pendek, terapi ini akhirnya dianggap menjadi terapi yang tidak standar. Demikian juga pada siklosporin, yaitu karena data yang terbatas pada efikasi dalam menginduksi remisi proteinuria di anak-anak dengan HIVAN sehingga tidak dijadikan terapi standar (Inguilli *et al.*, 1991).

### EFEK TERAPI ANTIRETROVIRAL (ART)

Sebelum ketersediaan ART, HIVAN hampir seluruhnya berkembang pesat menjadi PGTA. Dengan diperkenalkannya *combinations anti retroviral (cART)*, terjadi penurunan dalam insiden HIVAN di AS (Levin *et al.*, 2001). Risiko HIV berkurang hingga 60% dengan penggunaan cART. Sebuah studi terbaru dari Perancis menggambarkan perubahan pola penyakit ginjal di Pasien HIV lebih dari 15 tahun sejak diperkenalkannya ART; HIVAN menurun selama 15 tahun dan FSGS muncul sebagai penyebab paling umum dari penyakit glomerular selama 2004–2007, terjadi sebanyak 46,9% (Lescure *et al.*, 2012).

Pedoman sebelumnya merekomendasikan HIVAN sebagai indikasi untuk inisiasi pemberian cART, yang mana terlepas dari jumlah limfosit CD4 (80). Pedoman HIV yang saat ini merekomendasikan penggunaan cART pada semua pasien dengan HIV; beberapa wilayah di dunia dengan angka kejadian yang besar, seperti Afrika Selatan merekomendasikan inisiasi cART dengan CD4 < 350 sel/mL. Pada hal yang lain, data epidemiologis menunjukkan penurunan HIV dan HIV ESKD terkait HIV di Amerika Serikat setelah pengenalan ART pada 1995 menunjukkan

adanya kontrol yang efektif pada replikasi virus, dan dengan ART ini akan dapat mencegah munculnya HIVAN (Naicker *et al.*, 2015).

Beberapa penelitian telah menunjukkan adanya perbaikan fungsi ginjal ketika memulai pemberian cART untuk HIV PGK. Model penelitian *Developmental and Reproductive Toxicology* (DART) yang dilakukan di Uganda dan Zimbabwe, menunjukkan peningkatan GFR sebanyak 1,9–6 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup> setelah pemberian 4–5 tahun ART, dengan 2,8% dari 3.316 pasien di sebuah eGFR <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (88). Peningkatan median eGFR sebesar 21% setelah 2 tahun pada cART juga dilaporkan pada pasien Uganda dengan HIV PGK (Peters *et al.*, 2008). Baru-baru ini studi dari Tanzania menunjukkan peningkatan dalam fungsi ginjal pada ART lebih dari satu median periode 2 tahun, dengan jumlah pasien dengan eGFR <90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> menurun dari 76% menjadi 29,2% dan mereka dengan eGFR <60 mL/menit menurun dari 21,1% menjadi 1,1% (Mpondo *et al.*, 2014).

Kebanyakan obat NRTIs diberikan setelah dialisis (seperti: Didanosine, Emtricitabine, Lamivudine, Stavudine, Tenofovir, Alafenamide, Tenofovir, dan Zidovudine) dan pengeluarannya melalui ginjal sehingga membutuhkan penyesuaian dosis apabila ini terjadi pada pasien PGK. Obat kelas tertentu, seperti protease inhibitor dan Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs), dimetabolisme oleh hati dan tidak memerlukan penyesuaian dosis (aidsinfo.nih.gov, 2016).

## BIOPSI GINJAL

Kegunaan biopsi ginjal pada pasien yang terinfeksi HIV masih menjadi kontroversi. Seperti yang dijelaskan di atas tidak semua PGK disertai dengan proteinuria dan disfungsi ginjal pada pasien ini disebabkan karena HIVAN, kisaran kondisi patologis sepertinya yang berperan di sini. Di samping itu, tidak ada parameter klinis tunggal yang digunakan untuk diagnosis HIVAN, seperti ukuran ginjal atau *echogenicity* pada *ultrasound*, rentang nefrotik proteinuria dan rendahnya jumlah sel T CD4+ juga tidak menjadi patokan yang pasti untuk memprediksi kondisi dari penyakit. Pengambilan keputusan terapi dapat dilakukan berdasarkan hasil biopsi, cART menjadi komponen yang penting pada terapi HIVAN,

di mana perannya pada terapi lesi non-HIVAN masih belum diketahui (Berliner *et al.*, 2008).

Dalam beberapa kondisi, keputusan untuk melakukan biopsi mirip halnya dengan pasien dengan HIV positif dan diabetes. Kedua keputusan tersebut baik menggunakan biopsi atau tidak akan melibatkan pertimbangan bagaimana khas atau tidaknya kondisi klinis, diagnosis alternatif yang mungkin (selain HIVAN atau efropati diabetik), apakah diagnosis alternatif akan dapat mengarahkan pada terapi baru dengan perubahan yang baik, risiko dalam melakukan biopsi ginjal juga ada dan ini bergantung pada pasien dan preferensinya dalam melakukan biopsi (Rosenberg *et al.*, 2015).

Berdasarkan data yang diperoleh dari *US Renal Data System* dan dari Francis menunjukkan bahwa tingkat kelangsungan hidup pasien dengan infeksi HIV yang menjalani hemodialisis atau dialisis peritoneal yang stabil menerima cART sebanding dengan pasien dialisis tanpa infeksi HIV, sehingga pilihan modalitas dialisis tidak memengaruhi kelangsungan hidup pasien (Bruggeman *et al.*, 1997; Ray *et al.*, 2003; Mikulak *et al.*, 2010). Tindakan pencegahan yang dilakukan secara ketat dan berhati-hati dalam hal donor darah atau hal lainnya yang berkaitan dengan darah merupakan bentuk pencegahan terbaik dalam mencegah penularan HIV pada unit dialisis (Rosenberg *et al.*, 2015). Transplantasi ginjal dilaporkan telah berhasil dilakukan ada pasien dengan HIV-positif. Sebanyak 150 kasus transplantasi ginjal di AS menunjukkan kelangsungan hidup pada pasien dan yang melakukan cangkok pada 3 tahun masing-masing 88,2% dan 73,7% (Stock *et al.*, 2010).

## HIV POSITIVE-TO-POSITIVE TRANSPLANTASION

Sebelum ART ditemukan, HIV adalah sebuah hukuman mati bagi individu yang juga memiliki CKD, beberapa studi menunjukkan bahwa karena tingkat kelangsungan hidup yang buruk serta prognosis yang buruk menyebabkan terapi transplantasi ginjal jarang ditawarkan pada pasien (Mandayam *et al.*, 2004). Di Afrika Selatan, sistem pembagian jatah untuk dialisis masih dilakukan dan hanya beberapa pusat saja yang menawarkan dialisis serta transplantasi ginjal, hal ini berujung pada daftar

tunggu yang sangat panjang untuk dilakukan transplantasi ginjal (Wearne dan Okpechi, 2016). Pasien yang telah terinfeksi HIV dengan berbagai komplikasi dengan penyakit yang lainnya seringkali menolak pengobatan yang akan dilakukan dan donor ginjal dari pasien HIV dibuang (Benatar, 2004). Sebanyak 27 pasien HIV positif telah menjalani transplantasi ginjal terhitung dari bulan September 2008 hingga bulan Februari tahun 2014, dengan tingkat kelangsungan hidup sebesar 84% pada 1 tahun, 84% pada 3 tahun, dan 74% pada 5 tahun; namun tingkat kelangsungan hidup dari cangkok yang sesuai adalah 93%, 84%, dan 84%. Hal itu membuat tindakan transplantasi ginjal dari pasien HIV positif kepada pasien HIV positif merupakan kemajuan yang sangat bagus dalam keterbatasan sumber daya di sana. Namun, bukan berarti transplantasi ini tanpa risiko sedikitpun, saat ini masih dilakukan evaluasi terhadap penolakan akut pada kejadian HIVAN (Wearne dan Okpechi, 2016).

## DIALISIS

Pasien dengan infeksi HIV yang menjalani hemodialisis memiliki risiko tinggi untuk kematian karena kondisi tubuh mereka yang sedang menurun sehingga berpotensi untuk terpapar dengan infeksi selama hemodialisis (Tourret *et al.*, 2006). Meski demikian pada pasien HIV terapi dialisis baik peritoneal dialisis dan hemodialisis merupakan bantuk terapi yang efektif sebagai terapi pengganti fungsi ginjal meski angka komplikasi yang timbul akibat infeksi tinggi. Meski dengan segala keterbatasan dalam modalitasnya kedua metode dialisis dapat memperpanjang angka kelangsungan dari pasien berdasarkan tingkatan HIV (Soleymanian *et al.*, 2006).

## DAFTAR PUSTAKA

UNAIDS. 2014. *Progress reports submitted by countries* [Internet]. Progress report. 2015 [cited 2018 Jun 18]. Available from: <http://www.unaids.org/en/dataanalysis/knowyourresponse/countryprogressreports/2014countries>

Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit. *Laporan Perkembangan HIV/AIDS 7 Penyakit Menular Seksual (PIMS) Triwulan I*

- Tahun 2017. *Fakt Risiko Penularan HIV/AIDS pada Laki-Laki dengan Orientasi Seks Heterose*. Direktorat Jenderal Pencegah dan Pengendali Penyakit 'Laporan Perkemb HIV/AIDS 7 Penyakit Menular Seksual Triwulan I Tahun 2017', Fakt Ris. 2017;1-402.
- Wearne N and Okpechi IG. 2016. HIV-associated renal disease – an overview. *Clin Nephrol*. 86(2016) (13):41-47.
- Arendse C, Okpechi I, and Swanepoel C. 2011. Acute dialysis in HIV-positive patients in Cape Town, South Africa. *Nephrology (Carlton)*. 16(1):39-44.
- Lo LJ, Go AS, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordóñez JD, *et al.* 2009. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int*. 76(8):893-9.
- Choi AI, Li Y, Parikh C, Volberding PA, and Shlipak MG. 2010. Long-term clinical consequences of acute kidney injury in the HIV-infected. *Kidney Int*. 78(5):478-485.
- Rao TK, Filippone EJ, Nicastrì a D, Landesman SH, Frank E, Chen CK, *et al.* 1984. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 310(11):669-73.
- Rosenberg AZ, Naicker S, Winkler CA, and Kopp JB. 2015. HIV-associated nephropathies: Epidemiology, pathology, mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol*. 11(3):150-60.
- D'Agati V, Suh JJ, Carbone L, Cheng JT, Appel G. 1989. Pathology of HIV-associated nephropathy: A detailed morphologic and comparative study. *Kidney Int*. 35(6):1358-70.
- Benatar SR. 2004. Health Care Reform and the Crisis of HIV and AIDS in South Africa. *N Engl J Med*. 351(1):81-92.
- Leventhal JS, Ross MJ. 2008. Pathogenesis of HIV-Associated Nephropathy. *Semin Nephrol*. 28(6):523-34.
- Wearne N, Swanepoel CR, Boule A, Duffield MS, Rayner BL. 2012. The spectrum of renal histologies seen in HIV with outcomes, prognostic indicators and clinical correlations. *Nephrol Dial Transplant*. 27(11): 4109-18.
- Berliner AR, Fine DM, Lucas GM, Rahman MH, Racusen LC, Scheel PJ, *et al.* 2008. Observations on a cohort of HIV-infected patients undergoing native renal biopsy. *Am J Nephrol*. 28(3):478-86.
- Uthman MMB, Uthman OA, and Yahaya I. 2013. Interventions for the prevention of mycobacterium avium complex in adults and children

- with HIV. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007191.pub2>.
- Ross MJ. 2014. Advances in the pathogenesis of HIV-associated kidney diseases. *Kidney International*. 86(2):266-74.
- Gerntholtz TE, Goetsch SJW, Katz I. 2006. HIV-related nephropathy: A South African perspective. *Kidney Int*. 69(10):1885-91.
- Foy MC, Estrella MM, Lucas GM, Tahir F, Fine DM, Moore RD, et al. 2013. Comparison of risk factors and outcomes in HIV immune complex kidney disease and HIV-associated nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 8(9):1524-32.
- Levin ML, Palella F, Shah S, Lerma E, Butter J, Kanwar YS. 2001. Hiv-associated nephropathy occurring before HIV antibody seroconversion. *Am J Kidney Dis*. 37(5): E39.
- Fabian J, Naicker S. 2009. HIV and kidney disease in sub-Saharan Africa. *Nature Reviews Nephrology*. 5(10):591-8.
- Han TM, Naicker S, Ramdial PK, Assounga AG. 2006. A cross-sectional study of HIV-seropositive patients with varying degrees of proteinuria in South Africa. *Kidney Int*. 5(10):591-8.
- Mocroft A, Kirk O, Gatell J, Reiss P, Gargalianos P, Zilmer K, et al. 2007. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS*. 21(9):1119-27.
- Cheung CY, Wong KM, Lee MP, Liu YL, Kwok H, Chung R, et al. 2007. Prevalence of chronic kidney disease in Chinese HIV-infected patients. *Nephrol Dial Transpl*. 22(11):3186-90.
- Hailemariam S, Walder M, Burger HR, Cathomas G, Mihatsch M, Binswanger U, et al. 2001. Renal pathology and premortem clinical presentation of Caucasian patients with AIDS: An autopsy study from the era prior to antiretroviral therapy. *Swiss Med Wkly*. 131(27-28):412-7.
- Janakiraman H, Abraham G, Matthew M, kuruvilla S, Parukar V, Solomon S, et al. 2008. Correlation of CD4 counts with renal disease in HIV positive patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 19(4):603-7.
- Hatsukari I, Singh P, Hitosugi N, Messmer D, Valderrama E, Teichberg S, et al. 2007. DEC-205-mediated internalization of HIV-1 results in the establishment of silent infection in renal tubular cells. *J Am Soc Nephrol*. 18(3):780-787. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2006121307>.
- Singh P, Goel H, Husain M, Lan X, Mikulak J, Malthotra A, et al. 2012. Tubular cell HIV-entry through apoptosed CD4 T cells: A novel pathway. *Virology*. 434(1):68-77.
- Xie X, Colberg-Poley AM, Das JR, Li J, Zhang A, Tang P, et al. 2014. The Basic Domain of HIV-Tat Transactivating Protein Is Essential for Its Targeting to Lipid Rafts and Regulating Fibroblast Growth Factor-2 Signaling in Podocytes Isolated from Children with HIV-1-Associated Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 25(8):1800-13.
- Khatua AK, Taylor HE, Hildreth JEK, Popik W. 2010. Non-productive HIV-1 infection of human glomerular and urinary podocytes. *Virology*. 408(1): 119-127.
- Marras D, Bruggeman LA, Gao F, Tanji N, Mansukhani MM, Cara A, et al. 2002. Replication and compartmentalization of HIV-1 in kidney epithelium of patients with HIV-associated nephropathy. *Nat Med*. 8(5):522-6.
- Ross MJ, Bruggeman LA, Wilson PD, Klotman PE. 2001. Microcyst formation and HIV-1 gene expression occur in multiple nephron segments in HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 12(12):2645-51.
- Bruggeman LA, Ross MD, Tanji N, Cara A, Dikman S, Gordon RE, et al. 2000. Renal epithelium is a previously unrecognized site of HIV-1 infection. *J Am Soc Nephrol*. 11(11):2079-87.
- Ray PE, Liu XH, Henry D, Dye L, Xu L, Orenstein JM, et al. 1998. Infection of human primary renal epithelial cells with HIV-1 from children with HIV-associated nephropathy. *Kidney Int*. 53(5):1217-29.
- Kopp JB, Klotman ME, Adler SH, Bruggeman LA, Dickie P, Marinos NJ, et al. 1992. Progressive glomerulosclerosis and enhanced renal accumulation of basement membrane components in mice transgenic for human immunodeficiency virus type 1 genes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 89(5): 1577-81.
- Hübner W, McNerney GP, Chen P, Dale BM, Gordon RE, Chuang FYS, et al. 2009. Quantitative 3D video microscopy of HIV transfer across T cell virological synapses. *Science*. 323(5922):1743-7.
- Chen P, Chen BK, Mosoian A, Hays T, Ross MJ, Klotman PE, et al. 2011. Virological Synapses Allow HIV-1 Uptake and Gene Expression in Renal Tubular Epithelial Cells. *J Am Soc Nephrol*. 22(3):496-507.
- Canaud G, Dejuq-Rainsford N, Avettand-Fenoel V, Viard J-P, Anglicheau D, Bienaime F, et al. 2014. The Kidney as a Reservoir for HIV-1 after Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 25(2):407-19.
- Mikulak J, Teichberg S, Arora S, Kumar D, Yadav A, Salhan D, et al. 2010. DC-specific ICAM-3-grabbing nonintegrin mediates internalization of HIV-1 into human podocytes. *AJP Ren Physiol*. 299(3): F664-73.

- Bruggeman LA, Dikman S, Meng C, Quaggin SE, Coffman TM, Klotman PE. 1997. Nephropathy in human immunodeficiency virus-1 transgenic mice is due to renal transgene expression. *J Clin Invest.* 100(1): 84-92.
- Ray PE, Liu XH, Robinson LR, Reid W, Xu L, Owens JW, et al. 2003. A novel HIV-1 transgenic rat model of childhood HIV-1-associated nephropathy. *Kidney Int.* 63(6):2242-53.
- Zhong J, Zuo Y, Ma J, Fogo AB, Jolicoeur P, Ichikawa I, et al. 2005. Expression of HIV-1 genes in podocytes alone can lead to the full spectrum of HIV-1-associated nephropathy. *Kidney Int.* 68(3):1048-60.
- Liapis H, Romagnani P, Anders HJ. 2013. New insights into the pathology of podocyte loss: Mitotic catastrophe. *American Journal of Pathology.* 183(5):1364-1374.
- Snyder A, Alsaukas Z, Gong P, Rosenstiel PE, Klotman ME, Klotman PE, et al. 2009. FAT10: a Novel Mediator of Vpr-Induced Apoptosis in Human Immunodeficiency Virus-Associated Nephropathy. *J Virol.* 83(22):11983-8.
- Conaldi PG, Biancone L, Bottelli A, Wade-Evans A, Racusen LC, Boccellino M, et al. 1998. HIV-1 kills renal tubular epithelial cells in vitro by triggering an apoptotic pathway involving caspase activation and Fas upregulation. *J Clin Invest.* 102(12):2041-9.
- Vashistha H, Husain M, Kumar D, Yadav A, Arora S, Singhal PC. 2008. HIV-1 expression induces tubular cell G2/M arrest and apoptosis. *Ren Fail.* 30(6):655-64.
- Alpers CE, McClure J, Bursten SL. 1992. Human mesangial cells are resistant to productive infection by multiple strains of human immunodeficiency virus types 1 and 2. *Am J Kidney Dis.* 19(2):126-130.
- Tokizawa S, Shimizu N, Hui-Yu L, Deyu FF, Haraguchi YY, Oite TT, et al. 2000. Infection of mesangial cells with HIV and SIV: Identification of GPR1 as a coreceptor. *Kidney Int.* 58(2):607-17.
- Singhal PC, Sharma P, Reddy K, Sanwal V, Rawal J, Gibbons N, et al. 1997. HIV-1 gp160 envelope protein modulates proliferation and apoptosis in mesangial cells. *Nephron.* 76(3):284-95.
- Yamamoto T, Noble N a, Miller DE, Gold LI, Hishida a, Nagase M, et al. 1999. Increased levels of transforming growth factor-beta in HIV-associated nephropathy. *Kidney Int.* 55(2):579-92.
- Chen G, Paka L, Kako Y, Singhal P, Duan W, Pillarisetti S. 2001. A protective role for kidney apolipoprotein E: Regulation of mesangial cell proliferation and matrix expansion. *J Biol Chem.* 276(52):49142-7.
- Ahuja TS, Gopalani A, Davies P, Ahuja H. 2003. Matrix Metalloproteinase-9 Expression in Renal Biopsies of Patients with HIV-Associated Nephropathy. *Nephron Clin Pract.* 95(3):c100-4.
- Kaufman L, Hayashi K, Ross MJ, Ross MD, Klotman PE. 2004. Sidekick-1 is upregulated in glomeruli in HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 15(7):1721-30.
- Kaufman L, Yang G, Hayashi K, Ashby JR, Huang L, Ross MJ, et al. 2007. The homophilic adhesion molecule sidekick-1 contributes to augmented podocyte aggregation in HIV-associated nephropathy. *FASEB J.* 21(7): 1367-75.
- Conaldi PG, Bottelli A, Baj A, Serra C, Fiore L, Federico G, et al. 2002. Human immunodeficiency virus-1 Tat induces hyperproliferation and dysregulation of renal glomerular epithelial cells. *Am J Pathol.* 161(1): 53-61.
- Sunamoto M, Husain M, He JC, Schwartz EJ, Klotman PE. 2003. Critical role for Nef in HIV-1-induced podocyte dedifferentiation. *Kidney Int.* 64(5): 1695-701.
- Barisoni L, Bruggeman LA, Mundel P, D'Agati VD, Klotman PE. 2000. HIV-1 induces renal epithelial dedifferentiation in a transgenic model of HIV-associated nephropathy. *Kidney Int.* 58(1):173-81.
- Husain M, D'Agati VD, He JC, Klotman ME, Klotman PE. 2005. HIV-1 Nef induces dedifferentiation of podocytes in vivo: A characteristic feature of HIVAN. *AIDS.* 19(17):1975-80.
- Zerhouni-Layachi B, Husain M, Ross MJ, Marras D, Sunamoto M, Liu X, et al. 2006. Dual tropism of HIV-1 envelopes derived from renal tubular epithelial cells of patients with HIV-associated nephropathy. *AIDS.* 20(4):621-4.
- Yadav A, Vallabu S, Kumar D, Ding G, Charney DN, Chander PN, et al. 2010. HIVAN phenotype: consequence of epithelial mesenchymal transdifferentiation. *Am J Physiol Ren Physiol.* 298(3): F734-44.
- He JC, Husain M, Sunamoto M, D'Agati VD, Klotman ME, Iyengar R, et al. 2004. Nef stimulates proliferation of glomerular podocytes through activation of Src-dependent Stat3 and MAPK1,2 pathways. *J Clin Invest.* 114(5):643-51.

- Feng X, Lu T-C, Chuang PY, Fang W, Ratnam K, Xiong H, *et al.* 2009. Reduction of Stat3 activity attenuates HIV-induced kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 20(10): 2138–2146.
- Gu L, Dai Y, Xu J, Mallipattu S, Kaufman L, Klotman PE, *et al.* 2013. Deletion of podocyte STAT3 mitigates the entire spectrum of HIV-1-associated nephropathy. *AIDS.* 27(7):1091-8.
- Yadav A, Kumar D, Salhan D, Rattanavich R, Maheshwari S, Adabala M, *et al.* 2012. Sirolimus modulates HIVAN phenotype through inhibition of epithelial mesenchymal transition. *Exp Mol Pathol.* 93(1): 173–181.
- Rai P, Plagov A, Kumar D, Pathak S, Ayasolla KR, Chawla AK, *et al.* 2013. Rapamycin-induced modulation of HIV gene transcription attenuates progression of HIVAN. *Exp Mol Pathol.* 94(1):255-61.
- Barisoni L, Mokrzycki M, Sablay L, Nagata M, Yamase H, Mundel P. 2000. Podocyte cell cycle regulation and proliferation in collapsing glomerulopathies. *Kidney Int.* 58(1):137-43.
- Shankland SJ, Eitner F, Hudkins KL, Goodpaster T, D'Agati V, Alpers CE. 2000. Differential expression of cyclin-dependent kinase inhibitors in human glomerular disease: Role in podocyte proliferation and maturation. *Kidney Int.* 58(2):674-83.
- Rosenstiel PE, Chan J, Snyder A, Planelles V, D'Agati VD, Klotman PE, *et al.* 2009. HIV-1 Vpr activates the DNA damage response in renal tubule epithelial cells. *AIDS.* 23(15):2054-6.
- Snyder A, Alsauskas ZC, Leventhal JS, Rosenstiel PE, Gong P, Chan JJ, *et al.* 2010. HIV-1 viral protein r induces ERK and caspase-8-dependent apoptosis in renal tubular epithelial cells. *AIDS.* 24(8):1107-19.
- Ross MJ. 2006. Role of Ubiquitin-Like Protein FAT10 in Epithelial Apoptosis in Renal Disease. *J Am Soc Nephrol.* 17(4):996-1004.
- Rai P, Plagov A, Lan X, Chandel N, Singh T, Lederman R, *et al.* 2013. mTOR plays a critical role in p53-induced oxidative kidney cell injury in HIVAN. *AJP Ren Physiol.* 305(3): F343-54.
- Cheng K, Rai P, Plagov A, Lan X, Subrati A, Husain M, *et al.* 2013. MicroRNAs in HIV-associated nephropathy (HIVAN). *Exp Mol Pathol.* 94(1): 65–72.
- Cheng K, Rai P, Plagov A, Lan X, Mathieson PW, Saleem MA, *et al.* 2013. Rapamycin-induced modulation of miRNA expression is associated with amelioration of HIV-associated nephropathy (HIVAN). *Exp Cell Res.* 319(13):2073-80.
- Chandel N, Sharma B, Husain M, Salhan D, Singh T, Rai P, *et al.* 2013. HIV Compromises Integrity of Podocyte Actin Cytoskeleton through down regulation of Vitamin D receptor. *Am J Physiol Ren Physiol.* 304(11): F1347-57.
- Kajiyama W, Kopp JB, Marinos NJ, Klotman PE, Dickie P. 2000. Glomerulosclerosis and viral gene expression in HIV-transgenic mice: Role of nef. *Kidney Int.* 58(3):1148–59.
- Zuo Y. 2006. HIV-1 Genes vpr and nef Synergistically Damage Podocytes, Leading to Glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol.* 17(10):2832-43.
- Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, Johnson RC, Freedman BI, Bowden DW, *et al.* 2008. MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet.* 40(10):1175-84.
- Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, Lecordier L, Uzureau P, Freedman BI, *et al.* 2010. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science.* 329(5993):841-5.
- Kopp JB, Nelson GW, Sampath K, Johnson RC, Genovese G, An P, *et al.* 2011. APOL1 Genetic Variants in Focal Segmental Glomerulosclerosis and HIV-Associated Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 22(11):2129-37.
- Weiner NJ, Goodman JW, Kimmel PL. 2003. The HIV-associated renal diseases: Current insight into pathogenesis and treatment. *Kidney International.* 63(5):1618-31.
- Ross MJ, Fan C, Ross MD, Chu T-H, Shi Y, Kaufman L, *et al.* 2006. HIV-1 infection initiates an inflammatory cascade in human renal tubular epithelial cells. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 42(1):1-11.
- Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodriguez RA, *et al.* 2005. 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.* 40(11): 1559-85.
- Tourret J, Tostivint I, Tézenas Du Montcel S, Karie S, Launay-Vacher V, Vigneau C, Bessette C, Deray G, Bagnis CI. 2007. Antiretroviral drug dosing errors in HIV-infected patients undergoing hemodialysis. *Clinical Infectious Diseases.* 45(6):779-84.
- Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt CM, Gupta SK, *et al.* 2014. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV medicine

- association of the infectious diseases society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 59(9): e96-138.
- Stock PG, Barin B, Murphy B, Hanto D, Diego JM, Light J, *et al.* 2010. Outcomes of Kidney Transplantation in HIV-Infected Recipients. *N Engl J Med*. 363:2004-2014 DOI: 10.1056/NEJMoa1001197.
- Ingulli E, Tejani A, Fikrig S, Nicastrì A, Chen CK, Pomrantz A. 1991. Nephrotic syndrome associated with acquired immunodeficiency syndrome in children. *J Pediatr*. 119(5):710-6.
- Lucas GM, Eustace JA, Sozio S, Mentari EK, Appiah KA, Moore RD. 2004. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: A 12-year cohort study. *AIDS*. 18(3):541-6.
- Lescure FX, Flateau C, Pacanowski J, Brocheriou I, Rondeau E, Girard PM, *et al.* 2012. HIV-associated kidney glomerular diseases: Changes with time and HAART. *Nephrol Dial Transplant*. 27(6):2349-55.
- Naicker S, Rahmanian S, Kopp JB. 2015. HIV and chronic kidney disease. *Clin Nephrol*. 83 (2015) (S1):32-8.
- Reid A, Stöhr W, Walker a S, Williams IG, Kityo C, Hughes P, *et al.* 2008. Severe renal dysfunction and risk factors associated with renal impairment in HIV-infected adults in Africa initiating antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 46(8):1271-81.
- Peters PJ, Moore DM, Mermin J, Brooks JT, Downing R, Were W, *et al.* 2008. Antiretroviral therapy improves renal function among HIV-infected Ugandans. *Kidney Int*. 74(7):925-9.
- Mpondo BCT, Kalluvya SE, Peck RN, Kabangila R, Kidenya BR, Ephraim L, *et al.* 2014. Impact of antiretroviral therapy on renal function among HIV-infected tanzanian adults: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 9(2): e89573. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089573>.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV*. Department of Health and Human Services. cited 2018 Jun 21. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/44/arv-dosing-for-renal-or-hepatic-insufficiency>.
- Ahuja TS, Grady J, Khan S. 2002. Changing trends in the survival of dialysis patients with human immunodeficiency virus in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 13(7):1889-93.
- Macrae J, Friedman AL, Eggers P, Friedman EA. 2005. Improved survival in HIV-infected African-Americans with ESRD. *Clin Nephrol*. 64(2):124-8.

- Tourret J, Tostivint I, du Montcel ST, Bragg-Gresham J, Karie S, Vigneau C, *et al.* 2006. Outcome and prognosis factors in HIV-infected hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 1(6):1241-7.
- Mandayam S, Ahuja TS. 2004. Dialyzing a patient with human immunodeficiency virus infection: What a nephrologist needs to know. *American Journal of Nephrology*. 24(5):511-21.
- Soleymanian T, Raman S, Shannaq FN, Richardson R, Jassal SV, Bargman J, *et al.* 38(2):331-8. Survival and morbidity of HIV patients on hemodialysis and peritoneal dialysis: One center's experience and review of the literature. *Int Urol Nephrol*. 2006.