

PREVALENSI DAN KARAKTERISTIK GANGGUAN FUNGSI GINJAL PADA PASIEN HIV YANG MENGGUNAKAN TERAPI ARV BERBASIS TENOFOVIR DI RSUP SANGLAH DENPASAR

Hanina Mardhatillah¹, Ni Made Dewi Dian Sukmawati², Anak Agung Ayu Yuli Gayatri²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

²Bagian Penyakit Tropik dan Infeksi Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ RSUP Sanglah

Email: hanina.mardha@gmail.com

ABSTRAK

Tenofovir adalah bagian dari terapi ARV lini pertama pada pasien HIV dan diketahui bahwa penggunaan tenofovir menimbulkan gangguan fungsi ginjal. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui prevalensi dan karakteristik gangguan fungsi ginjal pada pasien HIV yang menggunakan terapi ARV berbasis tenofovir di RSUP Sanglah Denpasar. Penelitian ini bersifat deskriptif, dengan teknik potong lintang. Penelitian ini menggunakan data sekunder yaitu rekam medis pasien, dengan populasi terjangkau adalah pasien HIV yang menggunakan ARV berbasis tenofovir di Klinik VCT RSUP Sanglah Denpasar. Prevalensi gangguan fungsi ginjal adalah 61,7%, yang dijumpai lebih banyak pada laki-laki (54%) dan memiliki rerata usia $42,06 \pm 9,13$ tahun. Sebagian besar pasien berasal dari Bali (92%), pegawai swasta (50%), SMA (20%) dan pasien sudah menikah (74%). Durasi terapi paling banyak terdapat pada kelompok 12-36 bulan (64%) dan rerata *baseline* CD4 adalah $132,9 \pm 115$ sel/ μ L. Selisih penurunan GFR terbagi menjadi tiga kelompok durasi terapi, memiliki rentang yang paling sempit pada kelompok durasi terapi lebih dari 36 bulan dan sebanyak 33 pasien mengalami penurunan terhadap fungsi ginjal dengan tren yang meningkat seiring peningkatan durasi terapi.

Kata Kunci: HIV, *human immunodeficiency virus*, terapi antiretroviral, ARV, tenofovir, TDF, laju filtrasi glomerulus, GFR, gangguan fungsi ginjal, penurunan fungsi ginjal

ABSTRACT

Tenofovir is a part of antiretroviral therapy act as first line therapy that can induced renal impairment. The aim of this study is to know the prevalence and characteristic of renal impairment in HIV patient that used tenofovir as antiretroviral therapy in RSUP Sanglah Denpasar. This study conduct descriptive cross sectional method. The data were collected from patient's medical record and the accessible population are HIV patients that used tenofovir as antiretroviral therapy in VCT clinic RSUP Sanglah Denpasar. The prevalence of renal impairment is 61.7%. The prevalence is higher in male (54%) and the average age is 42.06 ± 9.13 years. Most of the patients are from Bali (92%), private employees (50%), highschool student (20%) and already married (74%). The duration of therapy have highest value in group of 12-36 months (64%) and the average CD4 baseline is 132.9 ± 115 sel/ μ L. The difference in reduction of renal function divide into three groups, have the narrowest range in >36 months group of therapy. There are 33 patients have declined in renal function with the trend is increase along with the increase of duration of tenofovir used.

Keywords: HIV, *human immunodeficiency virus*, antiretroviral therapy, ARV, tenofovir, glomerular filtration rate, GFR, renal impairment, decline renal function

PENDAHULUAN

Prevalensi penderita *human immunodeficiency virus* (HIV) memang semakin menurun dengan diterapkannya *highly active antiretroviral therapy* (HAART) secara luas dalam pengobatan HIV, namun demikian kasus terkait dengan keracunan ginjal yang diakibatkan oleh penggunaan obat semakin meningkat. Pemakaian jangka panjang tenofovir mendorong terjadinya gangguan fungsi ginjal, dimana hal tersebut selanjutnya dapat mengakibatkan mortalitas.

Kematian pada penderita HIV dan AIDS banyak disebabkan oleh terjadinya infeksi liver, penyakit atherosclerosis dan kardiovaskular serta penyakit ginjal. Penyakit ginjal pada penderita HIV tersebut disebabkan oleh faktor risiko seperti ras, usia tua, rendahnya jumlah *baseline* sel CD4 dan juga efek samping penggunaan obat antiretroviral (ARV), disamping itu terdapat faktor lainnya meliputi: hipertensi, diabetes melitus dan koinfeksi dengan hepatitis C.¹

Berdasarkan kondisi tersebut, penting untuk mendeteksi lebih dini gangguan fungsi ginjal pada individu pengidap HIV terutama yang menggunakan tenofovir disoproxil fumarate (TDF) sebagai pengobatan ARV. Kajian terhadap penyakit ginjal pada pasien dengan HIV menjadi semakin penting karena penyakit ini merupakan penyebab kematian keempat setelah sepsis, pneumonia dan penyakit hati.¹

Berdasarkan beberapa hasil penelitian, penyakit ginjal pada pasien terinfeksi HIV salah satu diantaranya disebabkan oleh terapi tenofovir.² Tenofovir merupakan terapi utama pengobatan infeksi HIV yang digunakan kurang lebih separuh dari seluruh terapi antiretroviral.³

Penelitian yang telah dilakukan menunjukkan abnormalitas pada ginjal terutama pada bagian tubulus proksimal, akibat penggunaan tenofovir. Seperti variasi mitokondria yang bengkak, rusaknya krista, dan akumulasi amorphous pada matriks mitokondria.⁴ Lebih jauh kami berharap laporan ini dapat menjelaskan efek terapi tenofovir pada pasien terinfeksi HIV berkaitan dengan nefrotoksisitas.

BAHAN DAN METODE

Rancangan penelitian ini bersifat deskriptif dengan pendekatan penelitian observasional yaitu potong lintang, dimana pengukuran dilakukan satu kali saja dalam satu waktu, tanpa diikuti *follow up*. Rancangan penelitian ini bertujuan untuk mendeskripsikan data sebagaimana adanya, yaitu menggambarkan gangguan fungsi ginjal pada pasien HIV yang menggunakan terapi ARV berbasis tenofovir di RSUP Sanglah Denpasar. Hasil yang

diperoleh selanjutnya digambarkan berdasarkan tujuan penelitian yang akan dicapai. Penelitian dilaksanakan di Klinik VCT bagian Infeksi dan Penyakit Tropis RSUP Sanglah Denpasar dengan kurun waktu enam bulan, mulai Maret 2018 hingga Agustus 2018. Alur penelitian dimulai dari perancangan tema, penyusunan proposal penelitian, pengumpulan data, pengolahan data, analisis serta penyusunan laporan hasil penelitian.

Populasi target pada penelitian ini adalah pasien HIV yang menggunakan ARV berbasis tenofovir di RSUP Sanglah Denpasar dan populasi terjangkanya adalah populasi target yang tercatat rekam medisnya secara lengkap di SMF Interna bagian Infeksi dan Penyakit Tropis Klinik VCT RSUP Sanglah Denpasar. Sampel diambil dari sebagian populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi berupa: pasien HIV yang menggunakan ARV berbasis tenofovir setiakannya selama dua minggu dan berjenis kelamin laki-laki maupun perempuan. Sedangkan kriteria eksklusi adalah data rekam medik yang tidak lengkap. Cara pengambilan sampel adalah dengan *consecutive sampling* dengan menggunakan data sekunder berupa rekam medis.

Gangguan fungsi ginjal didefinisikan terjadinya penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) setelah pemakaian tenofovir. Sedangkan penurunan fungsi ginjal didefinisikan sebagai penurunan lebih dari 10 mL/min/1,73 m². Penurunan laju filtrasi glomerulus tersebut dihitung berdasarkan serum kreatinin dan juga umur pasien dan dilakukan perhitungan dengan rumus *chronic kidney disease epidemiology collaboration* atau CKD-EPI. Perhitungan dilakukan menggunakan kalkulator yang dikeluarkan oleh organisasi *National Kidney Foundation* Amerika. Analisis data menggunakan analisis univariat untuk menghitung frekuensi dan prevalensi. Frekuensi digunakan untuk menggambarkan karakteristik gangguan fungsi ginjal serta penurunan fungsi ginjal yang meliputi jenis kelamin, usia, asal, pekerjaan, pendidikan, status perkawinan, durasi penggunaan ARV, CD4 awal dan nilai laju filtrasi glomerulus. Sedangkan prevalensi digunakan untuk menggambarkan persentase pasien yang mengalami gangguan dan penurunan fungsi ginjal.

Data numerik dianalisa sebagaimana mestinya dan disajikan dengan tendensi rerata \pm simpang baku untuk data yang berdistribusi normal dan dalam bentuk median untuk data yang memiliki distribusi tidak normal, angka absolut, prevalensi dan proporsi. Analisa data numerik lainnya yaitu dengan melakukan

pengategorian berdasarkan acuan dari penelitian sebelumnya.

Data disajikan dalam bentuk tabel dan juga gambar. Terdapat dua tabel, tabel pertama menggambarkan karakteristik mengalami gangguan fungsi ginjal sedangkan tabel kedua menggambarkan karakteristik penurunan fungsi ginjal. Gambar pada penelitian ini berjumlah tiga gambar. Gambar pertama menunjukkan proporsi dari pasien yang mengalami gangguan fungsi ginjal, gambar kedua menunjukkan distribusi selisih penurunan fungsi ginjal berdasarkan durasi terapi, dan gambar ketiga menunjukkan tren penurunan fungsi ginjal berdasarkan durasi terapi.

HASIL

Berdasarkan data pasien rawat jalan di Klinik VCT RSUP Sanglah periode Januari 2017 hingga Desember 2017, didapatkan 81 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi. Lima puluh pasien diantaranya, mengalami gangguan fungsi ginjal yang didefinisikan dengan penurunan laju filtrasi glomerulus (61,7%) sedangkan 31 pasien yang lainnya tidak mengalami perubahan (Gambar 1).

Didapatkan karakteristik berupa: jenis kelamin laki-laki memiliki prevalensi yang lebih banyak dengan jumlah 27 orang (54%). Pasien yang mengalami gangguan fungsi ginjal, berupa penurunan laju filtrasi glomerulus berada pada rentang usia diatas 35 tahun, dengan frekuensi kasus terbanyak berada pada kelompok umur lebih dari 45 tahun (36%). Rerata umur pasien HIV yang menggunakan tenofovir dan mengalami gangguan fungsi ginjal di RSUP Sanglah adalah 42,06 (\pm SB 9,133) tahun dan nilai mediannya 40,5 tahun. Durasi pengobatan tenofovir pada pasien HIV yang mengalami gangguan fungsi ginjal terkait penggunaan tenofovir pada RSUP Sanglah terbanyak pada kelompok durasi pengobatan 12-36 bulan (64%) dan memiliki nilai rerata 21,58 (\pm SB 13,765) bulan dan median 21,5 bulan. Nilai rerata *baseline* CD4 pasien adalah 132,9 (\pm SB 115,033) sel/ μ L. Fungsi ginjal dari 50 pasien yang mengalami penurunan, digambarkan dengan rerata laju filtrasi glomerulus adalah 85,5 \pm 25,19 mL/min/1,73m² dan mediannya adalah 85,5 mL/min/1,73m². Fungsi ginjal digambarkan juga dalam bentuk serum kreatinin, yang memiliki nilai rerata yaitu 1,02 \pm 0,44 mg/dL dan nilai median 0,94 mg/dL. Sejumlah 46 pasien (92%) berasal dari Pulau Bali. Pegawai swasta merupakan jenis pekerjaan terbanyak yang ditemukan pada data pasien dengan jumlah 25 pasien (50%) dan sebagian besar pasien, 37 orang (74%) sudah menikah.

Masing-masing karakteristik dari pasien HIV yang mengalami gangguan fungsi ginjal terkait

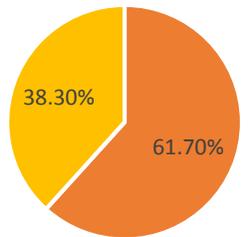
penggunaan tenofovir yang telah disebutkan pada paragraf diatas dapat dilihat pada Tabel 1. berikut ini.

Tabel 1. Karakteristik Gangguan Fungsi Ginjal pada Pasien HIV yang Menggunakan Terapi ARV Berbasis Tenofovir di RSUP Sanglah Denpasar

Variabel	N (%)*
Jenis Kelamin	
Laki-laki	54
Perempuan	46
Usia	
21-25	2
26-30	10
31-35	8
36-40	30
41-45	14
>45	36
Usia	42,06 \pm 9,13*
	40,5**
Asal	
Bali	92
Jawa	6
Sumatera	2
Pekerjaan	
Swasta	50
Wiraswasta	14
Petani	2
Buruh	2
IRT	10
Lain-lain	22
Pendidikan	
SD	8
SMP	4
SMA	20
Lain-lain	68
Status	
Menikah	74
Tdk Menikah	26
Durasi Penggunaan ARV (bulan)	21,58 \pm 13,765*
	21,5**
Durasi Penggunaan ARV	
<12 bulan	22
12-36 bulan	64
>36 bulan	14
<i>Baseline</i> CD4 (sel/ μ L)	132,9 \pm 115*
	1,02**
<i>Baseline</i> CD4 (%)	
<100 sel/ μ L	48
100-200 sel/ μ L	36
>200 sel/ μ L	16

Serum Kreatinin (mg/dL)	$1,02 \pm 0,44^*$ $0,94^{**}$
Laju filtrasi glomerulus (mL/min/1,73m ²)	$85,5 \pm 25,19^*$ $85,5^{**}$

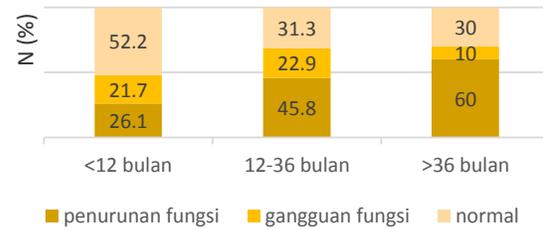
*rerata \pm SB ; **median



■ Gangguan Fungsi Ginjal

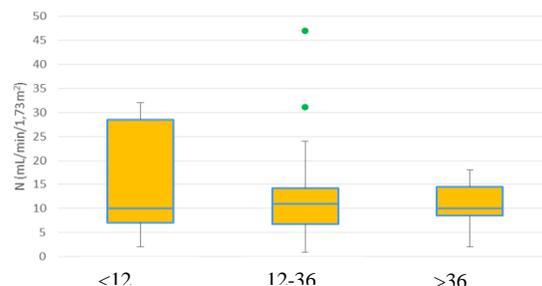
Gambar 1. Proporsi Gangguan Fungsi Ginjal pada Pasien HIV yang Menggunakan Terapi ARV Berbasis Tenofovir di RSUP Sanglah Denpasar

Pada Gambar 2. berikut dapat terlihat nilai berupa median, rentang, nilai maksimum serta nilai minimum. Penurunan fungsi ginjal yang diukur berdasarkan penurunan laju filtrasi glomerulus, memiliki selisih (Δ) dengan nilai median adalah 10 mL/min/1,73m² pada kelompok durasi pemakaian tenofovir kurang dari 12 bulan dan lebih dari 36 bulan, sedangkan pada kelompok 12-36 bulan memiliki selisih dengan median 11 mL/min/1,73m². Rerata penurunan laju filtrasi glomerulus total adalah sebesar $13,2 \pm 9,6$ mL/min/1,73m². Pasien yang berada pada kelompok durasi terapi kurang dari 12 bulan memiliki rerata penurunan fungsi ginjal adalah $16,27 \pm 11,9$ mL/min/1,73m², kelompok dengan durasi 12-36 bulan memiliki rerata penurunan fungsi ginjal adalah $12,6 \pm 9,5$ mL/min/1,73m², sedangkan pada kelompok durasi lebih dari 36 bulan adalah $10,85 \pm 5,56$ mL/min/1,73m².



Gambar 2. Distribusi Selisih Penurunan Fungsi Ginjal pada Pasien HIV yang Menggunakan Terapi ARV Berbasis Tenofovir di RSUP Sanglah Denpasar

Penurunan fungsi ginjal diidentifikasi sebagai penurunan GFR hingga 10 mL/min/1,73m². Berdasarkan hasil penelitian, pasien HIV yang menggunakan tenofovir, sebanyak 50 dari 81 pasien mengalami gangguan fungsi ginjal. Namun 17 pasien dari jumlah tersebut belum mengalami penurunan, sedangkan 33 pasien sudah mengalami penurunan pada fungsi ginjal. Berdasarkan durasi penggunaan tenofovir sebagai ARV yang terbagi menjadi tiga kelompok, dapat dilihat bahwa dari kelompok durasi 12-36 bulan dan lebih dari 36 bulan didapatkan proporsi penurunan fungsi ginjal merupakan yang paling banyak dibandingkan dengan tidak mengalami penurunan dan normal dengan jumlah masing-masing adalah 21 dan 6 pasien. Sedangkan pada kelompok durasi terapi kurang dari 12 bulan, didapatkan bahwa proporsi dengan fungsi ginjal yang normal merupakan proporsi tertinggi, yaitu dengan 12 pasien. Tren penurunan fungsi ginjal terlihat semakin meningkat seiring bertambahnya durasi penggunaan tenofovir, yaitu terlihat persentase tertinggi berada pada durasi penggunaan tenofovir lebih dari 36 bulan. Gambar 3.



Gambar 3. Tren Penurunan Fungsi Ginjal Berdasarkan Durasi Terapi Pasien HIV yang Menggunakan Terapi ARV Berbasis Tenofovir di RSUP Sanglah Denpasar

Data hasil analisis 33 pasien yang mengalami penurunan ≥ 10 mL/min/1,73m² menunjukkan bahwa sebagian besar terjadi pada laki-laki dengan jumlah 17 orang. Rerata usia pasien tersebut adalah 42,06 (\pm SB 10,195), dengan nilai usia minimum dan maksimum masing-masing adalah 23 tahun dan 63 tahun. Kelompok usia lebih dari 45 tahun memiliki jumlah paling banyak, yaitu 12 pasien. Penurunan fungsi ginjal terjadi dengan rerata durasi adalah 23,24 (\pm SB 14,173) bulan setelah pemakaian tenofovir, dengan durasi minimum adalah satu bulan dan durasi maksimum adalah 50 bulan. Kelompok durasi yang terbanyak pada pasien yang mengalami penurunan fungsi ginjal adalah pada kelompok 12-24 bulan dengan 13 pasien, kemudian disusul oleh kelompok durasi 24-36 bulan dengan 8 pasien dan kelompok kurang dari 12 bulan dan lebih dari 36 bulan dengan jumlah masing-masing 6 pasien. Nilai rerata GFR pada 33 pasien tersebut adalah 86,18 (\pm SB 23,177), dengan nilai minimum dan maksimum GFR adalah 43 dan 160 mL/min/1,73m². Nilai CD4 awal pada pasien yang mengalami penurunan fungsi ginjal memiliki nilai rerata 139,97 (\pm SB 113,45) sel/ μ L, dengan prevalensi nilai *baseline* CD4 <100 sel/ μ L memiliki prevalensi terbanyak yaitu 15 pasien. Karakteristik pasien yang mengalami penurunan fungsi ginjal dapat dilihat pada Tabel 2 berikut.

Tabel 2. Karakteristik Pasien yang Mengalami Penurunan Fungsi Ginjal pada Pasien HIV yang Menggunakan Terapi ARV Berbasis Tenofovir

Variabel	N (%)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	51,5
Perempuan	48,5
Usia	
21-25	3
26-30	12,1
31-35	9,1
36-40	24,2
41-45	15,2
>45	36,4
Durasi	
<12 bulan	18,2
12-36 bulan	63,6
>36 bulan	18,2
eGFR (mL/min/1,73m ²)	86,18 \pm 23,177* 87**
<i>Baseline</i> CD4 (sel/ μ L)	139,97 \pm 113,45*

	104**
<i>Baseline</i> CD4 (%)	
<100 sel/ μ L	45,5
100-200 sel/ μ L	33,3
>200 sel/ μ L	21,2

*rerata \pm SB; **median

PEMBAHASAN

Menurut Monteagudo, dkk⁵, 99% pasien HIV-AIDS pernah mendapat terapi antiretroviral. Tenofovir dimanfaatkan sebagai salah satu komponen dari antiretroviral tersebut, dan merupakan terapi utama pengobatan HIV, dimana hampir 50% dari seluruh antiretroviral menggunakan tenofovir.³ Pengobatan antiretroviral, khususnya tenofovir ini mereduksi morbiditas dan mortalitas dari HIV, namun, tenofovir juga memiliki efek samping berupa toksisitas pada ginjal yang menyebabkan disfungsi ginjal.⁵

Penelitian oleh Curm-Cianflone, dkk⁶, menyebutkan bahwa bahwa sebanyak 50% dari pasien yang menggunakan tenofovir sebagai terapi ARV mengalami penurunan terhadap laju filtrasi glomerulusnya. Penelitian Huang, dkk⁷, pada pasien di taiwan, tidak menjelaskan prevalensi gangguan fungsi ginjal terhadap penggunaan tenofovir, namun didapatkan hasil penelitian yang menunjukkan bahwa penurunan laju filtrasi glomerulus tiap tahunnya lebih besar terjadi pada pasien yang menggunakan ARV berbasis tenofovir. Penggunaan tenofovir meningkatkan risiko *rapid decline* fungsi ginjal hingga 11% dan risiko CKD 33%.² Insiden kumulatif pada penelitian Ojeh, dkk⁸, menunjukkan bahwa 4,6% dalam kelompok yang terekspos tenofovir mengalami gangguan fungsi ginjal, jumlah tersebut lebih besar dibandingkan kelompok yang tidak terekspos tenofovir yaitu 2,3%. Pemeriksaan terhadap fungsi ginjal dilakukan dengan menghitung laju filtrasi glomerulus atau GFR. Estimasi GFR dihitung menggunakan formula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI).⁹ Derajat keparahan gangguan fungsi ginjal di bagi menjadi empat *stage* menurut kriteria dari *Kidney International Supply*, yaitu *stage* 1 dengan nilai eGFR >90 mL/min/1,73m², *stage* 2 dengan eGFR 60-89 mL/min/1,73m², *stage* 3a dengan eGFR 45-59 mL/min/1,73m², *stage* 3b dengan eGFR 30-44 mL/min/1,73m², *stage* 4 memiliki eGFR 15-29 mL/min/1,73m² dan *stage* 5 <15 mL/min/1,73m².¹⁰ Pada penelitian ini didapatkan prevalensi gangguan fungsi ginjal pada pasien HIV yang mendapat tenofovir lebih tinggi (61,7%) dibandingkan dengan yang tidak mengalami gangguan (38,3%), jika dilihat dari penelitian-penelitian yang disebutkan diatas,

hasil tersebut sesuai dengan hasil dari penelitian sebelumnya.

Pada hasil penelitian ini di dapatkan bahwa prevalensi gangguan fungsi ginjal terkait penggunaan tenofovir pada pasien HIV, paling banyak pada kelompok usia diatas 45 tahun begitu pula pada pasien yang menglaami penurunan fungsi ginjal. Hal tersebut didukung oleh Da Silva, dkk¹¹, yang dalam penelitiannya menyebutkan bahwa umur diatas 50 tahun memiliki hubungan signifikan secara statistik dalam penurunan klirens kreatinin, sehingga akan mengakibatkan menurunnya fungsi ginjal. Perubahan GFR menjadi <math>< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2</math> memiliki beberapa faktor risiko, termasuk umur, dimana terjadi peningkatan risiko hingga dua kali setiap kenaikan umur sebanyak 10 tahun.¹² Kamkuemah, dkk¹, juga menyebutkan hal serupa yaitu, setiap kenaikan 10 tahun usia, maka GFR akan berkurang 14,4 mL/min/1,73m². Pada analisis univariat peningkatan umur mempengaruhi gangguan fungsi ginjal pada pasien HIV yang menggunakan tenofovir secara signifikan, sedangkan dengan regresi logistik multivariat umur secara independen mempengaruhi gangguan fungsi ginjal, sehingga semakin bertambahnya usia, semakin bertambah pula gangguan fungsi ginjal.¹³

Dalam penelitiannya, Da Silva, dkk¹¹, menyebutkan bahwa tidak ditemukannya sumber yang dapat mendukung bahwa jenis kelamin merupakan faktor risiko dari gangguan fungsi ginjal terkait penggunaan tenofovir pada pasien HIV. Namun hasil penelitian itu sendiri, berdasarkan pengukuran GFR yang dilakukan setiap 6, 12, 24, dan 36 bulan, mendapatkan bahwa jenis kelamin laki-laki memiliki prevalensi paling besar di banding perempuan, dengan nilai secara berurutan adalah 61,5%, 62,3%, 62,6%, dan 63,5%. Sehingga pada penelitian tersebut menyatakan bahwa jenis kelamin laki-laki menjadi salah satu faktor yang mempengaruhi gangguan GFR yang bermakna secara statistik. Selain itu ditemukannya peningkatan estimasi GFR pada perempuan, serta perempuan cenderung memiliki laju peningkatan GFR lebih cepat.¹ Hasil dari penelitian tersebut mendukung hasil dari penelitian ini, dimana jumlah pasien yang mengalami gangguan GFR sebagian besar adalah laki-laki (54%), begitu pula dengan jenis kelamin pada 33 pasien yang mengalami penurunan fungsi ginjal, laki-laki juga memiliki prevalensi terbesar dengan 17 pasien (51,5%).

Berdasarkan *HIV Epidemiology Research Study*, 14% pasien menderita gangguan fungsi ginjal setelah 21 bulan masa observasi.¹³ Penelitian lain menyebutkan waktu median kemunculan nefrotoksitas akibat penggunaan tenofovir adalah sekitar 154 hari dan waktu terlama adalah sekitar 935 hari (2,5 tahun),

terdapat pula kasus yang jarang terjadi, yaitu gangguan ginjal baru muncul setelah 6 tahun penggunaan tenofovir.¹⁴ Analisis Kaplan-Meier, untuk menentukan waktu antara inisiasi penggunaan tenofovir hingga munculnya gangguan fungsi ginjal, menunjukkan waktu median adalah 28 bulan dengan menggunakan kriteria GFR dan 31 bulan dengan kriteria CCrCl.¹⁵ Pada penelitian ini didapatkan prevalensi dari gangguan fungsi ginjal terkait penggunaan tenofovir pada pasien HIV paling banyak pada kelompok durasi 12-36 bulan (64%), diikuti dengan durasi kurang dari 12 bulan (22%), dan lebih dari 36 bulan (14%).

Pada Gambar 2, didapatkan bahwa median penurunan fungsi ginjal tidak jauh berbeda disetiap kelompok durasi penggunaan tenofovir, yaitu 10 mL/min/1,73m² dan rerata penurunan laju filtrasi glomerulus yang didapatkan secara keseluruhan adalah 13,2 ± 9,6 mL/min/1,73m². Tourret, dkk¹⁶, menyebutkan bahwa pada penelitiannya ditemukan hilangnya fungsi ginjal sebanyak 4 mL/min/1,73m² setiap tahunnya pada pasien yang menggunakan tenofovir. Penelitian yang dilakukan oleh Fernandez, dkk¹⁷, menyebutkan hasil serupa yaitu, terjadinya penurunan laju filtrasi glomerulus hingga 7-10 mL/min/1,73m² dalam satu tahun. Namun berdasarkan rentang nilai yang tergambarakan dalam *boxplot* tersebut terlihat bahwa rentang paling sempit ditunjukkan pada kelompok durasi terapi lebih dari 36 bulan, sedangkan dua kelompok durasi lainnya memiliki rentang yang cukup lebar. Hal ini mungkin berkaitan dengan faktor yang terkait dari penurunan fungsi ginjal tersebut selain penggunaan tenofovir. Pada kelompok kurang dari 12 bulan masih banyak dipengaruhi oleh faktor diluar dari penggunaan tenofovir karena rentang nilainya yang lebar, sedangkan pada kelompok durasi terapis lebih dari 36 bulan terlihat rentang nilai yang sempit, yang mungkin menunjukkan bahwa penurunan fungsi ginjal tersebut murni didapatkan dari efek penggunaan tenofovir. Hal tersebut membutuhkan penelitian lebih lanjut.

Dari studi di Jepang mengatakan bahwa ditemukannya kasus penurunan fungsi ginjal secara kronis yang tidak biasa, sebanyak 10,5 kasus per 100 pasien.¹⁷ Penelitian tersebut juga mengatakan bahwa pasien HIV yang menggunakan tenofovir meningkatkan risiko CKD hingga dua kali lipat dan 6 dari 11 penelitian menunjukkan penurunan fungsi ginjal dengan rerata durasi penggunaan tenofovir adalah 48 minggu dan juga menyebutkan bahwa pasien dengan perubahan GFR dari 100 mL/min/1,73m² menjadi 90 mL/min/1,73m², sebelum dan sesudah pengobatan tenofovir, termasuk dalam pasien dengan kehilangan fungsi ginjal yang signifikan, namun tidak termasuk dalam CKD. Pada penelitian lain oleh Huang, dkk⁷, juga menyebutkan

bahwa penurunan fungsi ginjal yang signifikan terjadi pada pasien HIV yang mendapat tenofovir yaitu terjadi pada 146 pasien dari 393 pasien yang mendapat terapi tenofovir (37%), sedangkan pasien yang tidak mendapat tenofovir memiliki GFR yang stabil. Pada studi tersebut juga menunjukkan bahwa terjadinya peningkatan penurunan GFR seiring dengan bertambahnya durasi terapi. Chaisiri, dkk¹⁸, menyebutkan prevalensi penurunan fungsi ginjal pada pasien yang menggunakan tenofovir adalah 78 pasien dari total 405 pasien (20%) dan median durasi terapi adalah 16 bulan. Studi Calza, dkk¹⁹, yang melibatkan 324 pasien yang menggunakan terapi ARV dengan durasi penggunaan tenofovir selama 24 bulan menunjukkan penurunan yang lebih besar pada GFR. Penelitian ini juga mendapatkan hasil serupa dengan keempat penelitian tersebut yaitu, jumlah pasien yang mengalami penurunan fungsi ginjal adalah sebesar 40,7% (33 pasien) dan paling banyak terdapat pada kelompok durasi terapi 12-36 bulan, yaitu dengan 22 pasien. Berdasarkan Gambar 3, dapat dilihat juga tren penurunan fungsi ginjal. Terjadi peningkatan penurunan fungsi ginjal seiring dengan meningkatnya durasi penggunaan tenofovir dan persentase penurunan fungsi ginjal pada kelompok durasi 12-36 bulan dan lebih dari 36 bulan, didapatkan lebih besar jika dibandingkan fungsi ginjal normal dan gangguan fungsi ginjal saja

SIMPULAN

Prevalensi gangguan fungsi ginjal yang didapat adalah sebesar 61,7% dan prevalensi penurunan fungsi ginjal adalah 40,7%. Karakteristik gangguan fungsi ginjal terdiri dari usia, jenis kelamin, asal, status perkawinan, pekerjaan, pendidikan, *baseline* CD4, dan durasi penggunaan tenofovir. terdapat rentang yang cukup lebar pada penurunan fungsi ginjal kelompok durasi kurang dari 12 bulan dan juga terdapat dua nilai ekstrem yang terlihat pada kelompok durasi 12-36 bulan, sedangkan rentang penurunan fungsi ginjal pada kelompok lebih dari 36 bulan lebih sempit dibandingkan kelompok yang lain. Penurunan fungsi ginjal semakin meningkat seiring dengan meningkatnya durasi penggunaan tenofovir dan memiliki persentase yang lebih besar pada kelompok 12-36 bulan dan lebih dari 36 bulan jika dibandingkan dengan fungsi ginjal normal dan gangguan fungsi ginjal saja.

SARAN

Perlu dilakukannya penelitian lebih lanjut untuk mengetahui karakteristik apa saja yang benar-benar dapat menjadi faktor risiko yang mempengaruhi penurunan fungsi ginjal dan juga untuk mengetahui

bahwa durasi terapi tenofovir lebih dari 36 bulan memiliki pengaruh terhadap penurunan fungsi ginjal murni tanpa pengaruh faktor lain. Penelitian lanjutan dengan meningkatkan jumlah sampel juga perlu dilakukan untuk melihat grafik peningkatan penurunan fungsi ginjal disetiap kurun waktu penggunaan tenofovir.

Pencatatan data pasien HIV yang kurang baik, sehingga banyak data pasien yang tidak tersedia saat pencarian. Diperlukan penanganan lebih lanjut mengenai manajemen penataan dan penyimpanan data rekam medis pasien. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai permasalahan yang muncul pada penelitian ini, yaitu kurangnya sumber yang mendukung mengenai prevalensi gangguan fungsi ginjal yang terjadi lebih banyak pada laki-laki dibandingkan perempuan

DAFTAR PUSTAKA

1. Kamkuemah M, Kaplan R, Bekker LG, Little F, Myer L. Renal Impairment in HIV-infected Patients Initiating *Tenofovir*-Containing Antiretroviral Therapy Regimens in Primary Healthcare Setting in South Africa. *Tropical Medicine and International Health*; 2015; 20(4): 518-526
2. Scherzer R, Estrella M, Li Y, Deeks SG, Grunfeld C, Shlipak MG. Association of *Tenofovir* Exposure with Kidney Disease Risk in HIV Infection. *National Institute of Health*; 2012; 26(7): 867-875
3. Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJM. *Tenofovir* alafenamide: A Novel Prodrug of *Tenofovir* for The Treatment of Human Immunodeficiency Virus. *Antiviral Research*; 2016; 125: 63-70
4. Abraham P, Ramamoorthy H, Isaac B. Depletion of the cellular antioxidant system contributes to *tenofovir* disoproxil fumarate – induced mitochondrial damage and increased oxido-nitrosative stress in the kidney. *Journal Biomed Science*; 2013; 20(1): 61
5. Monteagudo CMO, Chang MH, Fung HB, Brau N. Renal Toxicity of Long-Term Therapy with *Tenofovir* in HIV-Infected Patients. *Journal of Pharmacy Practice*; 2012; 25(5): 552-559
6. Crum-Cianflone N, Ganesan A, Mora NT, Riddle M, Medina S, Barahona I, Brodine S. Prevalence and Factors Associated with Renal Dysfunction Among HIV-Infected Patients. *Clinical Investigation Department, Naval Medical Center, San Diego*; 2010; 24(6): 353-360

7. Huang YS, Chan CK, Tsai MS, Lee KY, Lin SW, Chang SY, Hung CC, Chang SC. Kidney Dysfunction Associated with Tenofovir Exposure in Human Immunodeficiency Virus-1-Infected Taiwanese Patients. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*; 2015; 50: 595-603
8. Ojeh BV, Abah IO, Ugoagwu P, Agaba PA, Agbaji OO, Gyang SS. Incidence and predictors of tenofovir disoproxil fumarate-induced renal impairment in HIV infected Nigerian patients. *GERMS*; 2018; 8(2): 67-76
9. Veronese FV, Gomes EC, Chanan J, Carraro MA, Camargo EG, Soares AA, Thome FS, Silveiro SP. Performance of CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate as compared to MDRD equation in South Brazilian individuals in each stage of renal function. *Clin Chem Lab Med*; 2014; 52:1747-1754
10. KDIGO consortium. Chapter 1: Definition and Classification of CKD. *Kidney International Supply*; 2013; 3(1):19-62
11. Da Silva PNLF, Basetti BR, Fraga IHV, Santos CRO, Ximenes PD, Miranda AE. Nephrotoxicity during *Tenofovir* Treatment: A Three-Year Follow-Up Study in Brazilian Reference Clinic. *The Brazilian Journal of Infectious Disease*; 2016; 20(1): 14-18
12. Pujari SN, Smith C, Makane A, Youle M, Johnson M, Bele V, Joshi K, Dabhade D, Bhagani S. Higher Risk of Renal Impairment Associated with Tenofovir Use Amongst People Living with HIV in India: A comparative cohort analysis between Western India and United Kingdom. *BMC Infectious Disease*; 2014; 14: 173
13. Mallipattu SK, Salem F, Wyatt CM. The Changing Epidemiology of HIV-Related Chronic Kidney Disease in The Era of Antiretroviral Therapy. *International Society of Nephrology*; 2014; 86: 25-29
14. Patel KK, Patel AK, Ranjan RR, Patel AR, Patel JK. Tenofovir-associated renal dysfunction in clinical practice: An observational cohort from western India. *Indian J Sex Transmission Disease*; 2010; 31(30): 4
15. Kiertiburanakul S, Chaisiri K, Kasetratar N, Visuttimak P, Bowonwatanuwong C. Monitoring of Renal Function among HIV-Infected Patients Receiving *Tenofovir* in a Resource-Limited Setting. *Journal of The International Association of Physicians in AIDS Care*; 2011; 10(5): 297-302
16. Turret J, Deray G, Bagnis CI. Tenofovir Effect on The Kidneys of HIV-Infected Patients: A Double-Edged Sword. *Journal of The American Society of Nephrology*; 2013; 24(10): 1519-1527
17. Fernandez BF, Ferrer AM, Sanz AB, Nino SMD, Izquierdo MC, Poveda J, Prestel SV, Martin NO, Rodriguez AP, Selgas R, Ortega MR, Egido J, Ortiz A. Tenofovir Nephrotoxicity: 2011 Update. *AIDS Research and Treatment*; 2011; 2011: 1-11
18. Chaisiri K, Bowonwatanuwong C, Kasetratar N, Kiertiburanakul S. Incidence and risk factors for tenofovir-associated renal function decline among Thai HIV-infected patients with low-body weight. *Cur HIV Res*; 2010; 8(7): 504-509
19. Calza L, Trapani F, Tedeschi S, Piergentili B, Manfredi R, Colangeli V, Viale P. Tenofovir-induced renal toxicity in 324 HIV-infected, antiretroviral-naive patients. *Scand J Infect Dis*; 2011; 43(8): 656-660

