

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. HIV

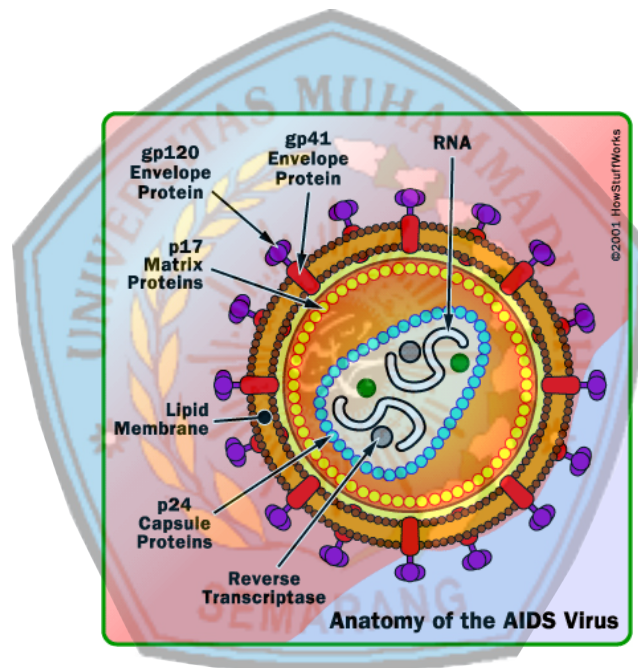
HIV adalah retrovirus yang termasuk golongan virus RNA yang menggunakan RNA sebagai molekul pembawa informasi genetik. Golongan retrovirus terutama HIV memiliki sifat khusus karena memiliki enzim *reverse transcriptase*, yaitu enzim yang mengubah informasi genetiknya yang berada dalam RNA ke dalam bentuk DNA yang kemudian diintegrasikan ke dalam informasi genetik sel limfosit yang diserang. HIV dapat memanfaatkan mekanisme sel limfosit untuk mengkopi dirinya menjadi virus HIV yang baru (Departemen Kesehatan RI, 2003).

HIV menginfeksi beberapa jenis sel darah putih, terutama sel CD4. Sel CD4 dan makrofag memiliki fungsi penting dalam sistem kekebalan tubuh (Pinsky dan Douglas, 2009). Virus yang masuk ke dalam tubuh akan menghancurkan dan merusak sistem kekebalan tubuh, sehingga orang yang terinfeksi akan mengalami defisiensi imun secara bertahap (Anonim, 2013).

2.1.1. Struktur virus HIV

HIV termasuk dalam genus *Lentivirus* dari famili *Retroviridae*. Struktur HIV berbentuk sferis yang terdiri atas *capsid* yang terselimuti dengan *envelope* yang berupa komponen membran dan membran yang berasal dari sel inang. *Capsid* berbentuk peluru yang terbentuk dari protein p24 dari gen *gag*, *capsid* berisi dua duplikat utas RNA yang merupakan genom virus. *Capsid* mengandung enzim *reverse transcriptase* (RT), *RNase-H*, *integrase*, dan *Protease*. Bagian

bawah membran inang yang membungkus *capsid* terdapat matriks yang membentuk struktur virus yang tersusun oleh protein p17 *gag outer core*. Permukaan luar membran terdapat envelope glikoprotein yang terdiri atas dua komponen yaitu gp41 dan gp120. Komponen gp41 merupakan protein transmembran dan bagian eksternalnya terikat protein gp120 secara nonkovelan hidrofobik. Unit gp41-gp120 terdapat pada permukaan virus dalam bentuk trimer dan berperan dalam binding dan fusi virion pada sel target (Widodo & Lusida, 2007).



Gambar 2.1. Anatomi Virus HIV (Departemen kesehatan RI, 2006)

Keterangan gambar:

- a. Lipid yang berasal dari membran sel host.
- b. Mempunyai 72 semacam paku yang dibuat dari glikoprotein (gp) 120 dan gp 41, setiap paku disebut trimer dimana dari 3 copy dari gp 120, gp 41.
- c. Protein yang sebelumnya terdapat pada membran sel yang terinfeksi.

- d. Gp 120 : glikoprotein yang merupakan bagian dari envelope (sampul) yang tertutup oleh molekul gula untuk melindungi dari pengenalan antibodi yang berfungsi mengenali secara spesifik reseptor dari permukaan target sel dan secara tidak langsung berhubungan dengan sampai menyebar.
- e. Gp 41 : transmembran glikoprotein yang berfungsi melakukan trans membran virus, mempercepat fusion (peleburan) dari penderita dan membran virus serta membawa HIV masuk ke dalam tubuh penderita.
- f. RNA dimer dibentuk dari 2 single strand dari RNA.
- g. Matrix protein (p17) : garis dari bagian dalam membran virus dan bisa memfasilitasi perjalanan dari HIV DNA masuk ke inti tubuh penderita.
- h. Capsid protein (p24) : inti dari virus HIV yang berisikan 2 kopi dari RNA genom dan 3 macam enzim (reverse ranscriptase, protease dan integrase).

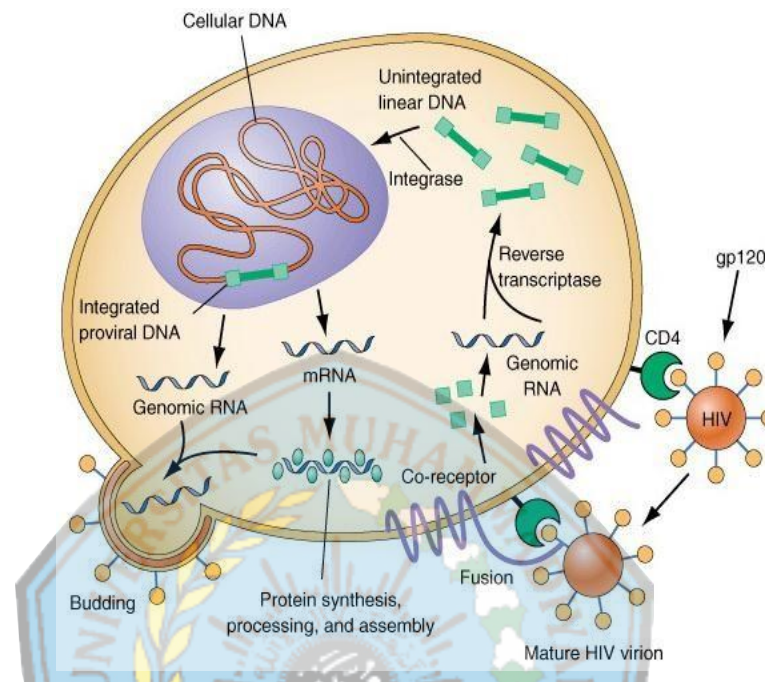
2.1.2. Siklus hidup HIV

HIV masuk ke dalam sel inang didahului dengan proses yang kompleks dari interaksi beberapa protein. Virus membutuhkan kurang lebih dua reseptor pada sel target CD4 sebagai reseptor utama dan koreseptor, reseptor kemokin. Gp120 akan berikatan dengan CD4 pada sel inang ketika virus menginfeksi untuk pertama kalinya. Ikatan tersebut akan mengubah konformasi gp120, sehingga reseptor kemokin dapat berikatan dengan sel inang. Ikatan tersebut berpengaruh

pada gp41. Gp41 akan memperantarai fusi virus dengan membran sel target, sehingga capsid masuk ke dalam sitoplasma sel inang (Widodo & Lusida, 2007).

Genom virus yang berupa RNA segera ditranskripsi balik menjadi DNA di dalam sitoplasma. Enzim RT pertama kali akan membuat DNA utas tunggal komplementer terhadap RNA virus. Enzim RNase-H akan mendegradasi RNA virus dan menggantinya dengan mensintesis DNA utas kedua, sehingga terbentuk double stranded DNA. DNA virus akan bermigrasi dari sitoplasma ke nukleus dan kemudian akan mengalami sirkularisasi nonkovalen yang berhubungan dengan Long Terminal Repeat sequences (LTR). Enzim integrase mengintegrasikan DNA virus secara acak ke dalam DNA sel inang setelah mengalami sirkularisasi nonkovalen. LTR virus berperan sebagai promotor ekspresi gen virus (Widodo & Lusida, 2007).

Transkripsi terjadi karena bantuan faktor transkripsi dari sel inang, antara lain adalah Nuclear Factor kappa B (NF-Kb) dan Nuclear Factor Activated T Cell (NF-AT). Protein prekursor 55kDa akan terpotong menjadi semua protein sub unit gag p17, p24, p7, dan p9. Protein pol berupa prekursor dari protein RT, RNase, protease dan integrase. Protein turunan dari protein pol tersebut segera dikemas dalam inti dari virus baru. Protein prekursor gp160 env ditranslasikan dari transkrip ssRNA. Prekursor gp160 akan mengalami pembelahan oleh enzim seluler dalam apparatus golgi menjadi protein matur gp41 dan gp120 (Widodo & Lusida, 2007).



Gambar 2. Siklus replikasi HIV (Fauci, et al., 2008).

Virion lengkap tersusun pada sitoplasma sel inang dekat tepi membran. Core virus yang tersusun segera mengalami *budding*/tunas pada permukaan membran sel yang terinfeksi, dengan membawa komponen *envelope* berupa membran sel inang beserta protein *envelope* virus (Widodo & Lusida, 2007).

2.1.3. Transmisi Infeksi HIV

Virus HIV masuk ke dalam tubuh manusia melalui tiga jalan utama, yaitu secara vertikal dari ibu yang terinfeksi HIV ke anak (selama mengandung, persalinan, dan menyusui), secara transeksual (homoseksual maupun heteroseksual), dan secara horizontal yaitu kontak darah atau produk darah yang terinfeksi). Di Indonesia kasus HIV yang paling sering menular melalui hubungan

seksual, penyalahgunaan jarum suntik, perinatal, dan melalui transfusi darah (Depkes RI, 2013).

2.1.4. Patogenesis HIV

HIV mempunyai nukleosid yang berbentuk silindris yang dikelilingi oleh glikoptotein spesifik virus. Tiga gen khas retrovirus yaitu *gag*, *pol*, dan *env* yang berperan pada protein struktural, genom RNA mempunyai enam gen tambahan yaitu gen *tat* dan *rev* berperan dalam replikasi dan empat gen lain yaitu *nef*, *vif*, *vpr*, dan *vpu* adalah gen yang tidak berperan dalam replikasi (Levy, 2007).

Menurut Levinson (2008) Gen *gag* memberikan kode untuk protein p24. Gen *pol* memberikan kode untuk beberapa protein, seperti RT yang berperan dalam mensintesa DNA dengan menggunakan genom RNA sebagai cetakannya, enzim integrase yang mengintegrasikan DNA virus kepada DNA seluler, dan protease yang membelah protein prekursor virus. Gen *env* memberikan kode untuk protein gp160 yaitu prekursor yang dibelah membentuk glikoprotein gp120 dan gp41. Gen *tat* berfungsi dalam transaktivasi dimana produk gen virus terlibat dalam aktivasi transkripsional dari gen virus lainnya. Gen *rev* berperan dalam mengawal pengeluaran mRNA dari nucleus ke sitoplasma. Protein *tat* dan *nef* akan menekan sintesa protein MHC kelas I, yang mengurangi kemampuan sel T sitotoksik untuk membunuh sel-sel yang terinfeksi oleh HIV.

Gen *vif* berperan meningkatkan infektifitas HIV dengan menghambat *apolipoprotein B RNA-editing enzyme* (APOBEC3G). Enzim ini menyebabkan hipermutasi dalam RNA retrovirus, dan juga mendeaminasi sitosin yang ada pada

mRNA dan DNA retrovirus, sehingga molekul jadi terinaktivasi dan menyebabkan berkurangnya infeksi (Levinson, 2008).

CD4 adalah target utama dari HIV begitu virus masuk ke dalam tubuh, karena virus mempunyai afinitas terhadap molekul permukaan CD4 yaitu gp120. Gp120 HIV akan berinteraksi dengan protein kedua pada permukaan sel, yaitu reseptor kemokin seperti CXCR4 dan CCR5 (Weber, 2001). Gp41 membantu fusi antara selubung virus dan membrane sel, dan virus masuk ke dalam sel. HIV masuk ke dalam CD4 memerlukan reseptor kemokin. *T-cell-tropic strains* HIV berikatan dengan CXCR4 dan *macropage-tropic strains* berikatan dengan CCR5. Tahap selanjutnya, virus *RNA-dependent DNA polymerase* akan mentranskripsi genom RNA kepada DNA yang akan berintegrasi dengan sel DNA manusia yang dimediasi enzim integrase. mRNA virus ditranskripsi dari DNA proviral oleh RNA polymerase sel tubuh manusia dan ditranslasikan pada beberapa bentuk poliprotein besar (Levinson, 2008).

Poliprotein *gag*, *pol*, dan *env* dibelah oleh enzim protease. Poliprotein *gag* akan membentuk inti protein (p24) dan protein matriks (p17). Poliprotein *pol* akan membentuk *reverse transcriptase*, *integrase*, dan *protease*. Virus muda/belum matang ini mempunyai prekursor poliprotein yang dibentuk di sitoplasma dan di belah dari sel membran oleh enzim protease. Pembelahan ini menjadikan virus menjadi matang/sepurna dan infeksius (Levinson, 2008).

Sel T yang telah terinfeksi HIV akan berada dalam kelenjar getah bening sehingga mencapai ambang replikasi dalam waktu 2-6 minggu dan menjadi viremia. Proses ini disebut infeksi Primer dan puncak viremia akan menurun

secara spontan setelah 2-4 minggu, hal ini disebabkan karena respon imun primer terhadap HIV. Plasma viremia dapat ditekan setelah serokonversi namun virus.

HIV masih terdapat dalam tubuh dan genom HIV bisa ditemukan dalam sel T. Sel CD4 akan kembali ke tingkat dasar karena puncak viremia berkurang tetapi lebih rendah dari yang terlihat pada saat pre-infeksi, tahap ini disebut infeksi HIV kronik Asimtomatik. Masa laten infeksi ini berlaku selama 10 tahun (Weber, 2001).

CD4 menurun pada tahap asimtomatik, membuktikan bahwa virus HIV membunuh sel CD4 melalui cara lisis (Weber, 2001). Kematian sel yang telah terinfeksi oleh HIV juga disebabkan oleh limfosit CD8 sitotoksik. Efektifitas sel T sitotoksik ini terbatas karena protein virus yaitu *tat* dan *nef* akan mengurangi sintesa protein MHC kelas I. Infeksi sel limfosit dan produksi HIV berjalan terus menerus (Levinson, 2008). Sel CD4 yang turun terus menerus bisa menyebabkan immunosupresi yang menyebabkan terjadinya infeksi oportunistik (Weber, 2001).

2.1.5. Patofisiologis HIV

Partikel virus dalam tubuh penderita bergabung dengan DNA sel penderita, sehingga satu kali seseorang terinfeksi HIV, seumur hidup ia akan tetap terinfeksi. Penderita HIV sebagian besar masuk ke tahap AIDS pada 3 tahun pertama, 50% berkembang menjadi AIDS pada 10 tahun, dan sesudah 13 tahun hampir semua orang yang terinfeksi HIV menunjukkan gejala AIDS (Djoerban & Djauzi, 2009).

Infeksi HIV tidak langsung menimbulkan gejala tertentu, sebagian menunjukkan gejala tidak khas pada infeksi akut HIV, 3-6 minggu setelah terinfeksi. Gejala yang timbul adalah demam, nyeri menelan, pembengkakan

kelenjar getah bening, ruam, diare, atau batuk. Infeksi HIV asimtomatik (tanpa gejala) mulai timbul setelah infeksi akut terjadi. Masa tanpa gejala ini umumnya berlangsung selama 8-10 tahun (Djoerban & Djauzi, 2009).

Penderita HIV yang masih merasa sehat, tidak menimbulkan gejala, namun terjadi replikasi HIV yang tinggi, 10 pertikel setiap hari. Replikasi ini disertai mutasi dan seleksi virus sehingga virus menjadi resisten. Replikasi virus yang semakin meningkat menyebabkan kehancuran limfosit CD4 yang tinggi (Djoerban & Djauzi, 2009).

Kekebalan tubuh yang semakin memburuk mengakibatkan penderita mulai menampakkan gejala-gejala akibat infeksi oportunistik seperti berat badan menurun, demam lama, rasa lemah, pembesaran kelenjar getah bening, diare, tuberkulosis, infeksi jamur, herpes, dan lain sebagainya (Djoerban & Djauzi, 2009).

2.2. Antiretroviral (ARV)

Antiretroviral (ARV) adalah obat yang digunakan untuk memperlambat pertumbuhan virus HIV (Depkes, 2007).

1.2.1 Tujuan dan manfaat pengobatan ARV.

Tujuan dan manfaat ARV adalah menurunkan morbiditas dan mortalitas yang berhubungan dengan HIV, memperbaiki kualitas hidup penderita HIV, menekan replikasi virus secara maksimal, memulihkan atau memelihara fungsi kekebalan tubuh, mencegah dan mengobati infeksi oportunistik, pasien tetap produktif, memulihkan sistem kekebalan tubuh, dan mengurangi biaya rawat inap dan terjadinya kematian (Depkes, 2007).

Pengobatan HIV harus seumur hidup dan sebelum memulai terapi ARV perlu di lakukan pemeriksaan psikologi dengan tujuan untuk mengetahui status mental dan menilai kesiapan menerima pengobatan jangka panjang (Anonim, 2006).

Pemeriksaan laboratorium juga harus dilakukan sebelum memulai terapi ARV, misalnya melakukan pemeriksaan serologi untuk HIV, limfosit total atau CD4 (jika tersedia), pemeriksaan darah lengkap terutama hemoglobin (Hb) dan kimia darah (fungsi hati dan fungsi ginjal) untuk mengetahui ada tidaknya penyakit bawaan serta pemeriksaan kehamilan (Anonim, 2006).

2.2.2. Penggolongan ARV

a. Penghambat reverse transcriptase enzyme

1. Analog Nucleosid Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI)

Mekanisme kerjanya NRTI diubah secara intraseluler dalam 3 tahap penambahan 3 gugus fosfat dan selanjutnya berkompetisi dengan natural nukleotida menghambat Reverse Transcription (RT), sehingga perubahan RNA menjadi DNA terhambat, NRTI juga menghentikan perpanjangan DNA. Contohnya : Zidovudin (ZDV/AZT), Stavudin (d4T), Lamivudin (3TC), Zalcitabin (ddC), Didanosine (ddL), Abacavir (ABC) (Depkes, 2006).

2. Analog nukleotida analog adenosine monofosfat : tenofir.

Mekanisme kerjanya pada penghambatan replikasi HIV sama dengan NRTI tetapi hanya memerlukan 2 tahapan proses fosforilasi. Obat ini digunakan untuk infeksi HIV dalam kombinasi dengan ARV yang lain. Sebelum terapi harus dilakukan pemeriksaan fungsi hati dan serum fosfat, sebulan satu kali selama satu tahun, selanjutnya tiap 3 bulan dan monitor

pasien dengan hepatitis B. Obat ini bila diberikan bersamaan dengan didanosine akan menyebabkan toksisitas. Kontra indikasinya pada ibu menyusui dan memiliki efek samping mual, muntah, diare, nyeri perut, gangguan fungsi ginjal (Depkes,2006).

3. Non Nukleosida Reverse Transcription Inhibitors (NNRTI)

Mekanisme kerjanya tidak melalui tahapan fosforilasi intraseluler tetapi berikatan langsung dengan reseptor pada RT dan tidak berkompetensi dengan nukleotida natural. Contohnya : Nevirapin (NVP), Efavirenz (EFP).

b. Penghambat masuknya virus.

Mekanisme kerjanya dengan cara berikatan dengan subunit GP41 selubung glikoprotein virus sehingga fusi virus ke target sel dihambat. Contohnya enfuvirtid (Depkes, 2004). Enfuvirtid di indikasikan untuk infeksi HIV dalam kombinasi dengan ARV yang lain. Peringatan untuk pasien dengan hepatitis B atau C, gangguan hati, gangguan ginjal, kehamilan. Kontraindikasi terhadap ibu menyusui. Efek sampingnya meliputi reaksi pada tempat suntikan, diare, mual, muntah, sakit kepala, reaksi hipersensitifitas, neuropati perifer. Dosis subkutan 90 mg dua kali sehari (Depkes, 2006).

c. Penghambat enzim protease (PI) ritonavir (RTV)

Mekanisme Protease Inhibitors (PI) berikatan secara eversible dengan enzim protease yang mengkatalisa pembentukan protein yang dibutuhkan untuk proses akhir pematangan virus, sehingga virus yang terbentuk tidak masuk dan tidak menginfeksi sel lain. PI adalah ARV yang potensial. Contohnya : Saquinavir (SQV) dan Nelfinavir (NFV) (Depkes, 2006).

2.2.3. Kombinasi ARV Lini Pertama

Prinsip pemilihan ARV lini I :

- 1) Pilih lamivudine (3TC), ditambah
- 2) Pilih salah satu obat dari golongan NRTI, zidovudin (AZT) atau stavudin (d4T).

AZT + 3TC + NVP

Toksistas utama yang dapat terjadi pada pemberian rejimen ARV lini pertama ini adalah : Intoleransi gastrointestinal, anemia, neutropenia, hepatoksisitas dan ruam kulit berat (Anonim, 2006).

Tabel 2.1. Rekomendasi regimen lini pertama terapi dan perubahan terapi ke lini kedua infeksi HIV pada orang dewasa (ISFI, 2008).

Regimen Pertama	Lini	Regimen Lini	
		RTi	PI
Standar	AZT atau d4T + 3TC + NVP atau EV	ddl + ABC atau TDF + ABC atau TDF + 3TC(±AZT)	Pi/r
	TDF + 3TC + NVP atau EFV	Ddl + ABC atau ddl + 3TC(±AZT)	
	ABC + 3TC + NVP atau EFV	Ddl + 3TC (±AZT) atau TDF + 3TC (±AZT)	
Alternatif	AZT atau d4T + 3TC +TDF atau ABC	EFV atau NVP ± ddl	

Keterangan :

- a. 3TC : Lamivudin
- b. ABC : Abacavir
- c. AZT : Zidovudin
- d. d4t : Stavudin
- e. ddl : Didanosin

- f. NVP : Nevirapine
- g. PI : Protease Inhibitor
- h. /r : Ritonavir dosis rendah
- i. TDF : Tenofovir disoproxil fumarat

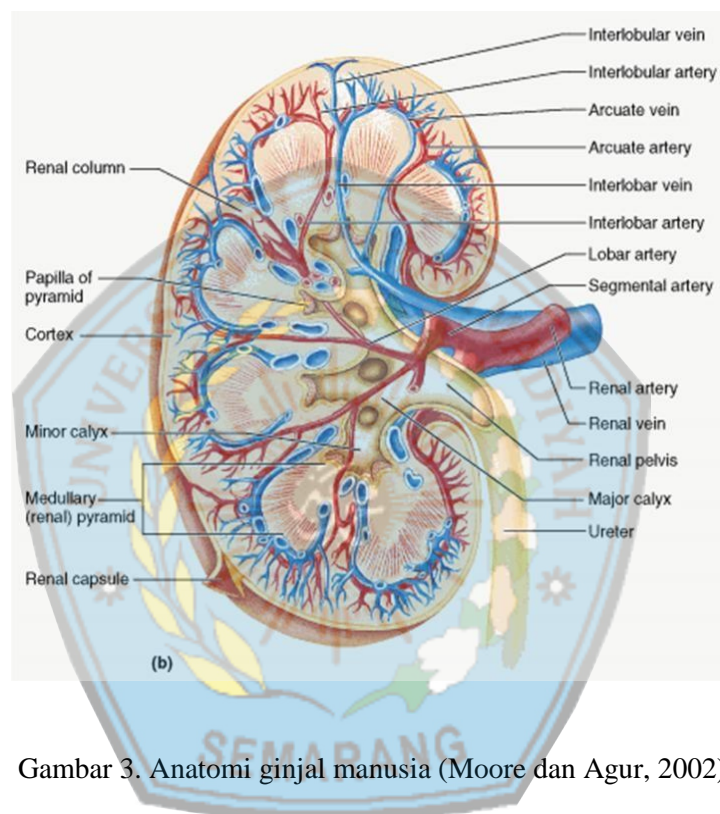
Efek samping ARV merupakan kejadian yang cukup sering terjadi pada pasien HIV dan umumnya terjadi dalam tiga bulan pertama setelah inisiasi ARV, meskipun efek samping jangka panjang juga sering didapati sesudahnya. Kejadian efek samping bervariasi pada tiap individu. Beberapa hari setelah minum obat ARV atau beberapa tahun setelah terapi (Ramadian, O, 2010).

2.3. Ginjal

2.3.1. Anatomi Ginjal

Ginjal adalah organ ekskresi yang berbentuk mirip kacang dan bagian dari sistem urin. Ginjal terletak pada dinding belakang abdomen di luar rongga peritoneum. Ginjal memiliki 3 bagian utama yaitu, *korteks*, *medulla*, dan *pelvis renalis*. Bagian korteks ginjal mengandung nefron, sisi medial ginjal merupakan daerah lekukan yang disebut *hilum* yang merupakan tempat dilaluinya arteri dan vena renalis, cairan limfatik, suplai darah dan ureter yang membawa urin akhir dari ginjal ke vesica urinaria. Sistem sirkulasi di ginjal terdiri dari dua bentuk kapiler yaitu kapiler *glomerulus* dan kapiler *peritubulus*. Ginjal pada bagian belakang dilindungi oleh iga dan otot-otot, sedangkan bagian depan dilindungi oleh bantalan usus. Darah yang masuk ke ginjal lebih dari 90 % didistribusikan ke *korteks*, sedangkan sisanya didistribusikan ke *medulla*. Nefron merupakan unit fungsional ginjal terdiri dari komponen *kapsula Bowman*, *tubulus kontortus*

proksimal, lengkung henle, dan tubulus kontortus distal. Ginjal akan mengalami kegagalan dalam menjalankan fungsinya jika lebih dari 70 % nefronnya tidak seimbang dalam menjalankan fungsi (Price. S. A dkk 2006, Purnomo 2008 dan Satriana 2008).



Gambar 3. Anatomi ginjal manusia (Moore dan Agur, 2002).

2.3.2. Fungsi Ginjal

Ginjal melakukan fungsinya dengan cara menyaring plasma darah, zat-zat yang tidak dibutuhkan lagi diekskresikan melalui urin dan zat yang masih dibutuhkan tubuh dikembalikan ke dalam darah. Zat-zat sisa produk metabolisme tubuh yang tidak diperlukan seperti urea, kreatinin, asam urat, bilirubin, metabolit hormone dan toksin akan di buang (Purnomo B.B 2008 dan Satriana 2008).

Ginjal merupakan organ vital dalam tubuh yang memiliki beberapa fungsi, antara lain :

- a. Pengaturan konsentrasi ion-ion penting.

Mengekskresikan ion natrium, kalium, kalsium, magnesium, sulfat dan fosfat.

- b. Pengeluaran zat sisa organik.

Mengekskresikan asam urat, urea, kreatinin dan produk penguraian hemoglobin dan hormon.

- c. Pengaturan produksi sel darah merah.

Melepas eritropoietin yang mengatur produksi sel darah merah dalam sumsum tulang.

- d. Pengaturan keseimbangan asam basa.

Mengendalikan ekskresi ion hydrogen, bikarbonat dan ammonium serta memproduksi urin asam atau basa tergantung pada kebutuhan tubuh.

- e. Pengaturan produksi sel darah merah.

Mengatur volume cairan yang esensial bagi pengaturan tekanan darah, dan juga memproduksi enzim rennin.

- f. Pengendalian terbatas terhadap konsentrasi glukosa darah dan asam amino darah.

Melalui ekskresi glukosa dan asam amino berlebih, bertanggung jawab atas konsentrasi nutrisi dalam darah.

g. Pengeluaran zat beracun.

Mengeluarkan polutan, zat tambahan makanan, obat-obatan atau zat kimia asing lain dari tubuh (Sloane Ethel, 2003).

2.4 Pemeriksaan Faal Ginjal

Pemeriksaan yang biasanya digunakan untuk memonitor kelainan ginjal adalah pemeriksaan kadar ureum dan kreatinin dalam serum (Pranay, 2010). Ureum dan kreatinin merupakan produk metabolisme yang sangat bergantung pada filtrasi glomerulus untuk ekskresinya, sehingga keduanya akan terakumulasi di dalam darah jika fungsi ginjal terganggu. Peningkatan konsentrasi zat-zat tersebut sebanding dengan jumlah penurunan fungsional nefron, sehingga pengukuran konsentrasi ureum dan kreatinin merupakan alat penting untuk menilai tingkat kegagalan ginjal (Guyton dan Hall, 2005).

2.4.1. Ureum

Ureum merupakan produk nitrogen terbesar yang dibentuk di dalam hati dan dikeluarkan melalui ginjal. Ureum berasal dari diet dan protein endogen yang telah difiltrasi oleh glomerulus dan direabsorpsi sebagian oleh tubulus. Pemeriksaan kadar ureum plasma penting dan diperlukan pada pasien-pasien yang mengalami gangguan fungsi ginjal (Effendi I dkk, 2006).

Kaneko (2003) menyatakan keberadaan ureum dalam darah dapat diinterpretasikan dalam dua kelompok. Pertama, kadar ureum yang rendah dalam darah bisa disebabkan karena individu yang diperiksa mengalami kekurangan protein baik dalam jumlah asupan protein maupun penyerapan protein tersebut atau karena adanya infusensi hati akut dimana terjadi kerusakan sel hati sehingga

pembentukan ureum menurun. Kedua, jika kadar ureum dalam darah meningkat kemungkinan disebabkan antara lain karena individu yang diperiksa mengkonsumsi makanan yang mengandung tinggi protein atau karena faktor ginjal (nephritis sekunder, nephritis akut, nephritis kronis, ikterik maupun uremik).

Uremia merupakan keadaan dimana kadar ureum dalam darah meningkat, disebabkan ekskresi ureum yang terhambat oleh kegagalan ginjal sehingga kadar di dalam darah meningkat. Kadar ureum yang normal berkisar 10 mg – 50 mg/dl darah, kadar tersebut tergantung dari banyaknya protein yang dikonsumsi, bertambahnya usia serta fungsi dari ginjal (Price A.S, Wilson M N, 1995).

Tabel 3. Penyebab kenaikan kadar ureum.

Faktor	Ratio ureum/kreatinin	Penyebab
Prerenal	Meningkat	Hipovolemia, luka bakar, dehidrasi, penurunan aliran darah ke ginjal seperti syok. Gagal jantung kongestif, infark miokard akut. Katabolisme protein berlebih, perdarahan saluran cerna, asupan protein berlebih, kelaparan, sepsis.
Renal	Normal	Penyakit ginjal (glomerulonephritis, pielonefritis, nekrosis tubular akut), obat-obatan nefrotoksik
Pasca renal	Menurun	Obstruksi ureter, obstruksi kandung kemih

Dikutip dari : Pagana. KD, Pagana TJ. Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Test. 2nd ed. St Louis: Mosby; 2002.

Tabel 4. Penyebab penurunan kadar ureum.

Penyebab	Mekanisme
Gagal hati	Pembentukan ureum menurun karena gangguan fungsi hati
Hidrasi berlebih	Pengenceran ureum
Keseimbangan nitrogen negatif (malnutrisi, malabsorpsi)	Produksi ureum menurun
Kehamilan	Pengenceran ureum karena retensi air
Sindrom nefrotik	Ureum menurun sebab kehilangan protein

Dikutip dari : Pagana. KD, Pagana TJ. Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Test. 2nd ed. St Louis: Mosby; 2002.

Tabel 5. Klasifikasi gangguan ginjal pada konsentrasi Ureum.

No	Kondisi Pasien	Kadar Ureum
1.	Normal Pria Wanita	Di bawah 50
2.	Gangguan Ginjal Ringan Pria Wanita	50 – 69
3.	Gangguan Ginjal Sedang Pria Wanita	70 – 90
4.	Gangguan Ginjal Berat Pria Wanita	Lebih dari 90

Sumber : Hanbook of Chronic Disease Management (John, 2004).

2.4.4 Kreatinin

Kreatinin merupakan produk sisa dari perombakan kreatin fosfat yang terjadi di otot yang merupakan zat racun dalam darah, terdapat pada seseorang yang fungsi ginjalnya tidak berjalan dengan normal (Schlattner dkk, 2006). Kreatinin disintesis di hati dan terdapat dalam hampir semua otot rangka yang berikatan dalam bentuk kreatin fosfat (creatin phosphate, CP), suatu senyawa

penyimpan energi. Sintesis ATP (adenosine triphosphat) dari ADP (adenosine diphosphate), keratin fosfat diubah menjadi keratin dan katalisasi enzim keratin kinase (creatin kinase, CK), seiring dengan pemakaian energi, sejumlah kecil diubah secara irreversibel menjadi kreatinin yang selanjutnya difiltrasi oleh glomerulus dan diekskresikan dalam urin (Riswanto dan Sacher, 2004).

Kreatinin di ekskresikan oleh ginjal melalui kombinasi filtrasi dan ekskresi, konsentrasinya relatif konstan dalam serum setiap hari sebanyak 0,8 – 1,3 mg/dl untuk laki-laki dan perempuan 0,6 – 1,2 mg/dl sedangkan kadar yang lebih besar dari nilai normal mengisyaratkan adanya gangguan fungsi ginjal (Corwin E, 2001).

Kreatinin memiliki berat molekul kecil, sehingga secara bebas masuk dalam filtrat glomerulus. Kreatinin yang diekskresikan dalam urin terutama berasal dari metabolisme kreatinin dalam otot sehingga jumlah kreatinin dalam urin mencerminkan massa otot tubuh dan relatif stabil pada individu sehat, apabila massa otot berkurang maka kreatinin dalam serum akan rendah (Levey dkk, 2003).

Komponen ekskresi dari fungsi ginjal juga digunakan untuk menilai laju filtrasi glomerulus. Kreatinin serum akan meningkat apabila terjadi penurunan fungsi ginjal dan kadarnya akan semakin tinggi pada kerusakan atau penyakit ginjal (Mc. Kenzi F, 2003).

Kadar kreatinin dalam darah akan meningkat perlahan-lahan bila kegagalan ginjal telah mencapai 50% dan meningkat cepat bila mencapai 70%. Ekskresi kreatinin berkurang pada usia lebih dari 40 tahun dan pada usia 60-70

tahun ekskresi hanya 50% dari nilai normal dewasa muda tanpa adanya kelainan ginjal (Lisyani, 2003).

Berikut ini merupakan faktor yang mempengaruhi kadar kreatinin.

Tabel 6. Faktor yang mempengaruhi kadar kreatinin

Faktor	Pengaruh terhadap kadar kreatinin	Mekanisme
Usia tua	Merendahkan	Massa otot berkurang
Perempuan	Merendahkan	Massa otot lebih rendah daripada laki-laki
Ras Ameriks-Afrika	Meningkatkan	Massa otot lebih banyak
Diet vegetarian	Merendahkan	Massa otot lebih banyak
Makan kaya daging	Meningkatkan	Peningkatan sementara produksi kreatinin tapi dapat tertutupi oleh peningkatan GFR
Berotot	Meningkatkan	Peningkatan produksi kreatinin
Malnutrisi, massa otot berkurang, amputasi	Merendahkan	Penurunan produksi kreatinin
Obat-obatan nefrotoksik	Meningkatkan	Penerunan produksi kreatinin
Obesitas	Tidak ada perubahan	Massa lemak tidak mempengaruhi kreatinin

Dikutip dari : National Kidney Foundation, K/DOQI. Clinical Praticce Quidlines for Chronic Kidney Disease : Evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002;39 (1)

Tabel 7. Klasifikasi Gangguan Ginjal pada konsentrasi Kreatinin.

No	Kondisi Pasien	Kadar Kreatinin	
1.	Normal		
	Pria	Dibawah 1,3	
2.	Gangguan Ginjal Ringan	Wanita	Dibawah 1,0
		Pria	1,3 – 1,9
3.	Gangguan Ginjal Sedang	Wanita	1,0 – 1,9
		Pria	2,0 – 4,0
4.	Gangguan Ginjal Berat	Lebih dari 4,0	

Sumber : Hanbook of Chronic Disease Management (John, 2004).

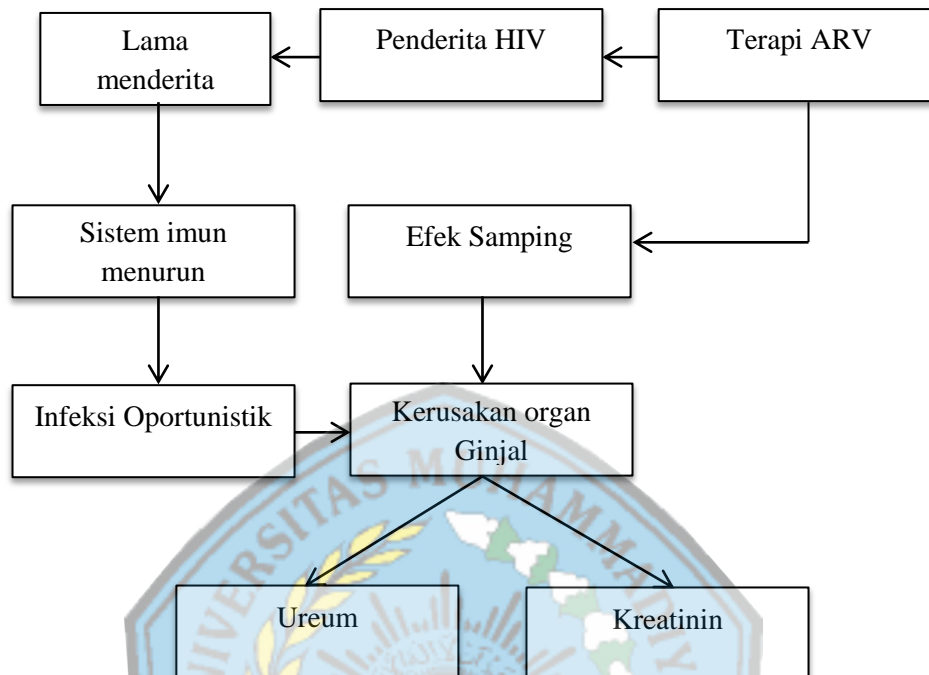
2.5 Gangguan fungsi ginjal berdasarkan lama menderita HIV.

Infeksi HIV tidak langsung menimbulkan gejala tertentu, sebagian menunjukkan gejala tidak khas pada infeksi akut, 3-6 minggu setelah terinfeksi. Infeksi HIV asimtomatik (tanpa gejala) mulai timbul setelah infeksi akut terjadi. Masa tanpa gejala ini umumnya berlangsung selama 8-10 tahun tergantung pada kemampuan sistem kekebalan tubuh dalam memblokir laju replikasi virus HIV (Djoerban & Djauzi, 2009) .

Sistem kekebalan tubuh yang menurun akibat HIV, menyebabkan tubuh mengalami ketidakmampuan dalam melindungi diri bukan hanya dari virus HIV tetapi karena adanya faktor lain seperti infeksi oportunistik, efek samping ARV dan komplikasi yang disebabkan oleh HIV, sehingga dapat menyebabkan penurunan fungsi organ dalam tubuh, salah satunya adalah ginjal. Virus HIV akan menginfeksi dan masuk ke aliran darah yang terbawa sampai ke ginjal dan melekat pada reseptor sel dendritik yang dapat menyebabkan infeksi pada sel-sel epitel tubular dan glomerulus (Hatsukari, I. *et al*, 2007).

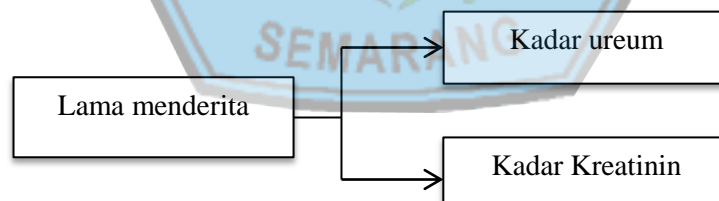
Kerusakan glomerulus berakibat pada penurunan jumlah nefron dan nefron yang tersisa harus bekerja melebihi kapasitasnya, sehingga dapat menimbulkan obliterasi glomerulus, yang menyebabkan terjadinya peningkatan kadar ureum dan kreatinin. Keadaan ini memacu kemampuan ginjal untuk mengeluarkan hasil metabolisme tubuh menjadi terganggu, sehingga sisa-sisa metabolisme tersebut menjadi terakumulasi. Pemeriksaan laboratorium yang dapat digunakan untuk mengetahui adanya kerusakan organ ginjal adalah pemeriksaan ureum dan kreatinin (Anna, 2011).

2.6 Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

2.4. Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep

2.5. Hipotesis

Ada hubungan lama menderita HIV terhadap kadar ureum dan kreatinin.