



**FAKTOR RISIKO *TENOFOVIR INDUCED NEPHROPATHY*  
PADA PASIEN HIV-AIDS DI RSUP DR.KARIADI SEMARANG**

**LAPORAN HASIL  
KARYA TULIS ILMIAH**

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai gelar sarjana  
strata-1 kedokteran umum**

**EKA KURNIAWAN PERANGIN-ANGIN  
22010110110023**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
2014**

**LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI**

**FAKTOR RISIKO *TENOFOVIR INDUCED NEPHROPATHY* PADA  
PASIEN HIV-AIDS DI RSUP DR.KARIADI SEMARANG**

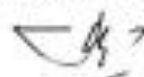
Disusun oleh:

**EKA KURNIAWAN PERANGIN-ANGIN**  
**22010110110023**

**Telah disetujui**

Semarang, 21 Juli 2014

**Pembimbing**



**DR. Dr. Lestariningsih, Sp.PD, K-GH, FINASIM**  
**195500126198103200**

**Ketua Penguji**



**DR. Drs. Yuswo Supatmo, M.Kes**  
**196704251993031001**

**Penguji**



**DR. Dr. K. Heri Nugroho Hario**  
**Seno, Sp.PD, KEMD, FINASIM**  
**196906032005011001**

**Mengetahui,**

**a.n. Dekan**

**Ketua Program Studi Pendidikan Dokter**

**Dr. Erie BPS Andar, Sp.BS,PAK(K)**  
**195412111981031014**

Yang bertanda tangan ini,

Nama : Eka Kurniawan Perangin-Angin  
NIM : 22010110110023  
Program Studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro  
Judul KTI : Faktor Risiko *Tenofovir Induced Nephropathy* Pada Pasien HIV-AIDS di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Dengan ini menyatakan bahwa :

- 1) KTI ini ditulis sendiri tulisan asli saya sendiri tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing
- 2) KTI ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasi dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain
- 3) Dalam KTI ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai rujukan dalam naskah dan tercantum pada daftar kepustakaan

Semarang, 21 Juli 2014

Yang membuat pernyataan,

Eka Kurniawan Perangin-Angin

**KATA PENGANTAR**

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, laporan hasil karya tulis ilmiah ini dapat selesai. Penulisan karya tulis ilmiah ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Dalam penulisan karya tulis ilmiah ini, kami banyak mendapatkan dukungan, bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, kami mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. Rektor Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar serta meningkatkan pengetahuan dan keahlian
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan keahlian.
3. DR. Dr. Lestariningsih, Sp.PD, K-GH, FINASIM selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing penulis dalam menyusun karya tulis ilmiah ini.
4. DR. Drs. Yuswo Supatmo, M.Kes selaku ketua penguji yang telah memberikan masukan untuk karya tulis ilmiah ini agar menjadi lebih baik.
5. DR. Dr. K. Heri Nugroho Hario Seno, Sp.PD, KEMD, FINASIM selaku penguji yang telah memberikan masukan untuk karya tulis ilmiah ini agar menjadi lebih baik.
6. DR. Dr. Muchlis Achsan Udji Sofro, Sp.PD, KPTI, FINASIM selaku ketua TIM HIV-AIDS RSUP Dr. Kariadi yang memberikan saran-saran yang berharga dan berkenan memberikan izin kepada peneliti.
7. Mbak Suwarti AMD , Mas Eko Purwanto, dan Bapak Darmono M S.kep Ners selaku staf klinik VCT RSUP Dr. Kariadi yang telah banyak membantu dengan penuh kesabaran menghubungkan peneliti dengan responden penelitian.
8. Keluarga yang selalu memberikan doa, semangat dan dukungan.

9. Para sahabat dan kelompok penelitian: M. Rifky Putra Agusti, Aulia Fariz Akbar P, Jacob Bunyamin, dan Alifa Nasyahta R yang selalu memberikan dukungan dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
10. Semua pihak yang telah memberikan bantuannya sehingga karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan dengan baik.

Penulis menyadari bahwa naskah karya tulis ilmiah ini tidaklah sempurna, untuk itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua. Akhir kata, semoga Tuhan Yang Maha Esa memberikan berkat dan rahmat yang berlimpah untuk kita semua.

Semarang, 21 Juli 2014

Penulis

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN PROPOSAL KTI .....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN .....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN .....	xiv
DAFTAR ISTILAH .....	xvi
ABSTRAK .....	xvii
<i>ABSTRACT</i> .....	xviii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Permasalahan penelitian.....	3
1.2 Permasalahan umum .....	3
1.2 Permasalahan khusus .....	3
1.3 Tujuan penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan umum .....	4
1.3.2 Tujuan khusus .....	4
1.4 Manfaat penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat menurut aspek keilmuan .....	4
1.4.2 Manfaat menurut aspek kemasyarakatan .....	5
1.5 Keaslian penelitian .....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. HIV-AIDS .....	7
2.1.1 Definisi HIV dan AIDS .....	7
2.1.2 Etiologi HIV-AIDS .....	7

2.1.3	Epidemiologi HIV-AIDS .....	9
2.1.4	Penularan HIV-AIDS .....	12
2.1.5	Siklus Hidup HIV-AIDS .....	13
2.1.6	Patogenesis HIV-AIDS .....	16
2.1.7	Klasifikasi stadium HIV-AIDS .....	18
2.2	<i>Tenovofir Disoproxil Fumarate</i> (TDF) .....	19
2.3	<i>Tenovofir induced nephropathy</i> .....	21
2.4	Faktor–faktor yang berpengaruh terhadap <i>tenovofir induced nephropathy</i> .....	24
2.4.1	Lama terapi .....	24
2.4.2	Jenis kelamin .....	24
2.4.3	Nadir CD4 .....	24
2.5	Fungsi ginjal.....	25
2.6	Uji fungsi ginjal .....	27
2.6.1	Ureum.....	27
2.6.2	Kreatinin.....	29
2.6.3	Rasio kadar ureum dan kreatinin darah.....	30
2.6.4	Bersihan kreatinin ( <i>Creatinine clearance</i> ).....	30
2.7	Faktor–faktor yang berpengaruh terhadap peningkatan kadar ureum- kreatinin dan penurunan nilai eGFR .....	33
2.7.1	Umur > 45 tahun .....	33
2.7.2	Indeks Massa Tubuh (IMT) < 18,5 .....	33
2.7.3	Riwayat peningkatan ureum dan kreatinin .....	34
2.7.4	<i>Diabetes mellitus</i> .....	34
2.7.5	Hipertensi .....	34
2.7.6	Obat-obatan nefrotoksik .....	35
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS.....		36
3.1	Kerangka teori.....	36
3.2	Kerangka konsep.....	38
3.3	Hipotesis.....	39

BAB IV METODE PENELITIAN .....	40
4.1 Ruang lingkup penelitian .....	40
4.2 Tempat dan waktu penelitian .....	40
4.3 Jenis dan rancangan penelitian.....	40
4.4 Populasi dan sampel.....	40
4.4.1 Populasi target.....	40
4.4.2 Populasi terjangkau .....	40
4.4.3 Sampel.....	41
4.4.3.1 Kriteria inklusi .....	41
4.4.3.2 Kriteria eksklusi .....	41
4.4.4 Cara sampling.....	41
4.4.5 Besar sampel .....	42
4.5 Variabel penelitian .....	42
4.5.1 Variabel bebas .....	42
4.5.2 Variabel terikat.....	42
4.5.3 Variabel perancu .....	43
4.6 Definisi operasional .....	43
4.7 Cara pengumpulan data.....	44
4.7.1 Bahan .....	44
4.7.2 Alat.....	44
4.7.3 Jenis data .....	44
4.7.4 Cara kerja .....	44
4.8 Alur penelitian.....	45
4.9 Analisis data .....	46
4.10 Etika penelitian.....	46
BAB V HASIL PENELITIAN .....	47
5.1 Analisa sampel .....	47
5.2 Analisa deskriptif .....	48
5.3 Analisa analitik.....	54

BAB VI PEMBAHASAN.....	59
6.1 Karakteristik jenis kelamin, lama terapi, dan nadir CD4 terhadap peningkatan kadar ureum dan penurunan nilai eGFR pasien HIV-AIDS yang mendapat terapi tenofovir .....	59
6.2 Analisa hubungan jenis kelamin, lama terapi, dan nadir CD4 terhadap peningkatan kadar ureum dan penurunan nilai eGFR pasien HIV-AIDS yang mendapat terapi tenofovir .....	61
6.2.1 Hubungan jenis kelamin dengan peningkatan kadar ureum dan penurunan nilai eGFR pasien HIV-AIDS yang mendapat terapi tenofovir.....	61
6.2.2 Hubungan lama terapi tenofovir dengan peningkatan kadar ureum dan penurunan nilai eGFR pasien HIV-AIDS yang mendapat terapi tenofovir.	63
6.2.3 Hubungan nadir CD4 dengan peningkatan kadar ureum dan penurunan nilai eGFR pasien HIV-AIDS yang mendapat terapi tenofovir.....	63
6.3 Keterbatasan penelitian .....	64
BAB VII SIMPULAN DAN SARAN .....	65
7.1 Simpulan .....	65
7.2 Saran.....	65
DAFTAR PUSTAKA .....	67
LAMPIRAN.....	76

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian penelitian .....	5
Tabel 2. Stadium Human Immunodeficiency Virus menurut World Health Organization.....	18
Tabel 3. Penelitian cross-sectional dengan mengukur nilai eGFR .....	21
Tabel 4. Faktor-faktor peningkatan kadar ureum darah.....	28
Tabel 5. Nilai normal kreatinin darah .....	29
Tabel 6. Nilai normal bersihan kreatinin .....	31
Tabel 7. Definisi operasional .....	43
Tabel 8. Uji normalitas data .....	55
Tabel 9. Analisa dengan uji t tidak berpasangan antara jenis kelamin dan ureum ... .....	55
Tabel 10. Analisa dengan uji Fisher antara jenis kelamin dan eGFR .....	55
Tabel 11. Analisa dengan uji one way ANOVA antara lama terapi dan ureum .....	56
Tabel 12. Analisa dengan penggabungan sel dan uji Fisher antara lama terapi dan eGFR.....	57
Tabel 13. Analisa dengan uji one way ANOVA antara nadir CD4 dan ureum .....	58
Tabel 14. Analisa dengan penggabungan sel dan uji Fisher antara nadir CD4 dan eGFR.....	58

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Morfologi virus HIV .....	9
Gambar 2. Statistik HIV-AIDS menurut regional.....	10
Gambar 3. Estimasi Penderita HIV-AIDS di dunia .....	10
Gambar 4. Jumlah kasus HIV-AIDS yang dilaporkan pertahun sampai dengan Juni 2013 .....	11
Gambar 5. Jumlah kasus baru HIV-AIDS dan kematian karena AIDS Provinsi Jawa Tengah tahun 2008-2012.....	12
Gambar 6. Persentase kasus baru AIDS menurut jenis kelamin Provinsi Jawa Tengah tahun 2012.....	12
Gambar 7. Siklus hidup HIV .....	16
Gambar 8. Patofisiologi <i>tenofovir induced nephropathy</i> .....	23
Gambar 9. Mekanisme pembentukan urin melalui proses filtrasi, reabsorpsi, dan sekresi.....	26
Gambar 10. Nilai normal GFR pada pria dan wanita.....	26
Gambar 11. Kerangka teori .....	37
Gambar 12. Kerangka konsep .....	38
Gambar 13. Alur penelitian .....	45
Gambar 14. Persentase berdasarkan nilai eGFR pada pasien HIV-AIDS yang menjadi subjek penelitian .....	48
Gambar 15. Persentase berdasarkan jenis kelamin pada pasien HIV-AIDS yang menjadi subjek penelitian .....	48
Gambar 16. Nilai rata-rata ureum berdasarkan jenis kelamin.....	49
Gambar 17. Distribusi jumlah sampel berdasarkan jenis kelamin dan nilai eGFR .....	50
Gambar 18. Persentase berdasarkan lama terapi pada pasien HIV-AIDS yang menjadi subjek penelitian .....	50

Gambar 19. Nilai rata-rata ureum berdasarkan lama terapi .....	51
Gambar 20. Distribusi jumlah sampel berdasarkan lama terapi dan nilai eGFR .....	52
Gambar 21. Persentase berdasarkan nadir CD4 pada pasien HIV- AIDS yang menjadi subjek penelitian .....	52
Gambar 22. Nilai rata-rata ureum berdasarkan nadir CD4 .....	53
Gambar 23. Distribusi jumlah sampel berdasarkan nadir CD4 dan nilai eGFR .....	54

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Informed consent</i> .....	76
Lampiran 2. Data sampel tenofovir .....	77
Lampiran 3. <i>Ethical clearance</i> .....	78
Lampiran 4. Surat permohonan ijin penelitian.....	79
Lampiran 5. Surat perijinan penelitian.....	80
Lampiran 6. Tabulasi data subjek penelitian .....	81
Lampiran 7. Dokumentasi penelitian .....	82
Lampiran 8. Hasil analisis SPSS .....	83
Lampiran 9. Identitas peneliti .....	94

## DAFTAR SINGKATAN

AIDS	: <i>Aquired Immune Deficiency Syndrome</i>
ARV	: <i>Antiretroviral</i>
CCR5	: <i>C-C Chemokine Receptor type 5</i>
CD4	: <i>Cluster Differentiation 4</i>
cDNA	: <i>complementary Deoxyribonucleic Acid</i>
CMV	: <i>Cytomegalovirus</i>
CXCR4	: <i>C-X-C Chemokine Receptor type 4</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
eGFR	: <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>
FDA	: <i>Food Drug Administration</i>
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>
gp41	: <i>glikoprotein 41</i>
gp120	: <i>glikoprotein 120</i>
GPF	: <i>Glomerolar Plasma Flow</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HPMP	: <i>hydroxy phosphonmethoxypropyl</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
KDIGO	: <i>Kidney Disease Improving Global Outcome</i>
K/DOQI	: <i>Kidney Disease Outcome Quality Initiative</i>
MAC	: <i>Mycobacterium Avium Complex</i>
MDRD	: <i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
mRNA	: <i>messenger Ribonucleic Acid</i>
MRP-2	: <i>Multidrug Resistance Protein 2</i>
MRP-4	: <i>Multidrug Resistance Protein 4</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NNRTI	: <i>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i>
NPN	: <i>Non-Protein Nitrogen</i>
NRTI	: <i>Nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i>

OAT1	: <i>Organic Acid Transporter 1</i>
OAT2	: <i>Organic Acid Transporter 2</i>
PCP	: <i>Pneumonia Pneumonitis Carinii</i>
Pernefri	: <i>Perkumpulan Nefrologi Indonesia</i>
PME	: <i>phosphonomethoxyethyl</i>
PMP	: <i>phosphonomethoxypropyl</i>
POLG	: <i>Polimerase Gama</i>
RBF	: <i>Renal Blood Flow</i>
rER	: <i>rough Endoplasmic Reticulum</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
TDF	: <i>Tenofovir Disoproxil Fumarate</i>
UNAIDS	: <i>Joint United Nations Programme on HIV and AIDS</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

## DAFTAR ISTILAH

AIDS	: Kumpulan gejala atau penyakit yang disebabkan oleh menurunnya kekebalan tubuh akibat infeksi virus HIV
CD 4	: Sel limfosit yang berfungsi untuk sistem kekebalan atau pertahanan tubuh
eGFR	: Perkiraan laju rata-rata penyaringan darah yang terjadi di glomerulus berdasarkan tingkat kreatinin dalam darah
HIV	: Virus RNA yang termasuk dalam golongan Retrovirus dan memiliki genus Lentivirus
Immunodefisiensi	: Kekebalan tubuh yang menurun
Kreatinin	: Produk sisa dari perombakan kreatin fosfat yang terjadi di otot dan di eksresikan oleh ginjal
Nadir CD4	: Jumlah CD4 terendah yang pernah dialami pasien HIV-AIDS
Ureum	: Hasil akhir metabolisme protein dan di eksresikan oleh ginjal

## ABSTRAK

**Latar belakang:** Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) adalah ARV yang sangat efektif untuk mengobati HIV dan infeksi virus hepatitis B. Namun demikian, terdapat sejumlah penelitian yang menunjukkan hubungan antara paparan tenofovir dan penurunan fungsi ginjal dengan mengukur serum kreatinin dan estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR). Penelitian ini dilakukan karena belum pernah ada penelitian sebelumnya mengenai faktor risiko tenofovir induced nephropathy pada pasien HIV-AIDS di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk Mengetahui faktor risiko tenofovir induced nephropathy pada pasien HIV-AIDS di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

**Metode:** Desain penelitian ini adalah *cross-sectional* dan melibatkan pasien HIV-AIDS yang mendapatkan terapi tenofovir di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Data mengenai kadar ureum, kreatinin dan nilai eGFR didapatkan melalui pemeriksaan laboratorium langsung dan di lengkapi dengan data rekam medis, setelah itu data dianalisis dengan uji bivariat menggunakan SPSS.

**Hasil:** Dari 22 pasien, ditemukan 13 (59,1%) pasien mempunyai nilai eGFR menurun ( $<90\text{ml}/\text{menit}/1,73\text{m}^2$ ). Hasil analisis uji statistik didapatkan jenis kelamin, lama terapi, dan nadir CD4 tidak memiliki hubungan terhadap kejadian penurunan nilai eGFR dengan nilai kemaknaan berturut-turut ( $p=1,000$ ), ( $p = 0,203$ ), dan ( $p = 0,674$ ) begitu pula dengan peningkatan kadar ureum dengan nilai ( $p=0,667$ ), ( $p = 0,066$ ), dan ( $p = 0,468$ ).

**Kesimpulan:** Jenis kelamin, lama terapi, dan nadir CD4 tidak berhubungan terhadap kejadian penurunan nilai eGFR dengan nilai kemaknaan ( $p=1,000$ ), ( $p = 0,203$ ), dan ( $p = 0,674$ ) dan peningkatan kadar ureum dengan nilai kemaknaan ( $p=0,667$ ), ( $p = 0,066$ ), dan ( $p = 0,468$ ).

**Kata kunci:** HIV- AIDS, tenofovir, eGFR, ureum, jenis kelamin, lama terapi, dan nadir CD4.

## ABSTRACT

**Background:** *Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) is a highly effective antiretroviral drugs to treat HIV and hepatitis B virus infection, however, there are a number of studies that show a relationship between exposure of tenofovir and kidney function decline by measuring serum creatinine and estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR). This study was conducted because there had not been previous studies about risk factors of tenofovir-induced nephropathy in patients with HIV-AIDS at RSUP Dr. Kariadi Semarang*

**Aim:** *This study aimed to know the risk factors of tenofovir-induced nephropathy in patients with HIV-AIDS at RSUP Dr. Kariadi Semarang.*

**Methods:** *This study design was cross-sectional and involved HIV-AIDS patients who received tenofovir therapy in RSUP Dr. Kariadi Semarang. The data about levels of urea, creatinine and eGFR values obtained through direct laboratory tests and equipped with medical records, after that the data were analyzed with bivariate test using SPSS.*

**Results:** *From 22 patients, it was found that 13 (59.1%) patients had decreased eGFR value ( $<90\text{ml}/\text{menit}/1.73\text{m}^2$ ). Statistical analysis test resulted that gender, duration of therapy, and CD4 nadir count had no relationship to the incidence of decreased eGFR value with a row of significance values ( $p = 1.000$ ), ( $p = 0.203$ ), and ( $p = 0.674$ ) as well as elevated levels of urea with significance value ( $p = 0.667$ ), ( $p = 0.066$ ), and ( $p = 0.468$ ).*

**Conclusion:** *Gender, duration of therapy, and CD4 nadir count were not related to the incidence of decreased eGFR value with the value of significance ( $p = 1.000$ ), ( $p = 0.203$ ), and ( $p = 0.674$ ) and increased levels of urea with the value ( $p = 0.667$ ), ( $p = 0.066$ ), and ( $p = 0.468$ ).*

**Keywords:** *HIV-AIDS, tenofovir, eGFR, urea, gender, duration of therapy, and CD4 nadir count.*